(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 294 794**

(51) Int. Cl.:
A61F 13/00 (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)
C08F 20/00 (2006.01)
C08F 22/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **97907945 .6**
(86) Fecha de presentación : **28.02.1997**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0886507**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.1998**

(54) Título: **Composiciones de monómeros eficaces como dispositivos de cierre de heridas.**

(30) Prioridad: **29.02.1996 US 609921**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **01.04.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.04.2008**

(73) Titular/es: **Closure Medical Corporation**
5265 Capital Boulevard
Raleigh, North Carolina 27604, US

(72) Inventor/es: **Clark, Jeffrey, G. y**
Leung, Jeffrey, C.

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 294 794 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de monómeros eficaces como dispositivos de cierre de heridas.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones de monómeros y de polímeros útiles para formar adhesivos y selladores biomédicos, y a procedimientos para aplicarlas. Más en particular, esta invención se refiere a composiciones de monómeros y de polímeros para el cierre de heridas y a su uso para aplicaciones médicas, quirúrgicas y otras aplicaciones *in vivo*.

Antecedentes

Los productos de uso principal para el cierre de heridas son las suturas y las grapas. Se reconoce que las suturas proporcionan el soporte adecuado para la herida. Sin embargo, las suturas producen traumatismo adicional en el sitio de la herida (debido a la necesidad de que la aguja y la sutura pasen por el tejido y a la necesidad de anestesiar la zona de la herida mediante aplicación con aguja), y se requiere tiempo para ponerla, y a nivel de la piel, pueden producir marcas de cierre de la herida poco atractivas. Se han desarrollado grapas quirúrgicas para acelerar la aposición de la herida y proporcionar mejores resultados cosméticos. Sin embargo, las grapas quirúrgicas también imponen traumatismo adicional a la herida y requieren el uso de dispositivos secundarios y a menudo caros para colocar y aplicar las grapas. Tanto las sutura como las grapas son especialmente problemáticas en casos pediátricos en los que el paciente puede tener una respuesta de mucho miedo y rechazar cooperar con su colocación, y en los casos geriátricos en los que la piel es más débil y propensa a rasgarse.

Alternativamente, se han propuesto adhesivos como dispositivos de cierre de heridas. Un grupo de dichos adhesivos son las formas monómeras de alfa-cianoacrilatos.

Se hace referencia, por ejemplo, a las patentes de EE.UU. nº 5.328.687 de Leung y col.; 3.527.841 de Wicker y col.; 3.722.599 de Robertson y col.; 3.995.641 de Kronenthal y col.; y 3.940.362 de Overhults, que describen alfa-cianoacrilatos que son útiles como adhesivos quirúrgicos.

La patente de EE.UU. 5.328.687 de Leung y col. describe polímeros biocompatibles basados en alfa-cianoacrilatos, con agentes estabilizantes y agente plastificante.

Normalmente, el adhesivo quirúrgico de alfa-cianoacrilato se aplica a una o ambas superficies de las heridas o incisiones, incluyendo las partes internas de la herida, eliminándose rápidamente cualquier exceso de adhesivo de las superficies que se unen. Posteriormente, los bordes de la herida se mantienen juntos hasta que se adhieren. Véase la patente de EE.UU. nº 3.559.652 de Coover, Jr. y col. Se pueden aplicar dos recubrimientos de adhesivo a las superficies de la herida. Sin embargo, este procedimiento de aplicación produce niveles significativos de histotoxicidad debido al adhesivo quirúrgico que es atrapado en el sitio de la herida.

Un procedimiento adicional de aplicación del adhesivo quirúrgico de cianoacrilato a heridas e incisiones implica la formación de un puente sobre el sitio de la herida. Como se describe en la patente de EE.UU. nº 3.667.472 de Halpem, los tejidos de la incisión se mantienen juntos y en una relación fija hasta que se ha aplicado un adhesivo de cianoacrilato sobre la incisión y se ha dejado el tiempo suficiente para desarrollar una unión. Se elimina el exceso de adhesivo de la incisión. Sin embargo, la composición usada en este procedimiento tiene una resistencia y flexibilidad de la película inadecuadas con histotoxicidad alta en los sitios de las heridas.

Estos procedimientos convencionales de aplicación de adhesivo de tejidos en general no especifican un procedimiento particular que sea preferible, ni se menciona el poner más que cantidades mínimas de pegamento sobre la herida. Las técnicas de aplicación convencionales se esfuerzan por reducir la aplicación de cantidades excesivas del adhesivo de tejidos en la herida debido a la histotoxicidad.

Un adhesivo de tejidos tópico disponible en el comercio es Histoacryl® disponible en B. Braun Melsungen AG de Alemania. El fabricante recomienda el uso de este adhesivo sólo para el cierre de heridas de la piel poco importantes y no para uso interno. Además, el fabricante recomienda que el adhesivo se use con moderación o en finas películas porque las películas gruesas no aumentan la resistencia de la película y pueden conducir a necrosis del tejido de alrededor debido a la reacción termogénica. Además, las películas que se forman a partir de este adhesivo son frágiles, y permiten la dehiscencia grave de las heridas.

Se han añadido plastificantes a las composiciones de adhesivos quirúrgicos de cianoacrilato. Véase por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 3.759.264 de Coover, Jr. y col., 3.667.472 de Halpern, 3.559.652 de Banitt. Sin embargo, la incorporación de plastificantes en dichas composiciones ha conducido a una menor resistencia de la película del material polimerizado. Por consiguiente, dichas composiciones se han usado sólo en el sitio de la herida y no sobre el sitio de la herida como un puente.

Se han usado otros aditivos en los adhesivos quirúrgicos de cianoacrilato con el propósito de modificar la velocidad de curado y la vida en anaquel de los adhesivos. Por ejemplo, inhibidores de la polimerización de cianoacrilato

o estabilizantes que incluyen ácidos de Lewis, tales como dióxido de azufre, óxido nítrico, trifluoruro de boro y otras sustancias ácidas, incluyendo éter monometílico de la hidroquinona, hidroquinona, nitrohidroquinona, éter monometílico de catecol e hidroquinona. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 3.559.652 de Banitt, cuyo objeto de la solicitud se incorpora en el presente documento por referencia. Estas composiciones contienen cantidades significativas de impurezas, y por lo tanto requieren cantidades sustanciales de estabilizante para inhibir la polimerización prematura del monómero.

Otros adhesivos incluyen tanto plastificantes como agentes estabilizantes. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.480.935 de Greff y col. describe un adhesivo de tejidos que tiene un plastificante y un inhibidor de polimerización. Sin embargo, los plastificantes descritos en la misma (es decir, ftalatos de alquilo) son muy tóxicos y no son adecuados para usar en adhesivos médicos biocompatibles.

Resumen de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que la combinación de los monómeros descritos en lo sucesivo con un agente plastificante y un agente estabilizante ácido, proporciona una composición de adhesivo quirúrgico que, después de aplicar a heridas o incisiones, polimeriza formando una unión fuerte y flexible en el sitio de la herida o incisión.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para aplicar esta composición de adhesivo quirúrgico en una estructura de puente que proporciona una resistencia de la unión inesperadamente mejor frente a la técnicas de aplicación convencionales de la composición polimerizada en el sitio de la herida o la incisión, que aumenta la eficacia de dichos monómeros y polímeros en aplicaciones *in vivo*.

