

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 924**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)
A61L 15/26 (2006.01)
C08G 18/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
C08G 18/48 (2006.01)
C08G 18/76 (2006.01)
C08G 18/73 (2006.01)
C08G 18/38 (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2009** **E 16170678 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3097929**

54 Título: **Barreras contra adherencias posoperatorias**

30 Prioridad:

28.02.2008 EP 08003620

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

08.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HECKROTH, HEIKE;
NEFZGER, HARTMUT y
WAMPRECHT, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 772 924 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

Barreras contra adherencias posoperatorias

La presente invención se refiere a barreras contra adherencias novedosas a base de prepolímeros hidrofílicos de poliisocianato para el empleo en cirugía.

5 Entre las complicaciones más frecuentes después de intervenir en la región del vientre y de la pelvis se cuentan las adherencias. Las adherencias son cintas fibrosas que se generan generalmente durante los primeros siete días después de una operación, en el transcurso del proceso de curación. Por esto crecen conjuntamente tejidos y órganos que normalmente se encuentran separados entre sí, por lo cual pueden presentarse muchas complicaciones como, por ejemplo, dolores crónicos, infertilidad u oclusión intestinal peligrosa para la vida. Para impedir complicaciones de este tipo en los últimos años han sido desarrollados productos que pueden reducir la formación de adherencias. Sin embargo, el éxito hasta ahora ha sido limitado.

10 Los procedimientos para la prevención de adherencias son el lavado de la cavidad peritoneal, la aplicación de agentes con efecto farmacológico, como compuestos con efecto antiinflamatorio o fibrinolítico, así como la aplicación de barreras con efecto mecánico para separar el tejido. Las barreras contra adherencias se componen de un material inerte o absorbible que se aplica a los órganos correspondientes. Se han investigado muchos materiales, como los polisacáridos (documentos US 4886787, US 5356883), ácido hialurónico (documentos US 4141973, US 5246698), alginatos (documento US 5266326), quitina (documento US 5093319), quitosán (documentos US 4532134, US 5679658), xantano (documento US 4994277), dextrano (documento US 5605938), celulosa y sus derivados (Journal of spinal disorders & techniques (2006), 19(4), 270-5), albúmina de suero humano (documento US 5583114), colágeno (documento US 2005175659), glucosamina (documento US 5462976), copolímeros de polioxialquileno (documentos US 4911926, US 5366735, US 5135751, US 5681576), poliésteres (documentos US 5612052, US 6136333), etc. Una gran parte de estos materiales no han sido desarrollados comercialmente debido a su actividad deficiente, a la falta de biodegradabilidad o a causa de interacciones con la curación de heridas.

25 Comercialmente se encuentran disponibles productos en forma de membrana, tales como INTERCEED™ (Johnson & Johnson), SEPRAFILM™ (Genzyme Corp.) y REPEL-CV™ (Life Medical Corp.) los cuales se absorben en el transcurso de 28 días. Sin embargo, puesto que las barreras se colocan sobre el órgano correspondiente, existe el riesgo de corrimiento.

30 Las barreras que tal como los derivados de ácido hialurónico SEPRACOAT™ (GenzymeCorp.) y LUBRICOAT™ (Lifecore Biomedical Inc.) se aplican como líquido, frecuentemente se degradan demasiado rápido por el cuerpo, por lo cual se limita su efecto de barrera. Adicionalmente existe el riesgo de migración de modo que se suprime el efecto protector.

35 Los hidrogeles son polímeros que contienen agua, cuyas cadenas están unidas de modo covalente para formar una red tridimensional. Éstos se hinchan en agua rápidamente con un gran incremento de volumen. Debido a su alto contenido de agua, éstos se investigan como barreras contra adherencias. Además de los hidrogeles a base de polisacáridos naturales (alginatos, ácido hialurónico), principalmente han sido investigados los sistemas hidrofílicos a base de polietilenglicol (documentos US 2005266086, DE-A 69929278, US 7025990, US 6514534, US 2003/0077242), tal como SPRAYGEL™ (Confluent Surgical) que se encuentra disponible en el comercio. No obstante, al usar poliésteres a base de ácido láctico han resultado ser desventajosos por la ocasional excesiva velocidad de degradación y la acidez de los productos de degradación. Además de la formación del hidrogel a base de polietilenglicol, con frecuencia se menciona la polimerización por radicales libres, iniciada por un sistema redox (documentos WO 0009087, US 20030077242, US 20050271727). Como iniciadores redox se emplean, entre otros, ácido ascórbico y peróxidos. Además de posibles irritaciones en el tejido, uno de los problemas que surge es la consistencia acuosa de los dos reactantes, por lo cual no se pega en el órgano correspondiente.

45 Los polímeros tapados con isocianato, como los poliéster- y poliéter-uretanos, se describen en los documentos US 2004/0068078 y WO 2004/021983, entre otros, como barreras postoperatorias contra las adherencias. Como isocianatos se emplean preferiblemente TDI (diisocianato de tolueno) e IPDI (diisocianato de isoforona), y en este caso los prepolímeros tienen un contenido de monómeros de poliisocianato, tal como TDI, de 0,05 a 1 mEq, con el fin de provocar una buena adhesión en los tejidos. En presencia de líquidos biológicos o en caso de determinados tipos de tejido, deben estar presentes preferiblemente cantidades más grandes del mismo. La adhesión se efectúa, entre otras, por reacción del isocianato con el tejido. Sin embargo, los isocianatos monoméricos son conocidos por conducir, además de a una irritación del tejido, a una sensibilización y, con esto, a reacciones alérgicas. La velocidad de reacción del prepolímero sobre el tejido se reduce mucho al usar isocianatos alifáticos tal como HDI, de modo que un sistema de este tipo no es practicable para la aplicación clínica.

