

PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
 Oficina Internacional
**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
 EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**



<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : A61L 25/00, C09J 4/00, C07C 69/587</p>	A1	<p>(11) Número de publicación internacional: WO 97/49436</p> <p>(43) Fecha de publicación internacional: 31 de Diciembre de 1997 (31.12.97)</p>
<p>(21) Solicitud internacional: PCT/ES97/00161</p> <p>(22) Fecha de la presentación internacional: 20 de Junio de 1997 (20.06.97)</p> <p>(30) Datos relativos a la prioridad: P 9601398 21 de Junio de 1996 (21.06.96) ES</p> <p>(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): UNIVERSIDAD DE ALICANTE [ES/ES]; Carretera San Vicente del Raspeig, E-03690 San Vicente del Raspeig (ES).</p> <p>(72) Inventores; e</p> <p>(75) Inventores/solicitantes (sólo US): MARTIN MARTINEZ, José Miguel [ES/ES]; Bungalow 24, Calle Atún, 1, E-03540 Playa de San Juan (ES). MAHIQUES BUJANDA, María del Mar [ES/ES]; Avenida Costa Blanca, 128, E-03540 Playa de San Juan (ES). ALIO Y SANZ, Jorge Luciano [ES/ES]; Avenida Costa Blanca, 18, E-03540 Playa de San Juan (ES). MULET HOMS, María Emilia [ES/ES]; Publicista Victor Viña, 24; E-03016 Alicante (ES). FOUAD SAKLA, Heni [ES/ES]; Jacinto Benavente, 40 - 3º bloque 1, E-03560 El Campello (ES).</p> <p>(74) Mandatario: UNGRIA LOPEZ, Javier; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).</p>		<p>(81) Estados designados: AU, CA, JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i></p>
<p>(54) Title: NEW CYANOACRYLIC-BASED ADHESIVE FORMULATIONS, PREPARATION PROCESS AND APPLICATIONS</p> <p>(54) Título: NUEVAS FORMULACIONES ADHESIVAS EN BASE CIANOACRILICA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y APLICACIONES</p>		
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} = \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOH} \\ \searrow \text{COOR} \end{array} \\ \text{(I)} \end{array} $		
<p>(57) Abstract</p> <p>The formulations comprise an alkyl C₁-C₈ cyanoacrylate and an alkyl C₁-C₈ carboxyacrylate in a proportion from 10 to 30 % by volume with respect to the cyanoacrylate. The alkyl carboxyacrylate of formula (I) is a new product which is obtained from the corresponding cyanoacrylate by hydrolysis with hydrochloric acid. The compositions are packaged in independent containers the content of which is mixed not more than one hour before its use. It can be used in surgery as alternative means for the traditional suture and is specially appropriate in ophthalmics surgery.</p> <p>(57) Resumen</p> <p>Las formulaciones comprenden un cianoacrilato de alquilo C₁-C₈ y un carboxiacrilato de alquilo C₁-C₈ en una proporción del 10 al 30 % en volumen con respecto al cianoacrilato. El carboxiacrilato de alquilo de fórmula (I) es un producto nuevo que se obtiene a partir del correspondiente cianoacrilato por hidrólisis con ácido clorhídrico. Las formulaciones se envasan en contenedores independientes cuyo contenido se mezcla como mucho 1 hora antes de su empleo. Tienen utilidad en Cirugía como sustitua de la sutura tradicional siendo especialmente adecuadas en Cirugía Oftálmica.</p>		

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	ML	Malí	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	MN	Mongolia	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MR	Mauritania	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MX	México	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	NE	Níger	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Noruega	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelandia	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	PL	Polonia		
CM	Camerún	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CU	Cuba	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DE	Alemania	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
DK	Dinamarca	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

- 1 -

TITULO DE LA INVENCION

Nuevas formulaciones adhesivas en base cianoacrílica, procedimiento para su preparación y aplicaciones.

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

5 La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los adhesivos destinados a sustituir las suturas tradicionales en Cirugía.