El adhesivo quirúrgico forma una unión fuerte y flexible sobre las heridas e incisiones. Además, el procedimiento de aplicación de un adhesivo quirúrgico en una herida o incisión proporciona una unión biocompatible fuerte y flexible.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Una realización de la presente invención proporciona una composición de monómero de cierre de heridas, que comprende:

A) al menos un monómero que forma un polímero de cierre de heridas aceptable en medicina;

B) al menos un agente plastificante; y

C) al menos un agente estabilizante ácido.

En otras realizaciones, la presente invención se dirige a procedimientos de uso de los monómeros descritos antes, copolímeros y polímeros hechos a partir de los mismos para propósitos biomédicos.

En una de dichas realizaciones, los bordes de una herida o incisión se mantienen juntos y se aplica una cantidad en exceso de la composición de adhesivo quirúrgico descrita antes a los bordes de la herida enfrentados pinzados o contiguos, preferiblemente usando más de un golpe de aplicación. Este procedimiento forma un puente sobre los bordes de la herida enfrentados contiguos, que es flexible y tiene una alta resistencia a la tracción. La cantidad en exceso de adhesivo puesto en los bordes de la herida enfrentados y contiguos forma una película gruesa sobre la misma y aumenta inesperadamente la resistencia de la película.

Por ejemplo, la presente invención incluye un procedimiento para formar una película biocompatible a través de superficies de tejido contiguas, que comprende: (a) sujetar juntas al menos dos superficies de tejido para formar superficies de tejidos contiguas, (b) aplicar a través de dichas superficies de tejidos contiguas una composición de adhesivo de monómero biocompatible, y (c) dejar que dicha composición polimerice y forme una película biocompatible sobre dichas superficies de tejidos contiguas, con una resistencia de la película in vivo de al menos 70 9,33 kPa de presión de vacío necesaria para inducir la dehiscencia de la herida, en general de 9,33 kPa a 53,33 kPa de presión de vacío necesaria para inducir la dehiscencia de la herida, preferiblemente de 11,99 kPa a 53,33 kPa de presión de vacío necesaria para inducir la dehiscencia de la herida, y más preferiblemente de 13,33 kPa a 53,33 kPa de presión necesaria para inducir la dehiscencia de la herida.

Preferiblemente, el monómero es un alfa-cianoacrilato. Las composiciones de monómeros de esta invención y los polímeros formados a partir de las mismas son útiles como adhesivos de tejidos, selladores para prevenir la hemorragia o para cubrir heridas abiertas, y en otras aplicaciones biomédicas. Son útiles, por ejemplo, en la aposición quirúrgica de tejidos lacerados de forma traumática o por incisión; fijación de estructuras óseas fracturadas; retardo del flujo sanguíneo de las heridas; y en la ayuda para la reparación y recrecimiento del tejido vivo.

Como se ha mencionado antes, las composiciones de adhesivo quirúrgico convencionales han incluido plastificantes con el efecto adverso de reducir la resistencia de la película. Se ha descubierto que, al contrario de lo que se creía previamente, la resistencia de la película (p. ej., la tenacidad) en determinadas condiciones no se reduce de forma adversa tras la adición de cantidades mayores de agente plastificante. Dependiendo del agente estabilizante ácido par-

ticular y la pureza del monómero usado en la composición de adhesivo, la adición de cantidades mayores de agente plastificante puede aumentar la dureza de la unión resultante formada en la herida. Se ha descubierto que los agentes estabilizantes de tipo ácido débil no afectan de forma significativa a la polimerización del monómero en la presente composición y proporcionan una mayor resistencia de la película con cantidades crecientes de agentes estabilizantes.

Los monómeros que se pueden usar en esta invención son polimerizables, p. ej., polimerizables por polimerización aniónica o de radicales libres, para formar polímeros. Dichos monómeros incluyen aquellos que forman polímeros, que pueden ser, pero no son necesariamente, biodegradables. Se hace referencia, por ejemplo, a la patente de EE.UU. nº 5.328.687, que se incorpora en el presente documento por referencia. Como se define en el presente documento, "histotoxicidad" se refiere a la respuesta adversa del tejido, tal como la inflamación debida a la presencia de materiales tóxicos en el tejido.

Los monómeros de etileno 1,1-disustituidos útiles incluyen, pero no se limitan a monómeros de fórmula:

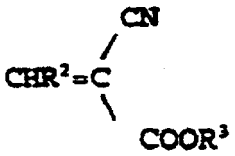
$$CHR=CXY \qquad (I)$$

en la que X e Y son cada uno grupos atractores de electrones fuertes, y R es H, $-CH=CH_2$, o cuando X e Y son ambos grupos ciano, un grupo alquilo C_1-C_4.

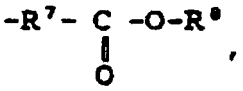
Los ejemplos de monómeros dentro del alcance de la fórmula (I) incluyen alfa-cianoacrilatos, cianuros de vinilideno, homólogos de alquilo C_1-C_4 de cianuros de vinilideno, malonatos de dialquilmetileno, acilacrilonitrilos, sulfinatos de vinilo y sulfonatos de vinilo de fórmula $CH_2=CX'Y'$ en la que X' es $-SO_2R'$ o $-SO_3R'$ e Y' es -CN, -COOR', $-COCH_3$, $-SO_2R'$ o $-SO_3R'$, y R' es H o hidrocarbilo.

Los monómeros preferidos de fórmula (I) para usar en esta invención son alfa-cianoacrilatos. Estos monómeros se conocen en la técnica y tienen la fórmula

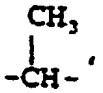
(II)



en la que R^2 es hidrógeno y R^3 es un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; un grupo que tiene la fórmula $-R^4-O-R^5-O-R^6$, en la que R^4 es un grupo 1,2-alquileno que tiene 2-4 átomos de carbono, R^5 es un grupo alquileno que tiene 2-4 átomos de carbono, y R^6 es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono; o un grupo que tiene la fórmula



en la que R^7 es $-CH_2-$,



o $-C(CH_3)_2-$ y R^8 es un radical orgánico.

Los ejemplos de grupos hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido adecuados incluyen grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen 1-16 átomos de carbono; grupos alquilo C_1-C_{16} de cadena lineal o cadena ramificada con un grupo aciloxi, un grupo halógenoalquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, o un grupo halógenoalquilo; grupos alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 2 a 16 átomos de carbono; grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 12 átomos de carbono; grupos cicloalquilo; grupos aralquilo; grupos alquilarilo y grupos arilo.

El radical orgánico R^8 puede estar sustituido o no sustituido y puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, saturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos radicales orgánicos incluyen radicales alquilo C_1-C_8, radicales alquenilo C_2-C_8, radicales alquinilo C_2-C_8, radicales cicloalifáticos C_3-C_{12}, radicales arilo tales como radicales fenilo y fenilo sustituido y radicales aralquilo tales como bencilo, metilbencilo y feniletilo. Otros radicales orgánicos incluyen radicales hidrocarburo sustituidos tales como radicales hidrocarburos sustituidos con halógeno (p. ej., hidrocarburos sustituidos con cloro, fluoro y bromo) y con oxi (p. ej., hidrocarburos sustituidos con alcoxi). Los radicales orgánicos preferidos son radicales alquilo, alquenilo y alquinilo que tienen de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y los

derivados de los mismos sustituidos con halógeno. Son particularmente preferidos los radicales alquilo de 4 a 6 átomos de carbono.

En el monómero de cianoacrilato de fórmula (II), R^3 preferiblemente es un grupo alquilo que tiene 1-10 átomos de carbono o un grupo que tiene la fórmula $-AOR^9$, en la que A es un radical alquileno u oxialquileno de cadena lineal o ramificada, divalente, que tiene 2-8 átomos de carbono, y R^9 es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono.

