

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 439**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61B 17/08 (2006.01)

A61F 13/02 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

A61L 24/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06026474 .4**

96 Fecha de presentación: **19.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1803473**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **ADHESIVO QUE INCLUYE MEDICAMENTO.**

30 Prioridad:
19.07.2001 US 306572 P
31.07.2001 US 308993 P
07.11.2001 US 337662 P
17.12.2001 US 341598 P
07.01.2002 US 41688

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2011

73 Titular/es:
LOMA LINDA UNIVERSITY MEDICAL CENTER
24888 PROSPECT STREET
LOMA LINDA, CA 92350, US

72 Inventor/es:
Dickson, Cindy; Gu, Min Di;
Zhu, Yong Hua; Yang, Chang Zheng;
Shen, Qun-Dong y Kirsch, Wolff M.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 368 439 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

Adhesivo que incluye medicamento

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona formulaciones de adhesivo cianoacrilato que contienen un medicamento destinadas al sellado de heridas.

10 Antecedentes de la invención

La tecnología de cierre de heridas ha continuado desarrollándose, con alternativas a la sutura tales como grapas, cintas quirúrgicas, y más recientemente, adhesivos de tejidos, que rápidamente han conseguido reconocimiento y aceptación como métodos efectivos de cierre de heridas. Se han estudiado extensivamente dos formas diferentes de adhesivos de tejidos para el cierre de heridas: los adhesivos de tejido de cianoacrilato y los sellantes de fibrina. Los sellantes de fibrina no han conseguido aceptación debido a la baja resistencia ténsil del polímero de fibrina, el largo tiempo de preparación y el riesgo de transmisión vírica. Los cianoacrilatos se reconocen como adhesivos superiores para el cierre de heridas en la piel y se están modificando continuamente para mejorar la tecnología.

20 Una propiedad común a todos los cianoacrilatos es la capacidad de unirse y polimerizarse en presencia de agua y de formar una unión entre los dos márgenes de una herida, fijándola. Al utilizarlo para el cierre de heridas, el cianoacrilato polimeriza en presencia de moléculas de agua sobre la superficie de la piel, formando un puente y una unión que mantiene junto el tejido con el propósito de cicatrizar la herida. A continuación, el material polimerizado se descama progresiva y lentamente tras mantener los tejidos de la piel en dicha posición. Las dificultades y riesgos asociados a la utilización de los cianoacrilatos son bien conocidos. Los cianoacrilatos son tóxicos y pueden producirse reacciones adversas debido a la hipersensibilidad a los cianoacrilatos mismos o al formaldehído, uno de los materiales de partida utilizados para preparar los adhesivos de cianoacrilato.

30 Los primeros cianoacrilatos que se utilizaron como adhesivos de tejidos incluían los cianoacrilatos de cadena corta, comúnmente denominados Super GluesTM, se asociaban a reacciones inflamatorias agudas y crónicas severas. Posteriormente, los cianoacrilatos de cadena más larga, incluyendo los cianoacrilatos de butilo y de octilo, han ganado aceptación. Aunque los cianoacrilatos de butilo proporcionan un cierre efectivo de laceraciones e incisiones superficiales simples, resultan tóxicos al introducirlos en áreas vasculares, y muestran una baja resistencia ténsil y una elevada fragilidad.

35 Los cianoacrilatos de octilo han demostrado ser adhesivos superiores para el cierre de heridas, demostrando una mayor resistencia ténsil que los cianoacrilatos de butilo, y son notablemente no tóxicos al utilizarlos para el cierre de heridas en la piel. El cianoacrilato de octilo ha sido aprobado por la FDA para la utilización como adhesivo de tejido. Sin embargo, existen problemas asociados a su utilización, entre ellos una mayor incidencia de infecciones de las heridas en comparación con la sutura como método de cierre de herida. Además, la sangre y los líquidos corporales inducen una polimerización prematura del cianoacrilato, resultando en una masa plastificada antiestética con muy poca unión de la piel. También resulta difícil evitar que el adhesivo entre en la herida. La reacción de polimerización es exotérmica, y el calor generado puede resultar en incomodidad para el paciente. Los cianoacrilatos de octilo pueden presentar una baja viscosidad, provocando que fluyan al interior de áreas no deseables o de la herida. Por ejemplo, los cianoacrilatos que fluyan al interior del ojo pueden resultar en tarsorrafía (fusión de los párpados) o a daños corneales.

50 La patente WO n° 99/42535 da a conocer composiciones de adhesivo de cianoacrilato para sellar heridas, que pueden comprender agentes microencapsulados que reducen la concentración de formaldehído, es decir el "secuestrador de formaldehído". El secuestrador de formaldehído resulta efectivo para reducir los niveles de concentración de formaldehído activo, reduciéndolos durante la biodegradación *in vivo* del polímero. El adhesivo también puede comprender opcionalmente un medicamento.

55 La patente WO n° 96/00760 da a conocer adhesivos de cianoacrilato para sellar heridas, que comprende una cantidad efectiva de un modificador del pH para modificar el pH de un ambiente *in vivo* inmediato del adhesivo en el que el polímero del adhesivo resulta degradado biológicamente a una tasa diferente que a pH fisiológico. El modificador del pH puede microencapsularse para controlar la biodegradación del polímero.

60 La patente WO n° 96/10374 da a conocer implantes biomédicos que comprenden una matriz biomédica, por ejemplo de cianoacrilato, y un agente porosificante biodegradable. Además del material de matriz y el agente porosificante, el implante puede incluir además agentes terapéuticos. El agente porosificante forma poros en la matriz de manera que los agentes terapéuticos puedan ser liberados de la matriz.

Descripción resumida de la invención

5 Existe una necesidad en la técnica referida al cierre de heridas de un adhesivo que pueda cerrar heridas con un menor riesgo de infección, la reducción del sangrado, la reducción del dolor, la reducción del curado y que presenten una apariencia cosmética mejorada.

Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1a proporciona un esquema ilustrativo de la liberación de un medicamento encapsulado a partir de una matriz adhesiva de cianoacrilato. La figura 1a proporciona un esquema de una sección transversal de una matriz adhesiva que contiene microcápsulas. La figura 1b proporciona un esquema de la liberación de las microcápsulas a partir de la matriz adhesiva.

15 La figura 2 proporciona los espectros de IR para penicilina G, gelatina y microcápsulas de gelatina con penicilina G.

La figura 3 proporciona los espectros de UV para penicilina G, gelatina y microcápsulas de gelatina con penicilina G.

20 La figura 4 proporciona los espectros de UV de un extracto de microcápsulas de sulfanilamida a los 10, 50 y 105 minutos.

25 La figura 5a proporciona un perfil de liberación de microcápsulas de gatifloxacina preparado a partir de una solución acuosa de entrecruzamiento (eficiencia de encapsulado: 2,3%; carga de fármaco: 0,7%); y la figura 5b proporciona un perfil de liberación de microcápsulas de gatifloxacina preparadas a partir de una solución de entrecruzamiento de formaldehído-acetona (eficiencia de encapsulado: 53%; carga de fármaco: 6,7%).

30 La figura 6 proporciona espectros de UV de extractos de penicilina G encapsulada y no encapsulada en película de cianoacrilato solidificada.

La figura 7 proporciona espectros de UV de extractos de sulfanilamida en películas de cianoacrilato solidificadas lisas y rugosas.

35 La figura 8 proporciona la curva de liberación (concentración frente a tiempo) de sulfanilamida a partir de dos partes de una muestra de película adhesiva con cloruro sódico como el agente formador de defecto.

La figura 9 proporciona la curva de liberación (concentración frente al tiempo) de sulfanilamidum a partir de dos partes de una muestra de película adhesiva con polietilenglicol.

40 La figura 10 proporciona la curva de liberación (concentración frente al tiempo) de gatifloxacina a partir de una muestra de película adhesiva con y sin un agente formador de defecto de polietilenglicol.

45 Las figuras 11a y 11b son imágenes de SEM de la superficie de un adhesivo solidificado que contiene 16,2% de PEG 600 antes de la extracción con solución acuosa.

Las figuras 12a y 12b son imágenes de SEM de la superficie del adhesivo de las figuras 11a y 10b tras la extracción con solución acuosa.

50 La figura 13 muestra el efecto sobre el cultivo bacteriano tras la exposición a gatifloxacina sobre papel de filtro, y de adhesivos solidificados que incluían únicamente PEG, de únicamente gatifloxacina microencapsulada y de gatifloxacina microencapsulada con PEG.

55 La figura 14 proporciona las curvas de liberación (porcentaje de liberación frente al tiempo) de gatifloxacina a partir de películas adhesivas que contienen 0, 5,6 y 19% en peso de polietilenglicol.

La figura 15 proporciona las curvas de liberación (porcentaje de liberación frente al tiempo) de gatifloxacina a partir de películas adhesivas que presentan grosores de 1 y 0,2 mm.

60 La figura 16 proporciona un esquema que ilustra un paquete separado para adhesivo de cianoacrilato antibiótico.

Las figuras 17a y 17b son imágenes de microscopio óptico de microcápsulas de gelatina con dexametasona fosfato sódico.

La figura 18 proporciona curvas de liberación (porcentaje de liberación frente al tiempo) para microcápsulas de DTS-gelatina con diferentes proporciones de alimentación de DST-gelatina y tiempos de entrecruzamiento.

5 La figura 19 proporciona cromatogramas de HPLC para soluciones de DST y una solución extractiva de película adhesiva solidificada que contiene microcápsulas de DST.

10 La figura 20 proporciona los espectros de UV de una solución extractiva de microcápsulas de vitamina C (extracto de MC-VC), solución extractiva de película adhesiva que contiene microcápsulas de vitamina C (extracto MC-VC-SG) y solución acuosa de vitamina C (solución de VC).

Descripción detallada de la realización preferente

Introducción

15 La descripción y ejemplos siguientes ilustran una realización preferente de la presente invención en detalle. El experto en la materia reconocerá que existen numerosas variaciones y modificaciones de la presente invención que se encuentran comprendidas dentro del alcance de la misma. Por consiguiente, la descripción de una realización preferente no debe considerarse limitativa del alcance de la presente invención.

20 La cirugía mínimamente invasiva (MIS) ha reducido las molestias para el paciente. Los adhesivos médicos de cianoacrilato se han utilizado con éxito para sellar efectivamente las heridas producidas durante dicha cirugía, así como para el sellado de otras heridas, tales como laceraciones. Una realización descrita en la presente memoria proporciona un adhesivo médico de cianoacrilato que contiene un medicamento que puede ser liberado y administrado en la herida de un modo controlado.

25 Puede administrarse cualquier medicamento, composición farmacéutica, agente terapéutico u otra sustancia deseada en una herida que ha sido sellada con los adhesivos dados a conocer. En una realización preferente, el medicamento incorporado en el adhesivo y administrado en la herida se encapsula utilizando tecnologías de microencapsulado conocidas. En otras realizaciones, el medicamento se añade directamente al adhesivo. Los adhesivos de una realización preferente pertenecen a la clase de los adhesivos de cianoacrilato. Con el fin de facilitar la liberación del medicamento de la matriz adhesiva, se formula un agente formador de defecto o poro en el adhesivo. La figura 1a proporciona un esquema de microcápsulas que contienen medicamento incorporadas dentro de una matriz adhesiva. La matriz también puede incluir un agente formador de defecto o poros, típicamente un polímero hidrofílico o una sal soluble en agua (figura 1b). Tras el contacto con una solución acuosa (por ejemplo sangre o líquido de tejidos), el agente formador de defecto o de poros puede solubilizarse, dejando conductos en el interior de la matriz adhesiva (figura 1c). El medicamento microencapsulado seguidamente puede ser liberado de la matriz adhesiva por dichos defectos o poros (figura 1d).

