



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 240 497**

51 Int. Cl.:
A61L 24/04 (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

- 96 Número de solicitud europea: **01961846 .1**
96 Fecha de presentación : **02.08.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1317294**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

54 Título: **Composiciones adhesivas absorbibles.**

30 Prioridad: **02.08.2000 US 630437**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.10.2005**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **11.01.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **11.01.2010**

73 Titular/es: **Closure Medical Corporation**
5250 Greens Dairy Road
Raleigh, North Carolina 27616, US

72 Inventor/es: **Jonn, Jerry, Y.;**
Bobo, John;
Quintero, Julian;
Moseley, Jon, P. y
Burns, Dennis, D.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 240 497 T5

DESCRIPCIÓN

Composiciones adhesivas absorbibles.

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones adhesivas biocompatibles, y a estuches para la preparación de las composiciones.

2. Estado de la técnica

Los adhesivos monoméricos y poliméricos se utilizan tanto en aplicaciones industriales (que incluyen las domésticas) como en aplicaciones médicas. Entre estos adhesivos se encuentran los monómeros y polímeros de etileno 1,1-disustituidos, tales como los α -cianoacrilatos. Desde el descubrimiento de las propiedades adhesivas de dichos monómeros y polímeros, han encontrado una extensa aplicación debido a la velocidad con la cual curan, la fuerza de la unión o enlace resultante, y su relativa facilidad de uso. Estas características han hecho que los adhesivos de α -cianoacrilato sean la elección fundamental en numerosas aplicaciones tales como la unión de plásticos, cauchos, vidrio, metales, madera y, más recientemente, los tejidos biológicos.

Las aplicaciones médicas de compuestos adhesivos de etileno 1,1-disustituidos incluyen el uso de un elemento alternativo o bien complementario a las suturas y grapas quirúrgicas en el cierre de heridas así como para cubrir y proteger las heridas superficiales tales como laceraciones, abrasiones, quemaduras, estomatitis, llagas o úlceras, y otras heridas superficiales. Cuando se aplica un adhesivo de este tipo, se aplica generalmente en su forma monomérica, y la polimerización resultante da lugar a la unión adhesiva deseada.

Por ejemplo, los monómeros de etileno polimerizables 1,1-disustituidos, y los compuestos adhesivos que comprenden dichos monómeros, se dan a conocer en la patente americana nº 5.328.687 de Leung y cols. Los métodos apropiados para aplicar dichos compuestos a los sustratos, y en particular en las aplicaciones médicas, se describen en, por ejemplo, las patentes americanas nº 5.928.611; 5.582.834; 5.575.997 y 5.624.669, todas de Leung y cols.

Algunos α -cianoacrilatos monoméricos son extremadamente reactivos, polimerizan rápidamente en presencia de cantidades incluso mínimas de un iniciador, que incluye la presencia de humedad en el aire o en superficies húmedas tales como las del tejido animal. Los monómeros de los α -cianoacrilatos son polimerizables aniónicamente o bien polimerizables por radicales libres, o bien polimerizables por iones anfotéricos o pares de iones para formar polímeros. Una vez iniciada la polimerización, la velocidad de curado puede ser muy rápida a muy lenta, dependiendo de la elección del monómero.

Sin embargo, no todos los cianoacrilatos polimerizan a la misma velocidad; y por lo tanto, se han añadido varios iniciadores a los cianoacrilatos para inducir la polimerización. Por ejemplo, cada una de las patentes americanas números 5.928.611 de Leung; 5.902.443 de Kanakubo y cols.; 4.460.759 de Robins; 4.378.213 de Severy; 5.066.743 y 4.979.993 de Okamoto y cols; 5.262.200 de Puder y cols.; 4.012.402 y 3.903.055 de Buck; y 3.940.362 de Overhults da a conocer monómeros de cianoacrilato polimerizados por la adición de diversos iniciadores. Sin embargo, las composiciones van dirigidas a las reacciones de catalización que únicamente requieren que se produzca una estimulación o iniciación mínima. La patente americana Nº 5.079.098 de Liu también va dirigida hacia la adición de iniciadores a los cianoacrilatos, con el único objetivo de promover una mayor unión.

La patente americana nº 5.928.611 de Leung da a conocer extensamente los monómeros de etileno 1,1-disustituidos que tiene un gran número de grupos sustituyentes posibles. La publicación se centra en los alfa-cianoacrilatos, con una representación alternativa de cianoacrilatos de éster que tienen un sustituyente radical orgánico. Sin embargo, esta información no especifica propiedades en particular, como la absorbabilidad, poseída por algunos cianoacrilatos. La publicación no indica que iniciadores trabajan bien con que tipo de cianoacrilatos. No todos los cianoacrilatos trabajan bien con todos los iniciadores. La publicación tampoco da a conocer velocidades de absorción, o bien el efecto de la selección de los iniciadores en las propiedades que poseen los cianoacrilatos o bien sus productos de polimerización.

La patente americana nº 3.995.641 de Kronenthal y cols. da a conocer los 2-cianoacrilatos de carbalcoxialquilo absorbibles. La publicación no discute sobre el uso de los iniciadores, sino que más bien indica que la sangre y otros fluidos corporales polimerizan los monómeros. La publicación tampoco hace referencia al efecto de la selección de iniciadores en las propiedades que poseen los cianoacrilatos o bien sus productos de polimerización.

Los adhesivos absorbibles tienen unas ventajas adicionales sobre los adhesivos no absorbibles en algunas circunstancias, en particular para algunas aplicaciones médicas. Sin embargo, algunos compuestos adhesivos de cianoacrilato absorbible tienen una cinética de reacción especialmente lenta que reduce su valor práctico como adhesivos quirúrgicos. Por lo tanto, se necesita todavía una composición adhesiva que combine la absorbabilidad y una velocidad de curado rápida suficiente para las aplicaciones médicas.

Además, de los diversos compuestos monoméricos que se pueden utilizar para fines médicos y quirúrgicos, a menudo la degradación de la película de polímero formada resultante es una preocupación. Previamente, ha sido difícil ajustar las velocidades de degradación y otras propiedades químicas de la película de polímero. Por lo tanto, existe todavía una necesidad de que una composición adhesiva que permite la adaptación de la velocidad de degradación y otras propiedades, se ajuste a un uso deseado especial.

Se ha hecho algún esfuerzo en este campo para producir materiales poliméricos de cianoacrilato absorbible. Por ejemplo, la patente americana nº 6.224.622 informa sobre adhesivos de tejido bioabsorbible a base de cianoacrilato que contienen copolímeros bioabsorbibles. Los copolímeros se derivan preferiblemente de la ϵ -caprolactona, de los monómeros láctidos y glicólidos o bien del 2-cianoacrilato de butilo, glicólidos, láctidos, monómeros de ϵ -caprolactona. Se han descrito adhesivos que tienen una biodegradabilidad incrementada, viscosidad incrementada y flexibilidad incrementada. Los adhesivos son útiles para el cierre de heridas e incisiones, y para dispositivos médicos, incluyendo implantes. Los adhesivos pueden incluir monómero de cianoacrilato o bien una mezcla de monómeros de cianoacrilato, en la que el monómero o los monómeros de cianoacrilato se seleccionan del grupo formado por el 2-cianoacrilato de alquilo, 2-cianoacrilato de alqueno, 2-cianoacrilato de alcoxilalquilo, y 2-cianoacrilato de carbalcoxilalquilo, y donde el grupo alquilo de dichos monómeros de cianoacrilato tienen de 1 a 16 átomos de carbono.

El documento WO 00/72761 también informa sobre mezclas de materiales absorbibles que incluyen glicólidos, láctidos, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetileno, glicoles de alqueno y esteramidas con cianoacrilato. La mezcla de materiales se describe como absorbible y que aporta flexibilidad y propiedades adhesivas, mientras mantiene una viscosidad y un tiempo de curado aceptables.

