



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0028580
 (43) 공개일자 2010년03월12일

(51) Int. Cl.

A61L 17/06 (2006.01) *A61B 17/03* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7027263

(22) 출원일자 2008년06월20일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년12월29일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/004980

(87) 국제공개번호 WO 2009/003596
 국제공개일자 2009년01월08일

(30) 우선권주장
 07012984.6 2007년07월03일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 07021764.1 2007년11월09일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

바이엘 머티리얼사이언스 아게

독일 데-51368 레버쿠젠

(72) 발명자

헤크로쓰, 하이케

독일 51519 오덴탈 줌 하넨베르크 30

쾰러, 부르카르트

독일 34289 지렌베르크 카즈타닌베크 5베

되르, 세바스찬

독일 40597 뒤셀도르프 베스트스트라쎄 6

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 수술용 의료 접착제

(57) 요 약

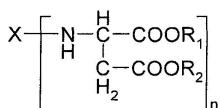
본 발명은 수술에서 사용하기 위한 친수성 폴리이소시아네이트 예비중합체를 기재로 하는 신규 급속-경화 접착제에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

- A) A1) 지방족 이소시아네이트 및
 A2) $\geq 400 \text{ g/mol}$ 의 수평균 분자량 및 2 내지 6의 평균 OH 기 함량을 갖는 폴리올
 로부터 수득가능한 이소시아네이트기-함유 예비중합체
 및
 B) 하기 화학식 I의 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르
 및/또는
 C) 이소시아네이트기-함유 예비중합체와 구성성분 B)에 따른 아스파르테이트 에스테르의 반응 생성물
 을 포함하는 접착제 시스템.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 n-관능성 아민의 일차 아미노기의 제거에 의해 수득된 n가 유기 라디칼이고,
 R₁, R₂는 체레비티노프(Zerevitinov) 활성 수소를 함유하지 않은 동일한 또는 상이한 유기 라디칼이고,
 n은 2 이상의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, A1)에서 사용되는 이소시아네이트가 지방족 또는 지환족 결합된 이소시아네이트기만을 갖는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A1)에서 사용되는 이소시아네이트가 2 내지 2.4의 평균 NCO 기 함량을 갖는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A2)에서 사용되는 폴리올이 4000 내지 8500 g/mol의 수평균 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A2)에서 사용되는 폴리올이 3 내지 4의 평균 OH 기 함량을 갖는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A2)에서 폴리알킬렌 옥시드 폴리에테르가 사용되는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 7

제4항에 있어서, A2)에서 사용되는 폴리알킬렌 옥시드 폴리에테르가 함유된 알킬렌 옥시드 단위의 총량을 기준으로 60 내지 90 중량%의 에틸렌 옥시드-기재 단위의 함량을 갖는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, B1)에서

X가 n-관능성 아민으로서 4-디아미노부탄, 1,5-디아미노펜탄, 2-메틸-1,5-디아미노펜탄, 1,6-디아미노헥산 또는 2,2,4- 또는 2,4,4-트리메틸-1,6-디아미노헥산으로부터 유도되고,

R₁, R₂가 서로 독립적으로 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 라디칼이고,

n이 2인, 화학식 I에 따른 아스파르테이트 에스테르가 사용되는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 구성성분 B)의 아스파르테이트 에스테르 대신에 C)에 따른 반응 생성물만이 A)에서 사용되는 예비중합체의 아민 경화를 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 구성성분 C)의 반응 생성물이 15 대 1 내지 4 대 1의 이소시아네이트-반응성 기 대 이소시아네이트기의 비율로 예비중합체와 아스파르테이트 에스테르의 반응에 의해 수득가능한 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 또는 동물 조직용 조직 접착제인 것을 특징으로 하는 접착제 시스템.

청구항 12

구성성분 A) 및 B), 존재하는 경우 C)를 1:1.5 내지 1:1의 NCO-반응성 기 대 유리 NCO 기의 비율로 서로 혼합하는, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 접착제 시스템의 제조 방법.

청구항 13

제12항에 따른 방법에 의해 수득가능한 접착제 시스템.

청구항 14

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 따른 접착제 시스템을 사용하는 것을 특징으로 하는, 세포 조직의 밀폐 또는 결합 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 세포 조직이 인간 또는 동물 조직인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

세포 조직의 밀폐 또는 결합용 작용제의 제조를 위한, 제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 따른 접착제 시스템의 용도.

청구항 17

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 따른 접착제 시스템을 사용하여 수득가능한 접착제 필름 및 적층된 부품.

청구항 18

한 챔버는 구성성분 A)의 예비중합체를 포함하고, 다른 챔버는 경화 구성성분 B) 및 존재하는 경우 C)를 포함하는, 제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 따른 접착제 시스템을 함유하는 2-챔버 분배 시스템.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 수술에서 사용하기 위한 친수성 폴리이소시아네이트 예비중합체를 기재로 하는 신규 급속 경화 접착제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 적합한 접착제를 사용하여 수술용 봉합사를 대체하거나 보완하는 것에 대한 관심이 최근 수년간 증가하고 있다. 특히, 얇고 가능한 한 눈에 안보이는 흉터가 중요시되는 성형 수술 분야에서 접착제가 더욱 더 사용되고 있다.