40 Los adhesivos de realizaciones preferentes pueden presentar diversas propiedades deseables, incluyendo, aunque sin limitación, una viscosidad incrementada y una tasa de curado mejorada. La utilización de los adhesivos de realizaciones preferentes podría permitir la producción de diversos efectos positivos, entre ellos, aunque sin limitación, el control de hemorragias, el control de infecciones, el control de dolor, la aplicación más sencilla del adhesivo, la facilitación de la cicatrización de la piel y la reducción del curado.

45 La expresión "eficiencia de encapsulado", tal como se utiliza en la presente memoria, en relación a fármacos microencapsulados, medicamentos u otras sustancias, es una expresión amplia y se utiliza en su sentido ordinario, que incluye, sin limitación, el peso del fármaco atrapado en la microcápsula dividido por el peso del fármaco que sigue un patrón de liberación de largo plazo.

50 La expresión "carga de fármaco", tal como se utiliza en la presente memoria, en relación a fármacos microencapsulados, medicamentos u otras sustancias, es una expresión amplia y se utiliza en su sentido ordinario, que incluye, sin limitación, el peso del fármaco, medicamento u otra sustancia atrapado en la microcápsula dividido por el peso de la microcápsula.

Medicamentos

Cualquier medicamento, composición farmacéutica, agente terapéutico u otra sustancia deseable adecuada puede incorporarse en las formulaciones adhesivas de realizaciones preferentes. Entre los medicamentos preferentes se incluyen, aunque sin limitación, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos y anestésicos.

60 Entre los agentes antiinflamatorios adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como aspirina, celecoxib, trisalicilato de colina-magnesio, diclofenac potásico, diclofenac sódico, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolac, ácido melenámico, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib,

salsalato, sulindac y tolmetina; y corticoesteroides tales como cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesónido, dexametasona fosfato sódico, flunisólido, propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona, betametasona, flucinolona, flucinónido, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desónido, desoximetasona, flucinolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, propionato de clobetasol y dexametasona.

Entre los agentes antiinfecciosos pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, anhelmínticos (mebendazol), antibióticos, incluyendo aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, tobramicina); antibióticos antifúngicos (anfotericina b, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nistatina, micatina, tolnaftato); cefalosporinas (cefaclor, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina); antibióticos beta-lactamo (cefotetán, meropenem); cloranfenicol; macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina); penicilinas (penicilina G sal sódica, amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nafcilina, piperacilina, ticarcilina); tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina); bacitracina, clindamicina, colistimetato sódico, polimixina b sulfato, vancomicina; antivíricos, incluyendo aciclovir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, ganciclovir, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, stavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina; quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina); sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol); sulfonas (dapsona); furazolidona; metronidazol; pentamidina; sulfanilmidum cristalino; gatifloxacina; y sulfametoxazol/trimetoprim.

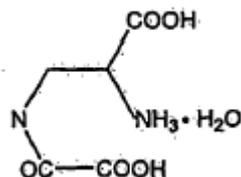
Entre los anestésicos pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, etanol, bupivacaína, cloroprocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, quetamina, propofol, sevoflurano, codeína, fentanilo, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanilo, sufentanilo, butorfanol, nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, cloruro de etilo, xilocaína y fenazopiridina. La utilización de anestésicos puede proporcionar control del dolor de calor generado durante el curado del adhesivo, por la duración del contacto del adhesivo con la piel.

Una diversidad de otros medicamentos y composiciones farmacéuticas puede resultar adecuada para la utilización en realizaciones preferentes. Entre ellas se incluyen agentes proliferativos celulares tales como tretinoína, procoagulantes tales como dencichina (ácido 2-amino-3-(oxa-lilamino)-propiónico) y pantallas solares tales como oxibenzona y octocrileno.

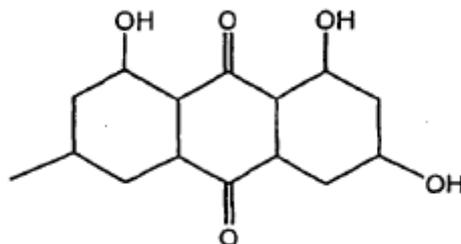
El sirolimus (comercializado bajo el nombre comercial Rapamune[®] por Wyeth-Ayerst, previamente denominado rapamicina) es un agente inmunosupresor adecuado para la utilización en realizaciones preferentes. El sirolimus es una lactona macrocíclica natural con propiedades inmunosupresoras, aprobado por la FDA en 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. Se ha demostrado que bloquea la activación de las células T y la proliferación celular del músculo liso. Más importante, el sirolimus no inhibe la endotelización de la capa íntima. Debido a su lipofilia, el fármaco penetra en las membranas celulares, permitiendo la distribución intramural y una penetración prolongada en las paredes arteriales. La incorporación celular resulta incrementada por la unión al receptor citosólico FKBP 12, que también puede potenciar la retención crónica del fármaco en los tejidos. La utilización de sirolimus en stents cardíacos para la prevención de la restenosis se describe en Sousa, J.E., Costa M.A., Abizaid A.C., Rensing B.J., Abizaid A.S., Tanajura L.F., Kozuma K., Langenhove G.V., Sousa A.G.M.R., Falótico R., Jaeger I., Popma J.J., Serruys P.W., "Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up", *Circulation* 104:2007-2011, 2001, y Marx S.O., Marks A.R., "Bench to bedside. The development of rapamycin and its application to stent restenosis", *Circulation* 104:852-855, 2001. También pueden resultar adecuados para la utilización en realizaciones preferentes otros agentes inmunosupresores aparte del sirolimus.

El factor de crecimiento epidérmico humano (hEGF) también puede resultar preferente para determinadas realizaciones. Este péptido de bajo peso molecular es una proteína mitogénica y resulta crítico para la regeneración de la piel y epidérmica. Es una proteína pequeña de 53 residuos aminoácidos de longitud con 3 puentes disulfuro. Este material se encuentra disponible en un apósito comercializado bajo el nombre comercial Hebermin[™] por Heber Biotech, S.A. de Cuba. El factor de crecimiento epidérmico humano utilizado en el mismo se produce en el Center for Genetic Engineering and Biotechnology, también de Cuba, utilizando técnicas de ADN recombinante en una cepa de levadura generalmente transformada. El factor de crecimiento epidérmico puede utilizarse en su forma producida, o puede polimerizarse previamente a la utilización en realizaciones preferentes. La presencia de hEGF puede presentar un efecto positivo sobre la cicatrización y regeneración de la piel.

Entre otras sustancias que pueden utilizarse en realizaciones preferentes pueden incluirse, o derivarse a partir de ellos, medicamentos chinos tradicionales, agentes y remedios que presentan propiedades conocidas antisépticas, de cicatrización de heridas y de alivio del dolor. Algunos de dichos agentes, aunque han sido utilizados empíricamente durante muchos años, ahora son el centro de intensos análisis e investigación científica actualmente realizada en China en la Nanjing China Pharmaceutical University. Entre dichos agentes se incluyen, aunque sin limitación, Sanqi (*Radix notogisent*). Uno de los compuestos en el Sanqi es un agente hemostático muy efectivo denominado dencichina. Su composición química es la siguiente:



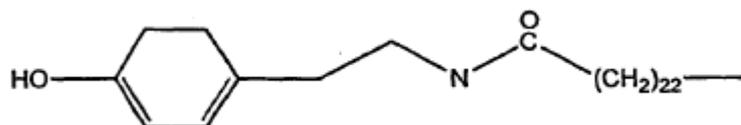
Otro agente de este tipo es el Dahuang (Radix Et Rhizoma Rhei). Uno de sus compuestos presenta un efecto antiinflamatorio y también puede reducir eficazmente el edema de tejidos blandos. El compuesto es el Emodin. Su composición química es la siguiente:



El Baiji (Rhizoma Bletillae) ha sido utilizado durante años como agente hemostático y también para inducir la cicatrización de heridas. Contiene las sustancias siguientes: (3,3'-dihidroxi-2',6'-bis(p-hidroxibencil)-5-metoxibencilo); 2,6-bis(p-hidroxi-bencil)-3',5-dimetoxi-3-hidroxibencilo); (3,3'-dihidroxi-5-metoxi-2',5',6-tris(p-hidroxi-bencil)bibencilo); 7-dihidroxi-1-p-hidroxibencil-2-metoxi-9,10-dihidro-fenantreno); (4,7-dihidroxi-2-metoxi-9,10-dihidroxifenantreno); blestriareno A (4,4'-dimetoxi-9,9',10,10'-tetrahidro[1,1'-bifenantreno]-2,2',7,7'-tetrol); blestriareno B (4,4'-dimetoxi-9,10-dihidro[1,1'-bifenantreno]-2,2',7,7'-tetrol); batatasina; 3'-O-metil-batatasina; blestrina A(1); blestrina B(2); blestranol A (4,4'-dimetoxi-9,9',10,10'-tetrahidro-[1',3-bifenantreno]-2,2',7,7'-tetraol); blestranol B (4',5'-dimetoxi-8-(4-hidroxibencil)-9,9',10,10'-tetrahidro-[1',3-bifenantreno]-2,2',7,7'-tetraol); blestranol C (4',5'-dimetoxi-8-(4-hidroxibencil)-9,10-dihidro[1',3-bifenantreno]-2,2',7,7'-tetraol); (1,8-bi(4-hidroxibencil)-4-metoxi-fenantreno-2,7-diol); 3-(4-hidroxibencil)-4-metoxi-9,10-dihidro-fenantreno-2,7-diol; (1,6-bi(4-hidroxibencil)-4-metoxi-9,10-dihidro-fenantreno-2,7-diol); (1-p-hidroxibencil-4-metoxifenantreno-2,7-diol); 2,4,7-trimetoxi-fenantreno; 2,4,7-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno; 2,3,4,7-tetrametoxifenantreno; 3,3',5-trimetoxi-bibencilo; 3,5-dimetoxibencilo y Physcion.

Rougui (Cortex Cinnamoni) presenta efectos de alivio del dolor. Contiene las sustancias siguientes: anhidrocineolona; anhidrocineolona; cincasiol A; monoacetato de cincasiol A; glucósido de cincasiol A; cinzeilana; cinzeilanol; glucósido de cincasiol B; cincasiol C₁; glucósido de cincasiol C₁; cincasiol C₂; cincasiol D₂; cincasiol D₁, glucósido de cincasiol D₁; cincasiol D₂; glucósido de cincasiol D₂; cincasiol D₃; cincasiol D₄; glucósido de cincasiol D₄; cincasiol E; lioniresinol; 3α-O-B-D-glucopiranosido; 3,4,5-trimetoxifenol-1-O-β-D-apiofuranosil-(1,6)-β-D-glucopiranosido; (±)-siringaresinol; 1,3-acetales de glicerol cíclico de aldehído cinámico; epicatequina; 3'-O-metil(-)-epicatequina; 5,3'-di-O-metil(-)-epicatequina; 5,7,3'-tri-O-metil(-)-epicatequina; 5'-O-metil(+)-catequina; 7,4'-di-O-metil(+)-catequina; 5,7,4'-tri-O-metil(+)-catequina; (-)-epicatequina-3-O-β-D-glucopiranosido; (-)-epicatequina-3-O-β-D-glucopiranosido; (-)-epicatequina-6-C-β-D-glucopiranosido; procianidina; cinamantina A₂, A₃, A₄; (-)-epicatequina; procianidinas B-1, B-2, B-5, B-7, C-1; proantocianidina; proantocianidina A-2; procianidina; procianidina B₂; 8-C-β-D-glucopiranosido; procianidina B-2; 8-C-β-D-glucopiranosido; casiósido [(4s)-2,4-dimetil-3-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-1-butenil)-4-(β-D-glucopiranosil)metil-2-ciclohexén-1-ona]; 3,4,5-trimetoxifenol-β-D-apiofurano-sil-1-(1,6)-β-D-glucopiranosil-2',6',6'-trimetil-ciclohexilidén-3-buten-2-ona]; ácido 3,2-(hidroxifenil)-propanoico; O-glucósido; cinamán A₂; ácido cinámico; cinamaldehído; coumarina; P, S, Cl, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, Rb, Sr y Ba.