El documento EP-A-096563 da a conocer un compuesto adhesivo que comprende al menos un monómero seleccionado de un grupo de cianoacrilatos alquilésteres e informa sobre el uso del cloruro de benzalconio tanto como medicamento como inhibidor de polimerización, cuya composición comprende además dos fases de vapor con un estabilizador aniónico de fase vapor y uno de fase líquida. La composición monomérica, que se polimeriza únicamente después de aplicarse a una herida, se puede esterilizar sin que se produzcan niveles inaceptables de polimerización y da lugar a un monómero estéril que contiene una composición adhesiva con un periodo de validez mejorado y una proporción elevada de monómero, respecto a la proporción polimérica.

El documento EP-A-0374252 da a conocer también el uso de los cianoacrilatos de alquilo como compuestos adhesivos monoméricos, siendo dichos compuestos hemostáticos y pudiéndose inyectar en el lugar del sangrado por medio de la aguja endoscópica antes de polimerizar rápidamente para sellar la lesión de forma permanente.

El documento WO 97 31598A da a conocer una composición adhesiva monomérica biocompatible, que comprende los cianoacrilatos de ésteres de alquilo y al menos dos monómeros diferentes y un agente estabilizador de ácidos y opcionalmente un captor de formaldehído para reducir la toxicidad. La composición se utiliza para unir tejidos y como obturador para retardar o prevenir el sangrado o bien para cubrir las heridas abiertas.

Resumen de la invención

Las ventajas de los adhesivos biocompatibles de la invención incluyen la facilidad y rapidez de aplicación, que puede ir acompañada por la inhibición del crecimiento microbiano y un coste inferior al de suturas o grapas.

La presente invención proporciona una composición adhesiva biocompatible tal como se define en la reivindicación 1. La composición se puede usar en un método que trata el tejido vivo, que comprende aplicar al tejido vivo la composición adhesiva biocompatible y permitir que la composición polimerice. La combinación de una especie monomérica que absorba más rápido y una especie monomérica no absorbible (o menos absorbible o de absorción más lenta) permite el ajuste y la adaptación de la velocidad de degradación del polímero resultante formado.

Para los fines de la presente invención, los términos “absorbible” o “adhesivo absorbible” o bien variaciones de los mismos equivalen a la capacidad de un material compatible con el tejido de degradar o biodegradar en algún momento después de su implantación en productos que son eliminados del cuerpo o metabolizados en él. Por consiguiente, tal como se utiliza aquí, la absorbibilidad significa que el adhesivo polimerizado es capaz de ser absorbido, total o parcialmente, por el tejido después de la aplicación del adhesivo. De un modo similar, los términos “no absorbible” o “adhesivo no absorbible” o variaciones de los mismos equivalen a completamente o sustancialmente incapaces de ser absorbidos, total o parcialmente, por el tejido después de la aplicación del adhesivo. Además, términos relativos tales como “que absorbe más rápido” y “que absorbe más lento” se utilizan respecto a las dos especies monoméricas para indicar que un polímero producido por una especie monomérica es absorbido más rápidamente (o más lentamente) que un polímero formado a partir de otra especie monomérica.

Para los fines de la presente invención, el término “sustancialmente absorbido” equivale absorbido al menos un 90% en un plazo de unos tres años. Del mismo modo, el término “sustancialmente no absorbido” equivale a como máximo absorbido un 20% en unos tres años.

Para los fines de la presente invención, el término “biocompatible” hace referencia a un material que pudiéndose adaptar y cumpliendo los requisitos de un dispositivo médico, se utiliza para implantes a largo o corto plazo o para aplicaciones no implantables, de manera que cuando se implanta o aplica en un lugar previsto, el material cumple la

función prevista para el periodo de tiempo requerido sin causar ninguna respuesta no aceptable. Los implantes a largo plazo se definen como elementos implantados durante más de 30 días.

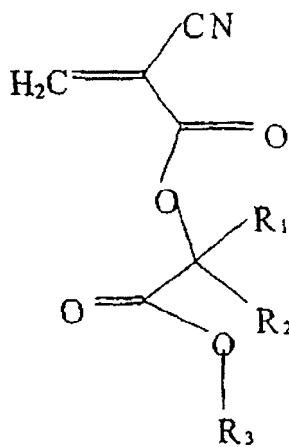
La presente invención también aporta un equipo como se define en la reivindicación 15. El equipo puede comprender un estuche vendible que consta de un primer recipiente que contiene una primera especie monomérica (a) y un segundo recipiente que contiene una segunda especie monomérica (b). Alternativamente, la primera y la segunda especie monomérica pueden estar contenidas en el mismo recipiente. El equipo puede comprender también, si se desea, un tercer recipiente que contiene un iniciador o acelerador de la polimerización.

La presente invención también provee un uso tal como se define en la reivindicación 7.

Descripción detallada de las reivindicaciones preferidas

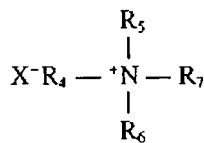
Los adhesivos de la presente invención son biocompatibles y pueden aplicarse interna o externamente en o dentro del tejido vivo.

La presente invención emplea al menos un monómero de cianoacrilato de éster de alquilo que tiene la fórmula



en la que R₁ y R₂ son independientemente uno de otro, H, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, o bien se combinan juntos en un grupo alquilo cíclico, y R₃ es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico.

La presente invención también da a conocer el uso con los monómeros de iniciadores o aceleradores de la polimerización de la amina cuaternaria, tales como aminas cuaternarias que tienen la fórmula



en la que R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno de ellos independientemente, H o un grupo alquilo no sustituido lineal, ramificado o cíclico; un anillo aromático no sustituido; un grupo aralquilo sustituido o no sustituido; o bien un grupo alquilo o aromático sustituido o no sustituido que puede incluir una o más funcionalidades del átomo como oxígeno, azufre, nitrógeno, etc.; y X⁻ es un anión tal como un haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro o fluoruro, o hidroxilo; los iniciadores de amina cuaternaria apropiados incluyen pero no se limitan al bromuro de domifeno, cloruro de butirilcolina, bromuro de benzalconio y cloruro de acetilcolina.

Las composiciones monoméricas preferidas de la presente invención, y los polímeros formados a partir de ellas, son útiles como adhesivos tisulares, agentes obturadores para prevenir el sangrado o para cubrir las heridas abiertas y en otras aplicaciones bioquímicas. Se utilizan, por ejemplo, para prevenir la fuga del líquido corporal, la aproximación hística, la yuxtaposición de tejidos lacerados traumáticamente o cortados quirúrgicamente; el retardo del flujo sanguíneo de las heridas; el aporte de fármacos; vendaje de quemaduras; la curación de la piel o de otras heridas superficiales o profundas (como abrasiones, piel o herida abierta y/o estomatitis) y para ayudar a reparar y recuperar el tejido vivo. Las composiciones monoméricas de la presente invención, y los polímeros formados a partir de ellas, tienen una extensa aplicación para taponar heridas en diversos tejidos vivos y órganos internos, y pueden aplicarse, por ejemplo, en el interior o exterior de diversos órganos o tejidos. Las composiciones monoméricas de la presente invención, y los polímeros formados a partir de ellas, son también útiles en aplicaciones domésticas e industriales, por ejemplo, en la unión de cauchos, plásticos, madera, telas y otros materiales naturales y sintéticos.

ES 2 240 497 T5

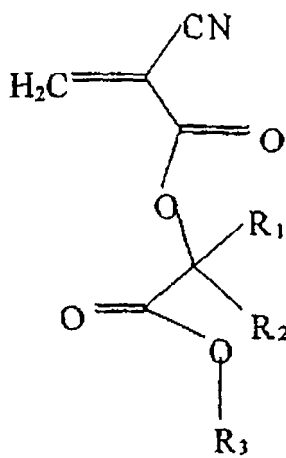
Los monómeros que se pueden utilizar en esta invención son fácilmente polimerizables, por ejemplo, polimerizables aniónicamente o bien polimerizables a base de radicales libres, o bien polimerizables mediante zwitteriones o pares de iones para formar polímeros. Algunos de dichos monómeros se dan a conocer en, por ejemplo, la patente americana nº 5.328.687 de Leung y cols.