[0003] 조직 접착제는 외과의사 사이에서 봉합사에 대한 대체물로서 수용되기 위해서 수많은 특성을 가져야 한다. 이러한 특성에는 사용 용이성, 및 접착제가 더 깊은 조직층으로 투과하거나 흘러나올 수 없도록 하는 초기 점도가 포함된다. 전형적인 수술에서는 급속 경화가 요구되나, 성형 수술에서는 접착제 봉합사의 교정이 가능해야 하므로 경화 속도가 너무 빨라서는 안된다 (약 5분). 접착제 층은 가요성 투명한 필름이어야 하며, 이는 3주 미만의 기간 내에 분해되지 않는다. 접착제는 생체적합성이 있어야 하고 조직독성을 나타내지 않아야 하고, 혈전 형성성 또는 잠재적 알레르기발현성을 나타내지 않아야 한다.

[0004] 조직 접착제로서 사용되는 다양한 물질은 시판되고 있다. 이들에는 시아노아크릴레이트 더마본드(Dermabond)® (옥틸 2-시아노아크릴레이트) 및 히스토아크릴 블루(Histoacryl Blue)® (부틸 시아노아크릴레이트)가 포함된다. 그러나, 이들의 사용은 급속 경화 시간 및 접착 부위의 취약성으로 인해 제한된다. 이들의 불량한 생분해성으로 인해 시아노아크릴레이트만이 외부 수술용 봉합사에 적합하다.

[0005] 시아노아크릴레이트에 대한 대체물로서, 생물학적 접착제, 예컨대 펩티드-기재 물질 (바이오클루(BioGlue)®) 또는 피브린 접착제 (티수콜(Tissucol))가 이용가능하다. 피브린 접착제는 고가 외에도 상대적으로 약한 접착제 강도 및 급속 분해를 특징으로 하므로, 비긴장성 피부에서의 더 작은 절개에서만 사용가능하다.

[0006] 이소시아네이트-함유 접착제는 모두 방향족 디이소시아네이트 및 친수성 폴리올을 기재로 하며, 바람직하게는 이소시아네이트 TDI 및 MDI가 사용된다 (제US 20030135238호, 제US 20050129733호). 둘 모두는 그의 반응성을 증가시키기 위해 전자-끄는 치환체를 보유할 수 있다 (제WO-A 03/9323호).

[0007] 현재까지 어려움은 낮은 기계적 강도 (제US 5,156,613호), 지나치게 느린 경화 속도 (제US 4,806,614호), 지나치게 급속한 생분해성 (제US 6,123,667호) 및 제어되지 않는 팽윤 (제US 6,265,016호)이었다.

[0008] US 특허 제20030135238호에 따라, 히드로겔을 형성할 수도 있는, 삼관능성 또는 분지된 구조를 갖는 폴리우레탄 예비중합체만이 적합한 접착제이다. 접착제는 또한 조직에 공유 결합을 형성할 수 있어야 한다. 제US 20030135238호 및 제US 20050129733호에는 물 또는 조직액과 반응하여 히드로겔을 제공하는, 삼관능성 에틸렌 옥시드-풍부 TDI- 및 IPDI- (제US 20030135238호) 기재 예비중합체의 합성이 기재되어 있다. 현재까지 충분히 급속한 경화는 방향족 이소시아네이트의 사용에 의해서만 달성되었으나, 상기 물질은 발포체 형성과 반응한다. 이는 창상으로의 접착제의 투과를 야기하여, 창상 모서리가 얼마간 확장되고, 이는 흉터 증가와 함께 더 불량한 치유를 초래한다. 또한, 기계적 강도 및 접착제 층의 접착은 발포체 형성에 의해 감소된다. 또한, 예비중합체의 더 높은 반응성으로 인해 조직과 이소시아네이트 라디칼의 반응이 일어나며, 이 결과로서 조직의 백색 칙색을 통해 인식가능한 변성이 종종 일어난다.

[0009] 방향족 이소시아네이트에 대한 대체로서 리신 디이소시아네이트가 연구되었으나, 그의 낮은 반응성으로 인해 이는 조직과 오직 천천히 반응하거나 전혀 반응하지 않는다 (제US 20030135238호).

[0010] 그의 반응성을 증가시키기 위해, 지방족 이소시아네이트를 불소화하였으나 (제US 5,173,301호), 이는 이소시아네이트의 자발적 자가중합을 야기하였다.

[0011] 제EP-A 0 482 467호에는 지방족 이소시아네이트 (바람직하게는 HDI) 및 폴리에틸렌 글리콜 (카르보왁스(Carbowax) 400)을 기재로 하는 수술용 접착제의 합성이 기재되어 있다. 경화는 촉매로서 금속 카르복실레이트 (칼륨 옥타노에이트) 및 물 80 내지 100%의 첨가시 일어나며, 이 도중에 발포체가 형성되고 이는 실리콘 오일에 의해 안정화된다.