Zihuaddng (*Herba violae*) ha sido utilizado como agente antibiótico. Su composición química es la siguiente:



Algunos de dichos compuestos pueden relacionarse con el factor de crecimiento epidérmico.

Otro compuesto que podría resultar adecuado para la utilización en las realizaciones preferentes es un carbohidrato que presenta la fórmula molecular C₁₆H₃₀₂O, que posiblemente es una quinona, basada en la presencia de un oxígeno. Este compuesto ha sido utilizado durante generaciones para la cicatrización de heridas y el control del dolor. Otro compuesto que se utiliza actualmente como posible agente hemostático es una aplicación que contiene

una forma determinada de alga marina que se encuentra disponible comercialmente. Esta alga marina puede ejercer sus efectos coagulantes mediante la presencia de determinadas secuencias de colágeno y de aminoácidos.

Entre otras sustancias que pueden incorporarse en las microcápsulas o adhesivos de realizaciones preferentes se incluyen diversos agentes farmacológicos, excipientes y otras sustancias bien conocidas de la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Entre otros agentes farmacológicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, inhibidores de la ACE y agentes citotóxicos. Entre estas otras sustancias se incluyen surfactantes iónicos y no iónicos (por ejemplo Pluronic™ y Triton™), detergentes (por ejemplo estearato de polioxilo, laurilsulfato sódico), emulsionantes, demulsionantes, estabilizadores, portadores acuosos y oleaginosos (por ejemplo petrolato blanco, miristato de isopropilo, lanolina, alcoholes de lanolina, aceite mineral, monooleato de sorbitán, propilenglicol y alcohol cetilestearílico), emolientes, solventes, conservantes (por ejemplo metilparabén, propilparabén, alcohol bencílico y sales de etilendiamintetraacetato), espesantes (por ejemplo pululina, xantano, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa), plastificadores (por ejemplo glicerol y polietilenglicol), penetrantes (por ejemplo azona), antioxidantes (por ejemplo vitamina E), agentes tamponadores, pantallas solares (por ejemplo ácido paraaminobenzoico), agentes cosméticos, agentes colorantes, fragancias, lubricantes (por ejemplo cera de abeja y aceite mineral), hidratantes, agentes de secado (por ejemplo fenol y alcohol bencílico) y similares.

Medicamentos microencapsulados

Determinados medicamentos, composiciones farmacéuticas, agentes terapéuticos y otras sustancia que se desea incorporar en un adhesivo médico de cianoacrilato pueden contener grupos reactivos que activen la polimerización de los ésteres cianoacrílicos, resultando en el curado prematuro del adhesivo. Otras sustancias pueden ser sensibles a los componentes del adhesivo de cianoacrilato y como resultado pueden experimentar reacciones químicas adversas o perder parte o toda su actividad. Estos efectos pueden resultar en la inactividad de los medicamentos y el fallo de los adhesivos por solidificación durante el almacenamiento. El microencapsulado es una técnica efectiva para evitar una interacción química no deseada entre medicamentos y cianoacrilatos.

En una realización preferente, se atrapan antibióticos en microcápsulas de gelatina hidrofílicas y se mezclan con adhesivos de éster cianoacrílico. Entre otros materiales de cubierta preferentes se incluyen alcoholes solubles en agua y óxidos de polietileno. Las cubiertas de las microcápsulas bloquean reacciones no deseadas al evitar sustancialmente el contacto directo de los antibióticos y los cianoacrilatos. El microencapsulado permite el uso de un espectro de antibióticos con sensibilidad apropiada a diferentes microorganismos. Los antibióticos microencapsulados proporcionan una liberación controlada de largo plazo de antibióticos a partir de los adhesivos solidificados a una concentración preseleccionada.

Las técnicas de microencapsulado implican el recubrimiento de partículas sólidas pequeñas, gotitas líquidas o burbujas de gas con una película delgada de un material, proporcionando el material una cubierta protectora para el contenido de la microcápsula. Las microcápsulas adecuadas para la utilización en las realizaciones preferentes pueden presentar cualquier tamaño adecuado, típicamente de aproximadamente 1 μm o menos de aproximadamente 1.000 μm o más, preferentemente de entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 ó 900 μm , y más preferentemente de entre aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 μm y aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ó 45 μm . En determinadas realizaciones, puede resultar preferente utilizar microcápsulas de tamaño nanométrico. Dichas microcápsulas pueden presentar un tamaño comprendido entre aproximadamente 10 nm o menos y menos de aproximadamente 1.000 nm (1 μm), preferentemente entre aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80 ó 90 nm y aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 ó 900 nm.

Aunque en la mayoría de las realizaciones se encapsula un medicamento u otra sustancia en fase sólida, en determinadas realizaciones puede resultar preferente incorporar una sustancia líquida o gaseosa. Las microcápsulas que contienen un líquido o un gas pueden prepararse utilizando métodos convencionales bien conocidos de la técnica de la formación de microcápsulas, y dichas microcápsulas pueden incorporarse en los adhesivos de las realizaciones preferentes.

Componentes de las microcápsulas

Las microcápsulas de realizaciones preferentes contienen un material de relleno. El material de relleno típicamente es uno o más medicamentos u otras formulaciones farmacéuticas, opcionalmente en combinación con sustancias aparte de los medicamentos o formulaciones farmacéuticas. En determinadas realizaciones, puede resultar preferente que las microcápsulas contengan una o más sustancias, no incluyendo medicamentos o formulaciones farmacéuticas. El material de relleno se encapsula dentro de la microcápsula con un material de cubierta.

Entre los materiales de cubierta típicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, goma arábiga, gelatina, etilcelulosa, poliurea, poliamida, aminoplastos, maltodextrinas y aceite vegetal hidrogenado. Aunque puede utilizarse cualquier material de cubierta adecuado en las realizaciones preferentes, resulta generalmente preferente utilizar un material de cubierta comestible para la utilización en aplicaciones alimentarias o farmacéuticas. Entre dichos materiales de

cubierta se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, goma arábica, gelatina, dietilcelulosa, maltodextrinas y aceites vegetales hidrogenados. La gelatina resulta particularmente preferente debido a su bajo coste, biocompatibilidad y la facilidad con la que pueden prepararse las microcápsulas de cubierta de gelatina. Sin embargo, en determinadas realizaciones, pueden resultar preferentes otros materiales de cubierta. El material de cubierta óptimo puede depender del tamaño de partícula y de la distribución de tamaños de partícula del material de relleno, de la forma de las partículas de material de relleno, de la compatibilidad con el material de relleno, de la estabilidad del material de relleno y de la tasa de liberación del material de relleno de la microcápsula.

Procedimientos de microencapsulado

Puede utilizarse una diversidad de métodos de encapsulado para preparar las microcápsulas de realizaciones preferentes. Entre estos métodos se incluyen los procedimientos en fase gaseosa o en vacío, en los que se pulveriza un recubrimiento o se deposita de otro modo sobre las partículas de material de relleno de manera que se forme una cubierta, o en los que se pulveriza un líquido en una fase gaseosa y seguidamente se solidifica, produciendo microcápsulas. Entre los métodos adecuados también se incluyen métodos de emulsión y de dispersión, en los que las microcápsulas se forman en la fase líquida en un reactor.

Secado mediante pulverización

El encapsulado mediante secado por pulverización implica la pulverización de una solución concentrada de partículas de material de relleno que contienen material de cubierta o una dispersión de material de relleno de líquido inmiscible en una cámara caliente en la que se produce la desolvatación rápida. Puede utilizarse cualquier sistema de solventes adecuado; sin embargo, el método resulta más preferente en su utilización con sistemas acuosos. El secado mediante pulverización se utiliza comúnmente para preparar microcápsulas que incluyen materiales de cubierta, entre ellos, por ejemplo, gelatina, gelatina hidrolizada, goma arábica, almidón modificado, maltodextrinas, sacarosa o sorbitol. En el caso de que se utilice una solución acuosa de material de cubierta, el material de relleno típicamente incluye un líquido hidrofóbico o un aceite inmiscible en agua. Pueden añadirse dispersantes y/o emulsionantes a la solución concentrada de material de cubierta. Pueden prepararse microcápsulas relativamente pequeñas mediante métodos de secado por pulverización, por ejemplo de entre menos de aproximadamente 1 μm y más de aproximadamente 50 μm . Las partículas resultantes pueden incluir partículas individuales, así como agregados de partículas individuales. La cantidad de material de relleno que puede encapsularse utilizando técnicas de secado por pulverización típicamente es de entre menos de aproximadamente 20% en peso de microcápsula y más de 60% en peso de microcápsula. El procedimiento resulta preferente debido a su bajo coste en comparación con otros métodos, y presenta una amplia utilidad en la preparación de microcápsulas comestibles. El método puede no resultar preferente para preparar materiales sensibles al calor.

En otra variedad de secado por pulverización, se utiliza aire enfriado en lugar de la desolvatación para solidificar una mezcla fundida de material de relleno que contiene material de cubierta en forma de partículas o un líquido inmiscible. Típicamente se utilizan diversas grasas, ceras, alcoholes grasos y ácidos grasos como materiales de cubierta en este tipo de método de encapsulado. El método resulta generalmente preferente para preparar microcápsulas que presentan cubiertas insolubles en agua.

Microencapsulado en lecho fluido

El encapsulado utilizando tecnología de lecho fluido implica la pulverización de un material de cubierta líquido, generalmente en solución o en forma fundida, sobre partículas sólidas suspendidas en un flujo de gas, típicamente aire caliente, enfriando seguidamente las partículas encapsuladas de esta manera. Entre los materiales de cubierta utilizadas comúnmente se incluyen, aunque sin limitación, coloides, polímeros solubles en solvente y azúcares. El material de cubierta puede aplicarse en las partículas desde el tope del reactor, o puede aplicarse en forma de pulverización desde el fondo del reactor, por ejemplo tal como en el procedimiento Wurster. Las partículas se mantienen en el reactor hasta alcanzar el grosor de cubierta deseado. El microencapsulado en lecho fluido se utiliza comúnmente para preparar ingredientes alimentarios solubles en agua y composiciones farmacéuticas encapsulados. El método resulta particularmente adecuado para recubrir partículas de forma irregular. El encapsulado en lecho fluido se utiliza típicamente para preparar microcápsulas de tamaño superior a aproximadamente 100 μm ; sin embargo, también pueden prepararse microcápsulas de menor tamaño.

Coacervado complejo

Puede utilizarse una pareja de polielectrolitos de carga opuesta capaces de formar un coacervado complejo líquido (es decir, una masa de partículas coloidales que se encuentran unidas entre sí mediante atracción electrostática) para formar microcápsulas mediante coacervado complejo. Un polianión preferente es la gelatina, que es capaz de formar complejos con una diversidad de polianiones. Entre los polianiones típicos se incluyen goma arábica, polifosfato, ácido poliacrílico y alginato. El coacervado complejo se utiliza principalmente para encapsular líquidos inmiscibles en agua o sólidos insolubles en agua. El método no resulta adecuado para la utilización con sustancias

solubles en agua o con sustancias sensibles a condiciones ácidas.