 Más concretamente la presente invención proporciona nuevas formulaciones adhesivas de cianoacrilatos de alquilo y derivados acrílicos semisintéticos
10 destinados a sustituir suturas en Cirugía, que son especialmente aptos para Cirugía Oftálica.

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR A LA INVENCION

 En la actualidad son numerosos los intentos de
15 sustitución de las suturas tradicionales en el campo de la Cirugía, por técnicas de unión mediante adhesivos. La finalidad es múltiple, ya que, por una parte, se pretende conseguir un ahorro de tiempo en el sellado de heridas e incisiones, por otra se intenta evitar el traumatismo
20 adicional que conlleva la sutura, y finalmente, se persigue, mediante técnicas basadas en fenómenos de adhesión, una unión tisular más uniforme, donde las fuerzas de tensión, que tienden a separar las zonas unidas, se distribuyan de forma homogénea.

25 Si bien el uso de adhesivos en Medicina se restringe a "situaciones límite" donde la sutura no es posible o conveniente, el futuro de los adhesivos en Cirugía es prometedor.

 Como ya se ha mencionado, se han empleado
30 técnicas de adhesión en la unión de tejidos seccionados en heridas superficiales, en la unión de prótesis óseas, en la Cirugía de riñón y pulmón de animales y en la Cirugía del oído medio, entre otras. En todos los casos se consiguen notables mejoras cuando se emplean uniones adhesivas en
35 lugar de suturas ya que:

- 2 -

- No se producen deformaciones en la herida una vez realizada la unión adhesiva.

- Las tensiones se distribuyen homogéneamente.

- El proceso de unión es rápido.

5 - La unión es flexible y permite rellenar zonas internas de la herida a las que no se podría acceder por medios mecánicos.

- Una vez realizada la unión adhesiva, el exceso de adhesivo se desprende de la herida cicatrizada.

10 No obstante, las uniones adhesivas de tejidos biológicos presentan, hasta el momento, inconvenientes derivados de la toxicidad de los adhesivos y de la posibilidad de formación de oclusiones en el interior de los tejidos. Adicionalmente, en el caso de los adhesivos que
15 carecen de dicha toxicidad, las uniones adhesivas que producen carecen de la fortaleza adecuada para mantener unidos sustratos tisulares en los que existen fuerzas de tensión opuestas a dichas uniones.

20 En el campo de la Cirugía Oftálica, el empleo de adhesivos ha permitido sustituir a la sutura en Cirugía de córnea y retina, en las siguientes aplicaciones clínicas:

- Sellado de perforaciones traumáticas y úlceras en la córnea.

25 - Unión de membranas artificiales a la superficie anterior de la córnea (epitelio artificial) y a la superficie posterior (endotelio artificial).

- Adhesivos en prótesis que penetran en la córnea.

30 - Sellado de perforaciones esclerales.

- Bucles esclerales sin sutura.

35 Es posible realizar una clasificación de los adhesivos empleados en este tipo de Cirugía en base a su procedencia, de forma que se distingue entre los adhesivos de origen natural y los de origen sintético.

ADHESIVOS DE ORIGEN BIOLÓGICO**ADHESIVOS DE FIBRINA**

En presencia de iones calcio (II), el fibrinógeno y el factor XIII (factor estabilizante de la fibrina), se activan con la trombina para producir un coágulo estable de fibrina. La fibrina por si misma, se adhiere al colágeno, y el factor XIII estimula la síntesis de colágeno, activando los fibroblastos. La aplicación del adhesivo de fibrina en heridas, permite la restauración de las propiedades estructurales de la herida, así como la estimulación del cierre de dicha herida por los propios componentes del adhesivo.

Los métodos actuales para la preparación de adhesivos de este tipo han desarrollado la incorporación de una gran variedad de proteínas y factores implicados en la coagulación, junto con la trombina.

El adhesivo generalmente se aplica mediante un sistema de doble inyección que aísla el fibrinógeno y los factores de coagulación de la trombina y aprotinina hasta que se realiza su aplicación.