55 El documento US 7129300 describe la producción de sistemas de 2 componentes absorbibles que se componen de un poli (óxido de etileno) con dos o más sustituyentes de amina y un diisocianato biodegradable, o bien de un poli (óxido de etileno), tapado con isocianato, con una diamina absorbible.

El documento WO 2006/010278 describe la producción y el uso de prepolímeros de poliuretano y poliuretano-acrilatos a base de isocianatos alifáticos, como HDI. Como agentes extensores de cadena (agentes de curado) se usan dioles, diaminas, trioles, triaminas, de bajo peso molecular, u oligómeros así como compuestos fisiológicamente activos. Como catalizadores sirven compuestos orgánicos de zinc, estaño, magnesio y hierro. La invención puede emplearse, entre otros, como barreras contra adherencias pero también para diversos implantes. El uso de un catalizador conduce, no obstante, en términos generales a una gran aceleración de la velocidad de curado del polímero, lo cual se asocia con un desarrollo incrementado de calor. Por esta razón, la aplicación en órganos internos es limitada.

El documento EP-A 1719530 describe el uso de macrómeros de poliéster tapados con isocianato, a base de ácidos dicarboxílicos alifáticos y componentes de dihidroxilo, como poli (óxidos de alquileno) o polietilenglicoles. Como posibles isocianatos se describen isocianatos aromáticos, alifáticos y alicíclicos. Los prepolímeros a partir de isocianatos con base en compuestos aromáticos, como TDI (tal como se relaciona en los ejemplos) tienen un tiempo de reticulación indicado de 1-10 minutos. Sin embargo, el empleo de isocianatos a base de compuestos aromáticos para la aplicación en el cuerpo, en la cual el producto se degrada completamente tal como en el caso de las barreras contra adherencias, debe considerarse crítico debido a los productos de disociación que se generan. Por experiencia, los sistemas a base de isocianatos alifáticos muestran, no obstante, solo una reactividad insuficiente y con esta un tiempo de curado demasiado lento que no es practicable para la aplicación in vivo. Adicionalmente, las viscosidades de los compuestos relacionados en el documento EP-A 1719530 son demasiado altas, en promedio de 60.000 mPas, para poder ser aplicables, de modo que tiene que usarse un solvente.

En el documento WO 2007/067624 se describe un sistema de 2 componentes bioabsorbible que se compone de un prepolímero de isocianato a base de glicólido, lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetilo y poli (óxido de alquileno) (por ejemplo, polietilenglicol). Como segundo componente se emplea una poliamina. Al aplicar ambos componentes sobre el tejido se forma un gel que puede emplearse como pegamento o barrera contra adherencias. Sin embargo, los prepolímeros son muy viscosos en extremo, de modo que sin adición de solvente será muy difícilmente posible una aplicación. Como posibles solventes se indican, entre otros, agua, alcoholes y cetonas. Sin embargo, solventes que contienen grupos hidroxilo tienen el problema de una rápida reacción con el prepolímero, de modo que existe el riesgo de gelificación. Además, el tiempo de tratamiento puede volverse extremadamente rápido y de esta manera hacer problemático el tratamiento. El empleo de los solventes in vivo tiene que considerarse crítico en generalmente la mayoría de los casos debido a una posible citotoxicidad y también a una interacción con el tejido.

Una idoneidad fundamental de los ésteres de ácido aspártico para reticular prepolímeros se conoce en el estado de la técnica en el contexto de recubrimientos superficiales y ha sido descrita en los documentos DE-A 10246708 o EP-A 1081171.

La solicitud de patente europea publicada previamente n.º 07021764.1 describe ya vendajes líquidos a base de una combinación de prepolímeros hidrofílicos de poliisocianato y aspartatos como agentes de curado. Los prepolímeros se basan en poliéter-poliholes y por lo tanto no son biodegradables durante 6 hasta 12 meses. Además, los sistemas descritos son pegamentos fuertes y por lo tanto no son adecuados como barreras contra adherencias.

El objetivo fundamental de la presente invención ha consistido en producir una barrera contra adherencias que:

- forme una película flexible sobre los órganos/tejidos que van a protegerse
- se adhiera sobre los órganos/tejidos que van a protegerse
- sea biodegradable en un intervalo de tiempo de hasta 6 meses
- sea biocompatible
- forme productos de degradación sin citotoxicidad ni toxicidad tisular
- muestre un comportamiento de solidificación rápido adaptado a la aplicación
- no muestre una exotermia esencial que dañe tejidos durante el curado
- sea aplicable fácilmente mediante una viscosidad ajustada y no pueda penetrar en las capas profundas de los tejidos.

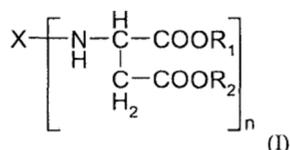
En el contexto de la presente invención, por tejidos se entienden uniones celulares que se componen de células de la misma forma y función, como tejidos epiteliales, tejido de miocardio, tejido conjuntivo o estroma, músculos, nervios y cartílagos. Estos también incluyen todos los órganos construidos a partir de uniones de células, tales como el hígado, los riñones, los pulmones, corazón, el útero, etc.

Ahora se ha encontrado que este objetivo pudo lograrse mediante una combinación de prepolímeros de poliéster con isocianato funcional, a base de isocianatos alifáticos que tienen contenidos residuales de monómero de menos de 1

% en peso en combinación con ésteres de ácido aspártico amino-funcionales. Para la reticulación sobre el tejido puede prescindirse en este caso de catalizadores de reticulación.