Los cianoacrilatos de éster de alquilo se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente americana nº 3.995.641 de Kronenthal y cols. En el método de Kronenthal y cols., dichos monómeros de cianoacrilato se preparan haciendo reaccionar un éster de alquilo de un ácido alfa-cianoacrílico con un 1,3-dieno cíclico para formar un aducto de Diles-Alder, que luego es sujeto a una hidrólisis alcalina seguida de una acidificación para formar el correspondiente aducto de ácido alfa-cianoacrílico. El aducto de ácido alfa-cianoacrílico se esterifica preferiblemente mediante un bromoacetato de alquilo para dar el aducto correspondiente de alfa-cianoacrilato de carbalcoximetilo. Alternativamente, el aducto del ácido alfa-cianoacrílico puede convertirse en el aducto del haluro de alfa-cianoacrilato por reacción con cloruro de tionilo. El aducto de haluro de alfa-cianoacrilato reacciona luego con un hidroxiaacetato de alquilo o bien con un hidroxiaacetato de alquilo sustituido por un metilo para dar el correspondiente aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoximetilo o bien alfa-cianoacrilato de carbalcoxi de alquilo, respectivamente. El grupo bloqueante cíclico 1,3-dieno es eliminado finalmente y el aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoximetilo o el aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoxi de alquilo se convierte en el correspondiente alfa-cianoacrilato de carbalcoxi de alquilo mediante el calentamiento del aducto en presencia de un ligero déficit de anhídrido maleico.

Los cianoacrilatos de éster de alquilo también se pueden preparar a través de la reacción de Knoevenagel de un cianoacetato de alquilo, o bien de un cianoacetato de éster de alquilo con paraformaldehído. Esto lleva a un oligómero de cianoacrilato. El cracking térmico subsiguiente del oligómero dará lugar a la formación de un monómero de cianoacrilato. Después de una posterior destilación, puede obtenerse un monómero de cianoacrilato con elevada pureza (superior al 95,0%, preferiblemente mayor al 99,0%, y más preferiblemente mayor al 99,8%).

Los monómeros preparados con un bajo contenido en humedad y esencialmente libres de impurezas son los preferidos para el uso biomédico. Los monómeros utilizados para los fines industriales no necesitan ser tan puros.

Los monómeros de cianoacrilato de éster de alquilo preferidos tienen la fórmula



en la que R_1 y R_2 son, independientemente del H, un grupo alquilo cíclico, lineal o ramificado, o bien se combinan juntos en un grupo alquilo cíclico, y R_3 es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente R_1 es H ó un grupo alquilo C_1 , C_2 ó C_3 , tal como un grupo metilo o etilo; R_2 es H o bien un grupo alquilo C_1 , C_2 ó C_3 , tal como un grupo etilo o metilo; y R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_{16} , más preferiblemente un grupo alquilo C_1 - C_{10} , tal como el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo, y más preferiblemente un grupo alquilo C_2 , C_3 ó C_4 .

Los ejemplos de los cianoacrilatos de éster de alquilo preferidos incluyen, pero no se limitan al cianoacrilato de butilactoilo (BLCA), cianoacrilato de butilglicoloilo (BGCA), cianoacrilato de isopropilglicoloilo (IPGCA), cianoacrilato de etilactoilo (ELCA), y cianoacrilato de etilglicoloilo (EGCA). BLCA puede ser representado por la fórmula (I) mencionada, en la que R_1 es H, R_2 es el grupo metilo y R_3 es el grupo butilo. BGCA puede ser representado por la fórmula (I) anterior, en la que R_1 es H, R_2 es H y R_3 es el grupo butilo. IPGCA puede ser representado por la fórmula (I) anterior, en la que R_1 es H, R_2 es H y R_3 es el grupo isopropilo. EGCA puede ser representado por la fórmula (I) anterior, en la que R_1 es H, R_2 es H y R_3 es etilo. Otros cianoacrilatos útiles en la presente invención se dan a conocer en la patente americana nº 3.995.641 de Kronenthal y cols.

Los cianoacrilatos de éster y éter de alquilo son particularmente útiles para las aplicaciones médicas debido a su absorbabilidad por el tejido vivo y los fluidos asociados. De acuerdo con la presente invención, el 100% del cianoacrilato polimerizado y aplicado puede ser absorbido en un periodo de menos de 2 años, como de aproximadamente

ES 2 240 497 T5

2-24 meses después de la aplicación del adhesivo al tejido vivo. Alternativamente, la velocidad de absorción puede ajustarse para dar unas velocidades de absorción de, por ejemplo, 3-18 meses, incluyendo 3-6 meses, 6-12 meses, o bien 12-18 meses. Naturalmente, la presente invención no se limita especialmente a ningún tiempo de absorción, ya que el tiempo de absorción deseado puede variar dependiendo de los usos especiales y de los tejidos implicados. Así, por ejemplo, puede desearse un tiempo de absorción más largo en el caso de que el compuesto adhesivo se aplique a tejidos duros, como el hueso, pero puede desearse un tiempo de absorción más rápido en el caso de que el compuesto adhesivo se aplique a tejidos más blandos.

La selección de monómeros afectará a la velocidad de absorción del polímero resultante, así como a la velocidad de polimerización del monómero. Dos o más monómeros diferentes que han variado las velocidades de absorción y/o polimerización pueden ser utilizados en combinación para dar un mayor grado de control sobre la velocidad de absorción del polímero resultante, así como la velocidad de polimerización del monómero. Por consiguiente, un aspecto importante de las configuraciones de la invención reside en la selección del monómero y del iniciador para controlar dentro de unos márgenes relativamente estrechos y predecibles tanto las velocidades de polimerización como de absorción.

De acuerdo con la presente invención, la composición adhesiva comprende una mezcla de especies monoméricas. Cuando se utilizan dos especies monoméricas que tienen velocidades de absorción distintas, se prefiere que las velocidades de absorción sean suficientemente diferentes de manera que una mezcla de los dos monómeros pueda dar una tercera velocidad de absorción que sea eficazmente distinta de las velocidades de absorción de los dos monómeros individualmente. Así, por ejemplo, se prefiere que la velocidad de absorción de la especie monomérica que absorbe más rápidamente sea al menos un 10% más rápida que la velocidad de absorción de la especie monomérica que absorbe más lentamente. Resulta más preferible que la velocidad de absorción de la especie monomérica que absorbe más rápidamente sea al menos un 25% ó un 50% más rápida, o incluso un 75% o un 100% más rápida, que la velocidad de absorción de la especie monomérica que absorbe más lentamente. La especie monomérica que absorbe/degrada más lentamente o no absorbible es un cianoacrilato de alquiléster, mientras que la especie monomérica no absorbible o que absorbe/degrada más lentamente es un α -cianoacrilato de alquilo que tiene una longitud de cadena de alquilo de 2 a 12 y preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dichos monómeros adecuados incluyen pues, pero no se limitan a los α -cianoacrilatos de alquilo tales como los α -cianoacrilatos de octilo (tales como el 2-octilo), hexilo y butilo.

En las configuraciones, las especies monoméricas respectivas pueden mezclarse en una proporción apropiada para dar la velocidad de degradación deseada del material polimérico final. Así, por ejemplo, los cocientes de mezcla apropiados pueden oscilar en cualquier parte entre 1:99 a aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10 ó 99:1 en términos de partes por peso de monómero que absorbe más rápidamente respecto a las partes por peso de monómero que absorbe más lentamente o no absorbible. Los cocientes preferidos se sitúan entre 15:85 y 85:15 o entre 25:75 a aproximadamente 75:25. Por ejemplo, un cociente de degradación deseado se puede obtener mezclando una especie monomérica que absorbe rápidamente y una especie monomérica que absorbe lentamente en una proporción en peso de aproximadamente 50:50. En las configuraciones, una composición adecuada se obtendrá mezclando especie monomérica de absorción rápida y una especie monomérica que absorbe más lentamente en una proporción en peso entre 40:60 y 60:40. Estas proporciones o ratios son especialmente ventajosos para conseguir un balance deseado entre las velocidades de degradación relativamente rápidas de los cianoacrilatos de éster de alquilo y las velocidades de degradación relativamente lentas de las otras especies monoméricas tales como los α -cianoacrilatos de alquilo. Sin embargo, estos ratios y la presente invención no están de ningún modo limitados a dichas combinaciones.