Por otra parte, debido a la existencia del virus humano de la inmunodeficiencia adquirida (HIV), y otros productos contaminantes sanguíneos, se están desarrollando métodos de obtención de dichos componentes a partir de la sangre del mismo paciente.

Las fuerzas de unión de los adhesivos de fibrina son bastante reducidas, lo que limita, como ya se ha mencionado, su uso como adhesivos estructurales. No obstante su rápida disolución y absorción in vivo, son factores a considerar en la selección de un adhesivo con fines quirúrgicos.

Los bioadhesivos de fibrina se han venido utilizando en diversos campos de la Oftalmología desde hace más de 10 años. Algunas de las aplicaciones incluyen la Cirugía de retina, párpados, sistema lacrimal, ulceracio-

- 4 -

nes corneales, así como la Cirugía de la catarata y perforaciones de la cápsula anterior y posterior tras experimentar traumatismos perforantes del cristalino.

5 En otro tipo de intervenciones, como es el caso de las operaciones de estrabismo, donde se requiere la inserción de un determinado músculo sobre una posición corregida en la esclera, los adhesivos de fibrina son inadecuados precisamente por la escasa fuerza de adhesión que originan.

10 **ADHESIVOS DE ORIGEN SINTETICO**
CIANOACRILATOS

Los adhesivos de cianoacrilato han sido estudiados y ensayados en numerosos campos de la Cirugía. En Cirugía Oftálmica, son numerosos los compuestos de este tipo que han sido analizados, y sus aplicaciones se han evaluado mediante un amplio número de técnicas quirúrgicas.

De acuerdo con observaciones clínicas e histológicas de tolerancia tisular en ojos de conejo, se ha concluido que los adhesivos de cianoacrilato mejor tolerados son los n-decil, n-octil, n-heptil, n-hexil, n-butil e isobutilcianoacrilato, algo peor tolerado es el β, β, β -trifluorisopropil-2-cianocrilato, y el peor tolerado es el metil-2-cianoacrilato. Mediante el sellado de laceraciones y perforaciones corneales en ojo de conejo por aplicación de butil, heptil u octil-2-cianoacrilato, se ha demostrado a través de evaluación postoperatoria (algunas semanas más tarde) que el adhesivo permanecía fijado sobre los tejidos el tiempo suficiente como para que transcurriera la cicatrización tisular, sin una apreciable neovascularización de la córnea. Tampoco se han comprobado procesos de infiltración tisular relevantes en transplantes de membranas oculares en derivados cianoacrílicos de este tipo.

No obstante, el metil-2-cianoacrilato presenta procesos irritativos cuando se aplica subconjuntivalmente sobre la esclera. Su uso plantea, por lo tanto, problemas

- 5 -

de irritación de los tejidos oculares con reacciones inflamatorias acusadas, y su manejo es problemático al reticularse, asimismo, sobre los instrumentos quirúrgicos.

Entre todos los análogos descritos hasta el momento, los más idóneos para propósitos de Cirugía Oftálmica resultaron ser los derivados isobutil y butílicos. No obstante, estos derivados presentan algunas limitaciones no superadas hasta el momento:

- 1) Elevada reactividad frente a entornos o sustratos humectados.
- 2) Reticulación en forma de agujas.
- 3) Aspecto opaco del producto una vez polimerizado.

De ahí, que su empleo en lesiones o Cirugía de la córnea se encuentra limitado, así como en todos aquellos sellados de áreas importantes que requieran a su vez una zona extensa a unir mediante adhesivos.

Por último debe hacerse referencia al elevado tiempo que tardan estos adhesivos en desprenderse de los tejidos. Al cabo de tres y cuatro meses de ser instilados en ojos de conejos de experimentación, todavía quedan cantidades importantes de los mismos, lo que retrasa el proceso natural de cicatrizado.