Por lo tanto, es objeto de la presente invención sistemas de poliurea, que comprenden

A) ésteres de ácido aspártico aminofuncionales de la fórmula general (I)



5 en la cual
 X es un residuo orgánico n-valente que se obtiene retirando los grupos amino, primarios de una amina n-funcional,
 R₁, R₂ son residuos orgánicos iguales o diferentes que no presentan un hidrógeno activo según Zerewitinoff y
 n es un número entero de al menos 2,

10 y
 B) prepolímeros con isocianato funcional que tienen contenidos de monómero residual de menos de 1 % en peso, preferiblemente de menos de 0,1 % en peso y de manera particularmente preferida de menos de 0,03 % en peso, que pueden obtenerse mediante reacción de

15 B1) isocianatos alifáticos con
 B2) un componente poliol que tiene pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades medias de OH desde 2 hasta 6, el cual contiene poliéster-poliéter-poliololes así como dado el caso poliéster-poliololes y/o poliéter-poliololes,

20 y
 C) dado el caso cargas orgánicas que presentan una viscosidad medida de acuerdo con DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 6000 mPas y
 D) dado el caso productos de reacción de prepolímeros con isocianato funcional de acuerdo con la definición del componente B) con ésteres de ácido aspártico según el componente A) y/o cargas orgánicas según C).

25 Para la definición de hidrógeno activo según Zerewitinoff se hace referencia a Römpp Chemie Lexikon, editorial Georg Thieme Verlag de Stuttgart. Entre los grupos con hidrógeno activo según Zerewitinoff se entienden preferiblemente OH, NH o SH.

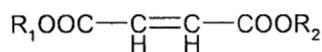
En la fórmula (I) preferiblemente:

30 R₁, R₂ son residuos orgánicos iguales o diferentes, dado el caso ramificados o cíclicos, los cuales no presentan hidrógeno activo según Zerewitinoff, que tienen 1 a 20, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, particularmente preferible grupos metilo o etilo,

n es un número entero de 2 a 4, y
 X es un residuo orgánico n-valente dado el caso ramificado o un residuo orgánico cíclico con 2 a 20, preferiblemente 5 a 10 átomos de carbono, el cual se obtiene retirando los grupos amino primarios de una amina primaria n-funcional.

35 Obviamente también pueden usarse mezclas de varios ésteres de ácido aspártico de modo que n en la fórmula (I) también puede representar un valor medio que no es un número entero.

La producción de los ésteres A) de ácido poliaspártico con funcionalidad amino se efectúa de manera conocida mediante reacción de las correspondientes aminas primarias, al menos difuncionales, X(NH₂)_n con ésteres de ácido maleico o de ácido fumárico de la fórmula general



Ésteres preferidos de ácido maleico o de ácido fumárico son éster dimetilico de ácido maleico, éster dietílico de ácido maleico, éster dibutilico de ácido maleico y los correspondientes ésteres de ácido fumárico.

5 Aminas primarias, al menos difuncionales, preferidas $\text{X}(\text{NH}_2)_n$ son etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,3-diaminopentano, 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 2,5-diamino-2,5-dimetilhexano, 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano, 1,11-diaminoundecano, 1,12-diaminododecano, 1-amino-3,3,5-trimetil-5-aminometil-ciclohexano, 2,4- y/o 2,6-hexahidrotoluidiamina, 2,4'- y/o 4,4'-diamino-diciclohexilmetano, 3,3'-dimetil-4,4'-diamino-diciclohexilmetano, 2,4,4'-triamino-5-metil-diciclohexilmetano y poliéteramina con grupos amino primarios, enlazados alifáticamente, que tienen un peso molecular medio en número M_n de 148 a 6000 g/mol.

10 Aminas primarias, al menos difuncionales, particularmente preferidas son 1,3-diaminopentano, 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 1,13-diamino-4,7,10-trioxatridecano. Muy particularmente se prefiere 2-metil-1,5-diaminopentano.

15 En una forma de realización preferida de la invención, $\text{R}_1 = \text{R}_2 =$ etilo, y X se basa en 2-metil-1,5-diaminopentano como amina n-funcional.

20 La preparación de los ésteres A) de ácido aspártico amino-funcionales a partir de los materiales iniciales mencionados se efectúa de acuerdo con el documento DE-A 69 311 633, preferiblemente dentro del intervalo de temperaturas de 0 a 100 °C, y los materiales iniciales se emplean en tales proporciones de cantidad de modo que por cada grupo amino primario corresponde al menos uno, de preferencia exactamente uno, enlace doble olefínico, y después de la reacción pueden separarse mediante destilación los materiales iniciales empleados dado el caso en exceso. La reacción puede efectuarse sin solvente o en presencia de solventes adecuados como metanol, etanol, propanol o dioxano o mezclas de solventes de este tipo.

25 Los sistemas de acuerdo con la invención se obtienen mezclando los prepolímeros B) con los ésteres A) de ácido aspártico amino-funcionales así como dado el caso con los componentes C) y/o D). La proporción de grupos amino libres o bloqueados a los grupos NCO libres es preferiblemente de 1:1,5, de modo particularmente preferible de 1:1.

Los sistemas de acuerdo con la invención tienen, inmediatamente después de mezclar los componentes individuales entre sí, una viscosidad de cizalla, medida de acuerdo con DIN 53019 a 23 °C, preferiblemente de 500 a 20000 mPas, particularmente preferible de 500 a 8000 mPas.

30 La demanda de tiempo para la reticulación y el curado completos de las barreras contra adherencias normalmente es, a 23 °C, de 30 segundos a 10 minutos, preferiblemente de 30 segundos a 8 minutos, particularmente preferible de 1 minuto a 5 minutos.

Los prepolímeros con funcionalidad de isocianato, empleados en B) pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos B1) con polioles B2) dado el caso adicionando catalizadores y adyuvantes y aditivos.

35 Los isocianatos o mezclas de isocianatos empleados en B1) tienen preferiblemente una funcionalidad media de NCO de 2 a 2,6, de modo particularmente preferido de 2 a 2,4.