En el coacervado complejo de la gelatina con goma arábica, se dispersa un material de relleno insoluble en agua en una emulsión acuosa caliente de gelatina, y después se añaden goma arábica y agua a esta emulsión. El pH de la fase acuosa se ajusta a ligeramente ácido, formando de esta manera el coacervado complejo que se adsorbe sobre la superficie del material de relleno. Se enfría el sistema y se añade un agente entrecruzante, tal como glutaraldehído. Las microcápsulas opcionalmente pueden tratarse con urea y formaldehído a pH bajo de manera que se reduzca la hidrofiliidad de la cubierta, facilitando de esta manera el secado sin una excesiva formación de agregados. Las microcápsulas resultantes seguidamente pueden secarse, formando unos polvos.

Incompatibilidad polímero-polímero

Pueden prepararse microcápsulas utilizando una solución que contenga dos polímeros líquidos que son incompatibles, aunque solubles en un solvente común. Uno de los polímeros preferentemente resulta adsorbido por el material de relleno. Al dispersar en la solución el material de relleno, se recubre espontáneamente con una película delgada del polímero, que se adsorbe preferentemente. Las microcápsulas se obtienen mediante entrecruzamiento del polímero adsorbido o mediante adición de un no solvente para el polímero a la solución. A continuación, se eliminan los líquidos para obtener las microcápsulas en forma de unos polvos secos.

El encapsulado de incompatibilidad polímero-polímero puede llevarse a cabo en medio acuoso o no acuoso. Típicamente se utiliza para preparar microcápsulas que contienen sólidos polares con solubilidad en agua limitada. Entre los materiales de cubierta adecuados se incluyen etilcelulosa, poliláctido y copolímeros láctido-glicólico. El encapsulado de incompatibilidad polímero-polímero con frecuencia se prefiere para encapsular composiciones farmacéuticas orales y parenterales, especialmente aquéllas que contienen proteínas o polipéptidos, debido a que pueden prepararse con facilidad microcápsulas biodegradables. Las microcápsulas preparadas mediante encapsulado de incompatibilidad de polímeros tiende a ser de menor tamaño que las microcápsulas preparadas mediante los demás métodos, y típicamente presentan diámetros de 100 μm o menos.

Polimerización interfacial

Las microcápsulas pueden prepararse mediante la realización de reacciones de polimerización en las interfases en un líquido. En uno de estos métodos de microencapsulado, se prepara una dispersión de dos líquidos inmiscibles. La fase dispersada forma el material de relleno. Cada fase contiene un reactivo separado, siendo capaces los reactivos de experimentar una reacción de polimerización para formar una cubierta. El reactivo en la fase dispersada y el reactivo en una fase continua reaccionan en la interfase entre la fase dispersada y la fase continua formando una cubierta. El reactivo en la fase continua típicamente resulta conducido a la interfase mediante un proceso de difusión. Tras iniciar la reacción, la cubierta finalmente se convierte en una barrera a la difusión y de esta manera limita la tasa de la reacción de polimerización interfacial. Lo anterior puede afectar a la morfología y uniformidad del grosor de la cubierta. Pueden añadirse dispersantes a la fase continua. La fase dispersada puede incluir un solvente acuoso o un solvente no acuoso. La fase continua se selecciona para que resulte inmiscible en la fase dispersada.

Los reactivos de polimerización típicos pueden incluir cloruros de ácido o isocianatos, que son capaces de pasar por una reacción de polimerización con aminas o alcoholes. La amina o alcohol se solubiliza en la fase acuosa en una fase no acuosa capaz de solubilizar la amina o alcohol. El cloruro de ácido o isocianato seguidamente se disuelve en la fase inmiscible en agua (o solvente no acuoso). De manera similar, las partículas sólidas que contienen reactivos o con reactivos recubriendo la superficie, pueden dispersarse en un líquido en el que las partículas sólidas no sean sustancialmente solubles. Los reactivos en las partículas sólidas o sobre las mismas seguidamente reaccionan con reactivos en la fase continua formando una cubierta. En otro tipo de microencapsulado mediante polimerización interfacial, comúnmente denominado encapsulado *in situ*, se dispersa en una fase acuosa un material de relleno en forma de partículas sustancialmente insolubles o en forma de un líquido inmiscible en agua. La fase acuosa contiene urea, melamina, condensado soluble en agua de urea-formaldehído o condensado soluble en agua de urea-melamina. Para formar una cubierta que encapsule el material de relleno, se añade formaldehído a la fase acuosa, que se calienta y se acidifica. A continuación, se deposita un producto de condensación sobre la superficie del material nuclear dispersado a medida que avanza la reacción de polimerización. Al contrario que la reacción de polimerización interfacial indicada anteriormente, el método puede resultar adecuado para la utilización con materiales de rellenos sensibles, debido a que no resulta necesario disolver los agentes reactivos en el material de relleno. En un método de polimerización *in situ* relacionado, un líquido o sólido inmiscible en agua que contiene un monómero de vinilo inmiscible en agua e iniciador de monómero de vinilo se dispersa en una fase acuosa. La polimerización se inicia mediante calentamiento y se produce una cubierta de vinilo en la interfase con la fase acuosa.

Polimerización en fase gaseosa

5 Pueden prepararse microcápsulas mediante exposición de las partículas de material de relleno a un gas capaz de polimerizarse sobre la superficie de las partículas. En un método de este tipo, el gas comprende dímeros de p-xileno que se polimerizan sobre la superficie de la partícula formando una cubierta de poli(p-xileno). Pueden resultar necesarios equipos de recubrimiento especializados para llevar a cabo dichos métodos de recubrimiento, comportando que el método resulte más caro que determinados métodos de encapsulado en fase líquida. Además, el material de relleno que debe encapsularse preferentemente no es sensible a los reactivos y a las condiciones de reacción.

10

Evaporación del solvente

15 Pueden prepararse microcápsulas mediante la eliminación de un solvente volátil de una emulsión de dos líquidos inmiscibles, por ejemplo una emulsión de aceite en agua, de aceite en aceite o de agua en aceite en agua. El material que forma la cubierta es soluble en el solvente volátil. El material de relleno se disuelve, se dispersa o se emulsiona en la solución. Entre los solventes adecuados se incluyen cloruro de metileno y acetato de etilo. La evaporación de solvente es un método preferente para encapsular materiales de relleno solubles en agua, por ejemplo polipéptidos. En el caso de que deban encapsularse dichos componentes solubles en agua, típicamente se añade un agente espesante a la fase acuosa, y después la solución se enfría para gelificar la fase acuosa antes de eliminar el solvente. También pueden añadirse agentes dispersantes a la emulsión antes de la eliminación del solvente. El solvente típicamente se elimina mediante evaporación a presión atmosférica o reducida. Las microcápsulas de diámetro inferior a 1 μm o superior a 1.000 μm pueden prepararse utilizando métodos de evaporación de solvente.

25 Encapsulado mediante fuerza centrífuga

El microencapsulado mediante fuerza centrífuga típicamente utiliza una taza perforada que contiene una emulsión de material de cubierta y de relleno. Se sumerge la taza en un baño de aceite y se hace girar a una velocidad fija, de manera que se forman gotas que incluyen el material de cubierta y el de relleno en el exterior de la taza giratoria. Las gotas se gelifican mediante enfriamiento, rindiendo partículas cargadas de aceite que pueden secarse posteriormente. Las microcápsulas producidas de esta manera generalmente son relativamente grandes. En otra variación del encapsulado mediante fuerza centrífuga denominada separación en suspensión rotacional, se alimenta una mezcla de partículas de material de relleno y material fundido de cubierta o una solución de material de cubierta a un disco en rotación. Las partículas recubiertas se expulsan del borde del disco, donde se gelifican o se desolvatan y se recogen.

35 Encapsulado mediante inyección sumergida

El microencapsulado mediante inyección sumergida generalmente implica pulverizar una mezcla líquida de cubierta y material de relleno desde un inyector dentro de un flujo de líquido portador. Las gotas resultantes se gelifican y se enfrían. Las microcápsulas producidas de esta manera generalmente son relativamente grandes.

40 Desolvatación

45 En la desolvatación o el secado extractivo, se atomiza en un solvente de desolvatación, típicamente un alcohol miscible en agua en el caso de que se utilice una dispersión acuosa, un material de relleno dispersado en una solución o dispersión concentrada de material de cubierta. Típicamente se utilizan materiales de cubierta solubles en agua, incluyendo maltodextrinas, azúcares y gomas. Entre los solventes de desolvatación preferentes se incluyen los alcoholes miscibles en agua tales como el 2-propanol o los poliglicoles. Las microcápsulas resultantes no presentan una fase de material de relleno diferenciada. Las microcápsulas producidas de esta manera típicamente contienen menos de aproximadamente 15% en peso de material de relleno, pero en determinadas realizaciones pueden contener más material de relleno.

50 Liposomas

55 Los liposomas son micropartículas que típicamente presentan un tamaño de entre menos de aproximadamente 30 nm y más de 1 μm . Consisten de una bicapa de fosfolípidos que encapsula un espacio acuoso. Las moléculas de lípido se organizan exponiendo sus grupos de cabeza polar hacia la fase acuosa, y los grupos hidrocarburo hidrofóbicos se adhieren entre sí en la bicapa formando hojas lipídicas concéntricas que separan regiones acuosas. Los medicamentos pueden encapsularse en el espacio acuoso o atraparse entre las bicapas lipídicas. La localización del encapsulado del medicamento depende de sus características físicoquímicas y de la composición del lípido. Los liposomas pueden liberar lentamente cualquier medicamento contenido mediante hidrólisis enzimática del lípido.

60

Procedimientos misceláneos de microencapsulado

Aunque los métodos de microencapsulado indicados anteriormente resultan generalmente preferentes para preparar las microcápsulas de realizaciones preferentes, también pueden utilizarse otros métodos de microencapsulado adecuados, tales como los conocidos por el experto en la materia. Además, en determinadas realizaciones, puede desearse la incorporación de un medicamento no encapsulado o de otra sustancia directamente en el adhesivo de cianoacrilato. Alternativamente, el medicamento u otras sustancia puede incorporarse en una matriz sólida de una sustancia portadora. En dichas realizaciones, debido a que el medicamento u otra sustancia y el cianoacrilato entrarán en contacto antes del curado del adhesivo, el medicamento u otra sustancia preferentemente no es sustancialmente sensible al cianoacrilato y no provoca un curado prematuro sustancial del adhesivo antes de la aplicación. Las microcápsulas que se añaden al adhesivo pueden ser todas del mismo tipo y contener los mismos medicamentos u otras sustancias, o pueden incluir una diversidad de tipos y/o medicamentos u otras sustancias encapsulados.

15 Medicamentos microencapsulados preferentes

En realizaciones preferentes, se encapsulan antibióticos en microcápsulas de gelatina hidrofílica antes de la incorporación en el adhesivo de cianoacrilato de manera que se eviten las reacciones no deseadas entre antibióticos y el cianoacrilato.

La gatifloxacina es un antibiótico especialmente preferente que puede encapsularse e incorporarse en un adhesivo de cianoacrilato para proporcionar un solución esterilizante efectiva extraída del adhesivo solidificado que contiene microcápsulas con una dosis reducida.