En esta memoria se describe la preparación de una nueva serie de adhesivos en base cianoacrílica, en cuya formulación se incluyen ácidos acrílicos no descritos hasta el momento, y que fundamentalmente, han demostrado su eficacia en la unión quirúrgica de distintos músculos oculares a la esclera, presentando además, una tolerancia biológica óptima.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención, tal y como se indica en su enunciado, se refiere a nuevas formulaciones adhesivas de base cianoacrílica, a un procedimiento para su preparación y a sus aplicaciones en Cirugía, y especialmente en

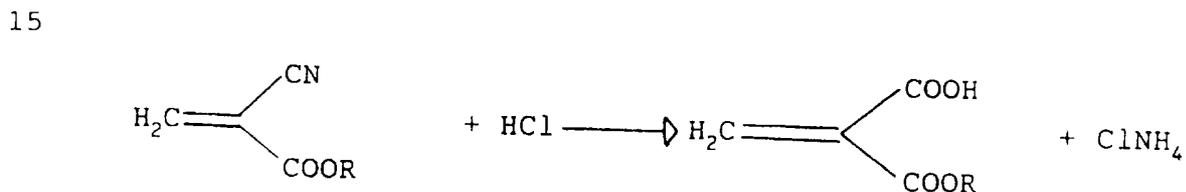
Cirugía Oftálica.

Las formulaciones de la invención están constituidas por:

- 5 a) Cianoacrilatos de alquilo
 b) Carboxiacrilatos de alquilo, en una proporción del 10 al 30% en volumen con respecto al componente (a).

10 El componente (b) está constituido por nuevos derivados acrílicos obtenidos por vía semisintética, los cuales forman también parte de la presente invención.

Los materiales de partida para la obtención de los derivados carboxiacrílicos, son los correspondientes análogos cianoacrílicos. La reacción puede esquematizarse como sigue:



20 donde R representa el resto alquilo C₁-C₈.

Los carboxiacrilatos de alquilo se preparan por adición de ácido clorhídrico concentrado en una proporción equimolar, en atmósfera inerte de argón o nitrógeno y bajo agitación electromagnética. Cuando
 25 finaliza la adición del ácido, la mezcla se calienta a temperaturas entre 60 y 80°C durante un tiempo variable (15-50 minutos).

Una vez completada la reacción de hidrólisis, el producto de reacción se extrae del matraz y se manipula con rapidez en un ambiente de baja humedad relativa. Las
 30 operaciones de tratamiento incluyen:

1. Dilución de la mezcla reaccionante con un disolvente orgánico no clorado y de polaridad intermedia.
2. Adición de un pequeño volumen de agua
 35 destilada.

- 7 -

3. Extracción de la fase orgánica.

4. Lavado de la fase orgánica con agua, secado de la misma con sulfato de sodio anhidro. Filtrado y destilación del disolvente a vacío.

5 Se obtiene de esta forma, un producto líquido transparente, prácticamente incoloro, de viscosidad ligeramente superior al producto de partida y que corresponde al derivado carboxiacrílico.

10 El rendimiento de la reacción, dependiendo del cianoacrilato de partida, se sitúa entre un 85-92%.

La caracterización de los productos obtenidos se realiza mediante técnicas de Espectroscopía IR y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C . En las tablas 1 y 2, se recogen las asignaciones correspondientes a los grupos funcionales y fragmentos estructurales más relevantes de esta nueva serie de derivados carboxiacrílicos, respectivamente. En ambas Tablas se recogen las asignaciones como intervalos puesto que no se refieren a una sustancia única, sino que son válidas para todos los análogos de la serie.

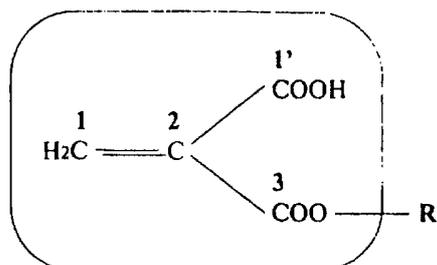
Tabla 1: Asignaciones de las bandas de IR de los grupos principales de algunos derivados carboxiacrílicos.