40 En B1) en calidad de isocianatos pueden emplearse a manera de ejemplo di- o triisocianatos monoméricos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como diisocianato de 1,4-butileno (BDI), diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI), diisocianato de isoforona (IPDI), diisocianato de 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexametileno, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de cualquier contenido de isómeros, diisocianato de 1,4-ciclohexileno, diisocianato de 4-isocianatometil-1,8-octano (triisocianato de nonano), así como alquil-2,6-diisocianato-hexanoato (diisocianato de lisina) con grupos alquilo de C_1 - C_8 .

Además de los isocianatos monoméricos mencionados previamente, también pueden emplearse sus subproductos de peso molecular más alto con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biureta, iminoxadiazindiona u oxadiazintriona así como sus mezclas.

45 En B1) se emplean preferiblemente isocianatos del tipo mencionado previamente exclusivamente con grupos isocianato enlazados de manera alifática o cicloalifática o sus mezclas.

De manera muy particularmente preferida en B1) se emplea diisocianato de hexametileno.

Los polioles empleados en el componente poliol B2) tienen una funcionalidad OH media de 2,3 a 4.

En B2) se emplean preferiblemente poliéter-éster-polioles y preferiblemente sus mezclas con poliéter-polioles.

Tales poliéter-éster-poliol que pueden usarse preferiblemente tienen además un índice de hidroxilo de 30 a 140 mg de KOH/g, preferiblemente 35 a 130 mg de KOH/g, así como un índice ácido de 0,05 a 10 mg de KOH/g, preferiblemente de 0,1 a 3 mg de KOH/g y de modo particularmente preferido de 0,15 a 2,5 mg KOH/g.

5 Los poliéter-ésteres esenciales para la invención son además líquidos a temperatura ambiente y presentan una viscosidad de cizalla medida según DIN 53019 a 23 °C de 200 a 8000 mPas, preferiblemente de 400 a 4000 mPas.

10 Tales poliéter-éster-poliol se preparan de acuerdo con el estado de la técnica preferiblemente por policondensación de ácidos policarboxílicos, anhídridos de ácidos policarboxílicos, así como ésteres de ácidos policarboxílicos con alcoholes ligeramente volátiles, preferiblemente monoalcoholes de C₁ a C₆, como metanol, etanol, propanol o butanol, con poliol de bajo peso molecular y/o alto peso molecular en exceso molar; como poliol se emplean poliol que contienen grupos de éter, dado el caso en mezclas con otros poliol que no tienen grupos de éter.

Obviamente, para la síntesis de poliéter-ésteres también pueden usarse mezclas de los poliol de alto peso molecular y de bajo peso molecular.

15 Tales poliol de bajo peso molecular, en exceso molar, son poliol con masas molares de 62 a 299 Dalton, con 2 a 12 átomos de C y funcionalidades de hidroxilo de al menos 2, los cuales además pueden ser ramificados o no ramificados y sus grupos hidroxilo son primarios o secundarios. Estos poliol con bajo peso molecular también pueden presentar grupos de éter. Representantes típicos son etilenglicol, propandiol-1,2, propandiol-1,3, butandiol-1,4, butandiol-2,3, 2-metil-propandiol-1,3, pentandiol-1,5, hexandiol-1,6, 3-metil-pentandiol-1,5, 1,8-octandiol, 1,10-decandiol, 1,12-dodecandiol, ciclohexandiol, dietilenglicol, trietilenglicol y homólogos superiores, dipropilenglicol, tripropilenglicol y homólogos superiores, glicerina, 1,1,1-trimetilpropano, así como oligo-tetrahidrofuranos con grupos extremos de hidroxilo. Obviamente dentro de este grupo también pueden usarse mezclas.

20 Poliol de alto peso molecular, en exceso molar, son poliol con masas molares de 300 a 3000 Dalton, los cuales se obtienen mediante polimerización, con apertura de anillo, de óxidos, preferiblemente de óxido de etileno y/u óxido de propileno, así como mediante polimerización de tetrahidrofurano, con apertura de anillo, catalizada con ácido. Para la polimerización con apertura del anillo de óxidos pueden usarse hidróxidos de metal alcalino o catalizadores de cianuro de metal doble.

25 Como iniciadores para las polimerizaciones de epóxido con apertura de anillo pueden usarse todas las moléculas al menos difuncionales del grupo de las aminas y de los ya mencionados poliol con bajo peso molecular. Representantes típicos son 1,1,1-trimetilpropano, glicerina, o-TDA, etilendiamina, propilenglicol-1,2, etc. así como agua, incluidas sus mezclas. Obviamente dentro del grupo de los poliol con alto peso molecular en exceso también pueden usarse mezclas.

30 La construcción de los poliol con alto peso molecular en tanto sean poli (óxidos de alquileo), terminados en grupos hidroxilo, de óxido de etileno y/u óxido de propileno puede efectuarse de manera aleatoria o a manera de bloques, y también pueden estar contenidos bloques mixtos.

35 Los ácidos policarboxílicos son ácidos carboxílicos tanto alifáticos como también aromáticos que pueden ser tanto cíclicos, lineales, ramificados como no ramificados y los cuales presentan entre 4 y 24 átomos de C.

40 Ejemplos son ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido 1,10-decandicarboxílico, ácido 1,12-dodecandicarboxílico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Se prefieren ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebáico, ácido láctico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Particularmente se prefieren ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico.

45 Además, el grupo de los ácidos policarboxílicos también comprende ácidos hidroxicarboxílicos y sus anhídridos internos como, por ejemplo, caprolactona, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido ricinoleico, etcétera. Además están comprendidos también ácidos monocarboxílicos, principalmente aquellos que disponen de más de 10 átomos de C, como ácido graso de aceite de soja, ácidos grasos de aceite de palma y ácido grasos de aceite de cacahuete; su participación en la mezcla de reacción de construcción del poliéter-éster-poliol en total no sobrepasa el 10 % en peso y adicionalmente la funcionalidad menor asociada con esto es compensada por el uso conjunto de poliol al menos trifuncionales, ya sean parte de los poliol de bajo peso molecular o de los poliol con alto peso molecular.