[0012] 지방족 이소시아네이트를 기재로 하는 시스템은 오직 불충분한 반응성을 나타내므로 지나치게 느린 경화 시간을 나타낸다. 금속 촉매의 사용에 의해 반응 속도를 증가시킬 수 있으나, 제EP-A 0 482 467호에 기재된 바와 같이 이는 상기 기재된 문제점과 함께 발포체 형성을 초래하였다.

[0013] 예비중합체의 가교에 대한 아스파르테이트 에스테르의 기본적 적합성은 최신 기술 수준의 표면 코팅의 배경에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어 제EP-A 1 081 171호 또는 제DE-A 102 46 708호에 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

[0014] 그러므로, 본 발명의 기초를 이루는 목적은

[0015] - 조직에 강한 결합을 형성하고,

[0016] - 투명한 필름을 형성하고,

[0017] - 가요성 봉합사를 형성하고,

[0018] - 조절된 점도로 인해 적용하기 쉽고 더 깊은 조직 층으로 투과할 수 있으며,

[0019] - 사용 분야에 따라 수초 내지 10분의 경화 시간을 갖고,

[0020] - 경화에 대한 유의한 발열도를 나타내지 않고,

[0021] - 생체적합하고, 그의 분해 생성물과 마찬가지로 세포 또는 조직 독성을 나타내지 않는

[0022] 조직 접착제를 제조하는 것이다.

[0023] 본 발명의 문맥에서, 조직은 동일한 형태 및 기능의 세포로 구성된 세포들의 군집, 예컨대 표면 조직 (피부), 상피 조직, 심근, 연결 또는 기질 조직, 근육, 신경 및 연골을 의미하는 것으로 이해된다. 이는 또한 특히 세포의 군집으로 구성된 모든 기관, 예컨대 간, 신장, 폐, 심장 등을 포함한다.

[0024] 놀랍게도, 지방족 이소시아네이트를 기재로 하는 이소시아네이트기-함유 예비중합체와 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르의 조합물에 의해 상기 문제점을 해결할 수 있다는 것이 본 발명에 이르러 밝혀졌다.

[0025] 그러므로, 본 발명의 대상물은

[0026] A) A1) 지방족 이소시아네이트 및

[0027] A2) $\geq 400 \text{ g/mol}$ 의 수평균 분자량 및 2 내지 6의 평균 OH 기 함량을 갖는 폴리올

[0028]로부터 수득가능한 이소시아네이트기-함유 예비중합체

[0029] 및

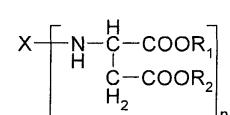
[0030] B) 하기 화학식 I의 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르

[0031] 및/또는

[0032] C) 이소시아네이트기-함유 예비중합체와 구성성분 B)에 따른 아스파르테이트 에스테르의 반응 생성물

[0033] 을 포함하는 접착제 시스템이다.

화학식 I



[0035] 상기 식에서,

[0036] X는 n-관능성 아민의 일차 아미노기의 제거에 의해 수득된 n가 유기 라디칼이고,

[0037] R₁, R₂는 체레비티노프(Zerevitinov) 활성 수소를 함유하지 않은 동일한 또는 상이한 유기 라디칼이고,

[0038] n은 2 이상의 정수이다.

[0039] 본 발명에 따른 시스템은 2종 이상의 구성성분을 포함할 수 있다. 이는 바람직하게는 2-구성성분이며, 이 경우에 바람직하게는 하나의 구성성분은 A)를 포함하고 제2 구성성분은 구성요소 B) 및/또는 C)를 포함한다.

[0040] 체레비티노프 활성 수소의 정의에 대해서는 문헌 [Rompp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart]을

참조한다. 바람직하게는, 체레비티노프 활성 수소를 갖는 기는 OH, NH 또는 SH를 의미하는 것으로 이해된다.

[0041] A)에서 사용되는 이소시아네이트기-합유 예비중합체는 이소시아네이트를 히드록시기-합유 폴리올파, 임의로 촉매, 보조제 및 첨가제를 첨가하여 반응시킴으로써 수득가능하다.

[0042] A1)에서 이소시아네이트로서, 예를 들어 단량체 지방족 또는 지환족 디- 또는 트리이소시아네이트, 예컨대 1,4-부틸렌 디이소시아네이트 (BDI), 1,6-헥사메틸렌 디이소시아네이트 (HDI), 이소포론 디이소시아네이트 (IPDI), 2,2,4- 및/또는 2,4,4-트리메틸헥사메틸렌 디이소시아네이트, 이성질체 비스-(4,4'-이소시아네이토시클로헥실) 메탄 또는 임의의 이성질체 함량의 이들의 혼합물, 1,4-시클로헥실렌 디이소시아네이트, 4-이소시아네이토메틸-1,8-옥탄 디이소시아네이트 (노난 트리이소시아네이트), 및 C₁-C₈ 알킬기를 갖는 알킬 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트 (리신 디이소시아네이트)가 사용될 수 있다.