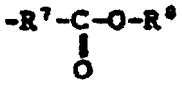
Los ejemplos de grupos representados por la fórmula $-AOR^9$ incluyen 1-metoxi-2-propilo, 2-butoxi-etilo, isopropoxi-etilo, 2-metoxi-etilo y 2-etoxi-etilo.

Los monómeros de alfa-cianoacrilato preferidos usados en esta invención son cianoacrilato de 2-octilo, cianoacrilato de dodecilo, cianoacrilato de 2-etilhexilo, cianoacrilato de butilo, cianoacrilato de metilo, cianoacrilato de 3-metoxibutilo, cianoacrilato de 2-butoxietilo, cianoacrilato de 2-isopropoxietilo o cianoacrilato de 1-metoxi-2-propilo.

Los alfa-cianoacrilatos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Se hace referencia, por ejemplo, a las patentes de EE.UU. nº 2.721.858 y 3.254.111. Por ejemplo, los alfa-cianoacrilatos se pueden preparar haciendo reaccionar un cianoacetato de alquilo con formaldehído en un disolvente orgánico no acuoso y en presencia de un catalizador básico, seguido de pirólisis del polímero intermedio anhidro en presencia de un inhibidor de polimerización. Se prefieren los monómeros de alfa-cianoacrilatos preparados con bajo contenido de humedad y esencialmente sin impurezas para uso biomédico.

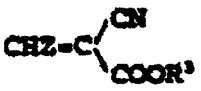
Los alfa-cianoacrilatos de fórmula (II) en la que R^3 es un grupo que tiene la fórmula $-R^4-O-R^5-O-R^6$ se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. nº 4.364.876 de Kimura y col. En el procedimiento de Kimura y col. los alfa-cianoacrilatos se preparan produciendo un cianoacetato por esterificación de ácido cianoacético con un alcohol, o por transesterificación de un cianoacetato de alquilo y un alcohol; condensación del cianoacetato y formaldehído o paraformaldehído en presencia de un catalizador con una relación molar de 0,5-1,5:1, preferiblemente 0,8-1,2:1, para obtener un condensado; despolimerización de la mezcla de reacción de condensación directamente o después de separar el catalizador de condensación para dar el cianoacrilato en bruto; y destilación del cianoacrilato en bruto para formar un cianoacrilato de alta pureza.

Los alfa-cianoacrilatos de fórmula (II) en la que R^3 es un grupo que tiene la fórmula



se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. nº 3.995.641 de Kronenthal y col. En el procedimiento de Kronenthal y col, dichos monómeros de alfa-cianoacrilato se pueden preparar haciendo reaccionar un éster de alquilo de un ácido alfa-cianoacrílico con un 1,3-dieno cíclico para formar un aducto de Diels-Alder que después se somete a hidrólisis alcalina seguido de acidificación para formar el correspondiente aducto de ácido alfa-cianoacrílico. El aducto de ácido alfa-cianoacrílico preferiblemente se esterifica con un bromoacetato de alquilo para dar el correspondiente aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoximetilo. Alternativamente, el aducto de ácido alfa-cianoacrílico se puede convertir en el aducto de haluro de alfa-cianoacrililo por reacción con cloruro de tionilo. El aducto de haluro de alfa-cianoacrililo después se hace reaccionar con un hidroxiacetato de alquilo o hidroxiacetato de alquilo sustituido con metilo para dar el correspondiente aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoximetilo o aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoxialquilo, respectivamente. El grupo 1,3-dieno cíclico de bloqueo finalmente se elimina y el aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoximetilo o aducto de alfa-cianoacrilato de carbalcoxialquilo se convierte en el correspondiente alfa-cianoacrilato de caralcoxialquilo por calentamiento del aducto en presencia de una ligera deficiencia de anhídrido maleico.

Los ejemplos de monómeros de fórmula (II) incluyen cianopentadienoatos y alfa-cianoacrilatos de fórmula:

(III) 

en la que Z es $-CH-CH_2$ y R^3 es como se ha definido antes. Los monómeros de fórmula (III) en la que R^3 es un grupo alquilo de 1-10 átomos de carbono, es decir los ésteres de ácido 2-cianopenta-2,4-dienoico, se pueden preparar haciendo reaccionar un 2-cianoacetato adecuado con acroleína en presencia de un catalizador tal como cloruro de cinc. Este procedimiento de preparación de ésteres del ácido 2-ciano-2,4-dienoico se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 3.554.990.

Los monómeros preferidos son alfa-cianoacrilatos de alquilo y más preferiblemente alfa-cianoacrilatos de octilo, en especial alfa-cianoacrilato de 2-octilo. Los monómeros usados en la presente solicitud deben estar muy puros y contener pocas impurezas (p. ej., calidad quirúrgica).

El componente B) de las composiciones de esta invención es al menos un agente plastificante que imparte flexibilidad al monómero polimerizado formado en la herida o incisión. El agente plastificante preferiblemente contiene poca o no contiene humedad y no debe afectar de forma significativa a la polimerización del monómero.

Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen acetil-citrato de tributilo, sebacato de dimetilo, fosfato de trietilo, fosfato de tri(2-etilhexilo), fosfato de tri(p-cresilo), triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, sebacato de dietilo, adipato de dioctilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, ácido láurico, trimelitato de trioctilo, glutarato de dioctilo y mezclas de los mismos. Los plastificantes preferidos son citrato de tributilo y acetil-citrato de tributilo.

El componente C) de las composiciones de esta invención es al menos un agente estabilizante ácido que inhibe la polimerización. Dichos estabilizantes también pueden incluir mezclas de agentes estabilizantes aniónicos y agentes estabilizantes de radicales.

Los ejemplos de agentes estabilizantes aniónicos adecuados incluyen dióxido de azufre, ácido sulfónico, lactona, trifluoruro de boro, ácidos orgánicos, sulfato de alquilo, sulfito de alquilo, 3-sulfoleno, alquilsulfona, alquilsulfóxido, mercaptano y sulfuro de alquilo y mezclas de los mismos. Los agentes estabilizantes aniónicos preferidos son agentes estabilizantes ácidos de ácidos orgánicos tales como ácido acético o ácido fosfórico, siendo el ácido acético un agente estabilizante ácido más preferido. La cantidad máxima de dióxido de azufre presente en la composición adhesiva debe ser menor que 50 ppm, y preferiblemente menor que 30 ppm.

Los ejemplos de agentes estabilizantes de radicales adecuados incluyen hidroquinona, éter monometílico de hidroquinona, catecol, pirogalol, benzoquinona, 2-hidroxibenzoquinona, p-metoxifenol, t-butil-catecol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y t-butilhidroquinona.

Los agentes estabilizantes ácidos adecuados incluyen los que tienen constantes de ionización pK_a en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 7, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5,5. Por ejemplo, los agentes estabilizantes ácidos adecuados incluyen: sulfuro de hidrógeno (pK_a 7,0), ácido carbónico (pK_a 6,4), triacetilmetano (pK_a 5,9), ácido acético (PK_a 4,8), ácido benzoico (pK_a 4,2), 2,4-dinitrofenol (pK_a 4,0), ácido fórmico (PK_a 3,7), ácido nitroso (pK_a 3,3), ácido fluorhídrico (pK_a 3,2), ácido cloroacético (pK_a 2,9), ácido fosfórico (pK_a 2,2), ácido dicloroacético (pK_a 1,3), ácido tricloroacético (pK_a 0,7), 2,4,6-trinitrofenol (ácido pícrico) (pK_a 0,3), ácido trifluoroacético (pK_a 0,2), y mezclas de los mismos.