50 La preparación del poliéter-éster-poliol se efectúa de manera correspondiente al estado de la técnica a temperatura elevada en el intervalo de 120 a 250 °C, primero a presión atmosférica, más tarde aplicando vacío de 1 a 100 mbar, preferentemente, pero no obligatoriamente usando un catalizador de esterificación o transesterificación; la reacción se completa tanto que el índice ácido baja a valores de 0,05 a 10 mg de KOH/g, preferiblemente de 0,1 a 3 mg de KOH/g y particularmente preferible de 0,15 a 2,5 mg de KOH/g.

Además, en el marco de la fase de presión atmosférica, antes de aplicar vacío, puede usarse un gas inerte. Obviamente, de manera alternativa o para fases individuales de la esterificación, también pueden emplearse agentes

ES 2 772 924 T3

de arrastre, líquidos o gaseosos. A manera de ejemplo, el agua de reacción puede retirarse usando nitrógeno como gas portador, pero también usando un agente de arrastre azeotrópico como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, etcétera.

5 Los poliéter-poliolios, empleados en B dado el caso como componente de mezclado, tienen un peso molecular de 100 a 2000 g/mol, preferiblemente de 100 a 1000 g/mol, de modo particularmente preferido de 100 a 400 g/mol y se componen parcial o totalmente de poliols de poli (óxido de etileno).

Si en B2 se emplean poliéter-poliolios además de los poliésteres o poliéter-ésteres, su contenido es a lo sumo de 70 % en peso, preferiblemente a lo sumo del 50 % en peso, respecto de todo el componente B2.

10 La fracción de masa de todo el componente B2 atribuible al óxido de etileno es preferiblemente de 40 a 95 % en peso, de modo particularmente preferido de 60 a 90 % en peso.

El componente B2 presenta preferiblemente además una concentración de grupos éster (en mol por kg) de 0,5 a 5,5, de modo particularmente preferido de 1 a 3,5.

Los prepolímeros preparados a partir de B1 y B2 tienen un contenido de NCO medio, medido según DIN EN ISO 11909, de 2 a 10 % en peso, preferiblemente de 2,5 a 8 % en peso.

15 Las cargas orgánicas, líquidos, empleados en C) preferiblemente no son citotóxicos de acuerdo con una medición de citotoxicidad de conformidad con ISO 10993.

20 A manera de ejemplo, como cargas orgánicas pueden emplearse polietilenglicoles líquidos a 23 °C, como PEG 200 a PEG 600, sus éteres mono- o dialquílicos como PEG 500 éter dimetilico, poliéter- y poliéster-poliolios líquidos, poliésteres líquidos como, por ejemplo, Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, Alemania) así como glicerina sus derivados líquidos como, por ejemplo, Triacetin (Lanxess AG, Leverkusen, Alemania).

Las cargas orgánicas del componente C) son preferiblemente compuestos hidroxí- o aminofuncionales, preferiblemente puros hidroxí-funcionales. Particularmente se prefieren poliols. Poliols preferidos son poliéter- y/o poliéster-poliolios, particularmente se prefieren poliéter-poliolios.

25 Las cargas orgánicas preferidos poseen preferiblemente funcionalidades medias de OH de 1,5 a 3, de modo particularmente preferido de 1,8 a 2,2, de modo muy particularmente preferido de 2,0.

Las cargas orgánicas preferidos del componente tienen preferiblemente unidades de óxido de etileno que se repiten.

La viscosidad de las cargas orgánicas es preferiblemente de 50 a 4000 mPas, de modo particularmente preferible de 50 a 2000 mPas a 23 °C medida de acuerdo con DIN 53019.

30 En una forma de realización preferida de la invención, se emplean polietilenglicoles como cargas orgánicas. Éstas tienen preferiblemente un peso molecular medio en número de 100 a 1000 g/mol, de modo particularmente preferido de 200 a 400 g/mol.

La proporción en peso del componente carga C) al componente aspartato A) es de 0 : 1 a 20 : 1, preferiblemente de 0 : 1 a 12 : 1.

35 La proporción en peso de la carga respecto de la cantidad total de la mezcla de A y B se encuentra en el intervalo de 0 a 100 %, preferiblemente de 0 a 60 %.

40 Con el fin de reducir aún más el peso equivalente medio de los compuestos empleados en total para la reticulación de polímero respecto de los grupos reactivos NCO, adicionalmente a los compuestos empleados en A), es posible producir también en una reacción previa separada los productos de reacción amino- o hidroxifuncionales de los prepolímeros isocianato-funcionales con ésteres de ácido aspártico y/o materiales de carga orgánicos, en tanto éstos sean amino- o hidroxí funcionales, y luego emplearlos como componente de agente de curado de alto peso molecular.

Durante el pre-alargamiento preferiblemente se emplean proporciones de grupos reactivos con isocianato a grupos de isocianato de 50 a 1 hasta 1,5 a 1, de modo particularmente preferido de 15 a 1 hasta 4 a 1.

45 El prepolímero isocianato-funcional que va a emplearse para esto puede corresponder en tal caso a aquel del componente B) o sino estar construido de manera diferente de los componentes listados como componentes posibles de los prepolímeros isocianato-funcionales en la presente solicitud.

Es una ventaja de esta modificación por pre-alargamiento que el peso equivalente y el volumen equivalente del componente agente de curado es capaz de modificarse dentro de límites claros. Como resultado, pueden usarse sistemas dosificadores de 2 cámaras disponibles comercialmente para aplicación a fin de obtener un sistema adhesivo

que, dadas las proporciones existentes para los volúmenes de la cámara, puede ajustarse a la proporción deseada de grupos reactivos con NCO a grupos de NCO.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los sistemas de urea de acuerdo con la invención así como su uso en un procedimiento para cerrar, unir o cubrir tejidos celulares.