[0043] 상기 언급된 단량체 이소시아네이트 이외에, 우레트디온, 이소시아누레이트, 우레탄, 알로파네이트, 비우레트, 이미노옥사디아진디온 또는 옥사디아진트리온 구조 및 이들의 혼합물의 더 큰 분자량 유도체가 또한 사용될 수 있다.

[0044] 바람직하게는, 오로지 지방족 또는 지환족 결합된 이소시아네이트기 또는 이들의 혼합물을 갖는 상기 언급된 성질의 이소시아네이트가 A1)에서 사용된다.

[0045] A1에서 사용되는 이소시아네이트 또는 이소시아네이트 혼합물은 바람직하게는 2 내지 4, 특히 바람직하게는 2 내지 2.6, 매우 특히 바람직하게는 2 내지 2.4의 평균 NCO 기 함량을 갖는다.

[0046] 특히 바람직한 실시양태에서, 헥사메틸렌 디이소시아네이트가 A1)에서 사용된다.

[0047] 예비중합체의 합성을 위해, 그 자체 당업자에게 공지된 분자 당 2개 이상의 OH 기를 갖는 본질적으로 모든 폴리히드록시 화합물이 A2)에서 사용될 수 있다. 이는 예를 들어 폴리에스테르 폴리올, 폴리아크릴레이트 폴리올, 폴리우레탄 폴리올, 폴리카르보네이트 폴리올, 폴리에테르 폴리올, 폴리에스테르 폴리아크릴레이트 폴리올, 폴리우레탄 폴리아크릴레이트 폴리올, 폴리우레탄 폴리에스테르 폴리올, 폴리우레탄 폴리에테르 폴리올, 폴리우레탄 폴리카르보네이트 폴리올, 폴리에스테르 폴리카르보네이트 폴리올 또는 임의의 이들의 서로의 혼합물일 수 있다.

[0048] A2)에서 사용되는 폴리올은 바람직하게는 3 내지 4의 평균 OH 기 함량을 갖는다.

[0049] 또한, A2)에서 사용되는 폴리올은 바람직하게는 400 내지 20000 g/mol, 특히 바람직하게는 2000 내지 10000 g/mol, 매우 특히 바람직하게는 4000 내지 8500의 수평균 분자량을 갖는다.

[0050] 폴리에테르 폴리올은 바람직하게는 에틸렌 옥시드 및 임의로 프로필렌 옥시드를 기재로 하는 폴리알킬렌 옥시드 폴리에테르이다.

[0051] 이를 폴리에테르 폴리올은 바람직하게는 2개 이상의 관능기를 갖는 출발물질 분자, 예컨대 2개 이상의 관능기를 갖는 알콜 또는 아민을 기재로 한다.

[0052] 이러한 출발물질의 예는 물 (디올이라고 여겨짐), 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 글리세린, TMP, 소르비톨, 펜타에리트리톨, 트리에탄올아민, 암모니아 또는 에틸렌디아민이다.

[0053] 바람직한 폴리알킬렌 옥시드 폴리에테르는 상기 언급된 성질의 것에 상응하고, 함유된 알킬렌 옥시드 단위의 전체량을 기준으로 50 내지 100%, 바람직하게는 60 내지 90%의 에틸렌 옥시드-기재 단위의 함량을 갖는다.

[0054] 바람직한 폴리에스테르 폴리올은 디- 및 임의로 트리- 및 테트라올 및 디- 및 임의로 트리- 및 테트라카르복실산 또는 히드록시카르복실산 또는 락톤의 그 자체 공지된 중축합 생성물이다. 유리 폴리카르복실산 대신에, 상응하는 폴리카르복실산 무수물 또는 저급 알콜의 상응하는 폴리카르복실레이트 에스테르가 또한 폴리에스테르의 제조를 위해 사용될 수 있다.

[0055] 적합한 디올의 예는 에틸렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 1,2-프로판디올, 1,3-프로판디올, 1,3-부탄디올, 1,4-부탄디올, 1,6-헥산디올 및 이성질체, 네오펜틸 글리콜 또는 네오펜틸 글리콜 히드록시피발레이트이며, 1,6-헥산디올 및 이성질체, 1,4-부탄디올, 네오펜틸 글리콜 및 네오펜틸 글리콜 히드록시피발레이트가 바람직하다. 이를 뿐만 아니라, 폴리올, 예컨대 트리메틸올-프로판, 글리세린, 에리트리톨, 펜타에리트리톨, 트리메틸올벤젠 또는 트리스히드록시에틸이소시아누레이트가 또한 사용될 수 있다.