25 Adhesivos de cianoacrilato

Entre los adhesivos de las realizaciones preferentes se incluyen polímeros de ésteres 2-cianoacrílicos, más comúnmente denominados cianoacrilatos. Los cianoacrilatos son resinas vítreas duras que muestran una excelente adhesión a superficies de alta energía, tales como la piel, pero que no forman enlaces fuertes con materiales de baja energía, por ejemplo poliolefinas, politetrafluoroetileno (comercializado bajo el nombre Teflon™) y cloruro de polivinilo (comúnmente denominado vinilo). Los polímeros de cianoacrilato se forman espontáneamente al introducir sus monómeros líquidos entre dos superficies estrechamente ajustadas. Las excelentes propiedades adhesivas de los polímeros de cianoacrilato surgen de las característicasceptoras de electrones de los grupos contiguos al doble enlace polimerizable, lo que explica tanto la reactividad o tasa de curado extremadamente alta como su naturaleza polar, permitiendo que los polímeros se adhieran tenazmente a muchos y diversos sustratos.

Química del monómero de cianoacrilato

Entre algunos de los monómeros de cianoacrilato más comunes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etilo, metilo, isopropilo, alilo, n-butilo, isobutilo, metoxietilo, etoxietilo y ésteres octílicos. Los adhesivos de cianoacrilato son fabricados y comercializados en todo el mundo por diversas compañías, entre ellas Loctite, una compañía Henkel, de Rocky Hill, CT; SAFE-T-LOC International Corporation of Lombard, IL; SUR-LOK Corporation of Walworth, WI; y Elmers Products, de Columbus, OH, el fabricante del bien conocido Crazy Glue™. La capacidad de los cianoacrilatos de curado y unión rápidos a la piel los hace particularmente adecuados para la utilización como adhesivos médicos. Entre los adhesivos de cianoacrilato adecuados para la utilización como adhesivos médicos se incluyen el 2-cianoacrilato de octilo, comercializado como adhesivo tópico de la piel Dermabond™ por Ethicon, Inc., una compañía de Johnson & Johnson, de Somerville, NJ, y el cianoacrilato de butilo, comercializado como Vetbond™ por World Precision Instruments, Inc., de Sarasota, FL.

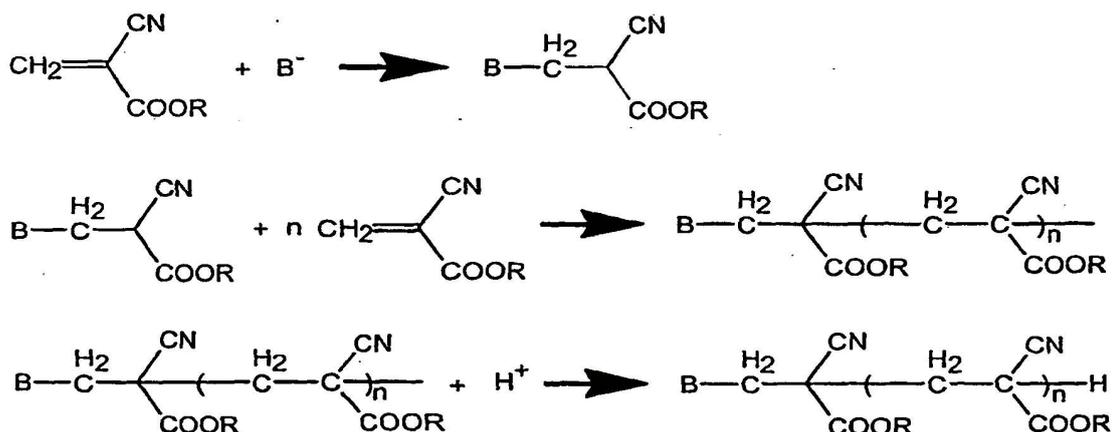
Los monómeros de éster 2-cianoacrílico son todos líquidos fluidos totalmente transparentes con viscosidades de entre 1 y 3 mPa. Únicamente unos cuantos de los muchos ésteres que se han preparado y caracterizado presentan algún interés comercial significativo. Los cianoacrilatos de metilo y de etilo son los utilizados más comúnmente como adhesivos industriales. Los adhesivos de cianoacrilato para uso médico y veterinario generalmente incluyen los cianoacrilatos de cadena alquílica más larga, incluyendo los ésteres de butilo y de octilo.

Los monómeros de base son excesivamente fluidos para un uso conveniente y, por lo tanto, generalmente se formulan con estabilizadores, espesantes y aditivos modificadores de las propiedades. Las viscosidades de dichos adhesivos de cianoacrilato pueden encontrarse comprendidas entre la del monómero de base y las de los geles tixotrópicos. Los ésteres alquílicos se caracterizan por olores penetrantes, lacrimógenos y ligeramente dulces, mientras que los ésteres alcoialquílicos son prácticamente inodoros aunque son adhesivos menos efectivos.

Formación de enlace

Los monómeros líquidos de cianoacrilato polimerizan prácticamente de modo instantáneo mediante un mecanismo

aniónico al ponerse en contacto con cualquier superficie débilmente básica o alcalina. Incluso la presencia de una sustancia débilmente básica, tal como humedad superficial adsorbida, resulta adecuada para iniciar la reacción de curado. La reacción de curado transcurre hasta que ha reaccionado todo el monómero disponible o hasta su terminación por una especie ácida. El tiempo de fijación para el cianoacrilato es de entre unos cuantos segundos sobre superficies fuertemente catalíticas, tales como la piel, y varios minutos, sobre superficies no catalíticas. Pueden utilizarse aceleradores superficiales o aditivos que incrementan la tasa de curado, para reducir el tiempo de fijación sobre las superficies no catalíticas. Sin embargo, dichos aceleradores y aditivos generalmente resultan no preferentes para la utilización en la unión de piel debido a la naturaleza catalítica de la superficie de la piel. La reacción básica de polimerización incluye las etapas siguientes de inicio, propagación y terminación:



Formulaciones de adhesivo de cianoacrilato

- 15 Los adhesivos de cianoacrilato son solubles en N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y nitrometano. Los cianoacrilatos curados son resinas termoplásticas duras, transparentes y vítreas con elevadas resistencias ténsiles, aunque tienden a ser frágiles y sólo presentan resistencias al impacto y al pelado bajas a moderadas. Pueden disolverse los materiales elastoméricos en las formulaciones de adhesivo de cianoacrilato, rindiendo un adhesivo curado de mayor flexibilidad y resistencia. Los ésteres de cadena alquílica más larga generalmente presentan tasas de curado mayores y resistencias ténsil y al cizallamiento, y durezas, reducidas en comparación con los ésteres de cadena alquílica más corta. Los ésteres de cadena alquílica más larga también muestran temperaturas de transición vítrea (T_g) reducidas y la temperatura de servicio de unión adhesiva en comparación con los ésteres de cadena alquílica más corta.
- 20
- 25 Aunque los ésteres de alquilcianoacrilato son los adhesivos de cianoacrilato más comunes, en determinadas realizaciones puede resultar preferente utilizar un adhesivo éster de cianoacrilato que no sea un éster alquílico. Por ejemplo, los ésteres alílicos, que pueden entrecruzarse mediante un mecanismo de radicales libres a través del grupo alilo, pueden utilizarse en aplicaciones en las que resulte deseable una resistencia térmica incrementada. Los ésteres alcoxialquílicos pueden utilizarse en aquellas aplicaciones en las que resulte deseable menos olor y en los
- 30 que resulte aceptable un comportamiento adhesivo ligeramente menor.

Los adhesivos de cianoacrilato se preparan mediante la reacción de condensación de Knoevenagel, en la que el cianoacetato de alquilo correspondiente reacciona con formaldehído en presencia de un catalizador básico formando un polímero de bajo peso molecular. Se acidifica la suspensión de polímero y se elimina el agua. Se craquiza el polímero y se destila nuevamente a una temperatura elevada hacia una combinación estabilizadora adecuada para evitar una repolimerización prematura. Normalmente se utilizan ácidos protónicos fuertes o de Lewis en combinación con cantidades reducidas de un estabilizador de radicales libres.

- 35
- 40 Los adhesivos formulados a partir de los ésteres 2-cianoacrílicos típicamente contienen estabilizadores y espesantes, y también pueden contener endurecedores, colorantes y otros aditivos especiales potenciadores de propiedades. Resultan necesarios estabilizadores tanto aniónicos como de radicales libres, debido a que el monómero se polimeriza mediante ambos mecanismos. Aunque el mecanismo de polimerización aniónica ilustrado anteriormente es la reacción predominante, el monómero experimentará polimerización de los radicales libres bajo exposición prolongada a calor o luz. Para extender la vida de almacenamiento utilizable de las formulaciones de adhesivo de cianoacrilato, comúnmente se añaden estabilizadores de radicales libres, tales como quinonas o fenoles impedidos. También pueden añadirse inhibidores aniónicos tales como óxido nítrico. Dichos inhibidores aniónicos alteran la viscosidad y la tasa de polimerización, minimizando de esta manera el riesgo de derrame involuntario y para facilitar la aplicación.
- 45

Los cianoacrilatos tanto líquidos como curados experimentan combustión, y puede producirse una polimerización altamente exotérmica a partir de la adición directa de sustancias catalíticas tales como agua, alcoholes y bases, tales como aminas, amonio o sustancias cáusticas, o por la contaminación con activadores de superficie.

5 Adhesivos de cianoacrilato para usos médicos

Los adhesivos de cianoacrilato se unen rápidamente a la piel debido a la presencia de humedad y proteínas en la piel. Los cianoacrilatos de octilo son los adhesivos de cianoacrilato utilizados más ampliamente para el sellado de tejidos. Al unirse a los tejidos, los cianoacrilatos de octilo son cuatro veces más fuertes y menos tóxicos que el cianoacrilato de butilo. Sin embargo, en ocasiones se prefiere el cianoacrilato de butilo para sellar laceraciones profundas debido a que se degrada más fácilmente y puede resultar absorbido por el tejido más rápidamente que el cianoacrilato de octilo.

Los ésteres 2-cianoacrílicos presentan olores penetrantes y picantes y son lacrimógenos, incluso a concentraciones muy bajas. Estos ésteres pueden ser irritantes para la nariz, la garganta y los ojos a concentraciones de tan sólo 3 ppm. Resulta deseable una buena ventilación al utilizar los adhesivos y debe evitarse el contacto con los ojos u otras partes corporales sensibles al utilizar adhesivos de cianoacrilato para el sellado de tejidos. Los polímeros curados de éster 2-cianoacrílico son relativamente no tóxicos, haciéndolos adecuados para el uso médico. Aunque pueden observarse irritaciones leves en la piel, no existe evidencia de sensibilización o absorción de los adhesivos de cianoacrilato a través de la piel.

Aditivo formador de defecto o de poros para el adhesivo

Los ésteres cianoacrílicos forman una estructura densa tras la solidificación que inhibe la penetración en la sangre o en los tejidos de los medicamentos contenidos dentro del adhesivo. La liberación controlada de medicamentos a partir de los adhesivos de cianoacrilato típicamente se consigue mediante una o más de las vías siguientes: 1) biodegradación de los cianoacrilatos en presencia de enzimas de la sangre o de los tejidos circundantes a la herida en la que se aplican los adhesivos antisépticos, 2) rugosidad o huecos superficiales causados por un recubrimiento no uniforme de adhesivos en la herida, y 3) mediante defectos introducidos artificialmente en la matriz de adhesivo mediante la mezcla de determinados materiales hidrofílicos en el adhesivo. En el caso de que agua entre en contacto con los materiales hidrofílicos en la matriz adhesiva, los materiales se disuelven en el agua dejando conductos. Estos conductos facilitan la liberación controlada de medicamentos a partir de las microcápsulas al permitir que pase agua a través de la matriz adhesiva. En realizaciones preferentes, la liberación controlada de medicamentos a partir de la matriz adhesiva principalmente se consigue mediante la utilización de defectos o poros introducidos artificialmente. Dichos defectos pueden inducirse utilizando sales solubles en agua, tales como cloruro sódico en forma de polvos. Sin embargo, en realizaciones particularmente preferentes, se añade polietilenglicol (PEG) al adhesivo para formar defectos que proporcionen conductos a medicamentos microencapsulados en la matriz adhesiva, incrementando de esta manera la tasa de liberación de los medicamentos en la película adhesiva solidificada. Generalmente resulta preferente PEG respecto a las sales solubles en agua en el aspecto de que rinde una mezcla más homogénea con los adhesivos de cianoacrilato que las sales solubles en agua tales como el cloruro sódico.