Grupo funcional	Absorbancia / cm^{-1}
-COOH	3550-2500
	1800-1650
-COOR	1790-1650
	1330-1050
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}$	3040-3010
	1690-1610
	990-900

- 8 -

Tabla 2: Asignaciones de las señales de RMN¹H y ¹³C del fragmento estructural común de la serie de derivados carboxiacrílicos:

5



10

en que la numeración se ha efectuado eligiendo como base de la nomenclatura el ácido acrílico.

15

¹³ C	desplazamiento ppm	¹ H	desplazamiento ppm
C-1	6,8-6,3	H-1 (2)	7,1-6,3
C-2	141-125
C-3	185-175
C-1'	171-169

20

25

30

La preparación de la mezcla adhesiva se realiza como máximo, una hora antes de ser aplicado sobre los tejidos vivos. Ha podido comprobarse que para tiempos superiores, las propiedades adhesivas del producto se modifican, ya que disminuye la capacidad adhesiva, y con ella, la fortaleza de la unión a tejidos (a partir de una hora, la polimerización vía aniónica de los dos monómeros que constituyen la mezcla, comienza a ser considerable).

35

Se estima, por lo tanto, un tiempo útil de una

- 9 -

hora para el producto ya preparado.

5 Resulta conveniente almacenar los dos compuestos acrílicos en dos contenedores independientes, protegidos de la exposición a la luz y a la humedad, siendo el rango de temperaturas idóneo de conservación entre 5 y 15°C.

La mezcla de cianoacrilato con un 10-30% en volumen de carboxiacrilato de alquilo, se efectúa, preferiblemente, en un envase de vidrio o polietileno.

10 La miscibilidad de los dos monómeros que se usan en la formulación adhesiva, resulta óptima, consiguiéndose una única fase,

Las nuevas formulaciones de la presente invención aportan claras ventajas frente a las suturas quirúrgicas tradicionales en Cirugía, las cuales pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Se consigue un sellado rápido, lo que disminuye el tiempo y coste quirúrgico.

20 2. La aplicación de estos productos así como su manejo resulta sencillo por poderse envasar en sistemas de aplicación convenientes.

3. Se trata de productos de difícil contaminación microbiana, y consecuentemente de fácil control de esterilidad.

25 4. Son capaces de cerrar tejidos en presencia de fluidos biológicos.

5. Producen uniones de alta eficacia, incluso en incisiones de considerable longitud.

30 6. Poseen una fuerza tensil de unión similar o superior a la de los tejidos que unen.

7. Desarrollan una unión de gran fortaleza en un corto tiempo (inferior a 1 minuto).

35 8. Mantienen la fortaleza de la unión adhesiva hasta que transcurre el proceso normal de cicatrizado, sin inhibirlo.

- 10 -

9. No provocan irritación ni emisión de calor al ser instilados sobre los tejidos biológicos.

5 Estas ventajas observadas en Cirugía en general se traducen, en Cirugía Oftálmica, en la resolución de la problemática de la unión de músculos extrínsecos oculares, donde la sutura resulta compleja en la mayoría de los casos. Se consiguen uniones de alta eficacia, rápidas en el tiempo, persistentes y sin interferencias en el proceso de cicatrizado.

10 Ensayos clínicos llevados a cabo con animales de experimentación, han evidenciado la eficacia de estos nuevos productos en los puntos anteriormente señalados, y asimismo, ha podido comprobarse que carecen de efectos necróticos o tóxicos siendo su tolerancia biológica macro y microscópica, muy semejante a la demostrada por la sutura, tras una semana y un mes después de realizarse las intervenciones quirúrgicas.

15 Las formulaciones adhesivas, así obtenidas, están dotadas de propiedades físicas, químicas, viscoelásticas y superficiales, que las hacen más adecuadas para su aplicación en Cirugía Oftálmica, con respecto a los adhesivos (sintéticos o de origen biológico) que han sido utilizadas o se están utilizando en la actualidad. Estas propiedades y características mejoradas, corresponden a:

25 1. Buena capacidad de mojado del sustrato tisular.