- [0056] 디카르복실산으로서, 프탈산, 이소프탈산, 테레프탈산, 테트라하이드로프탈산, 헥사하이드로프탈산, 시클로헥산디카르복실산, 아디프산, 아젤라산, 세바크산, 글루타르산, 테트라클로로프탈산, 말레산, 푸마르산, 이타콘산, 말론산, 수베르산, 2-메틸숙신산, 3,3-디에틸글루타르산 및/또는 2,2-디메틸숙신산이 사용될 수 있다. 상응하는 무수물이 또한 산 공급원으로서 사용될 수 있다.
- [0057] 에스테르화되는 폴리올의 평균 관능기 함량이 > 2인 경우에, 모노카르복실산, 예컨대 벤조산 및 헥산카르복실산이 또한 사용될 수 있다.
- [0058] 바람직한 산은 상기 언급된 성질의 지방족 또는 방향족 산이다. 아디프산, 이소프탈산 및 프탈산이 특히 바람직하다.
- [0059] 말단 히드록시기를 갖는 폴리에스테르 폴리올의 제조에서 반응 파트너로서 또한 사용될 수 있는 히드록시카르복실산의 예는 히드록시카프로산, 히드록시부티르산, 히드록시테란산, 히드록시스테아르산 등이다. 적합한 락톤은 카프로락톤, 부티로락톤 및 동족체이다. 카프로락톤이 바람직하다.
- [0060] 마찬가지로, 히드록시기를 갖는 폴리카르보네이트, 바람직하게는 400 내지 8000 g/mol, 바람직하게는 600 내지 3000 g/mol의 수평균 분자량 M_n 을 갖는 폴리카르보네이트 디올이 사용될 수 있다. 이들은 폴리올, 바람직하게는 디올과 카르복실산 유도체, 예컨대 디페닐 카르보네이트, 디메틸 카르보네이트 또는 포스겐의 반응에 의해 수득 가능하다.
- [0061] 이러한 디올의 가능한 예는 에틸렌 글리콜, 1,2- 및 1,3-프로판디올, 1,3- 및 1,4-부탄디올, 1,6-헥산디올, 1,8-옥탄디올, 네오펜틸 글리콜, 1,4-비스히드록시메틸시클로헥산, 2-메틸-1,3-프로판디올, 2,2,4-트리메틸펜탄-1,3-디올, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 디부틸렌 글리콜, 폴리부틸렌 글리콜, 비스페놀 A 및 상기 언급된 성질의 락톤-변형 디올이다.
- [0062] 상기 언급된 성질의 폴리에스테르 폴리올은 바람직하게는 예비중합체의 합성을 위해 사용된다.
- [0063] 예비중합체의 제조를 위해, 구성성분 A1)의 화합물은 구성성분 A2)의 화합물과 바람직하게는 4:1 내지 12:1, 특히 바람직하게는 8:1의 NCO/OH 비율로 반응된 후, 구성성분 A)의 미반응된 화합물의 함량은 적합한 방법에 의해 분리된다. 박막 증류가 통상적으로 이를 위해 사용되며, 이에 의해 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 매우 특히 바람직하게는 0.1 중량% 미만의 잔류 단량체 함량을 갖는 낮은 잔류 단량체 생성물이 수득된다.
- [0064] 필요에 따라, 안정화제, 예컨대 벤조일 클로라이드, 이소프탈로일 클로라이드, 디부틸 포스페이트, 3-클로로프로피온산 또는 메틸 토실레이트가 제조 공정 중에 첨가될 수 있다.
- [0065] 여기서 반응 온도는 20 내지 120°C, 바람직하게는 60 내지 100°C이다.
- [0066] 아미노기-함유 폴리아스파르테이트 에스테르 B)의 제조는 공지된 방법으로 상응하는 일차 이관능성 이상의 아민 $X(NH_2)_n$ 과 하기 화학식의 말레이트 또는 푸마레이트 에스테르의 반응에 의해 수행된다.
- [0067] <화학식>
- [0068]
$$\begin{array}{c} R_1OOC-C=C-COOR_2 \\ | \quad | \\ H \quad H \end{array}$$
- [0069] 바람직한 말레이트 또는 푸마레이트 에스테르는 디메틸 말레이트, 디에틸 말레이트, 디부틸 말레이트 및 상응하는 푸마레이트 에스테르이다.
- [0070] 바람직한 일차 이관능성 이상의 아민 $X(NH_2)_n$ 은 에틸렌디아민, 1,2-디아미노프로판, 1,4-디아미노부탄, 1,5-디아미노펜тан, 2-메틸-1,5-디아미노펜탄, 1,6-디아미노헥산, 2,5-디아미노-2,5-디메틸헥산, 2,2,4- 및/또는 2,4,4-트리메틸-1,6-디아미노헥산, 1,11-디아미노운데칸, 1,12-디아미노도데칸, 1-아미노-3,3,5-트리메틸-5-아미노메틸-시클로헥산, 2,4- 및/또는 2,6-헥사하이드로톨루일렌디아민, 2,4'- 및/또는 4,4'-디아미노-디시클로헥실메탄, 3,3'-디메틸-4,4'-디아미노-디시클로헥실-메탄, 2,4,4'-트리아미노-5-메틸-디시클로헥실메탄 및 폴리에스테르 아민 (148 내지 6000 g/mol의 수평균 분자량 M_n 을 가지면서 지방족 결합된 일차 아미노기를 가짐)이다.
- [0071] 특히 바람직한 일차 이관능성 이상의 아민은 1,5-디아미노펜탄, 2-메틸-1,5-디아미노펜탄, 4-디아미노부탄, 1,6-디아미노-헥산 및 2,2,4- 및/또는 2,4,4-트리메틸-1,6-디아미노헥산이다.
- [0072] 바람직하게는, R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 C_1 내지 C_{10} 알킬 라디칼, 특히 바람직하게는 메틸 또는 에틸 라디칼

이다.