Los defectos o conductos para la liberación de medicamento a partir de una película o matriz adhesiva solidificada preferentemente se proporcionan mediante la adición de PEG con un peso molecular medio de 600 al adhesivo de cianoacrilato. Aunque el polietilenglicol es el agente formador de defecto preferente, también pueden formarse defectos mediante la adición de cualquier material hidrofílico adecuado al adhesivo de cianoacrilato. Entre los materiales hidrofílicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros solubles en agua o miscibles en agua, sales solubles en agua, moléculas pequeñas solubles en agua, productos naturales solubles en agua, mezclas y combinaciones de los mismos, y similares.

Entre los polímeros solubles en agua adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polietilenglicol (PEG), propionaldehído de polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, monometoxi-polietilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhidrido maleico, poli(aminoácidos β) (incluyendo tanto homopolímeros como copolímeros aleatorios), poli(n-vinilpirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de polipropilenglicol (PPEG) y otros óxidos de polialquileno, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (POG) (por ejemplo glicerol) y otros polioles polioxietilados, sorbitol polioxietilado o glucosa polioxietilada, ácidos colónicos u otros polímeros de carbohidrato, Ficoll o dextrano, y mezclas de los mismos. El polímero soluble en agua utilizado preferentemente se encuentra aprobado para el uso clínico.

Pueden utilizarse polímeros solubles en agua de cualquier peso molecular adecuado. Sin embargo, resulta preferente que se seleccione el peso molecular de manera que la cadena polimérica presente aproximadamente la misma longitud que la del adhesivo de cianoacrilato en el que se encuentra mezclado. El PEG, con un peso molecular medio de 600, proporciona un rendimiento satisfactorio al mezclarlo con Super Glue.

Las realizaciones comentadas anteriormente se refieren a adhesivos de cianoacrilato. Los métodos, es decir la formación de poros o defectos mediante solvatación de un componente hidrofílico en la matriz adhesiva, también pueden aplicarse a adhesivos de químicas diferentes. Preferentemente, dichos adhesivos forman matrices similares a las de los cianoacrilatos curados, es decir, matrices que son sustancialmente no porosas en ausencia de aditivos, y sustancialmente insolubles en agua. Entre dichos adhesivos pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, epoxis, resinas y similares, que son bien conocidos de la técnica. Dichos adhesivos pueden resultar útiles en aplicaciones diferentes del sellado de heridas u otras aplicaciones médicas, es decir, aplicaciones en las que resulta deseable la liberación controlada de un sustancia a partir de la matriz adhesiva bajo condiciones de humedad ambiental o superficial.

También puede resultar deseable proporcionar un adhesivo que no contenga ningún medicamento pero que presente una tasa de degradación o desintegración más rápida que el adhesivo sin aditivos. Para dichas aplicaciones, puede añadirse al adhesivo un agente formador de defecto tal como se ha indicado anteriormente.

15 Agentes antidegradación

Los materiales ácidos solubles en agua pueden enlentecer las tasas de polimerización y degradación de los cianoacrilatos, posiblemente reduciendo de esta manera la toxicidad de los adhesivos de cianoacrilato. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, puede resultar preferente incorporar uno o más ácidos o sales de ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables en la formulación de adhesivo. Los ácidos adecuados puede encontrarse en forma sólida o líquida. Resultan preferentes los ácidos comunes básicos, dibásicos u orgánicos superiores, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico y ácido acético. Entre otros ácidos adecuados se incluyen dihidrogenofosfatos e hidrogenosulfatos fisiológicamente aceptables, o sales fisiológicamente aceptables de ácidos fosfóricos (por ejemplo dihidrogenofosfatos), ácidos sulfúricos (por ejemplo ácido dihidrosulfúrico), ácidos hidrohálicos (por ejemplo ácidos hidroclicóricos) y similares.

Entre las sales de ácido adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales de metal alcalino o alcalino-térreo fisiológicamente compatibles, especialmente sales de sodio, potasio o calcio, así como sales de amonio.

Además de actuar como agentes antidegradación, los materiales ácidos solubles en agua también pueden actuar como agentes formadores de poros. En determinadas realizaciones en las que el material ácido funciona como agente formador de poros, puede resultar preferente que se encuentre presente un agente adicional formador de poros, por ejemplo polietilenglicol. Alternativamente, en determinadas realizaciones, el material ácido puede añadirse a una formulación adhesiva principalmente debido a su actividad antidegradación con el fin de rendir un adhesivo de toxicidad reducida. En dichas realizaciones, el adhesivo puede contener o no uno o más de entre: un agente formador de poros, un medicamento o cualquier otro aditivo, tal como se ha indicado anteriormente.

Con el fin de proporcionar actividad antidegradación durante un periodo prolongado de tiempo, puede resultar preferente añadir el material ácido al adhesivo en forma encapsulada. Entre los métodos adecuados de encapsulado pueden incluirse los indicados anteriormente para la preparación de medicamentos microencapsulados.

En realizaciones preferentes, entre los materiales ácidos solubles en agua se incluyen vitamina C (ácido ascórbico), ácido cítrico y aspirina (ácido salicílico). En realizaciones particularmente preferentes, dichos materiales ácidos se proporcionan en forma de microcápsulas de gelatina.

El material ácido soluble en agua preferentemente se añade al cianoacrilato a una concentración de entre 0% en peso y más de aproximadamente 30% en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9% en peso y aproximadamente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29% en peso, y todavía más preferentemente de aproximadamente 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19% en peso. La concentración óptima puede depender de la composición química, solubilidad y acidez del material, de la composición química del adhesivo de cianoacrilato, de si el ácido se encuentra presente en forma encapsulada o no encapsulada, y de la tasa de liberación del ácido en el caso de que se encuentre en forma encapsulada, y del nivel de acidez que se desea alcanzar. En el caso de que la sustancia ácida deba proporcionarse en forma encapsulada, resulta generalmente preferente que las microcápsulas presenten un tamaño de entre aproximadamente 2 micrómetros o menos y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 60, 70, 80 ó aproximadamente 90 micrómetros, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 10, 15, 20 ó 25 micrómetros y aproximadamente 35, 40, 45 ó 50 micrómetros. Las eficiencias de encapsulado preferentes son de 20% en peso o superiores, más preferentemente de 35% en peso o superiores, y todavía más preferentemente de entre 50% y 80% o superiores. La carga de fármaco preferentemente es de entre aproximadamente 1% en peso o inferior y 50% en peso o superior, y más preferentemente de entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 20% en peso.

Formulación de adhesivo que contiene medicamento microencapsulado

Las microcápsulas que contienen medicamentos u otras sustancias se preparan tal como se ha indicado anteriormente. Para garantizar que no se produce el curado prematuro del adhesivo tras la adición de las
 5 microcápsulas, resulta deseable procurar que las microcápsulas se han secado completamente. En realizaciones preferentes, las microcápsulas se secan en presencia de un desecante, y más preferentemente bajo un vacío. Tras el secado, las microcápsulas preferentemente se mantiene bajo una atmósfera inerte de alta pureza, por ejemplo nitrógeno o argón seco, hasta su adición al cianoacrilato. Debido a que los compuestos básicos catalizan la
 10 polimerización de los adhesivos de cianoacrilato, resulta deseable controlar la preparación de las microcápsulas y adehsivos de manera que se minimice la presencia de dichos compuestos.

Las microcápsulas y el agente de formación de defecto pueden añadirse al adhesivo de cianoacrilato no curado de cualquier manera conveniente y en cualquier orden conveniente. Resulta generalmente preferente añadir el agente formador de defecto al adhesivo de cianoacrilato no curado y después añadir las microcápsulas a la mezcla
 15 resultante. Con el fin de formar una mezcla homogénea de adhesivo, agente formador de defecto y microcápsulas, puede utilizarse cualquier método mezcla adecuado, por ejemplo la mezcla mecánica, la agitación o la sonicación. Resulta preferente que el método de mezcla no resulta en un daño sustancial a las microcápsulas y la resultante liberación prematura de medicamentos o de otras sustancias contenidas en las mismas. Preferentemente, los componentes se mezclan y se almacenan bajo una atmósfera inerte o se sellan en un recipiente hermético al aire
 20 antes de su aplicación.

Las microcápsulas preferentemente se añaden al adhesivo de manera que proporcionen una concentración de entre menos de aproximadamente 5% en peso y más de aproximadamente 30% en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 6, 7, 8 ó 9% en peso y aproximadamente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29% en peso, y todavía
 25 más preferentemente de entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19% en peso. La concentración óptima puede depender de la concentración de material de relleno en las microcápsulas, del tipo de medicamento utilizado, de la tasa de liberación deseada y del nivel de dosis del medicamento, de la cantidad y tipo de aditivo formador de defecto añadido al cianoacrilato y del método de encapsulado utilizado para preparar las microcápsulas de medicamento. Resulta generalmente preferente que el
 30 ingrediente activo, incorporado en una microcápsula o añadido directamente al adhesivo, se encuentre presente en el adhesivo a una concentración de entre menos de aproximadamente 5% en peso y más de aproximadamente 30% en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 6, 7, 8 ó 9% en peso y aproximadamente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29% en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19% en peso.
 35

El material soluble en agua formador de defecto preferentemente se añade al cianoacrilato a una concentración de entre 0% en peso y más de aproximadamente 30% en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9% en peso y aproximadamente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29% en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19%
 40 en peso. La concentración óptima puede depender de la composición química y del peso molecular del material soluble en agua, de la composición química del adhesivo cianoacrilato, del método de encapsulado utilizado para preparar las microcápsulas de medicamento y de la tasa de liberación y del nivel de dosis del medicamento.

En general, cuanto más agente formador de defecto se añada al adhesivo, mayor será la tasa de liberación del medicamento contenido dentro del adhesivo. De manera similar, cuanto menor sea el volumen molecular o peso molecular del material soluble en agua formador de defecto, mayor será la tasa de liberación.
 45

En una realización preferente, el medicamento es un antibiótico, el aditivo formador de defecto es PEG y el cianoacrilato es cianoacrilato de octilo. El antibiótico preferentemente se encapsula en una microcápsula que presenta una cubierta de gelatina y un diámetro medio de aproximadamente 4 μm .
 50

En determinadas realizaciones, puede resultar deseable añadir componentes adicionales al adhesivo. Estos componentes adicionales pueden incluir aditivos utilizados comúnmente en los adhesivos de cianoacrilato, por ejemplo estabilizadores y elastómeros, tal como se ha indicado anteriormente. Entre otros materiales pueden
 55 incluirse fibras que mejoran la resistencia del adhesivo curado. Alternativamente, tras aplicar el adhesivo en la herida aunque antes de que se haya curado por completo, puede comprimirse sobre la superficie del adhesivo un tejido flexible tejido o no tejido, u otro material laminar similar. El tejido unido de esta manera al adhesivo mejora la resistencia de la película adhesiva curada.