Cuando se añaden los agentes estabilizantes de tipo ácido débil mencionados antes a la composición de adhesivo, se ha descubierto que la adición de agentes plastificantes en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 16% en peso, preferiblemente de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 9% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 7% en peso, proporciona mayor resistencia de la película (p. ej., tenacidad) del monómero polimerizado frente a los monómeros polimerizados que tienen cantidades de agentes plastificantes y agentes estabilizantes ácidos fuera de los intervalos anteriores.

La concentración de los agentes estabilizantes ácidos usados puede variar dependiendo de la fuerza del ácido. Por ejemplo, cuando se usa ácido acético, se puede usar una concentración de 80-200 ppm (p/p), preferiblemente 90-180 ppm (p/p) y más preferiblemente 100-150 ppm (p/p). Cuando se usa un ácido más fuerte, tal como ácido fosfórico, se puede usar una concentración en el intervalo de 20-80 ppm (p/p), preferiblemente 30-70 ppm (p/p) y más preferiblemente 40-60 ppm (p/p).

Las composiciones de esta invención también pueden contener al menos un agente biocompatible eficaz para reducir los niveles de concentración de formaldehído activo producido durante la biodegradación *in vivo* del polímero (también denominado en el presente documento "agentes reductores de la concentración de formaldehído"). Preferiblemente, este componente es un compuesto depurador de formaldehído. Los ejemplos de compuestos depuradores de formaldehído útiles en esta invención incluyen sulfitos; bisulfitos; mezclas de sulfitos y bisulfitos; sales de sulfito de amonio; aminas; amidas; imidas; nitrilos; carbamatos; alcoholes; mercaptanos; proteínas; mezclas de aminas; amidas y proteínas; compuestos con metileno activo tales como cetonas cíclicas y compuestos que tienen un grupo β-dicarbonilo; y compuestos con anillo heterocíclico sin un grupo carbonilo y que contienen un grupo NH, con el anillo formado con átomos de nitrógeno o carbono, siendo el anillo insaturado, o cuando está condensado con un grupo fenilo, insaturado o saturado, y estando el grupo NH unido a un átomo de carbono o nitrógeno, átomo que está directamente unido por un doble enlace a otro átomo de carbono o nitrógeno.

Los bisulfitos y sulfitos útiles como el compuesto depurador de formaldehído en esta invención, incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sodio y potasio, y sales de amonio, por ejemplo, bisulfito de sodio, bisulfito de potasio, bisulfito de litio, bisulfito de amonio, sulfito de sodio, sulfito de potasio, sulfito de litio, sulfito de amonio y similares.

Los ejemplos de aminas útiles en esta invención incluyen aminas alifáticas y aromáticas tales como, por ejemplo, anilina, bencidina, aminopirimidina, tolueno-diamina, trietilendiamina, difenilamina, diaminodifenilamina, hidrazinas e hidrazida.

Las proteínas adecuadas incluyen colágeno, gelatina, caseína, proteína de soja, proteína vegetal, queratina y cola. La proteína preferida para usar en esta invención es la caseína.

Las amidas adecuadas para usar en esta invención incluyen urea, cianamida, acrilamida, benzamida y acetamida. La urea es la amida preferida.

Los alcoholes adecuados incluyen fenoles, 1,4-butanodiol, d-sorbitol y poli(alcohol vinílico).

Los ejemplos de compuestos adecuados que tienen un grupo β-dicarbonilo incluyen ácido malónico, acetilacetona, etilacetona, acetato, malonamida, malonato de dietilo u otro éster malónico.

Las cetonas cíclicas preferidas para usar en esta invención incluyen ciclohexanona o ciclopentanona.

Los ejemplos de compuestos heterocíclicos adecuados para usar como el depurador de formaldehído en esta invención, se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 4.127.382 (Perry). Dichos compuestos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, bencimidazol, 5-metil-bencimidazol, 2-metilbencimidazol, indol, pirrol, 1,2,4-triazol, indolina, benzotriazol, indolina y similares.

Un depurador de formaldehído preferido para usar en esta invención es el bisulfito de sodio.

En la práctica de esta invención, el agente reductor de la concentración de formaldehído, p. ej. el compuesto depurador de formaldehído, se añade en una cantidad eficaz para el cianoacrilato. La "cantidad eficaz" es la cantidad suficiente para reducir la cantidad de formaldehído generado durante la posterior biodegradación *in vivo* del cianoacrilato polimerizado. Esta cantidad dependerá del tipo de agente reductor de la concentración de formaldehído, y los expertos en la materia la pueden determinar fácilmente sin excesiva experimentación.

El agente reductor de la concentración de formaldehído en esta invención se puede usar en forma libre o en forma microencapsulada.

Cuando está microencapsulado, el agente reductor de la concentración de formaldehído se libera de la microcápsula de forma continua a lo largo de un periodo de tiempo durante la biodegradación *in vivo* del polímero de cianoacrilato.

Para los propósitos de esta invención, se prefiere la forma microencapsulada del agente reductor de la concentración de formaldehído porque esta realización previene o reduce sustancialmente la polimerización del monómero de cianoacrilato por el agente reductor de la concentración de formaldehído, lo cual aumenta la estabilidad al almacenamiento y facilita el manejo de la composición de monómero durante el uso.

La microencapsulación del depurador de formaldehído se puede lograr mediante muchas técnicas de microencapsulación conocidas. Por ejemplo, la microencapsulación se puede llevar a cabo por disolución de un polímero de recubrimiento en un disolvente volátil, p. ej., cloruro de metileno, a una concentración de polímero de aproximadamente 6% en peso; adición de un compuesto depurador de formaldehído en forma de partículas a la solución de polímero de recubrimiento/disolvente con agitación para dar una concentración de depurador de 18% en peso; adición lenta de una solución de aceite mineral que contiene tensioactivo a la solución de polímero con agitación rápida; permitir que el disolvente volátil se evapore con agitación; eliminación del agitador; separación de los sólidos del aceite mineral; y lavado y secado de las micropartículas. El tamaño de las micropartículas estará en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 micrómetros.

El polímero de recubrimiento para la microencapsulación el agente reductor de la concentración de formaldehído debe ser un polímero que sufra bioerosión *in vivo*, preferiblemente a velocidades similares o mayores que la del polímero de cianoacrilato formado por el monómero, y debe tener un contenido de humedad inherente bajo. Dicha "bioerosión" puede producirse como resultado de la rotura física o química del material de microencapsulación, por ejemplo, por el paso del material de microencapsulación de sólido a soluto en presencia de fluidos corporales, o por biodegradación del material de encapsulación por los agentes presentes en el cuerpo.

Los ejemplos de materiales de recubrimiento que se pueden usar para microencapsular el agente reductor de la concentración de formaldehído incluyen poliésteres, tales como poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico), copolímeros de poli(ácido glicólico) y poli(ácido láctico), policaprolactona, poli-β-hidroxibutirato, copolímeros de épsilon-caprolactona y delta-valerolactona, copolímeros de epsilon-caprolacrona y DL-dilactida, e hidrogeles de poliéster; polivinilpirrolidona; poliamidas; gelatina; albúmina; proteínas; colágeno; poli(ortoésteres); poli(anhídridos); poli(2-cianoacrilatos de alquilo); poli(dihidropiranos); poli(acetales); poli(fosfazanos); poli(uretanos); poli(dioxinonas); celulosa y almidones.