Por ejemplo, composiciones adecuadas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mezclando las cantidades adecuadas de α -cianoacrilato de 2-octilo con un cianoacrilato de butilacrilato (BLCA), un cianoacrilato de butilglicolilo (BGCA), un cianoacrilato de isopropilglicolilo (IPGCA), el cianoacrilato de etilactolilo (ELCA), y el cianoacrilato de etilglicolilo (EGCA). Preferiblemente, dichas mezclas oscilarán entre ratios de 75:25 a aproximadamente 25:75 en peso, tales como entre 50:40 y 40:60 en peso.

Además, aunque la anterior discusión es con respecto a una composición que contiene solamente dos especies monoméricas distintas, la presente invención no se limita a dicha configuración. Más bien, tal como se desea, la composición monomérica puede tener dos o más especies monoméricas diferentes, para dar mayor control sobre la velocidad de absorción/degradación y otras características del polímero resultante. Así, por ejemplo, la composición puede incluir dos, tres, cuatro, cinco o incluso más especies monoméricas diferentes. Además, si se utilizan más de dos especies monoméricas, las diversas especies no necesitan tener velocidades de absorción/degradación distintas, aunque se prefiere que la especie monomérica aporte al menos dos velocidades de absorción/degradación distintas.

Algunos monómeros de cianoacrilato de éster de alquilo pueden reaccionar lentamente debido a los grupos alquilo voluminosos, que limitan aparentemente su aplicabilidad como adhesivos quirúrgicos. Por si mismos, los cianoacrilatos de éster de alquilo curan en varias horas, o en algunos casos no curan del todo. Para superar los problemas asociados a la polimerización lenta de los monómeros, se puede utilizar un agente compatible que inicie o acelere la polimerización del monómero de cianoacrilato de éster de alquilo, con la composición monomérica. Los iniciadores y aceleradores especialmente apropiados para su uso con los cianoacrilatos de éster de alquilo indican una velocidad de curado rápido mientras retienen las propiedades absorbibles del adhesivo. Los cianoacrilatos de éster de alquilo estimulados para curar mediante un iniciador o acelerador apropiado pueden estar hechos para curar en tan solo unos pocos segundos a unos pocos minutos. La velocidad de curación puede verse controlada estrechamente por una selec-

ES 2 240 497 T5

ción de una cantidad o concentración de iniciador o acelerador que se añade al cianoacrilato y puede por consiguiente ser controlada fácilmente por un experto a la luz de la presente información. Un iniciador apropiado proporciona una polimerización completa controlable uniforme del monómero de manera que la polimerización del monómero puede llevarse a cabo en el tiempo deseado para la aplicación en particular. Los iniciadores o aceleradores de aminas cuaternarias son especialmente deseables con los monómeros de cianoacrilato de éster de alquilo por dichas razones.

El iniciador o acelerador puede encontrarse en forma de un sólido, tal como un polvo o bien una película sólida, o bien en forma de un líquido, tal como un material viscoso o tipo pasta. El iniciador o el acelerador pueden incluir también una variedad de aditivos, tales como surfactantes o emulsionantes. Preferiblemente, el iniciador o el acelerador es soluble en la composición monomérica, y/o comprende o bien va acompañado de al menos un tensioactivo, el cual en las configuraciones ayuda al iniciador o al acelerador a colegir con la composición monomérica. En las configuraciones, el tensioactivo puede ayudar a dispersar el iniciador o acelerador en la composición monomérica.

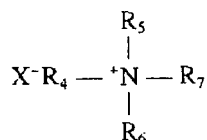
El iniciador o acelerador pueden aplicarse al tejido antes que la composición monomérica, o bien pueden aplicarse directamente a la composición monomérica tan pronto como la composición monomérica se aplica al tejido. En las configuraciones, el iniciador o el acelerador se pueden combinar con la composición monomérica justo antes de aplicar la composición al tejido.

La selección de un iniciador o acelerador puede afectar además a la velocidad a la cual el monómero polimerizado es absorbido por el tejido vivo. Por lo tanto, los iniciadores o aceleradores más adecuados son aquellos que polimerizan el monómero a una velocidad adecuada para las aplicaciones médicas mientras aportan un polímero que es absorbido sustancialmente en menos de dos años. Para los objetivos de esta invención, la frase "adecuado para aplicación(es) médica(s)" significa que el iniciador o acelerador polimeriza el monómero en menos de 5 minutos o bien en menos de 3 minutos, preferiblemente en menos de 2,5 minutos, más preferiblemente en menos de 1 minutos, y a menudo en menos de 45 segundos. Naturalmente, el tiempo de polimerización deseado puede variar para las distintas composiciones y/o usos. Preferiblemente, un iniciador o acelerador adecuado y un monómero adecuado son seleccionados para dar un polímero que es absorbido sustancialmente por un organismo vivo en 2-24 meses, en 3-18 meses o en 6-12 meses después de la aplicación del adhesivo al tejido vivo.

Un iniciador o acelerador adecuados en una cantidad adecuada se pueden seleccionar a la luz de la presente información para producir un polímero con una velocidad de absorción deseada. Se puede utilizar un proceso de cribado con experimentación rutinaria para identificar las combinaciones de monómeros e iniciadores o aceleradores que poseen la cinética de reacción deseada y para producir un polímero que sea absorbido *in vivo* en el periodo de tiempo deseado. En particular, los iniciadores o aceleradores así como los monómeros más ventajosos son identificados por la presente revelación. Por lo tanto, por ejemplo, un monómero de cianoacrilato de butilactilo puede ser polimerizado con bromuro de domifeno para verificar la velocidad de polimerización. La cantidad o el tipo de iniciador o acelerador o monómero se pueden ajustar si no se alcanza la velocidad de polimerización deseada. Además, el polímero se puede comprobar mediante aplicación *in vivo* en tejido animal (incluido el humano) para determinar las velocidades de absorción.

Dependiendo, por ejemplo, del tiempo de curado necesario para una herida, puede desearse una velocidad de absorción determinada. Puesto que los tiempos de curación varían en los distintos organismos y distintos tejidos, la capacidad para controlar la velocidad de absorción de los adhesivos sirve para garantizar que el polímero adhesivo dura lo suficiente como dar tiempo a la herida para que se cure, pero se absorbe en un tiempo razonable, preferiblemente en 2 años desde la aplicación del adhesivo al tejido vivo. Así pues, según la presente invención, la velocidad de absorción del material adhesivo se puede seleccionar de una o varias maneras. En primer lugar, la velocidad de absorción se puede seleccionar determinando el monómero específico deseado y la especie de iniciador. Así, la velocidad de absorción se puede seleccionar mediante la elección apropiada de los materiales monoméricos deseados, y sus proporciones de mezclado relativas, y de forma opcional mediante la selección apropiada de un iniciador o acelerador deseados.

En las realizaciones preferidas, la presente invención permite el uso de los iniciadores o aceleradores de la polimerización de la amina cuaternaria como las aminas cuaternarias que tienen la fórmula

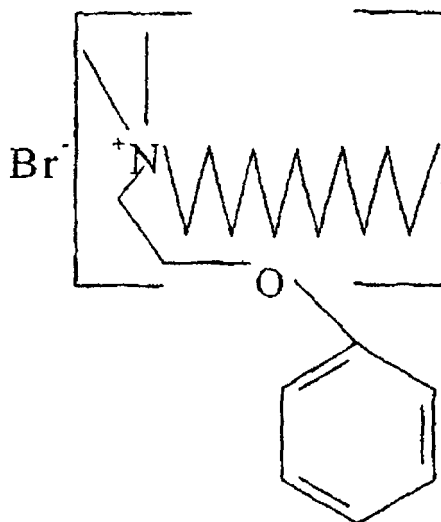


en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno de ellos independientemente, H o un grupo alquilo no sustituido lineal, ramificado o cíclico; un anillo aromático no sustituido; un grupo aralquilo sustituido o no sustituido; o bien un grupo alquilo o aromático sustituido o no sustituido que puede incluir una o más funcionalidades del átomo como oxígeno, azufre, nitrógeno, etc.; y X^- es un anión tal como un haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro o fluoruro, o hidroxilo. En las configuraciones preferidas, al menos uno de los R_4 , R_5 , R_6 y R_7 incluye un grupo aromático y/o una funcionalidad de heteroátomo tal como un enlace de éter o de éster o bien los enlaces correspondientes en los que el heteroátomo es el azufre o nitrógeno. Los iniciadores de amina cuaternaria preferidos se seleccionan del grupo formado por el bromuro de domifeno, cloruro de butirilcolina, bromuro de benzalconio y cloruro de acetilcolina.