2. Adecuado tiempo de reticulación del producto adhesivo.

30 3. Desarrollo de uniones adhesivas de fortaleza considerable.

4. Buena tolerancia tisular.

5. Rigidez y transparencia óptimas en el producto polimerizado.

35 6. Tiempo de degradación y/o eliminación del producto modificable.

- 11 -

Empleando distintas proporciones de ambos compuestos, siempre en el rango adecuado de efectividad antes indicado, se consigue una modificación y una modulación importante de las propiedades adhesivas de la mezcla, de forma que:

5

1. Se controla la viscosidad de la formulación.

2. Se modifica el tiempo necesario para que se produzca la adhesión tisular.

10

3. Se refuerza, o contrariamente, se debilita la fortaleza de la unión adhesiva.

4. Se incrementa o disminuye la rigidez mecánica del producto polimerizado.

15

5. Se controla el tiempo que tarda en desprenderse el adhesivo aplicado de los tejidos.

Las ventajas técnicas que ofrecen las formulaciones de la presente invención frente a los adhesivos empleados hasta la fecha pueden resumirse en los siguientes puntos:

20

1. Su reticulación es suficientemente rápida pero controlada, y por tanto, no provoca alteración detectable de los tejidos implicados en la unión adhesiva.

25

2. La capacidad de adhesión de los nuevos compuestos, permite mantener firmemente unidos los tejidos durante todo el tiempo en el que transcurre el proceso de cicatrización.

30

3. El adhesivo reticulado sobre los tejidos, presenta un aspecto transparente, siendo su grado de rigidez aceptable, y no sufriendo, por tanto, ninguna lesión, aquellos tejidos que rodean o friccionan sobre la unión adhesiva.

35

Cuando se efectúa una unión tisular con las formulaciones de la invención, los factores más importantes a considerar son el contenido acuoso de los tejidos implicados en la unión adhesiva, así como la cantidad y

- 12 -

proporciones de los componentes en la mezcla adhesiva.

Se ha comprobado experimentalmente, que las nuevas formulaciones adhesivas descritas en esta memoria, son adecuadamente toleradas por tejidos oculares como la conjuntiva y la tenon, la esclera y el músculo. No obstante, debe evitarse siempre una humidificación excesiva de la zona por líquido lacrimal, sangre circulante, o bien, por el empleo de colirios en el transcurso de la intervención quirúrgica. Estas precauciones son necesarias, al menos, durante el momento en el que se aplica el producto adhesivo y durante el tiempo preciso para que transcurra su reticulación. De cualquier manera, se ha comprobado que una simple fricción de los tejidos con un hemostato resulta suficiente para evitar el exceso acuoso.

Con respecto a la cantidad de adhesivo que debe utilizarse, se sugiere que sea la mínima para que se consiga un mojado adecuado de los tejidos o zonas tisulares a adherir. Cantidades mayores, o un exceso de adhesivo, suponen una doble problemática: por una parte se producen fallos de adhesión, y por otra, se impide un correcto acercamiento de los tejidos, necesario para que tenga lugar el proceso de cicatrización.

MODOS DE REALIZACION DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no pretenden limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Síntesis y elucidación estructural del carboxiacrilato de etilo.

En un matraz esmerilado de dos bocas y 250 ml de capacidad, se adicionan bajo suministro constante de nitrógeno gaseoso (2 bar), 18 g (0,144 mol) de cianoacrilato de etilo. Se acopla, en este momento, al sistema, un refrigerante de reflujo, un embudo de adición conteniendo 14,4 ml (0,173 mol) de ácido clorhídrico concentrado, y un

- 13 -

equipo de calefacción y agitación electromagnética).

La adición del ácido clorhídrico se efectúa gota a gota desde el embudo de adición. Cuando ésta finaliza, se suministra a la mezcla calor a través de un baño de silicona. Se observa que una vez añadido el ácido clorhídrico, la mezcla adquiere un aspecto menos transparente debido al cloruro amónico que se dispersa en el seno de la reacción. Cuando la temperatura que se alcanza en el sistema es cercana a 80°C, se mantienen las condiciones de reacción durante otros 25 minutos.