- [0073] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, $R_1 = R_2 =$ 에틸이고, X는 n-판농성 아민으로서 2-메틸-1,5-디아미노펜탄을 기재로 하거나 그에 추가된다.
- [0074] 바람직하게는, n-판농성 아민의 판농성 기재에서 화학식 I에서의 n은 2 내지 6, 특히 바람직하게는 2 내지 4의 정수이다.
- [0075] 상기 출발 물질로부터의 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르 B)의 제조는 제DE-A 69 311 633호에 따라, 바람직하게는 0 내지 100°C의 온도 범위 내에서 수행되며, 출발 물질은 모든 일차 아미노기에 대해 1개 이상, 바람직하게는 정확히 1개의 올레핀계 이중 결합이 제거되도록 하는 양 비율로 사용되며, 여기서 가능하게 과량으로 사용되는 출발 물질은 반응후 종류에 의해 제거될 수 있다. 반응은 적합한 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 디옥산 또는 이러한 용매들의 혼합물의 존재하에 또는 부재하에 수행될 수 있다.
- [0076] 아미노기의 등가 중량을 감소시키기 위해, B)에서 사용되는 아스파르테이트 에스테르 대신에 또는 그외에, 2종의 구성성분의 별개의 예비반응에서 아스파르테이트 에스테르와 이소시아네이트기-함유 예비중합체의 아미노기-함유 반응 생성물을 또한 제조할 수 있으며, 그 후 더 큰 분자량의 아미노기-함유 경화 구성성분 C)로서 이들 반응 생성물을 사용할 수 있다.
- [0077] 바람직하게는, 50 대 1 내지 1.5 대 1, 특히 바람직하게는 15 대 1 내지 4 대 1의 이소시아네이트-반응성 기 대 이소시아네이트기의 비율이 이를 위해 사용된다.
- [0078] 여기서, 이를 위해 사용되는 이소시아네이트기-함유 예비중합체는 구성성분 A)의 것에 상응하거나, 본원의 문맥에서 이소시아네이트기-함유 예비중합체의 가능한 구성성분으로서 나열된 구성성분으로부터 상이하게 구성될 수 있다.
- [0079] 구성성분 B)의 예비연장에 의한 이러한 변형의 장점은 아민 경화제 구성성분의 등가 중량 및 등가 부피가 명백한 범위 내에서 변형가능하다는 것이다. 결과로서, 현재 챔버 부피 비율이 아미노기 대 NCO 기의 바람직한 비율로 조절될 수 있는 접착제 시스템을 수득하기 위한 적용에서 시판되는 2-챔버 분배 시스템이 사용될 수 있다.
- [0080] 본 발명에 따른 접착제 시스템은 예비중합체를 구성성분 B) 및/또는 C)의 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르와 혼합함으로써 수득된다. 아미노기 대 유리 NCO 기의 비율은 바람직하게는 1:1.5 내지 1:1, 특히 바람직하게는 1:1이다.
- [0081] 개별 구성성분을 함께 혼합한 직후, 본 발명에 따른 접착제 시스템은 바람직하게는 1000 내지 10000 mPas, 특히 바람직하게는 2000 내지 8000 mPas, 매우 특히 바람직하게는 2500 내지 5000 mPas의 23°C에서의 전단 절도를 갖는다.
- [0082] 23°C에서, 접착제의 완전한 가교 및 경화가 달성될 때까지 속도는 전형적으로 30초 내지 10분, 바람직하게는 1분 내지 8분, 특히 바람직하게는 1분 내지 5분이다.
- [0083] 본 발명의 추가 대상은 본 발명에 따른 접착제 시스템으로부터 수득가능한 접착제 필름, 및 이로부터 제조된 적층된 부품이다.
- [0084] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 접착제 시스템은 밀폐부에 대한 클램핑 또는 봉합이 매우 큰 정도로 분배될 수 있도록 인간 또는 동물 세포와 관련된 창상의 밀폐를 위한 조직 접착제로서 사용된다.
- [0085] 본 발명에 따른 조직 접착제는 생체내에서 및 시험관내에서 사용될 수 있으며, 생체내에서의 사용, 예를 들어 사고 또는 수술후 창상 치료를 위한 사용이 바람직하다.
- [0086] 그러므로, 본 발명에 따른 접착제 시스템이 사용되는 것을 특징으로 하는 세포 조직의 밀폐 또는 결합 방법이 또한 본 발명의 목적이다.
- [0087] 마찬가지로, 본 발명의 대상은 세포 조직의 밀폐 또는 결합용 작용제의 제조를 위한 이러한 접착제 시스템의 용도, 및 그의 적용에 필수적인 본 발명에 기본적인 접착제 시스템의 구성성분을 함유하는 2-챔버 분배 시스템이다.