5 Por cubrir tejidos celulares se entiende preferiblemente la preparación de barreras contra adherencias posoperatorias.

En el caso de productos de recubrimiento para la preparación de barreras contra adherencias posoperatorias puede ser práctico tinturar uno o varios de los componentes A) hasta D) empleados con el fin de hacer las barreras más fácilmente visibles.

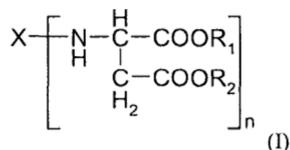
10 En la aplicación in vivo de un recubrimiento para generar una barrera contra adherencias posoperatorias, los componentes necesarios se aplican sobre el órgano que va a protegerse con ayuda de un sistema dosificador de dos cámaras que tienen un aplicador adecuado y forman allí en el transcurso de 10 minutos una película polimérica protectora. Éstas se adhieren a la superficie del órgano sin penetrar en el tejido. La película puede eliminarse mecánicamente sin dañar el tejido.

15 Aparte de eso, objetos de la invención son los sistemas de urea para la preparación de un agente para cerrar, unir o cubrir tejidos celulares.

Del mismo modo, pueden obtenerse películas y piezas compuestas usando los sistemas de urea de acuerdo con la invención.

Según una primera forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea, que comprenden

A) ésteres de ácido aspártico aminofuncionales de la fórmula general (I)



20

en la cual

X es un residuo orgánico n-valente que se obtiene retirando los grupos amino, primarios de una amina n-funcional,

R₁, R₂ son residuos orgánicos iguales o diferentes que no presentan un hidrógeno activo según Zerewitinoff

y

25 n es un número entero de al menos 2,

y

B) prepolímeros con isocianato funcional que tienen contenidos de monómero residual de menos de 1 % en peso, que pueden obtenerse mediante reacción de

B1) isocianatos alifáticos con

30 B2) un componente poliol que tiene pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades medias de OH desde 2 hasta 6, el cual contiene poliéster-poliéter-polioles así como dado el caso poliéster-polioles y/o poliéter-polioles,

y

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

D) dado el caso productos de reacción de prepolímeros con isocianato funcional de acuerdo con la definición del componente B) con ésteres de ácido aspártico según el componente A) y/o cargas orgánicas según C).

Según una segunda forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea de acuerdo con la primera forma de realización, caracterizados porque los poliéter-éster-polioles empleados en B2) presentan un índice de

hidroxilo de 30 a 140 mg de KOH/g, un índice ácido de 0,05 a 10 mg de KOH/g y una viscosidad de cizalla medida según DIN 53019 a 23 °C de 200 a 8000 mPas.

5 Según una tercera forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea de acuerdo con la primera o segunda forma de realización, caracterizados porque en B2 se emplean poliéter-poliolios con un peso molecular medio en número de 100 a 2000 g/mol, estando los grupos éter derivados total o parcialmente de óxido de etileno.

Según una cuarta forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea de acuerdo con la tercera forma de realización, caracterizados porque la fracción de poliéter-poliolios es a lo sumo del 50 % en peso respecto de todo el componente B2.

10 Según una quinta forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 4, caracterizados porque el componente B2 presenta una concentración de grupos éster (en moles por kg) de 0,5 a 5,5.

Según una sexta forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 5, caracterizados porque las cargas orgánicas del componente C) son compuestos con funcionalidad hidroxilo, preferiblemente polietilenglicoles.

15 Según una séptima forma de realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar sistemas de urea de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 mezclando los componentes A), B), dado el caso C) y dado el caso D), siendo la proporción de grupos amino, libres o bloqueados, a los grupos NCO libres de 1:1, la proporción en peso del componente de carga C) al componente aspartato A) de 0 : 1 a 20 : 1.

20 Según una octava forma de realización, la invención se refiere a sistemas de poliurea que pueden obtenerse según un procedimiento de acuerdo con séptima forma de realización.

Según una novena forma de realización, la invención se refiere a un sistema de poliurea para el uso en un procedimiento para cerrar, unir o cubrir tejidos celulares.

Según una décima forma de realización, la invención se refiere al uso de sistemas de poliurea para la preparación de un agente para cerrar, unir o cubrir tejidos celulares.

25 Según una undécima forma de realización, la invención se refiere a películas y piezas compuestas que pueden obtenerse usando sistemas de poliurea de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 6 u 8.

Según una duodécima forma de realización, la invención se refiere a una barrera contra adherencias posoperatorias que puede obtenerse usando sistemas de poliurea de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 6 u 8.

30 Según una decimotercera forma de realización, la invención se refiere a un sistema dosificador de 2 cámaras que comprende un sistema de poliurea de acuerdo con una de las formas de realización 1 a 6 u 8, comprendiendo una cámara el prepolímero del componente A) y la otra el componente de agente de curado B) y dado el caso C) y D).

Ejemplos:

A menos que se enuncie algo diferente, todos los porcentajes se refieren a porcentajes en peso.

Ejemplo A: (síntesis de aspartato)

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 2 moles de maleato de dietilo se adicionó gota a gota, lentamente, 1 mol de 2-metil-1,5-diaminopentano, de tal modo que la temperatura de reacción no excedió 60 °C. A continuación se calentó a 60° hasta que ya no era detectable el maleato de dietilo en la mezcla de reacción.

Ejemplo B: (síntesis de poliéster)

Materias primas

40 El poliéter 1 es un poliéter glicol iniciado sobre propilenglicol-1,2, catalizado con KOH, de la compañía BMS AG, con un índice de hidroxilo de 56 mg de KOH/g y con aproximadamente 50 % en peso de unidades de óxido de etileno y de óxido de propileno, respectivamente, y los extremos de las cadenas tienen puntas de óxido de etileno.