Transcurrido este tiempo, se deja enfriar el matraz a temperatura ambiente alejándolo de la fuente de calor, y se le añaden unos 100 ml de agua destilada, formándose una emulsión. Se le adicionan, asimismo, unos 50 ml de acetato de etilo, y todo ello se lleva a un embudo de decantación donde se separa y se desecha la fase acuosa.

La fase orgánica que queda en el embudo se lava sucesivas veces por adición de pequeños volúmenes de agua, se seca posteriormente sobre sulfato de sodio anhidro, durante al menos 30 minutos, se filtra, y se destila el acetato de etilo a presión reducida, obteniéndose el 2-carboxiacrilato de etilo.

El rendimiento del proceso es del 91%.

El carboxiacrilato de etilo es un producto líquido a temperatura ambiente, transparente y prácticamente incoloro, cuyo espectro de IR presenta bandas de absorción asignables a los grupos; ácido carboxílico (3468, 1690 cm^{-1}), éster (1733 cm^{-1}), y metileno olefínico (3075, 1614 y 991 cm^{-1}).

Su espectro de RMN ^1H muestra dos señales singlete a 7,1 y 6,7 ppm, asignables a los dos protones del metileno; una señal de intensidad doble y multiplicidad cuadruplete a 4,61 ppm, correspondiente a los dos protones sobre el C-1 del resto etilo; y por último, un triplete centrado a 1,35 ppm, asignable a los otros tres protones

- 14 -

alquílicos de la molécula.

Por lo que se refiere a su espectro de RMN¹³C, aparecen seis señales asignables a un carbono metílico (18,9 ppm), dos carbonos metilénicos (132,2 y 30,2 ppm), y tres carbonos cuaternarios (185,2; 171,3 y 127,1 ppm).

Todos estos datos espectroscópicos son concordantes con la estructura propuesta para el 2-carboxiacrilato de etilo.

EJEMPLO 2

10 Adhesión in vivo del músculo recto superior
ocular a una nueva zona escleral con cianoacrilato y
carboxiacrilato de etilo (20%)

En un conejo anestesiado se practica una disección del músculo recto superior o inferior ocular, para ser insertado posteriormente en una nueva posición sobre la esclera aplicando la nueva mezcla adhesiva y siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

Se separa el tejido conjuntival junto con la tenon, desde la zona limbar hasta llegar al músculo recto, y se localiza en la esclera una nueva posición, generalmente retroinsertada unos milímetros (4 mm, marcados con tinta china) respecto a la posición inicial. Sobre esta zona escleral elegida, se practica con la ayuda de un pequeño bisturí, un raspado ligero del tejido, con el propósito de aumentar la superficie de contacto con el adhesivo, y se deposita una gota de la formulación adhesiva a través de una cánula de diámetro 0,1 mm. Inmediatamente después, se coloca el extremo del músculo diseccionado sobre ella. Se mantiene en la nueva posición ejerciendo una ligera presión durante unos segundos, con lo que se consigue una correcta unión de los dos tejidos.

Se espera un minuto, antes de realizar ninguna tracción posterior a la aplicación del adhesivo, para comprobar efectivamente que la adhesión es firme, y reapplicar entonces la conjuntiva junto con la tenon que se

- 15 -

llevan hasta su posición original. Se deposita una mínima cantidad del adhesivo en el mismo punto donde se inició la separación de estos tejidos, adhiriéndose nuevamente a la zona limbar.

REIVINDICACIONES

1.- Nuevas formulaciones adhesivas de base cianoacrílica, caracterizadas porque comprenden:

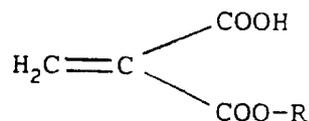
- 5 a) cianoacrilatos de alquilo C₁-C₈;
 b) carboxiacrilatos de alquilo C₁-C₈; en una proporción del 10 al 30% en volumen con respecto al componente (a);

10 envasándose preferentemente la formulación en dos contenedores independientes, protegidos de la exposición a la luz y a la humedad.