실시예

- [0088] 달리 언급되지 않는 한, 인용된 모든 백분율은 중량을 기준으로 한다.

- [0089] 조직 대체물로서 소고기를 사용하였다. 각 경우에, 고기 2조각 ($l = 4 \text{ cm}$, $h = 0.3 \text{ cm}$, $b = 1 \text{ cm}$)을 말단에 1 cm 폭으로 접착제로 칠하고, 겹쳐지게 붙였다. 각 경우에 당김으로써 접착제 층의 안정성을 시험하였다.
- [0090] 데스모펜(Desmophen)® DE 550 U: 트리메틸올프로판-출발 프로필렌 글리콜
- [0091] DE 1470 EV: N,N,N',N'-테트라카이스(2-히드록시프로필)에틸렌디아민
- [0092] 실시예 1, (예비중합체 A-1)
- [0093] HDI 465 g 및 벤조일 클로라이드 2.35 g을 1 l 사목 플라스크에 위치시켰다. TMP (3-관능성)로부터 출발된, 63%의 에틸렌 옥시드 함량 및 37%의 프로필렌 옥시드 함량 (각각 총 알킬렌 옥시드 함량을 기준으로 함)을 갖는 폴리에테르 931.8 g을 80°C에서 2시간 내에 첨가한 후, 추가 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 과량의 HDI를 130°C 및 0.1 mm Hg에서 박막 증류에 의해 증류하였다. 2.53%의 NCO 함량을 갖는 예비중합체 980 g (71%)을 수득하였다. 잔류 단량체 함량은 < 0.03% HDI였다.
- [0094] 실시예 2, (예비중합체 A-2)
- [0095] 데스모듀어(Desmodur) I (IPDI) 119 g 및 벤조일 클로라이드 0.52 g을 1 l 사목 플라스크에 위치시켰다. 글리세린 (3-관능성)으로부터 출발된, 63%의 에틸렌 옥시드 함량 및 37%의 프로필렌 옥시드 함량 (각각 총 알킬렌 옥시드 함량을 기준으로 함)을 갖는 폴리에테르 180.3 g을 80°C에서 2시간 내에 첨가한 후, 추가 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 과량의 IPDI를 130°C 및 0.1 mm Hg에서 박막 증류에 의해 증류하였다. 2.56%의 NCO 함량을 갖는 예비중합체 130 g (81%)을 수득하였다. 잔류 단량체 함량은 < 0.03% HDI였다.
- [0096] 실시예 3, (아스파르테이트 B)
- [0097] 반응 온도가 60°C를 초과하지 않도록, 2-메틸-1,5-디아미노펜탄 1 몰을 질소 분위기 하에 디에틸 말레이트 2 몰에 천천히 적가하였다. 그 후, 디에틸 말레이트가 반응 혼합물에서 더이상 검출가능하지 않을 때까지 혼합물을 60°C에서 가열하였다.
- [0098] 실시예 3a, (이소시아네이트기-함유 예비중합체로 부분적으로 예비연장된 아스파르테이트 구성성분)
- [0099] HDI (헥사메틸렌 디이소시아네이트) 1000 g, 벤조일 클로라이드 1 g 및 메틸 파라-톨루엔су포네이트 1 g을 4 l 사목 플라스크에서 교반하면서 위치시켰다. 2000 g/mol의 평균 분자량을 갖는 이관능성 폴리프로필렌 글리콜 폴리에테르 1000 g을 80°C에서 3시간 내에 첨가한 후, 추가 1시간 동안 교반하였다. 과량의 HDI를 130°C 및 0.1 mm Hg에서 박막 증류에 의해 증류하였다. 수득된 예비중합체는 3.7%의 NCO 함량을 가졌다.
- [0100] 예비중합체 200 g을 1 l 사목 플라스크에서 2-메틸-1,5-디아미노펜탄으로부터의 아스파르테이트 B) 291 g에 교반하면서 실온에서 공급하였다. 이소시아네이트기가 IR 분광법에 의해 더이상 검출가능하지 않을 때까지, 이를 추가 2시간 동안 교반하였다. 수득된 생성물은 3740 mPas의 점도 및 460 g(eq)의 NH 등가 중량을 가졌다.
- [0101] 실시예 3b, (이소시아네이트기-함유 예비중합체로 부분적으로 예비연장된 아스파르테이트 구성성분)
- [0102] HDI (헥사메틸렌 디이소시아네이트) 1000 g, 벤조일 클로라이드 1 g 및 메틸 파라-톨루엔су포네이트 1 g을 4 l 사목 플라스크에서 교반하면서 위치시켰다. 8000 g/mol의 평균 분자량을 갖는 이관능성 폴리프로필렌 글리콜 폴리에테르 1000 g을 80°C에서 3시간 내에 첨가한 후, 추가 1시간 동안 교반하였다. 과량의 HDI를 130°C 및 0.1 mm Hg에서 박막 증류에 의해 증류하였다. 수득된 예비중합체는 1.66%의 NCO 함량을 가졌다.
- [0103] 예비중합체 200 g을 1 l 사목 플라스크에서 2,4,4-트리메틸-1,6-디아미노헥산으로부터의 아스파르테이트 B) 244 g에 교반하면서 실온에서 공급하였다. 이소시아네이트기가 IR 분광법에 의해 더이상 검출가능하지 않을 때까지, 이를 추가 2시간 동안 교반하였다. 수득된 생성물은 3940 mPas의 점도 및 460 g(eq)의 NH 등가 중량을 가졌다.
- [0104] 실시예 3c, (이소시아네이트기-함유 예비중합체 A-1로 부분적으로 예비연장된 아스파르테이트 구성성분)
- [0105] A-1로부터의 예비중합체 200 g을 1 l 사목 플라스크에서 2-메틸-1,5-디아미노펜탄으로부터의 아스파르테이트 B) 200 g에 교반하면서 실온에서 공급하였다. 이소시아네이트기가 IR 분광법에 의해 더이상 검출가능하지 않을 때까지, 이를 추가 2시간 동안 교반하였다. 수득된 생성물은 11700 mPas의 점도 및 543 g(eq)의 NH 등가 중량을 가졌다.
- [0106] 실시예 4, 조직 접착제