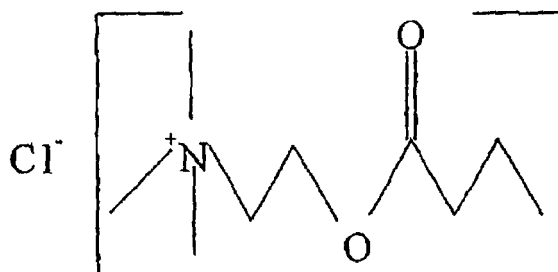
ES 2 240 497 T5

Los haluros de benzalconio, como el cloruro de benzalconio, son los particularmente preferidos en las configuraciones. Cuando se utiliza, el haluro de benzalconio puede ser el haluro de benzalconio en su estado impuro, que comprende una mezcla de compuestos de longitud de cadena distinta, o bien puede ser cualquier compuesto puro adecuado que incluye los que tienen una longitud de cadena entre 12 y 18 átomos de carbono, que incluye pero no se limita a compuestos C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} y C_{18} .

El bromuro de domifeno se prefiere en otras configuraciones. El bromuro de domifeno puede venir representado por la fórmula siguiente:



El cloruro de butirilcolina puede representarse del modo siguiente:



Los iniciadores o aceleradores, como las aminas cuaternarias mencionadas antes, se utilizan preferiblemente en la presente invención, pero también se pueden seleccionar otros iniciadores o aceleradores. Dichos iniciadores o aceleradores adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, los compuestos detergentes; tensioactivos; por ejemplo, tensioactivos no iónicos como el polisorbato 20 (por ejemplo, Tween 20TM de ICI Americas), polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80TM de ICI Americas) y poloxámeros, tensioactivos catiónicos como el bromuro de tetrabutylamonio, tensioactivos aniónicos como el tetradecilsulfato de sodio, y tensioactivos anfotéricos o zwitteriónicos como el hidróxido dodecildimetil(3-sulfopropil)amónico, sal interna; aminas, iminas y amidas, como el imidazol, triptamina, urea, arginina y povidina; fosfinas, fosfitos y sales de fosfonio, como la trifenilfosfina y el fosfito de trietilo; alcoholes como el etilenglicol, galato de metilo, ácido ascórbico, taninos y ácido tánico; bases y sales inorgánicas, como el bisulfito de sodio, hidróxido de magnesio, sulfato de calcio y silicato de sodio; compuestos sulfurados tales como la tiourea y los polisulfuros; éteres cíclicos poliméricos como la monensina, nonactina, éteres corona, calixarenos y epóxidos poliméricos; carbonatos cíclicos y acíclicos, como el carbonato de dietilo; catalizadores de transferencia de fase como el Aliquat 336; organometálicos como el naftenato de cobalto y el acetilacetato de manganeso; e iniciadores o aceleradores de radicales y radicales, como el peróxido de di-t-butilo y el azobisisobutironitrilo.

En las configuraciones, pueden usarse mezclas de dos o más, tales como de tres, cuatro o más iniciadores o aceleradores. Una combinación de iniciadores o aceleradores múltiples puede ser ventajosa, por ejemplo, para confeccionar el iniciador de la especie monomérica polimerizable. Por ejemplo, cuando se utiliza una mezcla de monómeros, una mezcla de iniciadores puede aportar mejores resultados a un único iniciador. Por ejemplo, la mezcla de iniciadores o aceleradores puede dar lugar a un iniciador que inicie preferentemente un monómero, y a un segundo iniciador que inicie preferentemente al otro monómero, o bien pueda dar lugar a unas velocidades de inicio que aseguren que ambas

ES 2 240 497 T5

especies monoméricas se inician a velocidades equivalentes o no equivalentes deseadas. En este contexto, una mezcla de iniciadores puede ayudar a minimizar la cantidad de iniciador necesaria. Además, una mezcla de iniciadores puede incrementar la cinética de reacción de la polimerización.

5 Composiciones específicas de la invención pueden presentar diversas combinaciones de cianoacrilatos de éster de alquilo y espesantes, plastificantes, colorantes, conservantes, agentes disipantes del calor, estabilizantes y similares, que se describirán a continuación con más detalle. Preferiblemente, de acuerdo con una configuración de la presente invención, una composición de esta invención tiene entre un 65 y un 99,9% en peso de monómero, como un cianoacrilato de éster de alquilo o una mezcla de cianoacrilatos y es activada para polimerizar por medio de un 0,005 hasta
10 un 10% en peso de un iniciador o acelerador. Más preferiblemente, una composición de esta invención tiene entre un 80 y un 99,9% en peso de un cianoacrilato de éster de alquilo y es estimulada para polimerizar por medio de un 0,02 hasta un 5% en peso de un iniciador o acelerador. Incluso más preferiblemente, una composición de esta invención tiene entre un 85 y un 99,9% en peso de monómero como un cianoacrilato de éster de alquilo, como el cianoacrilato de butilactoilo o bien una mezcla de cianoacrilatos, y se estimula para polimerizar por medio de un 0,05 a un 3% en
15 peso de un iniciador o acelerador, como el bromuro de domifeno.

Las composiciones de esta invención pueden incluir también 0 a 25, más preferiblemente 0 a 10, por ejemplo 0 a un 5% en peso en base a un peso total de la composición de al menos uno de los siguientes: espesantes, plastificantes, colorantes, conservantes, agentes disipantes del calor, agentes estabilizantes y similares. Naturalmente, otras
20 composiciones basadas en otras proporciones y/o componentes pueden prepararse fácilmente de acuerdo con las configuraciones de la presente invención a la luz de la presente información.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar junto a otros medios de sellado. Por ejemplo, un adhesivo puede aplicarse a una herida que se ha cerrado usando sutura, cinta o grapas quirúrgicas. Los adhesivos de la
25 presente invención también se pueden usar junto a otros medios de sellado, tales como los medios identificados en la patente americana n° 6014714.

Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar en una o diversas aplicaciones. Los adhesivos pueden aplicarse en una primera capa, y después de que la primera capa se polimerice parcial o totalmente, puede añadirse
30 otra capa. Dicho proceso puede ser realizado numerosas veces, dependiendo del tamaño de la herida y de la cantidad de adhesivo aplicada en cada aplicación.

La composición monomérica se puede envasar en cualquier tipo de recipiente apropiado fabricado a partir de materiales que incluyen, pero no se limitan al vidrio, plástico, envases metálicos, y envases tipo película. Los recipientes
35 adecuados incluyen preferiblemente aquellos en los cuales se pueden dispensar las composiciones y se pueden esterilizar sin trastornos inaceptables o bien la degradación del recipiente o de los componentes de la composición monomérica. Las capas barrera poliméricas, fluoradas sobre las superficies de contacto con el monómero aportan un periodo de vida superior para las composiciones monoméricas, tal como revela la solicitud de patente americana n° 09/430.289, registrada el 29 de octubre de 1999. El vidrio es especialmente preferido cuando se alcanza la esterilización con calor
40 seco debido a la falta de estabilidad de muchos plásticos a las temperaturas utilizadas para la esterilización con calor seco. Ejemplos de los tipos de recipientes incluyen pero no se limitan a ampollas, viales, jeringas, pipetas y similares.

La presente invención también provee un estuche sellable tal como se define en la reivindicación 15.