Las formulaciones de adhesivo de las realizaciones preferentes pueden utilizarse en cualquier aplicación en la que se utilice un adhesivo médico convencional de cianoacrilato. Los adhesivos pueden utilizarse para sellar heridas internas (por ejemplo una incisión en una arteria), así como para heridas externas (por ejemplo cortes en la piel, heridas por punción y laceraciones). En el caso de que se utilice el adhesivo en el sellado de incisiones en arterias, resulta preferente que el adhesivo presente una resistencia al estallido superior a 250 mmHg. Sin embargo, en
 60

determinadas realizaciones pueden resultar adecuadas resistencias al estallido inferiores.

Ejemplos

5 Encapsulado de antibióticos

Como medicamentos de muestra se seleccionaron penicilina G sal sódica (en lo sucesivo, "penicilina G"), sulfanilamida cristalina estéril (en lo sucesivo, "sulfanilamida"), cefalexina y gatifloxacina. La sulfanilamida y la gatifloxacina fueron seleccionadas para los ensayos en parte debido a que sus espectros de ultravioleta-visible se distinguen fácilmente del espectro de fondo observado para la solución salina acuosa, y debido a que sus soluciones acuosas son estables a temperatura ambiente.

Se obtuvieron microcápsulas antisépticas que contenían cada uno de los antibióticos indicados anteriormente, mediante la preparación de una dispersión acuosa del antibiótico y gelatina en cera líquida bajo agitación vigorosa a 60°C. Se observó la dispersión utilizando microscopía visible para garantizar que se conseguía el tamaño de partícula deseado. A continuación, se enfrió la dispersión a 5°C todavía bajo agitación. Seguidamente se mezcló la dispersión con isopropanol y se filtró, obteniendo las microcápsulas. Las microcápsulas se trataron con solución de formalina y después la solución se almacenó en una nevera durante aproximadamente 24 horas. La solución se filtró para separar las microcápsulas, que se secaron completamente. Las microcápsulas de antibiótico resultantes eran de color amarillo pálido y de forma esférica, con un diámetro de entre aproximadamente 10 y 100 µm. Pueden utilizarse surfactantes tales como poli(alcohol vinílico) o Pluronic™ F68 para estabilizar las microcápsulas y para obtener una distribución adecuada de tamaños de partícula. Puede obtenerse una distribución estrecha de tamaños de microcápsulas con un tamaño de partícula medio seleccionado utilizando métodos de cribado convencionales. La estabilidad de la dispersión de microcápsulas en el adhesivo depende en gran parte del tamaño de partícula.

Los antibióticos atrapados en microcápsulas de gelatina pueden examinarse utilizando espectroscopía de infrarrojos (IR) y de ultravioleta (UV). Se examinaron utilizando espectroscopía de IR obleas de bromuro potásico que contenían, respectivamente, penicilina G, gelatina y microcápsulas de gelatina con penicilina G. Tal como se muestra en la figura 2, no existen picos evidentes que indiquen la existencia de penicilina G en el espectro de las microcápsulas de gelatina para la penicilina G. Sin embargo, los espectros de UV para los extractos acuosos de, respectivamente, penicilina G, gelatina y microcápsulas de gelatina con penicilina G rindieron un pico de absorción notable de penicilina G para el extracto de las microcápsulas de gelatina con penicilina G (figura 3). Debido a que la capacidad de penetración de la luz infrarroja en las microcápsulas opacas era bastante débil, la penicilina G podría encontrarse atrapada principalmente en el núcleo y no en la cubierta, indicando un microencapsulado satisfactorio.

La liberación de antibiótico a partir de las microcápsulas se investigó mediante inmersión de microcápsulas con penicilina G o con sulfanilamida tal como se ha indicado anteriormente en una solución salina fisiológica a la temperatura corporal. Se observó que la penicilina G se descomponía durante el proceso de liberación. El extracto acuoso de sulfanilamida era estable a temperatura ambiente. La figura 4 proporciona los espectros de UV del extracto de sulfanilamida a los 10, 50 y 105 minutos, demostrando la liberación controlada de la sulfanilamida a partir de las microcápsulas.

Optimización de la técnica de preparación de microcápsulas

Se observó que las microcápsulas obtenidas mediante el procedimiento inicial descrito en la sección anterior presentaban una eficiencia de encapsulado relativamente baja (<10%). Su perfil de liberación, proporcionado en la figura 6a, no siguió un patrón de liberación a largo plazo. El patrón de liberación indica que aproximadamente 80 por ciento del contenido total de fármaco había sido liberado en 2 minutos, sugiriendo que el fármaco se encontraba principalmente adsorbido sobre la superficie de las partículas de gelatina en lugar de encontrarse atrapado en las matrices de gelatina.

Aunque sin deseo de limitarse a ningún mecanismo en particular, se cree que la etapa de entrecruzamiento explica, en parte, la eficiencia del encapsulado. Se utilizó una solución de formaldehído-acetona como medio de entrecruzamiento debido a que la gatifloxacina muestra una solubilidad relativamente débil y la gelatina no se hincha en una solución de formaldehído-acetona. Se obtuvieron microcápsulas con una eficiencia de encapsulado mucho más alta (50% a 80%) utilizando el procedimiento modificado, y las microcápsulas mostraron un perfil de liberación de fármaco a largo plazo tal como se muestra en la figura 6b.

Pueden prepararse microcápsulas con eficiencias de encapsulado más altas mediante la adición de 1 volumen de una solución acuosa de gatifloxacina (típicamente aproximadamente 1% a 10% en peso), gelatina (típicamente aproximadamente al 20% en peso) y Pluronic F-68 (disponible de Jinling Petroleum Chemical Co. Ltd., China, presente típicamente aproximadamente al 1% en peso a modo de estabilizador) en 8 volúmenes de parafina líquida (disponible de Hangzhou Chemical Reagent Co., China) bajo agitación vigorosa a 60°C. Se agitó la solución durante aproximadamente 15 minutos o hasta formarse una dispersión blanquecina. Se enfrió la dispersión hasta

aproximadamente 5°C y se agitó durante aproximadamente 10 minutos para inducir la gelificación completa de las gotas de solución de gelatina. Se añadieron 30 ml de una solución fría de formaldehído-acetona (al 10% en peso) al sistema, que se agitó durante 20 minutos adicionales, durante los que se produjo el entrecruzamiento en las microcápsulas. Se filtró la suspensión y las microcápsulas filtradas se lavaron con acetona fría. Se secaron las partículas al vacío a 40°C durante 48 horas, rindiendo microcápsulas esféricas amarillo pálido de antibiótico de un tamaño de entre aproximadamente 10 y 50 micrómetros.

También se estudiaron los efectos del grado de entrecruzamiento sobre el perfil de liberación de las microcápsulas, aunque no se observó ningún impacto significativo. Se observó que un tiempo de entrecruzamiento de 20 minutos rendía eficiencias de encapsulado satisfactorias.

Preparación de adhesivos que contienen medicamento no encapsulados

Se investigaron algunas formulaciones de adhesivo que incluían antibióticos no encapsulados. Los medicamentos se secaron al vacío durante 6 horas a temperatura ambiente en presencia de pentaóxido de fósforo para eliminar el agua residual. La mezcla directa de los medicamentos con éster cianoacrilico se llevó a cabo en una cámara de secado protegida por una atmósfera de nitrógeno de alta pureza. Se observó aglomeración al mezclar penicilina G con Super Glue, lo que podría deberse al inicio de la reacción de curado del cianoacrilato por parte de la penicilina. En contraste con la penicilina G, se observó que la vida de almacenamiento de los adhesivos de cianoacrilato en presencia de sulfanilamida era superior a 24 horas. Lo anterior sugiere que el cianoacrilato no curado es más sensible a la penicilina G que a la sulfanilamida.

Preparación de adhesivos que contienen microcápsulas

Se prepararon algunas formulaciones de adhesivo que incluían antibióticos encapsulados. Se secaron por completo al vacío microcápsulas cargadas con antibióticos, y después se mezclaron uniformemente con adhesivos de cianoacrilato bajo condiciones de ausencia de oxígeno y de agua, sellándolos posteriormente. No se observó aglomeración ni solidificación del éster cianoacrilico tras 24 horas, sugiriendo que el microencapsulado suprime efectivamente la interacción química no deseada entre los medicamentos y los ésteres cianoacrilicos.

Liberación controlada de antibióticos

Se prepararon muestras de adhesivo que contenía penicilina G encapsulada o penicilina G no encapsulada tal como se ha indicado anteriormente. Se llevó a cabo la solidificación de los adhesivos en aire húmedo, de manera que se obtuviese una solidificación acelerada. Los adhesivos solidificados que presentaban un grosor de aproximadamente 1 mm se cortaron en trozos pequeños que se sumergieron en solución salina fisiológica a temperatura ambiente. Se examinaron los extractos acuosos utilizando espectroscopía de UV. Tal como se ilustra en la figura 6, no se observó ninguna liberación detectable de penicilina G (encapsulada o no encapsulada) a partir de la película adhesiva solidificada. La falta de liberación podría atribuirse a la densidad de la masa de éster cianoacrilico entrecruzado.

Mediante la reducción del grosor de la película solidificada, se creó una mayor rugosidad superficial y más huecos, lo que podría proporcionar conductos para la liberación de los medicamentos. Se aplicaron muestras de adhesivo que contenía sulfanilamida a papel de filtro infiltrado con solución salina fisiológica a temperatura ambiente. La espectroscopía de UV de los extractos de los adhesivos solidificados proporcionó la absorción característica de la sulfanilamida (figura 7). Se cree que la superficie rugosa y porosa del filtro de papel resultó en más defectos en el adhesivo solidificado tras el contacto con el papel, lo que facilitaría la liberación de los antibióticos.

Defectos formados artificialmente - polvos de cloruro sódico

Se crearon conductos para la liberación de fármaco en película de adhesivo solidificado denso mediante la utilización de agentes formadores de poros o de defectos. Se sometieron a ensayo poli(etilenglicol), con un peso molecular medio de 600, y polvos de cloruro sódico, para su conveniencia como los agentes formadores de defecto seleccionados.

Los extractos acuosos del adhesivo solidificado preparado utilizando cloruro sódico mostraron un espectro de absorción de UV característico de la sulfanilamida. Sin embargo, se observó una gran variación en la tasa de liberación en diferentes partes de una película adhesiva solidificada.

La figura 8 proporciona los datos de tasa de liberación para extractos de dos partes diferentes de la película adhesiva. Los datos sugieren que la mezcla no es uniforme debido a la dispersión heterogénea del cloruro sódico en el adhesivo.

En contraste con los resultados observados para el cloruro sódico, un adhesivo preparado utilizando PEG mostró una tasa de liberación más uniforme. La figura 9 proporciona los datos de tasa de liberación para extractos de dos

partes diferentes de la película adhesiva.

Se prepararon adhesivos utilizando microcápsulas de gatifloxacina tanto con PEG como sin PEG. La figura 10 muestra la liberación característica de la gatifloxacina a partir de película adhesiva solidificada. Tal como se observó en los experimentos con sulfanilamida, la incorporación de PEG también incrementó la tasa de liberación de la gatifloxacina en la película adhesiva solidificada.

Aunque sin pretender limitarse a ningún mecanismo en particular, se cree que al entrar en contacto el adhesivo solidificado con una solución salina acuosa, se disuelve el PEG de la película sólida en la solución acuosa dejando poros-conductos y defectos. Las microcápsulas atrapadas en el adhesivo de esta manera quedan directamente expuestas al agua presente en los canales formados por el generador de defectos, es decir, el PEG. Este proceso acelera la difusión del antibiótico hacia la solución salina. Las figuras 11a y 10b son imágenes de SEM de la superficie de un adhesivo solidificado que contiene 16,2% de PEG 600 antes de la extracción con solución acuosa. Las figuras 12a y 12b son imágenes de SEM de la superficie del mismo adhesivo tras la extracción con solución acuosa. El adhesivo solidificado tras la extracción mostraba grietas y fisuras no presentes antes de la extracción.