[0107] 예비중합체 A-1 10 g을 비이커에서 등가량의 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르 (아스파르테이트 B)와 함께 잘 교반하였다. 그 직후, 반응 혼합물을 조직 위에 얇게 도포하여 붙였다.

| 아스파르테이트 B를 기재로 하는 사용된 아민 | 가공 시간 | 경화 시간 (고기로의 접착) |
|--------------------------|-------|--------------------|
| 2-메틸-1,5-디아미노펜탄 | 5분 | 1분 |
| 2,4,4-트리메틸-1,6-디아미노헥산 | 10분 | 1분 |
| 4,7,10-트리옥사-1,13-트리데칸디아민 | 6분 | 1 내지 5분 |
| 3,3'-디아미노-N-메틸디프로필아민 | 15초 | 적용하기에 너무 급속한 가공 시간 |
| 1,4-비스-(3-아미노프로필옥시)-부탄 | 6분 | 1 내지 5분 |
| 1,3-디아미노-2,2-디메틸프로판 | >1시간 | / |
| 1,3-비스-(아미노메틸)-시클로헥산 | 8분 | 1 내지 5분 |
| 1,7-디아미노헵탄 | 4분 | 1 내지 5분 |
| 1,3-디아미노프로판 | 3분 | 1 내지 5분 |
| 이소포론디아민 (IPDA) | >1시간 | / |
| 3a | 6분 | 1 내지 5분 |
| 3b | 6분 | 1 내지 5분 |
| 3c | 7분 | 1.5분 |

[0109] 실시예 5, 조직 접착제

[0110] 예비중합체 A-2 10 g을 비이커에서 등가량의 아미노기-함유 아스파르테이트 에스테르 (아스파르테이트 B)와 함께 잘 교반하였다. 그 직후, 반응 혼합물을 조직 위에 얇게 도포하여 붙였다. 조합된 강한 접착에 의한 투명한 필름으로의 경화가 5분 내에 일어났다.

[0111] 참고 예:

[0112] 1. 예비중합체 A를 조직에 적용시, 경화가 일어나지 않았으므로 접착도 일어나지 않았다.

[0113] 2. 제EP 0482467호에 따라 고기에 적용시, 1% (0.1 g) 나트륨 옥타노에이트 및 상이한 양 (10 내지 200%)의 물과 예비중합체 A 10 g의 혼합물을 조직 위에 발포체 형성을 초래하였다. 접착은 관찰되지 않았다.

[0114] 3. 등가량의 트리에탄올아민 또는 예컨대 DE 1470 EV와 예비중합체 A 10 g의 혼합물을 경화를 위해 통상적으로 사용하였으며, 마찬가지로 고기에 적용시 접착을 초래하지 않았다.

[0115] 4. 가교를 위해 전형적으로 사용되는 폴리올로서 등가량의 테스모펜 DE 550 U와 예비중합체 A 10 g의 혼합물은 때때로 조직 위에 경화를 초래하였으나 접착은 초래하지 않았다.

[0116] 5. HDI 대신에 IPDI에 의해 실시예 1에 기재된 바와 같이 예비중합체 A를 제조하였다. 수득된 예비중합체를 예비중합체를 기준으로 10% 내지 200% 양의 물과 제US 20030 135 238호에 따라 혼합하고, 조직 위에 적용하였다. 접착은 관찰되지 않았다.

[0117] 6. HDI 대신에 TDI에 의해 실시예 1에 기재된 바와 같이 예비중합체 A를 제조하였다. 수득된 예비중합체를 제US 20030135238호 및 제US 20050129733호에 따라 상이한 양의 물에 의해 처리하고, 고기 위에 적용하였다. 발포체 형성과 함께 강한 접착이 일어났다.