Los ejemplos del tensioactivo que se puede añadir al aceite mineral incluyen los disponibles en el comercio con las designaciones Triton x-100, Tween 20 y Tween 80.

La composición de esta invención puede contener además una o más sustancias adyuvantes, tales como agentes de espesamiento, medicamentos, o similares, para mejorar la utilidad médica del monómero para aplicaciones médicas particulares.

Los espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, policianoacrilatos, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico-glicólico, policaprolactona, copolímeros de ácido láctico-caprolactona, poli(ácido 3-hidroxibutírico), poliortoésteres, poli(acrilatos de alquilo), copolímeros de acrilato de alquilo y acetato de vinilo, poli (metacrilatos de alquilo) y copolímeros de metacrilatos de alquilo y butadieno.

Para mejorar la resistencia cohesiva de los adhesivos formados a partir de las composiciones de esta invención, se pueden añadir agentes de reticulación monómeros difuncionales a las composiciones de monómeros de esta invención. Dichos agentes de reticulación son conocidos. Se hace referencia, por ejemplo, a la patente de EE.UU. nº 3.940.362 de Overhults. Los ejemplos de agentes de reticulación adecuados incluyen bis(2-cianoacrilatos) de alquilo, isocianuratos de trialilo, diacrilatos de alquileno, dimetacrilatos de alquileno, triacrilato de trimetilolpropano, y bis(2-cianoacrilatos de alquilo). Se añade una cantidad catalítica de un iniciador de radicales libres activado por amina para iniciar la polimerización de la mezcla de monómero de cianoacrilato/agente de reticulación.

Las composiciones de esta invención pueden contener además refuerzos fibrosos y colorantes, es decir, tintes y pigmentos. Los ejemplos de refuerzos fibrosos adecuados incluyen microfibrillas de PGA, microfibrillas de colágeno, microfibrillas celulósicas y microfibrillas olefínicas. Los ejemplos de colorantes incluyen 1-hidroxi-4-[4-metilfenilamino]-9,10-antracenodiona (violeta D + C nº 2); sal de disodio del ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfenil)oxo]-2-naftalenosulfónico (amarillo FD + C nº 6); 9-(o-carboxifenil)-6-hidroxi-2,4,5,7-tetrayodo-3H-xanten-3-ona, sal de disodio, monohidrato (rojo FD + C nº 3); sal de disodio del ácido 2-(1,3-dihidro-3-oxo-5-sulfo-2H-indol-2-iliden)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-indol-5-sulfónico (azul FD + C nº 2); y [fta-1-ocianinato (2-)] de cobre.

Las composiciones de esta invención se pueden usar para unir entre sí dos superficies aplicando la presente composición a la superficie de las superficies de la herida enfrentadas que se mantienen juntas. Dependiendo de los requisitos particulares del usuario, las composiciones de adhesivo de esta invención se pueden aplicar por medios conocidos tales como una varilla de vidrio de agitación, cepillo estéril o cuentagotas medicinal. Sin embargo, en muchas situaciones se prefiere un envase dispensador de aerosol presurizado, en el que la composición de adhesivo está en solución con un propulsor anhidro compatible.

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para unir entre sí *in vivo* dos superficies, que comprende (a) sujetar juntas las superficies de tejido de una herida o incisión para formar una superficie de tejidos contiguos; (b) aplicar a dicha superficie de tejidos contiguos una composición de la presente invención, p. ej., una composición que comprende 1) al menos un monómero (p. ej., un monómero de fórmula (I)) que forma un polímero aceptable en medicina, 2) un agente plastificante y 3) un agente estabilizante ácido adecuado; y (c) mantener las superficies en contacto hasta que dicha composición polimeriza.

Como se ha mencionado antes, las composiciones de adhesivo quirúrgico convencionales se han aplicado en cantidades muy pequeñas a las superficies de la herida antes de ponerlas contiguas, teniendo cuidado de eliminar el exceso de adhesivo. En el pasado las películas gruesas formadas en las superficies de la herida dieron como resultado una mayor histotoxicidad de los tejidos de la herida y mayor fragilidad de la película sin aumento de la resistencia de la película.

Sin embargo, la presente invención se dirige a un procedimiento para juntar entre sí dos superficies de tejido aplicando a una superficie de tejidos ya contiguos de una herida o incisión una composición de esta invención, preferiblemente en más de una aplicación o recubrimiento sobre las superficies de tejidos contiguos para proporcionar un exceso de la composición adhesiva sobre las superficies de tejidos contiguos. Cualquier exceso de adhesivo aplicado directamente en la superficie de tejidos contiguos o en las proximidades de la herida o incisión, preferiblemente, no se elimina, aunque el exceso aplicado alrededor del tejido que no está próximo a la herida se puede eliminar.

Se puede aplicar un recubrimiento posterior inmediatamente después de aplicar un recubrimiento previo o después de que haya polimerizado completamente un recubrimiento previo. Preferiblemente, la composición de monómero aplicada a la superficie de tejidos contiguos se deja polimerizar al menos parcialmente antes de los posteriores recubrimientos o aplicaciones de composición de monómero adicional. Se puede aplicar un recubrimiento de una composición de adhesivo de la presente invención que tenga un monómero diferente del monómero del recubrimiento primero o previo, como recubrimiento segundo o posterior. Debido a la adición del agente plastificante y el agente estabilizantes ácido, el polímero formado sobre la superficie de tejidos contiguos tiene una resistencia de la unión y flexibilidad suficientes incluso con grosores significativos del recubrimiento o película. Los grosores de película adecuados están en el intervalo de 0,1 mm a 2,0 mm o 3,0 mm o superior, preferiblemente de 0,2 mm a 1,5 mm y más preferiblemente de 0,4 mm a 0,8 mm.

En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para unir entre sí *in vivo* dos superficies de tejido por aplicación de la composición de adhesivo de la presente invención usando diferentes aplicadores. Dichos aplicadores incluyen aplicadores de torunda comprimibles, jeringuillas y viales con diferentes inyectores o puntas dispensadoras.

Por ejemplo, la punta aplicadora puede ser separable del envase aplicador que contiene el material polimerizable y/o reticulable. Dicha punta aplicadora se puede unir al envase aplicador antes de usar y separar del envase aplicador después del uso con el fin de evitar la polimerización o reticulación prematuras del material no aplicado en el envase

aplicador. En este punto, la punta aplicadora se puede desechar y unir una punta aplicadora nueva al envase aplicador para el uso posterior o se puede volver a usar la punta aplicadora.

Además, la punta aplicadora de acuerdo con la presente invención puede comprender múltiples partes, con al menos una parte que comprende el iniciador. Por ejemplo, el componente que comprende el iniciador se puede fabricar por separado del otro o los otros componentes de la punta aplicadora y montarlos antes de la unión al envase aplicador.

La punta aplicadora también puede tener forma de un inyector para la atomización de los materiales líquidos polimerizables y/o reticulables. Son adecuados los inyectores cónicos, de pulverización plana o de corriente condensada.

La punta aplicadora de acuerdo con la presente invención se puede usar en diferentes dispositivos. Por ejemplo, los procedimientos manuales de aplicación pueden incluir el uso de dispositivos portátiles tales como jeringuillas, pistolas de adhesivos, pipetas, cuentagotas y similares.

La punta aplicadora y el envase aplicador también pueden ser una unidad integral. La unidad puede estar formada como una sola pieza y cargada con material polimerizable y/o reticulable. Después de aplicar el material del envase aplicador, la unidad se puede desechar. Además, dicha unidad integral de punta aplicadora/envase aplicador se puede modelar para proporcionar la capacidad de recarga de la unidad con material nuevo como un dispositivo de uso múltiple.