45 El estuche puede incluir también uno o más aditivos, incluyendo esos aditivos tal como se han descrito a continuación. En este caso, cada uno de los aditivos puede ser envasado independientemente o por separado o en combinación con los demás aditivos o con la composición de monómero. Según se desee, las diferentes especies monoméricas pueden ser envasadas por separado o juntas en envases adecuados. Si se envasan por separado, el estuche proporciona al usuario la opción de adaptar la velocidad de absorción o degradación mediante la selección apropiada de un cociente
50 de mezcla para la especie monomérica. El estuche puede comprender un segundo envase que contiene un iniciador o agente reticulante adecuado, como la amina cuaternaria descrita aquí. O bien, el primer envase podría tener el iniciador o acelerador opcional dentro o sobre el mismo siempre que el iniciador o el acelerador no esté en contacto con el monómero previamente al uso deseado.

55 El iniciador o acelerador se selecciona de manera que funciona junto con la composición monomérica polimerizable coenvasada para iniciar la polimerización de al menos una, y preferiblemente al menos todas, las especies monoméricas o bien para modificar (por ejemplo, acelerar) la velocidad de polimerización a fin de que los monómeros formen un adhesivo polimérico. La combinación apropiada del iniciador o del acelerador y el monómero polimerizable se puede determinar por un experto con la debida experiencia a la luz de la presente información.
60

En cada una de las realizaciones indicadas, el estuche puede incluir también un aplicador adecuado, como un cepillo, esponja o similar, que permite aplicar la composición al tejido vivo. Si se desea, la amina cuaternaria o bien otro iniciador y/o otros aditivos pueden estar situados en el aplicador.

65 El estuche se encuentra preferiblemente esterilizado; sin embargo, los envases y componentes pueden ser esterilizados por separado o juntos. Preferiblemente, los estuches y los componentes de los estuches (incluye las composiciones) de la presente invención tienen un nivel de esterilidad del orden de 10^{-3} a 10^{-6} Sterility Assurance Level (SAL) y son estériles para fines quirúrgicos. Se muestran diversos diseños de esos estuches, por ejemplo, en la solicitud de patente

ES 2 240 497 T5

americana nº 09/385 030, registrada el 30 de agosto de 1999. La esterilización puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por el experto, y es realizada preferiblemente por métodos que incluyen pero no se limitan a los métodos químicos, físicos y de irradiación. Ejemplos de los métodos físicos incluyen, pero no se limitan al llenado estéril, la filtración, esterilización por calor (secado o humedad) y envasado en autoclave. Ejemplos de métodos de irradiación incluyen, pero no se limitan a la irradiación gamma, la irradiación por rayos de electrones. En las configuraciones en las que una composición se ha de usar para aplicaciones médicas, la composición esterilizada debería presentar unos niveles bajos de toxicidad frente al tejido vivo durante su vida útil.

En las configuraciones de la presente invención, cualquier aplicador adecuado se puede utilizar para aplicar la composición adhesiva a un sustrato. Por ejemplo, el aplicador puede incluir un cuerpo de aplicador, que generalmente se forma en la forma de un tubo que tiene un extremo cerrado, un extremo abierto, y una luz interior hueca, que sostiene una ampolla frágil o triturable. El aplicador y su envase pueden ser diseñados como un aplicador monouso o bien multiuso. Los aplicadores multiuso adecuados se muestran, por ejemplo, en la solicitud de patente americana nº 09/385.030, registrada el 30 de agosto de 1999.

En las configuraciones de la invención, el aplicador puede comprender elementos distintos de un cuerpo de aplicador y una ampolla. Por ejemplo, en el extremo abierto del aplicador puede disponerse una punta de aplicador. El material de la punta de aplicador puede ser poroso, absorbente, o absorbente por naturaleza para incrementar y facilitar la aplicación del compuesto dentro de la ampolla. Los diseños adecuados para los aplicadores y las puntas de aplicador que se pueden usar de acuerdo con la presente invención se dan a conocer, por ejemplo, en la patente americana nº 5.928.611 de Leung y en las solicitudes de patentes nº 09/069.979, registrada el 30 de abril de 1998, 09/069.875, registrada el 30 de abril de 1998, 09/479.059 registrada el 7 de enero del 2000, y 09/479.060, registrada el 7 de enero del 2000.

En las configuraciones de la presente invención, un aplicador puede contener el iniciador o el acelerador en una parte de la superficie del aplicador o de la punta del aplicador, o bien en la superficie completa de la punta del aplicador, incluyendo el interior y el exterior de la punta. Cuando el iniciador o el acelerador se encuentran en o encima de una punta de aplicador, el iniciador o el acelerador se pueden aplicar a la superficie de la punta del aplicador o bien quizás se impregnen o incorporen en la matriz o en las partes internas de la punta del aplicador. Además, el iniciador o el acelerador se pueden incorporar a la punta del aplicador, por ejemplo, durante la fabricación de la punta.

En otras configuraciones, el iniciador o el acelerador pueden estar revestidos en una superficie interior del cuerpo de aplicador y/o en una superficie exterior de una ampolla o de otro envase dispuesto en el cuerpo del aplicador, pueden estar colocados en el cuerpo del aplicador en forma de un segundo vial o ampolla frágil y/o pueden estar contenidos en el cuerpo del aplicador, mientras se mantenga una relación de no contacto entre el compuesto monomérico polimerizable y el iniciador o acelerador hasta el uso del adhesivo.

Varios diseños de aplicadores y de procedimientos para incorporar el iniciador o el acelerador en el aplicador se dan a conocer en la patente americana nº 5.928.611 de Leung y en las solicitudes de patentes americanas nº 09/069.979, registrada el 30 de abril de 1998, nº 09/069.875, registrada el 30 de abril de 1998, nº 09/145.200, registrada el 1 de septiembre de 1998, y la nº 09/479.059 y la nº 09/479.060 registradas ambas el 7 de enero del 2000.

En las configuraciones, las composiciones polimerizables conforme a la presente invención pueden comprender además uno o más aditivos adecuados o deseables. Cuando se incorporan en la composición o se utilizan con la composición, se prefiere aunque no se requiere que el aditivo o los aditivos sean absorbibles. Preferiblemente, los aditivos tienen una velocidad de absorción que es comparable a la velocidad de absorción del material polimérico resultante, aunque se pueden usar velocidades de absorción más rápidas o más lentas según se desee.

Las composiciones polimerizables útiles en la presente invención pueden contener también uno o más conservantes, para prolongar la vida de la composición. Los conservantes adecuados y los métodos para seleccionarlos e incorporarlos a las composiciones adhesivas, se revelan en la solicitud de patente americana nº 09/430.180, la revelación completa de lo que se incluye aquí por referencia.

Las composiciones monoméricas de la invención pueden incluir también un agente que disipa el calor. Los agentes que disipan el calor incluyen líquidos o sólidos que pueden ser solubles o insolubles en el monómero. Los líquidos pueden ser volátiles y pueden evaporarse durante la polimerización, liberando con ello calor de la composición. Los agentes disipantes del calor apropiados pueden hallarse en la patente americana nº 6.010.714 de Leung y cols.

La composición o solución de la presente invención puede incluir de forma opcional al menos un agente plastificante que ayude a impartir flexibilidad al polímero formado a partir del monómero. El agente plastificante contiene preferiblemente algo o nada de humedad y no debería afectar de forma significativa a la estabilidad o polimerización del monómero. Los ejemplos de los plastificantes adecuados incluyen pero no se limitan al citrato de tributilo, citrato de acetil tri-n-butilo (ABTC), polidimetilsiloxano, hexadimetilsilazano y otros como los enumerados en la solicitud de patente americana nº serie 09/471.392, registrada el 23 de diciembre de 1999.

La composición o solución de la presente invención puede incluir de forma opcional al menos un agente tixotrópico. Ejemplos de los agentes tixotrópicos adecuados y de los espesantes se dan a conocer en, por ejemplo, la patente americana nº 4.720.513 y la solicitud de patente americana nº serie 09/374.207 registrada el 12 de agosto de 1999.