El poliéter 2 es un poli (óxido de etileno) terminado con grupos hidroxilo, iniciado en propilenglicol-1,2, catalizado con KOH de la compañía BMS AG, con un índice de hidroxilo de 190 mg de KOH/g.

45 El poliéter 3 es un poli (óxido de etileno) iniciado en 1,1,1-trimetilolpropano, catalizado con KOH, terminado con grupos hidroxilo, de la compañía BMS AG, con un índice de hidroxilo de 550 mg KOH/g.

ES 2 772 924 T3

Los datos relacionados en la tabla 1 sobre la concentración de los grupos éster corresponden al número de moles de los grupos carboxilo que han sido empleados por 1 kg de producto.

5 El dato "fracción de grupos de óxido de etileno" se calcula a partir de la fracción de grupos de óxido de etileno de los productos de partida poliéter 1 (50 % en peso), poliéter 2 (100 %), poliéter 3 (100 %) y dietilenglicol (100 %) o su fracción en los productos de partida de la formulación de los poliésteres.

10 En un matraz de 6 l con termómetro, columna, divisor de reflujo con termómetro de cabeza, condensador descendente y receptor de 1 l se calentaron a 200 °C, lentamente mientras se agitaban a presión atmosférica y bajo nitrógeno, 98 g (1,07 mol) de glicerina, 935 g (0,47 mol) de poliéter 1, 1615 g (2,73 mol) de poliéter 2 y 467 g (3,2 mol) de ácido adípico y el agua de reacción se retiró por destilación. Después de 5 horas se añadieron 68 mg de dicloruro de estaño-hidrato y lentamente se aplicó vacío para producir en últimas 15 milibares. Después de otras 20 horas se finalizó la reacción. El análisis produjo los valores relacionados en la tabla 1.

Tabla 1: Síntesis y caracterización de los poliésterpolioles de la invención, cantidad de lote por 3 kg de producto

Ejemplo	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9	B-10
Ácido adipico	467	426	218	289	562		733	493	201	292
Ácido succínico						473				
Glicerina	98		118	98					99	82
TMP								256		
Poliéter 1	935	931	152	2150			954	937	2748	2148
Poliéter 2	1615	906	119	534	1735	1829	326	1179		546
Poliéter 3		842			842	842	842	256		
Diethilenglicol							326			
Dicloruro de estaño dihidrato	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68
Funcionalidad	3	3,5	2,5	3	3,5	3,5	3,5	3,5	3	3
Índice de OH, exp.	52,1	121,4	98,3	43,5	122	121	120	115	44,4	38,4
Índice de ácido	0,9	0,3	0,3	1,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,6	0,7
Viscosidad	620	180	100	440	2110	2490	3230	1850	2340	4450
Fracción de unidades de óxido de etileno	67	71	64	52	82	85	69	61	45	53
Concentración de grupos éster	2,13	1,95	1,00	1,32	2,56	2,67	3,35	2,25	0,92	1,33

Ejemplo C: Síntesis de prepolímero**Ejemplo C-2a ,**

5 Como carga inicial se colocaron 236,95 g de HDI y 0,4 g de cloruro de benzoilo en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml. En el transcurso de 2h a 80 °C se añadieron 162,6 g del poliéster 2 del ejemplo B-2 deshidratado a 100 °C y se agitó durante 1h más. A continuación mediante destilación por capa delgada a 140 °C y 0,1 Torr (0,000133322 bar) se destiló el exceso de HDI (diisocianato de hexametileno). Se obtuvieron 280 g del prepolímero con un contenido de NCO de 5,67 %. El contenido de monómeros residuales fue < 0,03 % de HDI libre.

Ejemplo C-2b, (síntesis de prepolímero)

10 Como carga inicial se colocaron 281,88 g de HDI y 0,4 g de cloruro de benzoilo en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml. En el transcurso de 2 horas a 80 °C se añadió una mezcla deshidratada a 100 °C de 96,75 g del poliéster 2 del ejemplo B-2 y 20,97 g de polietilenglicol de masa molecular 200 Da (PEG 200) y se agitó durante 1h más. A continuación fue destilado el exceso de HDI mediante destilación de capa delgada a 140 °C y 0,1 Torr (0,000133322 bar). Se obtuvieron 311 g del prepolímero con un contenido de NCO de 7,88 %. El contenido de monómero residual fue < 0,03 % de HDI libre.

Ejemplo C-2c, (síntesis de prepolímero)

15 Como carga inicial se colocaron 267,82 g de HDI y 0,4 g de cloruro de benzoilo en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml. En el transcurso de 2 horas a 80 °C se añadió una mezcla deshidratada a 100 °C de 91,92 g del poliéster 2 del ejemplo B-2 y 39,85 g de PEG 400 y se agitó durante 1 h más. A continuación fue destilado el exceso de HDI mediante destilación de capa delgada a 140 °C y 0,1 Torr (0,000133322 bar). Se obtuvieron 302 g del prepolímero con un contenido de NCO de 7,57 %. El contenido de monómero residual fue < 0,03 % de HDI libre.

Ejemplo D: Producción de la barrera contra adherencias**Ejemplo D**

25 10 g del prepolímero B se mezclaron bien con cantidades equivalentes del éster de ácido aspártico aminofuncional (aspartato A) en un vaso. La mezcla de reacción se aplicó en capa delgada inmediatamente después sobre tejidos de riñón, hígado y músculo. Se determinaron el tiempo y la temperatura de curado, así como la adherencia sobre el tejido.