La punta aplicadora puede estar compuesta de cualquiera de una variedad de materiales que incluyen materiales polimerizados tales como plásticos, espumas, caucho, plásticos termoestables, películas o membranas. Además, la punta aplicadora puede estar compuesta de materiales tales como metal, vidrio, papel, cerámica, cartón y similares. El material de la punta aplicadora puede ser de naturaleza porosa, absorbente o adsorbente para potenciar o facilitar la carga del iniciador sobre o dentro de la punta aplicadora. Por ejemplo, la punta aplicadora puede estar compuesta de un material que tiene poros aleatorios, un material de tipo panal, un material que tiene un patrón tejido, etc. El grado de porosidad dependerá de los materiales que se estén usando.

La punta aplicadora de acuerdo con la presente invención, donde se conecta con el envase aplicador, puede tener una parte tubular alargada, de la cual se expele el material de polimerización y/o reticulación mezclado. Una parte de la punta aplicadora que está inmediatamente corriente abajo del envase aplicador ventajosamente es porosa con el fin de evitar un goteo por presión constante y asegurar un perfil de relación de mezcla constante. La estructura puede encerrar preferiblemente cualquier barrera o material para separar múltiples componentes dentro del envase aplicador. Así, ninguna de dichas barreras atascará el dispositivo.

Los iniciadores que inician la polimerización y/o reticulación del material se pueden aplicar a una parte de la superficie o en la superficie entera de la punta aplicadora, incluyendo el interior y el exterior de la punta. Alternativamente, el iniciador puede recubrir sólo la superficie interior de la punta aplicadora. Preferiblemente, sólo una parte del interior de la punta aplicadora está recubierta con el iniciador.

El iniciador sobre la punta aplicadora puede estar en forma de un sólido, tal como un polvo o una película sólida, o en forma de un líquido, tal como un material viscoso o de tipo pasta. El iniciador también puede incluir una variedad de aditivos, tales como tensioactivos o emulsionantes. Preferiblemente, el iniciador es soluble en el material polimerizable y/o reticulable, y/o comprende o está acompañado de al menos un tensioactivo que en las realizaciones ayuda al iniciador a coeluir con el material polimerizable y/o reticulable. En las realizaciones, el tensioactivo puede ayudar a solubilizar el iniciador en el material polimerizable y/o reticulable.

Los iniciadores para sistemas particulares los puede seleccionar fácilmente un experto en la materia sin excesiva experimentación. Los iniciadores adecuados incluyen, pero no se limitan, composiciones de detergentes; tensioactivos; p. ej., tensioactivos no iónicos tales como polisorbato 20 (p. ej. Tween 20™), polisorbato 80 (p. ej., Tween 80™) y poloxámeros, tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio y bromuro de tetrabutilamonio, tensioactivos aniónicos tales como tetradecilsulfato de sodio, y tensioactivos anfóteros o de ion híbrido, tales como hidróxido de dedecildimetil(3-sulfopropil)amonio, sales internas; aminas, iminas y amidas, tales como imidazol, triptamina, urea, arginina y povidina; fosfinas, fosfitos y sales de fosfonio, tales como trifenilfosfina y fosfito de trietilo; alcoholes tales como etilenglicol, galato de metilo, ácido ascórbico, taninos y ácido tánico; bases y sales inorgánicas, tales como bisulfito sódico, hidróxido magnésico, sulfato de calcio y silicato de sodio; compuestos de azufre tales como tiourea y polisulfuros; éteres cíclicos polímeros tales como monensina, nonactina, éteres corona, calixarenos y epóxidos polímeros; carbonatos cíclicos y acíclicos, tales como carbonato de dietilo; catalizadores de transferencia de fase tales como Aliquat 336; organometálicos tales como naftenato de cobalto y acetilacetonato de manganeso; e iniciadores de radicales y radicales, tales como peróxido de di-t-butilo y azobisisobutironitrilo. El material polimerizable y/o reticulable también puede contener un iniciador que es inactivo hasta que es activado por un catalizador o acelerador (incluido dentro del alcance del término "iniciador" como se usa en el presente documento) en la punta aplicadora. También son adecuados los iniciadores activados por estimulación tales como por calor y/o luz (p. ej., luz ultravioleta o visible) si la punta y/o el aplicador se someten de forma adecuada a dicha estimulación.

El iniciador se puede aplicar a la superficie de la punta aplicadora o se puede impregnar o incorporar en la matriz o partes internas de la punta aplicadora. Por ejemplo, el iniciador se puede aplicar a la punta aplicadora por pulverización, inmersión o rozando la punta aplicadora con un medio líquido que contiene el iniciador. El medio líquido puede incluir

disolventes no acuosos, tales como éter, acetona, etanol, pentano o mezclas de los mismos; o puede incluir soluciones acuosas. Preferiblemente, el medio líquido es un disolvente de bajo punto de ebullición.

Los aplicadores adecuados para la aplicación del adhesivo de la presente invención incluyen los descritos en la solicitud de patente en tramitación junto con la presente nº de serie 08/488.411. Un aplicador preferido es un aplicador de torunda comprimible.

Los procedimientos específicos que pueden usar una composición adhesiva de la presente invención incluyen procedimientos para reparar tejido vivo dañado, para prevenir el escape de fluidos a través de los mismos manteniendo juntos los bordes del tejido dañado en una relación contigua, aplicando al tejido contiguo la composición de monómero de la presente invención y dejando que la composición polimerice; procedimientos para detener el flujo de sangre de los vasos, que comprenden sujetar juntas las regiones dañadas de los vasos sanguíneos, aplicar la presente composición de monómero a las regiones dañadas y dejar que la composición polimerice; y procedimientos para unir tejido óseo para promover la curación de huesos débiles o fracturados, que comprende mantener juntos los tejidos óseos dañados, aplicar al tejido dañado la presente composición de monómero y dejar que la composición polimerice.

La reparación de tejidos dañados (por ejemplo, para controlar el sangrado) comprende, en general, limpiar con esponja para eliminar los fluidos corporales superficiales, sujetar juntas las superficies de tejido dañado en una relación contigua y posteriormente aplicar al tejido contiguo expuesto la presente composición adhesiva. La composición polimeriza en una película de polímero fina mientras está en contacto con la superficie de tejido contiguo. No es necesario limpiar con esponja primero los tejidos que no sangran o no están cubiertos de otra forma por fluidos corporales, Se puede aplicar más de un recubrimiento o aplicación de la composición de monómero a la superficie de tejido contiguo.

Los monómeros polimerizan fácilmente a polímeros y copolímeros de tipo adición, que en general son ópticamente transparentes (como películas).

En la mayoría de las aplicaciones de unión que usan las composiciones de esta invención, la polimerización de los monómeros es catalizada por pequeñas cantidades de humedad sobre la superficie de los adherentes; así la unión de tejidos o hemostasis deseadas procede bien en presencia de sangre y otros fluidos corporales. Las uniones formadas tienen una resistencia y flexibilidad adecuadas para aguantar el movimiento normal del tejido. Además, la resistencia de la unión se mantiene cuando continúa la curación natural de la herida.

Las composiciones usadas en la invención preferiblemente se pueden esterilizar por procedimientos convencionales que incluyen, pero no se limitan a técnicas de autoclave o de filtración aséptica.