2.- Procedimiento para la preparación de las formulaciones de la reivindicación 1, caracterizado porque se mezcla el cianoacrilato de alquilo (a) con un 10-30% en volumen del carboxiacrilato de alquilo (b), como máximo una hora antes de ser aplicada sobre los tejidos vivos y preferentemente en un envase de vidrio o polietileno.

3.- Nuevos carboxilatos de alquilo, útiles para formulaciones adhesivas, caracterizados porque presentan la siguiente fórmula:

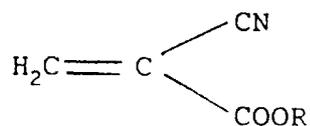
20



25 donde R es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

4.- Procedimiento para la preparación de los nuevos carboxilatos de alquilo de la reivindicación 3, caracterizado porque comprende la adición de ácido clorhídrico concentrado al cianoacrilato análogo de fórmula

30



35 (R = alquilo C₁-C₈), en una proporción equimolar, en

- 17 -

atmósfera inerte de argón o nitrógeno y bajo agitación, seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 60-80°C durante 15-50 minutos.

5 5.- Aplicación de las nuevas formulaciones de la reivindicación 1 en Cirugía para el sellado tisular, como sustitutivo de la sutura tradicional.

10 6.- Aplicación de las nuevas formulaciones de la reivindicación 1 en Cirugía Oftálmica, para la unión de los distintos músculos oculares a la esclera.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 97/00161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC⁶ A61L25/00 C09J4/00 C07C69/587 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC⁶ A61L C09J C07C Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2022366 A (EASTMAN KODAK COMPANY) 31 July 1970 (31.07.70), the whole document	1,2,5,6
A	US 3940362 A (OVERHULTS WENDELL C) 24 February 1976 (24.02.76)	
A	EP 0617973 A (TRI POINT MEDICAL LP) 05 October 1994 (05.10.94)	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 10 September 1997 (10.09.97)		Date of mailing of the international search report 22 September 1997 (22.09.97)
Name and mailing address of the ISA/ Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 97/00161

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2022366 A	31.07.70	US 3591676 A	06.07.71
US 3940362 A	24.02.76	NONE	
EP 0617973 A	05.10.94	US 5328687 A	12.07.94
		AU 664138 B	02.11.95
		AU 5795494 A	06.10.94
		CA 2120304 A	01.10.94
		JP 7236687 A	12.09.95
		US 5514371 A	07.05.96
		US 5582834 A	10.12.96
		US 5575997 A	19.11.96
		US 5514372 A	07.05.96
		US 5624669 A	29.04.97

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 97/00161

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁶ A61L25/00 C09J4/00 C07C69/587

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁶ A61L C09J C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	FR 2022366 A (EASTMAN KODAK COMPANY) 31.07.70 Todo el documento	1,2,5,6
A	US 3940362 A (OVERHULTS WENDELL C) 24.02.76	
A	EP 0617973 A (TRI POINT MEDICAL LP) 05.10.94	

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" documentos anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional.
10 Septiembre 1997 (10.09.97)

Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional

22 SEP 1997

(22.09.97)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 1 3495304

Funcionario autorizado
P. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ
nº de teléfono +34 1 3495352

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 97/00161

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
FR 2022366 A	31.07.70	US 3591676 A	06.07.71
US 3940362 A	24.02.76	NINGUNO	
EP 0617973 A	05.10.94	US 5328687 A	12.07.94
		AU 664138 B	02.11.95
		AU 5795494 A	06.10.94
		CA 2120304 A	01.10.94
		JP 7236687 A	12.09.95
		US 5514371 A	07.05.96
		US 5582834 A	10.12.96
		US 5575997 A	19.11.96
		US 5514372 A	07.05.96
		US 5624669 A	29.04.97