Ejemplo	D-1	D-2a	D-2b	D-2c	D-3	D-4
Prepolímero del poliéster	C-1	C-2a	C-2b	C-2c	C-3	C-4
Contenido de NCO del prepolímero [%] medido de acuerdo con DIN EN ISO 11909	3,06	5,67	7,88	7,57	4,38	2,57
Tiempo de curado [min]	2	1	2	1,5	3	3
Temperatura de curado [°C]	35	40	41	40	42	35

Ejemplo	D-5	D-6	D-7	D-8	D-9	D-10
Prepolímero del poliéster	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
Contenido de NCO del prepolímero [%]	5,95	5,92	6,0	5,72	2,01	2,07
Tiempo de curado [min]	1,5	1	1	1,5	2	3
Temperatura de curado [°C]	41	43	42	47	28	37

30 En todos los ejemplos relacionados, después de los tiempos indicados, se ha formado una película brillante, transparente. En todos los casos ha sido observada una buena adherencia sin penetración del polímero en el tejido. Las barreras han podido retirarse mecánicamente sin lesionar el tejido.

Ejemplos comparativos:**Ejemplo 1**

Al aplicar sobre el tejido el prepolímero A-1 sin adición de aspartato no ha tenido lugar un curado en el transcurso de 30 minutos.

Ejemplo 2

35 El prepolímero A-1 se preparó tal como se describió en el ejemplo B con TDI en lugar de HDI. El polímero obtenido se mezcló con diferentes cantidades de agua y se aplicó sobre los tejidos. En el transcurso de 15 minutos no ha tenido

lugar un curado.

Ejemplo 3, Síntesis del prepolímeros de poliéter-poliol del documento EP 07021764.1

5 En un matraz de cuatro cuellos de 1 l, como carga inicial se pusieron 465 g de HDI y 2.35 g de cloruro de benzoilo. En el transcurso de 2 h, a 80 °C, se añadieron 931.8 g de un poliéster con un contenido de óxido de etileno de 63 % y un contenido de óxido de propileno de 37 % (cada caso respecto del contenido total de óxido de alquileo), se inició sobre TMP (3-funcional) y se agitó por 1h más. A continuación el exceso de HDI fue destilado mediante destilación de capa delgada a 130 °C y 0,1 Torr. Se obtuvieron 980 g (71 %) del prepolímero con un contenido de NCO de 2,53 %. El contenido de monómero residual fue < 0,03 % de HDI.

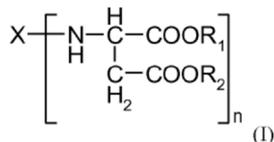
Ejemplo 4, Barrera contra adherencias

10 10 g del prepolímero del ejemplo 3 se mezcló bien con cantidades equivalentes del éster de ácido aspártico aminofuncional (aspartato A) en un vaso. La mezcla de reacción se aplicó en capa delgada inmediatamente después sobre tejidos de riñón, hígado y músculo. En el transcurso de 2 minutos ha tenido lugar un curado mientras se formaba una película transparente. En este caso el polímero ha penetrado en el tejido y no ha podido retirarse sin daño.

REIVINDICACIONES

1. Sistemas de poliurea, que comprenden

A) ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amina de la fórmula general (I)



5 en la cual

X es un residuo orgánico n-valente que se obtiene retirando los grupos amino primarios de una amina n-funcional,

R₁, R₂ son residuos orgánicos iguales o diferentes que no presentan hidrógeno activo según Zerewitinoff

y

10 n es un número entero de al menos 2,

y

B) prepolímeros con funcionalidad isocianato que tienen contenidos residuales de monómero de menos del 1 % en peso, que pueden obtenerse mediante reacción de

B1) isocianatos alifáticos con

15 B2) un componente polioliol con pesos moleculares medios en número ≥ 400 g/mol y funcionalidades OH medias de 2 a 6, que contiene poliéster-poliéter-poliololes así como dado el caso poliéster-poliololes y/o poliéter-poliololes,

y

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

20 D) dado el caso productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad de isocianato de acuerdo con la definición del componente B) con ésteres de ácido aspártico según el componente A) y/o cargas orgánicas según C).

2. Sistemas de poliurea de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** los poliéter-éster-poliololes empleados en B2) presentan un índice de hidroxilo de 30 a 140 mg de KOH/g, un índice ácido de 0,05 a 10 mg de KOH/g y una viscosidad de cizalla medida según DIN 53019 a 23 °C de 200 a 8000 mPas.

3. Sistemas de poliurea de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** en B2 se emplean poliéter-poliololes con un peso molecular medio en número de 100 a 2000 g/mol, estando los grupos éter derivados total o parcialmente de óxido de etileno.

4. Sistemas de poliurea de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** la fracción de poliéter-poliololes es a lo sumo del 50 % en peso respecto de todo el componente B2.

5. Sistemas de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el componente B2 presenta una concentración de grupos éster (en moles por kg) de 0,5 a 5,5.

6. Sistemas de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** las cargas orgánicas del componente C) son compuestos con funcionalidad hidroxilo, preferiblemente polietilenglicoles.

35 7. Procedimiento para preparar sistemas de poliurea de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 mezclando los componentes A), B), dado el caso C) y dado el caso D), siendo la proporción de grupos amino, libres o bloqueados, a los grupos NCO libres de 1:1, la proporción en peso del componente de carga C) al componente aspartato A) de 0 : 1 a 20 : 1.

8. Sistemas de poliurea que pueden obtenerse según un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7.

40 9. Sistema de poliurea para el uso en un procedimiento para cerrar, unir o cubrir tejidos celulares.

10. Uso de sistemas de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 6 u 8 para la preparación de un agente para cerrar, unir o cubrir tejidos celulares.

11. Películas y piezas compuestas que pueden obtenerse usando sistemas de poliurea de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 u 8.

45 12. Barrera contra adherencias posoperatorias que puede obtenerse usando sistemas de poliurea de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 u 8.

13. Sistema dosificador de 2 cámaras que comprende un sistema de poliurea de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 u 8, comprendiendo una cámara el prepolímero del componente A) y la otra el componente de agente de curado B) y dado el caso C) y D).