ES 2 240 497 T5

La composición o la solución de la presente invención puede incluir también de forma opcional uno o más estabilizantes, preferiblemente al menos un estabilizante de la fase vapor aniónica y al menos un estabilizante de la fase líquida aniónica. Estos estabilizantes pueden inhibir la polimerización prematura. Los estabilizantes adecuados pueden incluir aquellos mencionados en la solicitud de patente americana n° de serie 09/471.392, registrada el 23 de diciembre de 1999. Otros agentes estabilizantes, como los estabilizantes de radicales libres, también se pueden incluir si se desean.

Las composiciones o soluciones de la presente invención pueden incluir también al menos un agente biocompatible eficaz para reducir los niveles de concentración de formaldehído activo producidos durante la biodegradación *in vivo* del polímero (a la que se hace referencia aquí como “agentes reductores de la concentración de formaldehído”). Preferiblemente, este componente es un compuesto eliminador de formaldehído. Ejemplos de compuestos eliminadores del formaldehído útiles en esta invención incluyen a los sulfitos, bisulfitos, mezclas de sulfitos y bisulfitos, etc. Ejemplos adicionales de compuestos que eliminan el formaldehído útiles en esta invención y métodos para su implementación se pueden hallar en las patentes americanas n° 5.328.687, 5.514.371, 5.514.372, 5.575.997, 5.582.834 y 5.624.669. todas ellas de Leung y cols.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir también modificadores del pH para controlar la velocidad de degradación del polímero resultante, tal como revela la solicitud de patente americana n° 08/714.228, registrada el 18 de septiembre de 1996.

Para mejorar la fuerza cohesiva de las composiciones o soluciones de esta invención, pueden añadirse agentes reticulantes monoméricos difuncionales a las composiciones monoméricas de esta invención. Dichos agentes reticulantes son conocidos. La patente americana n° 3.940.362 de Overhults da a conocer agentes reticulantes ejemplares.

Las composiciones o soluciones de esta invención pueden contener además un refuerzo fibroso y colorantes como los tintes, pigmentos y tintes de pigmentos. Ejemplos de un refuerzo fibroso adecuado incluyen los microfibrilos de PGA, los microfibrilos de colágeno y otros, tal como se ha descrito en la solicitud de la patente americana de n° de serie 09/471.392, registrada el 23 de diciembre de 1999.

Otras modificaciones a las composiciones de la presente invención se dan a conocer en las patentes americanas n° 5.624.669; 5.582.834; 5.575.997; 5.514.371; 5.514.372; y 5.259.835; y en la solicitud de patente americana n° 08/714.288.

Aunque no limitada a ninguna formulación en particular, una composición particular adecuada para ser usada en la presente invención comprende una mezcla de cianoacrilato de butilactoilo (BLCA) y cianoacrilato de octilo (OCA). Las mezclas adecuadas oscilan preferiblemente entre 25:75 y 40:60 (cociente en peso BLCA:OCA). La composición incluye preferiblemente un sistema estabilizador adecuado, como uno que comprende cantidades específicas de ácido sulfúrico (como de aproximadamente 25 a unas 100 ppm de ácido sulfúrico, preferiblemente unas 20 ppm), dióxido de sulfuro (como de aproximadamente 1 a 50 ppm, preferiblemente de 10 a 12 ppm), hidroquinona (como de 100 a 2000 ppm, preferiblemente de 960 a 1200 ppm), p-metoxifenol (como de 10 a 200 ppm, preferiblemente de 96 a 120 ppm) 5 e hidroxianisol butilado (como de aproximadamente 100 a unas 10.000 ppm, preferiblemente de 500 a 800 ppm). La composición puede incluir materiales adicionales, como un colorante tal como el violeta D & C #2 (como de 20 a aproximadamente 2000 ppm, preferiblemente de 35 a 100 ppm) y similares. Los iniciadores adecuados pueden incluir, por ejemplo, bromuro de domifeno o cloruro de benzalconio, en cantidades que oscilan entre 100 y 15.000 ppm.

Ejemplos

La presente invención se entenderá haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo de referencia 1

70 μ l de cianoacrilato de butilactoilo se mezclan con 2,5 μ moles de bromuro de domifeno a medida que el monómero pasa a través de una punta de aplicador porosa. La mezcla resultante se crea en aproximadamente 40 segundos. En estos ejemplos, “el tiempo de ajuste” se mide como el tiempo en que el material llega a su exotermia máxima.

Ejemplo de referencia 2

36 μ l de cianoacrilato de butilactoilo se mezclan con 0,625 μ moles de cloruro de butirilcolina a medida que el monómero pasa a través de una punta de aplicador porosa. La mezcla resultante se crea en aproximadamente 60 segundos.

Ejemplo de referencia 3

Un polímero se forma a partir de la iniciación del monómero de cianoacrilato de butilactoilo con bromuro de domifeno in situ en una malla de polipropileno y se coloca en un tampón fosfato a 39°C. Las muestras se lavan, secan

ES 2 240 497 T5

0 y pesan, y los resultados de degradación del polímero se muestran en la tabla siguiente, en Mn es el peso molecular medio de la muestra.

Tiempo (días)	0	28	56	84	112	140
Pérdida masa (%)	0	8	18	31	45	60
Mn x 1000	84	12	6,2	3,1	1,9	1,3

Un polímero se forma a partir de la iniciación del monómero de cianoacrilato de butilactoilo con azobisisobutironitrilo *in situ* en una malla de polipropileno y se coloca en un tampón fosfato a 39°C. Las muestras se lavan, secan y pesan, y los resultados de degradación del polímero se muestran en la tabla siguiente, en la que Mn es el peso molecular medio de la muestra.

Tiempo (días)	0	28	56	98	112	140
Pérdida masa (%)	0	3	6	9	10	12
Mn x 1000	28	23	23	21	-	20

Ejemplo de referencia 4

Un polímero adhesivo absorbible se formula mediante la combinación de:

Monómero de cianoacrilato de butilactoilo	98,2600% (en peso);
Bromuro de domifeno	1,7300% (en peso);
H ₂ SO ₄	0,0025% (en peso); y
Hidroxianisol butilado	0,0075% (en peso).

Ejemplo 5

Diversas composiciones adhesivas monoméricas se formulan usando cantidades variadas de cianoacrilato de butilactoilo (BLCA) y alfa-cianoacrilato de 2-octilo (2OCA). Las composiciones tal como se formulan incluyen también unos 20 ppm de ácido sulfúrico, 0 a 20 ppm de dióxido de sulfuro, 0 a 2000 ppm de hidroquinona, 0 a 180 ppm de p-metoxifenol, y 0 a 2000 ppm de hidroxianisol butilado. Los cocientes de mezcla de los monómeros se establecen en la tabla siguiente. Las composiciones se inician con bromuro de domifeno y se aplican a una superficie, y se mide el tiempo de ajuste de las composiciones. Los resultados del tiempo de ajuste se establecen también en la tabla siguiente.

Muestra	% en peso de BLCA	% en peso de 2OCA	Tiempo de ajuste(s)
A	0	100	92
B	25	75	60
C	50	50	49
D	75	25	45
E	100	0	42

Ejemplo 6

Las mismas composiciones a las que se usan en el ejemplo 5 se comprueban *in vitro* en cuanto a sus velocidades de absorción/degradación. Como en el ejemplo 5, las composiciones se formulan usando diversas cantidades de cianoacrilato de butilactoilo (BLCA) y alfa-cianoacrilato de 2-octilo (2OCA). Los cocientes de mezcla de los monómeros se establecen en la tabla siguiente.

ES 2 240 497 T5

Las muestras para un ensayo de degradación *in vitro* se preparan mediante la iniciación de una cantidad de la composición monomérica respectiva y expresándola en una malla de propileno previamente pesada que tiene un espesor de aproximadamente 0,19 mm y cortada en dimensiones de aproximadamente 10 mm x 35 mm. La malla se coloca entre dos superficies de polietileno de peso molecular ultra elevado, que se separan por medio de unas láminas de acero inoxidable de 0,203 mm de espesor. Después del curado, las muestras se retiran del molde y el material polimerizado en exceso se recorta. Una parte del material recortado se usa para determinar el peso molecular de partida de cada muestra.