Ejemplos I-VI

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se preparan usando equipamiento de mezcla convencional. Por ejemplo, el procedimiento se puede llevar a cabo como sigue:

A un cianoacrilato de calidad quirúrgica en un matraz de fondo redondo se añade el plastificante, el estabilizante ácido y otros componentes de formulación como se describe en el presente documento. La mezcla resultante se agita mecánicamente hasta que es homogénea.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

En los siguientes ejemplos, se utilizan diferentes cantidades de plastificante (es decir, acetil-citrato de tributilo) en las composiciones de adhesivo de la presente invención que ilustran los efectos en las resistencias de las uniones formadas por el adhesivo.

Los datos presentados en la Tabla I se generan usando el siguiente procedimiento:

1. Se hace una incisión de 5 cm en una lámina de látex de 14 x 14 cm (grosor 1,6 mm).

2. Se aplica una composición de adhesivo (es decir, cianoacrilato de 2-octilo) vía tópica en la incisión con una torunda comprimible con una punta de polimerización iniciada. La interfase de la incisión no debe pegarse inadvertidamente.

3. Después de curar durante una hora, la lámina se fija entre dos láminas de plexiglas. La lámina inferior se equipa con un transductor de presión y entrada de gas. La lámina superior tiene un agujero de 9,2 cm situado en el centro de la misma. La pieza de ensayo se pone de forma que el lado pegado está de cara a la lámina superior de plexiglas que contiene el agujero de 9,2 cm.

4. La válvula que controla el flujo de gas se abre para presurizar el material de ensayo. Se aumenta la presión hasta rotura.

5. El transductor registra la presión máxima y se graba en un registrador de diagrama. Se hacen 10 determinaciones por material de ensayo.

Los resultados son los siguientes:

TABLA I

EJEMPLO	Concentración (% en p/p) de plastificante	PRESIÓN DE ROTURA (kg/cm^2)
I	0,0	0,27
II	5,7	0,27
III	9,1	0,26
IV	15,2	0,22
V	20,0	0,18
VI	25,9	0,15

Ejemplos VII-X

Con el fin de demostrar la superioridad inesperada de la resistencia de la película *in vivo* proporcionada por la composición de adhesivo y el procedimiento de aplicación de acuerdo con la invención, se evalúan diferentes procedimientos y materiales para el cierre de heridas y la administración tópica de diferentes dispositivos quirúrgicos de cierre de heridas (Ejemplos VII-X). La resistencia *in vivo* se define objetivamente por la cantidad de presión final requerida para inducir la dehiscencia de la herida (es decir, la cantidad de presión de vacío requerida para abrir la herida). El análisis biomecánico se lleva a cabo usando los sistemas de análisis dimensional (DAS), (DIMENSIONAL ANALYSIS SYSTEMS, LEONIA, NEW JERSEY). Esta tecnología está específicamente diseñada para la caracterización biomecánica *in vivo* objetiva de heridas de incisión lineal. A diferencia de los procedimientos de análisis biomecánico previos (p. ej., tensiómetros uniaxiales), el DAS aplica una tensión multiaxial a una herida que es más parecida a las tensiones experimentadas en condiciones clínicas. Además, el DAS no requiere la manipulación del tejido o la incisión destructiva de muestras antes del ensayo. Por lo tanto, se pueden obtener mediciones sensibles, fiables y reproducibles de heridas frágiles en las fases tempranas de la curación. El DAS elimina además el error por artefactos y las variables experimentales introducidas por los procedimientos de escisión tales como, muestras de tejido no viable, variación inconsistente de las dimensiones de la muestra y bordes imperfectos de los tejidos que se cortan.

Se selecciona la rata Sprague Dawley macho como modelo animal debido a su homogeneidad genética, facilidad de manejo y de alojamiento, y la popularidad en todas partes como modelo de herida de incisión lineal, que permite la comparación de datos de otros estudios similares. Este modelo se ha usado ampliamente en la investigación de heridas de incisión y está bien documentado en la bibliografía.

En los ensayos se usan las ratas Sprague Dawley macho adquiridas en Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana). Todos los animales se mantienen 7 días antes de los procedimientos para la estabilización de la dieta y el comportamiento. Se ensayan 4 grupos de ratas (Grupos A-D), cada uno con un procedimiento de cierre de la herida y/o adhesivo quirúrgico diferentes, en las mismas condiciones. En cada una de las muestras se ensaya la resistencia de la película una hora después del cierre de las heridas de incisión lineal.

Ejemplo VII

En el primer grupo de ratas, denominado Grupo A, se usa una técnica de un solo golpe para aplicar el adhesivo de tejidos. Se aplica un adhesivo de la presente invención que contiene aproximadamente 6% en peso de plastificante con ácido acético como estabilizante ácido (pK_a = 4,8) en alfa-cianoacrilato de 2-octilo, con una ampolla comprimible con una punta de torunda (aplicador de torunda comprimible) y se pasa a lo largo de los bordes enfrentados de la herida en un modo de "un solo golpe" para la administración tópica.

Ejemplo VIII

En el segundo grupo de ratas, denominado Grupo B, las incisiones lineales se cierran con el mismo adhesivo usando una técnica de múltiples golpes. El adhesivo se aplica con una ampolla comprimible pasada más de una vez a lo largo de los bordes enfrentados de la herida en un modo de "múltiples golpes", que da como resultado 2-3 aplicaciones distintas de adhesivo.

Ejemplo IX

En un tercer grupo de ratas, denominado Grupo C, las heridas de incisión lineal se cierran con el mismo adhesivo usando una técnica de exposición de superficie mínima. El adhesivo se aplica con una jeringuilla UniJect™ (disponible

en Horizon, Santa Ana, CA, EE.UU.) con aproximadamente 3-4 gotas en un intento de limitar la cantidad de adhesivo expuesta en la superficie de la piel, administrando así el adhesivo sólo en los bordes enfrentados de la herida.

Ejemplo X

En el cuarto grupo de ratas, denominado Grupo D, las heridas de incisión lineal se cierran con Histoacryl™ (un adhesivo quirúrgico disponible en B. Braun Melsungen AG de Alemania) usando la técnica de aplicación del Ejemplo IX.

Los resultados de los análisis biomecánicos *in vivo* se presentan en la siguiente Tabla II. Como se ilustra en la Tabla II, hay diferencias significativas observadas entre todos los grupos en el periodo de tiempo de una hora estudiado. El grupo B, la técnica de múltiples golpes, demuestra un aumento significativo de la presión final en comparación con los grupos A y C. Estos datos sugieren que el aumento de la cantidad de adhesivo aplicada puede permitir una mayor resistencia *in vivo*. El grupo D pone de manifiesto una disminución muy significativa de la resistencia *in vivo* comparado con todos los grupos evaluados.

TABLA II

Pone de manifiesto los resultados estadísticos para las comparaciones directas de los procedimientos alternativos y otras técnicas 1 hora después de la aplicación		
Grupo	Número de incisiones	Resistencia in vivo (mm de Hg, 1 mm de Hg= 0,133 kPa)
A: un golpe	10	110,30
B: múltiples golpes	10	214,57
C: exposición de superficie mínima	10	94,36
D: Histoacryl (exposición de superficie mínima)	10	62,80

Ejemplo XI

Se ensaya la eficacia del mismo adhesivo de tejidos de acuerdo con la presente invención en la capacidad para cerrar incisiones de la piel en un modelo de cerdo. Se usa como control el adhesivo de tejidos Histoacryl™.

Se hacen incisiones a cada lado del lomo de estos cerdos con cuchillas de escalpelo estériles a una profundidad controlada para las incisiones. Las incisiones se cierran con el material de ensayo o con el control. Se aplicó el mismo adhesivo de la presente invención, incorporado en un aplicador, sobre los bordes de la herida enfrentados y contiguos hasta que el adhesivo polimerizaba (es decir, el adhesivo ya no es pegajoso al tacto). El aplicador es un cilindro de plástico flexible y transparente con una cabeza absorbente (torunda comprimible). Por dentro del cilindro hay un vial de vidrio que contiene el adhesivo, que se rompe apretando el cilindro. Cuando se invierte el aplicador, el adhesivo se aprieta fuera del cilindro a la cabeza y después sobre la piel. Se aplica también Histoacryl® con un aplicador, que es una ampolla de plástico sellada con un cuello estrecho. La ampolla se une a una aguja hipodérmica de calibre 27. La ampolla se invierte y el adhesivo se aplica apretando la ampolla y echando microgotas del extremo de la aguja sobre los bordes enfrentados de la incisión. Se tiene cuidado de no tocar la piel con el extremo de la aguja. El procedimiento de aplicación de Histoacryl® lo han descrito J. Quinn y J. Kissick (1994, "Tissue adhesives for laceration repair during sporting events", *Clin. J. Sport Med.*, 4:245-248).

Se hacen observaciones frecuentes durante la fase de recuperación, se registran aproximadamente 4 horas después de la operación y después diariamente para determinar si alguna de las incisiones se separa parcial o completamente (dehiscencia) y si hay alguna respuesta adversa del tejido. Si una herida se abre durante el periodo de observación, no se vuelve a cerrar.

TABLA III

Dehiscencia de las incisiones de la piel de los cerdos

	Invención™	Histoacryl™
CERDO 1		
Número de incisiones	4	4
Número de dehiscencias parciales o completas	0	1
CERDO 2		
Número de incisiones	4	4
Número de dehiscencias parciales o completas	0	4
CERDO 3		
Número de incisiones	4	4
Número de dehiscencias parciales o completas	0	2

Se observa la dehiscencia de la herida en los cerdos durante 10 días. No se observa dehiscencia en ninguna incisión cerrada con el adhesivo de la invención. Se observa dehiscencia parcial o completa en 7 de las 12 incisiones cerradas con Histoacryl™. No se observan complicaciones tales como infección o necrosis.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de monómero biocompatible, que comprende:

A. al menos un monómero que forma un polímero de cierre de heridas aceptable en medicina;

B. al menos un agente plastificante presente en la composición en una cantidad de 0,5% en peso a 16% en peso de la composición;

C. al menos un agente estabilizante ácido que tiene una constante de ionización pK_a de 0 a 7; y

D. un iniciador seleccionado del grupo constituido por tensioactivos, imidazol, arginina, povidina, fosfinas, fosfito de trietilo, sales de fosfonio, galato de metilo, bisulfito de sodio, sulfato de calcio, silicato de sodio, tiourea, polisulfuros, monensina, nonactina, calixarenos, epóxidos polímeros, carbonatos, naftenato de cobalto, acetilacetonato de manganeso y catalizadores de transferencia de fase.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente plastificante está presente en una cantidad de 3% en peso a 9% en peso de dicha composición.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente plastificante está presente en una cantidad de 4% en peso a 7% en peso de dicha composición.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente estabilizante ácido tiene un pK_a de 1 a 7.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente plastificante está presente en una cantidad en el intervalo de 3% en peso a 9% en peso de dicha composición y dicho al menos un agente estabilizante ácido tiene un pK_a de 1 a 6.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente plastificante está presente en una cantidad de 5% en peso a 7% en peso de dicha composición y dicho al menos un agente estabilizante ácido tiene un pK_a de 2 a 5,5.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente plastificante se selecciona del grupo constituido por acetil-citrato de tributilo, citrato de tributilo y mezclas de los mismos.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho estabilizante ácido es ácido acético.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho monómero es cianoacrilato de 2-octilo, cianoacrilato de dodecilo, cianoacrilato de 2-etilhexilo, cianoacrilato de butilo, cianoacrilato de metilo, cianoacrilato de 3-metoxibutilo, cianoacrilato de 2-butoxietilo, cianoacrilato de 2-isopropoxietilo o cianoacrilato de 1-metoxi-2-propilo.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende al menos dos monómeros diferentes.

11. Una película para unir entre sí superficies de tejidos vivos, hecha por el procedimiento que comprende:

(a) mantener juntas al menos dos superficies de tejido para formar superficies de tejido contiguas,

(b) aplicar a través de dichas superficies de tejido contiguas una cantidad de la composición de la reivindicación 1; y

(c) mantener dichas superficies de tejido en contacto hasta que dicha composición polimeriza formando dicha película gruesa de composición polimerizada en dichas superficies de tejido contiguas.

12. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha composición comprende dicho al menos un agente plastificante en una cantidad en el intervalo de 3% en peso a 9% en peso de dicha composición y dicho al menos un agente estabilizante ácido tiene un pK_a de 1 a 5.

13. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que se proporciona más de una aplicación de dicha composición de adhesivo a través de dichas superficies de tejido contiguas.

14. La película de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicha composición de adhesivo aplicada a través de dichas superficies de tejido contiguas se deja polimerizar al menos parcialmente antes de los posteriores recubrimientos o aplicaciones de dicha composición adhesiva.

15. La película de acuerdo con la reivindicación 13, en la que se aplica como un recubrimiento posterior una composición de adhesivo que tiene un monómero diferente del monómero de un recubrimiento previo.

16. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha composición de adhesivo polimeriza formando un puente a través de dichas superficies de tejido contiguas.

17. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha película tiene un grosor de 0,1 mm a 3,0 mm.

18. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha composición de adhesivo se aplica usando un aplicador de torunda comprimible.

19. Una película biocompatible para unir entre sí superficies de tejido vivo, hecha por el procedimiento que comprende:

(a) mantener juntas al menos dos superficies de tejido para formar superficies de tejido contiguas,

(b) aplicar a través de dichas superficies de tejido contiguas la composición de monómero biocompatible de la reivindicación 1, y

(c) dejar que dicha composición polimerice y forme dicha película biocompatible sobre dichas superficies de tejido contiguas, que tiene una resistencia de película de al menos 9,33 kPa de presión necesaria para inducir la dehiscencia de la herida.

20. La película de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha película tiene una resistencia de al menos 11,99 kPa de presión necesaria para inducir la dehiscencia de la herida.

21. La película de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha película tiene una resistencia de al menos 13,33 kPa de presión necesaria para inducir la dehiscencia de la herida.

22. La composición de monómero biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente plastificante se selecciona del grupo constituido por acetil-citrato de tributilo, sebacato de dimetilo, fosfato de trietilo, fosfato de tri(2-etilhexilo), fosfato de tri(p-cresilo), triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, sebacato de dietilo, adipato de dioctilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, ácido láurico, trimelitato de trioctilo, glutarato de dioctilo y citrato de tributilo.

23. La composición de monómero biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un depurador de formaldehído.

24. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha aplicación es mediante un aplicador que tiene una punta aplicadora.

25. La película de acuerdo con la reivindicación 24, en la que dicha punta aplicadora comprende un iniciador de polimerización o reticulación para dicha composición de adhesivo.

26. La película de acuerdo con la reivindicación 24, en la que dicho aplicador es una jeringuilla, un cilindro flexible, un tubo, una pipeta o un cuentagotas.

27. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho procedimiento además comprende esterilizar dicha composición.