Las muestras se colocan en piezas o manguitos de extracción esterilizados para minimizar el contacto con el material polimérico. Las muestras se colocan luego en viales de vidrio estéril y se llenan con 21 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) a la que se ha añadido antibiótico/antimicotina. Los viales se colocan en un baño de agua a 39°C. La solución de PBS se cambia cada semana.

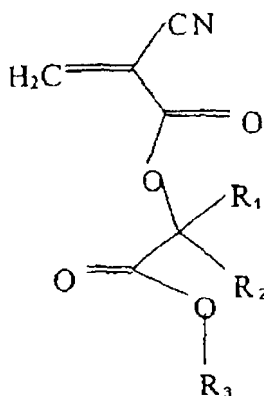
A intervalos de 7 y 13 días después de la polimerización, el polímero formado se analiza para determinar la absorción/degradación del polímero. La absorción/degradación se mide determinando el cambio en el porcentaje de masa del polímero formado. El ensayo se realiza retirando la muestra de la solución tampón y lavándolas tres veces con agua estéril. Las muestras se secan durante 24 horas al vacío antes de volver a pesarlas. Las mediciones se establecen también en la tabla siguiente.

Muestra	% en peso de BLCA	% en peso de 2OCA	% del cambio de masa	
			7 días	13 días
A	0	100	-0,4	-0,9
B	25	75	-1,4	-2,1
C	50	50	-2,5	-3,4
D	75	25	-3,6	-5,4
E	100	0	-4,8	-7,8

REIVINDICACIONES

1. Una composición adhesiva biocompatible, que comprende: una primera especie monomérica; y una segunda especie monomérica distinta de dicha primera especie monomérica, en la que al menos dicha primera especie monomérica es absorbible, y una velocidad de absorción de dicha primera especie monomérica es distinta de una velocidad de absorción de dicha segunda especie monomérica, en la que

dicha primera especie monomérica es un cianoacrilato de éster de alquilo de la fórmula



en la que R_1 y R_2 son independientemente uno de otro, H, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, o bien se combinan en un grupo alquilo cíclico, y R_3 es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, y

dicha segunda especie monomérica es un α -cianoacrilato de alquilo que tiene un grupo alquilo de 2 a 12 átomos de carbono.

2. La composición adhesiva biocompatible de la reivindicación 1, en la que dicho cianoacrilato de éster de alquilo se elige del grupo formado por el cianoacrilato de butilactoilo, cianoacrilato de butilglicoloilo, cianoacrilato de isopropilglicoloilo, cianoacrilato de etilactoilo y cianoacrilato de etilglicoloilo.

3. La composición adhesiva biocompatible de la reivindicación 1, en la que una proporción en peso de dicha primera especie monomérica respecto a dicha segunda especie monomérica se sitúa entre 25:75 y 75:25.

4. La composición adhesiva biocompatible de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además al menos un aditivo elegido del grupo formado por agentes estabilizantes aniónicos, agentes estabilizantes de radicales libres, colorantes y plastificantes.

5. La composición adhesiva biocompatible de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende:

una mezcla monomérica que consta de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 partes en peso de cianoacrilato de butilactoilo y de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 partes en peso de cianoacrilato de octilo (OCA);

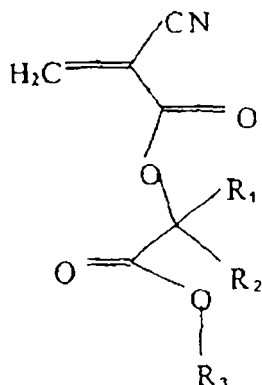
al menos un estabilizador aniónico; y

al menos un estabilizador de radicales.

6. La composición adhesiva biocompatible de la reivindicación 5, en la que dicho al menos un estabilizador aniónico comprende aproximadamente 25 a aproximadamente 100 ppm de ácido sulfúrico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 ppm de dióxido de azufre, y dicho al menos un estabilizador de radicales comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 ppm de hidroquinona, de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 ppm de m-metoxifenol, y de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 ppm de hidroxianisol butilado.

ES 2 240 497 T5

7. Uso de un cianoacrilato de éster de alquilo de la fórmula



20 en la que en la que R_1 y R_2 son, independientemente uno de otro, H, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico o bien se combinan en un grupo alquilo cíclico y R_3 es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico,

un α -cianoacrilato de alquilo que tiene un grupo alquilo de 2 a 12 átomos de carbono; y

25 un iniciador o acelerador de la polimerización, en donde dicho iniciador o acelerador de la polimerización es una amina cuaternaria,

para la fabricación de un adhesivo biocompatible para el tratamiento del tejido vivo.

30 8. El uso de la reivindicación 7, en la que el tejido vivo es tejido interno.

9. El uso de la reivindicación 7, en la que dos o más iniciadores o aceleradores de la polimerización se aplican a dicho tejido vivo.

35 10. El uso de la reivindicación 7, en la que el iniciador o acelerador de la polimerización se combina con al menos un monómero antes de aplicar la composición al tejido vivo.

40 11. El uso de la reivindicación 7, en la que dicho iniciador o acelerador de la polimerización tiene la fórmula siguiente



45 en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son independientemente uno de otro H o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; un grupo aromático sustituido o no sustituido; un grupo aralquilo sustituido o no sustituido; o bien un grupo alquilo o aromático sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; y X^- es un anión.

50 12. El uso de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los R_4 , R_5 , R_6 y R_7 consta de al menos un miembro elegido del grupo formado por un anillo aromático y una unión que contiene un heteroátomo.

13. El uso de la reivindicación 11, en la que X^- es un radical halógeno.

55 14. El uso de la reivindicación 7, en la que dicho iniciador o acelerador de la polimerización es como mínimo un miembro elegido del grupo formado por el bromuro de domifeno, el cloruro de butirilcolina, el bromuro de benzalconio, cloruro de benzalconio y cloruro de acetilcolina.

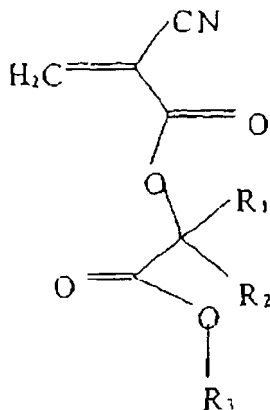
60

65

ES 2 240 497 T5

15. Un estuche que comprende un envase vendible que consta de:

(a) Un primer recipiente que contiene una composición adhesiva biocompatible que comprende un cianoacrilato de éster de alquilo de la fórmula



en el que R_1 y R_2 son, independientemente uno de otro, H, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, o bien se combinan juntos en un grupo alquilo cíclico y R_3 es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico,

(b) un α -cianoacrilato de alquilo que tiene un grupo alquilo de 2 a 12 átomos de carbono; y

(c) un iniciador o acelerador de la polimerización, en el que dicho iniciador o acelerador de la polimerización es una amina cuaternaria.

16. El estuche de la reivindicación 15, en el que dicho iniciador o acelerador de la polimerización se encuentra en un recipiente aparte y no está en contacto con dicho monómero.

17. El estuche de la reivindicación 15, en el que dicho iniciador o acelerador de la polimerización es una amina cuaternaria que tiene la fórmula siguiente



en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son independientemente uno de otro H o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; un grupo aromático sustituido o no sustituido; un grupo aralquilo sustituido o no sustituido; o bien un grupo alquilo o aromático sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos; y X^- es un anión.

18. El estuche de la reivindicación 17, en el que al menos uno de los R_4 , R_5 , R_6 y R_7 consta al menos de un miembro elegido del grupo formado por un anillo aromático y una unión que contiene un heteroátomo.

19. El estuche de la reivindicación 17, en el que X^- es un radical halógeno.

20. El estuche de la reivindicación 15, en el que dicho iniciador o acelerador de la polimerización es al menos un miembro elegido del grupo formado por el bromuro de domifeno, cloruro de butirilcolina, bromuro de benzalconio y cloruro de acetilcolina.

21. Una película polimerizada formada por la polimerización de una composición adhesiva biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1.