Ensayo microbiológico de los antibióticos liberados a partir del adhesivo

Se midió la actividad antibiótica de diferentes adhesivos solidificados mediante la colocación de trozos pequeños del adhesivo solidificado sobre un cultivo bacteriano de *S. aureus*. La figura 13 muestra el efecto sobre el cultivo bacteriano tras la exposición a gatifloxacina sobre papel de filtro (esquina inferior izquierda), y de adhesivos solidificados que incluían únicamente PEG, de únicamente gatifloxacina microencapsulada y de gatifloxacina microencapsulada con PEG (en el sentido de las agujas, desde la esquina superior izquierda de la imagen). Los datos demuestran que la mayor capacidad de liberación se observa con el adhesivo antibiótico que contiene PEG.

Comportamiento de liberación de adhesivos antibióticos que contienen microcápsulas de gatifloxacina

El cianoacrilato polimerizado forma una película compacta que puede inhibir la penetración del agua en la matriz adhesiva. De esta manera, la liberación de antibióticos a partir de una película de policianoacrilato bien formada puede resultar difícil. Tal como se ha comentado anteriormente, la introducción de PEG o de defectos en la matriz adhesiva puede acelerar en gran medida el proceso de liberación.

En las figuras 14 y 15 se ilustra el porcentaje de liberación para diferentes películas de cianoacrilato polimerizado que contienen microcápsulas de gatifloxacina. Se calculó el porcentaje de liberación basándose en el contenido total de fármaco de las microcápsulas de gatifloxacina (6,7% en peso de carga de fármaco) atrapadas en la película adhesiva solidificada. El contenido de microcápsulas (basado en el peso total del adhesivo solidificado) de las tres películas en la figura 14 (que contenía 0% en peso, 5,6% en peso y 19% en peso de PEG, respectivamente) era de 24% en peso, 25% en peso y 26% en peso, respectivamente. El contenido de microcápsulas de las películas de la figura 15 era de 25% en peso. El grosor de las películas adhesivas solidificadas en la figura 14 y la película gruesa en la figura 15 era de $1\pm 0,1$ mm. El grosor de la película delgada en la figura 15 era de aproximadamente 0,2 mm.

Los datos ilustrados en la figura 14 sugieren que la presencia de PEG en la matriz adhesiva resulta en una liberación más rápida de antibiótico. La tasa inicial de liberación se incrementa significativamente con el incremento de la concentración de PEG. Aunque sin deseo de limitarse a ningún mecanismo en particular, se cree que el PEG dentro del adhesivo antibiótico solidificado se disuelve and deja conductos al entrar en contacto la película con agua. De esta manera, las microcápsulas atrapadas en la película densa se exponen a agua a través de dichos conductos, dejados por el PEG disuelto. Este proceso puede acelerar la difusión del agua hacia el interior del adhesivo solidificado, proporcionando una liberación de fármaco más rápida. Se observó que el adhesivo que contenía 0% en peso de PEG también mostraba una liberación débil. Se cree que esto se debe a la presencia de un pequeño número de defectos en la película adhesiva solidificada, lo que condujo a la liberación de fármaco. Los resultados del experimento también demuestran que puede acelerarse mucho la liberación de fármaco al reducir el grosor de la película adhesiva, tal como se muestra en la figura 15. Los datos demuestran que la liberación de fármaco a partir de la película delgada que presenta un grosor de aproximadamente 0,2 mm era mucho más rápida que a partir de la película gruesa que presenta un grosor de aproximadamente 1,0 mm.

Sin embargo, se observó que los porcentajes de liberación para las películas de las figuras 14 y 15 eran inferiores al 100%. Se cree que una determinada cantidad de microcápsulas se encontraba firmemente encapsulada por el policianoacrilato, y que no pudo tener acceso al agua hasta que se degradó la cubierta exterior de policianoacrilato.

Vida de almacenamiento del adhesivo que contiene microcápsulas

La mezcla directa de cianoacrilato de metilo (Super Glue™) con polvos secos de gatifloxacina condujo a la solidificación en aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente, y el color del cianoacrilato se volvió verde pálido, indicando que parte de la gatifloxacina se había disuelto en el Super Glue™. Sin embargo, una mezcla de

gatifloxacina microencapsulada y Super Glue™ mostraba una estabilidad superior. En la Tabla 1 se proporciona la vida de almacenamiento de diferentes adhesivos de cianoacrilato que contienen microcápsulas con 25% en peso de gatifloxacina (6,7% de carga de fármaco).

5

Tabla 1.

Cianoacrilato	Éster metílico (Super Glue)	Éster etílico (Adhesivo 502 de Beijing Chemical and Engineering Company)	Éster butílico (Suncon Medical Adhesive de Beijing Suncon Medical Adhesive Co. Ltd.)
Vida de almacenamiento (temperatura ambiente, aproximadamente 25°C)	5 días	7 días	10 días
Vida de almacenamiento (4°C)	>20 días	>30 días	>40 días

10 Los datos demuestran que diferentes cianoacrilatos presentan diferentes reactividades, y de esta manera diferentes vidas de almacenamiento. Típicamente, los ésteres de cianoacrilatos de alquilo superior presentan una reactividad inferior y vidas de almacenamiento más prolongadas que los ésteres de cianoacrilatos de alquilo inferior. La temperatura de almacenamiento también presenta un efecto significativo sobre la vida de almacenamiento de los adhesivos. A una temperatura de almacenamiento reducida, se extendió notablemente la vida de almacenamiento. Por lo tanto, el almacenamiento en frío de los adhesivos de cianoacrilato antibiótico que contienen microcápsulas de gatifloxacina resulta preferente que se realice en paquetes individuales.

15 Además de la composición química del cianoacrilato y la temperatura de almacenamiento, la composición química o la concentración del agente formador de poros, o el procedimiento de empaquetamiento y el recipiente, también pueden presentar un efecto significativo sobre la vida de almacenamiento de adhesivos que contienen microcápsulas.

20 Tal como se ilustra en la figura 15, la adición de PEG puede incrementar la liberación de fármaco atrapado. Sin embargo, el PEG puede presentar un efecto adverso sobre la estabilidad del adhesivo de cianoacrilato. Por lo tanto, resulta preferente utilizar una cantidad reducida de PEG (típicamente de aproximadamente 5% en peso o menos) en el caso de que el adhesivo deba empaquetarse en un paquete individual. Sin embargo, el PEG puede sustituirse por otros materiales formadores de poros con el fin de extender la vida de almacenamiento de los adhesivos. Los materiales ácidos solubles en agua, tales como la vitamina C, el ácido cítrico y la aspirina, son agentes formadores de poros preferentes debido a que las sustancias ácidas pueden enlentecer las tasas de polimerización y de degradación de los cianoacrilatos, posiblemente reduciendo de esta manera la toxicidad de los adhesivos de cianoacrilato.

30 Alternativamente, puede utilizarse un paquete separado para los adhesivos antibióticos, minimizando de esta manera la inestabilidad del almacenamiento. Un paquete separado es uno en el que el adhesivo de cianoacrilato y el agente formador de poros y/o el medicamento microencapsulado se mantienen en compartimientos diferentes y se mezclan poco antes de ser utilizados. En el caso de que se utilice este tipo de empaquetamiento, puede incrementarse el contenido de PEG (u otros materiales formadores de poros) para obtener una tasa de liberación satisfactoria y un porcentaje de liberación más alto.

40 La presencia de cantidades traza de sustancias básicas, tales como agua y alcohol, puede resultar suficiente para inducir la polimerización de los adhesivos de cianoacrilato (ver T.M. Brumit, "Cyanoacrylate adhesives - when should you use them?" Adhesives Age, febrero de 1975, 17 a 22). Por lo tanto, resulta preferente que se mantenga al mínimo la cantidad de sustancias básicas presente en la mezcla de cianoacrilato y microcápsulas. De esta manera, el procedimiento de empaquetamiento podría desempeñar un papel en la estabilidad resultante de los adhesivos antibióticos. Los procedimientos de empaquetamiento que pueden eliminar eficazmente las sustancias básicas, incluyendo el agua, se espera que rindan productos con vidas de almacenamiento más largas. El tipo de recipiente también podría ser un factor que influyese sobre la vida de almacenamiento. Por ejemplo, los recipientes metálicos herméticos al aire podrían proporcionar la estabilidad de almacenamiento óptima, y las botellas de polietileno o las ampollas de vidrio también podrían ser recipientes satisfactorios.

45

Típicamente resulta bastante difícil conseguir una vida de almacenamiento satisfactoria de cianoacrilato que contiene microcápsulas antibióticas en un único paquete. Por lo tanto, resulta generalmente preferente utilizar una forma separada de paquete, tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 16. El cianoacrilato y las microcápsulas se separan en recipiente separados que pueden mezclarse fácilmente poco antes de ser utilizados. Esta forma de empaquetamiento puede proporcionar una estabilidad de almacenamiento satisfactoria sin pérdida de facilidad operativa. El cianoacrilato típicamente se almacena en una ampolla sellada. Las microcápsulas secas cargadas de fármaco y aditivos adecuados, tales como PEG y vitamina C, se almacenan en una jeringa con tapa. Con el fin de preparar el adhesivo para su utilización, se retira la tapa de sellado en la jeringa y se abre la ampolla que contiene el adhesivo. Se extrae el cianoacrilato con la jeringa, que se agita para mezclar uniformemente el adhesivo y las microcápsulas. La mezcla obtenida de esta manera puede extraerse a través de una aguja de tamaño adecuado. En el caso de que la tapa de sellado se vuelva a colocar en la jeringa, la mezcla puede mantener su fluidez durante un periodo de tiempo, típicamente durante 4 ó más horas. Se cree que un paquete separado no sólo proporcionará una vida de almacenamiento mucho más prolongada, sino que también reducirá en gran medida el coste de producido, debido a que puede simplificarse el pretratamiento (especialmente el procedimiento de secado) de las microcápsulas y los recipientes.

Preparación de microcápsulas de gelatina-dexametasona fosfato sódico (DSP) y liberación de DSP a partir de adhesivos solidificados que contienen microcápsulas de DSP

Las microcápsulas de gelatina-dexametasona fosfato sódico (DSP) se prepararon según el método optimizado de microcápsulas de gelatina, utilizando solución de entrecruzamiento de formaldehído-acetona tal como se ha indicado anteriormente. Las figuras 17a y 17b proporcionan imágenes de microscopía óptica de las microcápsulas de gelatina-DSP. Preferentemente, la concentración de DSP en la solución de gelatina no excede el 1% en peso. En el caso de que la concentración de DSP en la solución de gelatina sea superior al 1%, se incrementa sustancialmente la viscosidad de la fase en dispersión, resultando en microcápsulas indeseablemente grandes (>500 micrómetros). Ver R. Arshady, "Microspheres and Microcapsules: A Survey of Manufacturing Techniques. Parte 1: Suspension Cross-Linking", Polym. Eng. and Sci., diciembre de 1989, vol. 29, nº 24, 1746 a 1758. A concentraciones tan bajas, la carga de fármaco de la microcápsula de DSP resultante era reducida. Sin embargo, la eficiencia de encapsulado era satisfactoria, tal como demuestran los datos para cuatro lotes diferentes de microcápsulas de DSP (DSP-MC1, DSP-MC2, DSP-MC3 y DSP-MC4) proporcionados en la Tabla 2. Además, el perfil de liberación de las microcápsulas de DSP mostraba un carácter de liberación controlada a largo plazo, tal como se ilustra en la figura 18.

Tabla 2.

Microcápsula	DSP-MC1	DSP-MC2	DSP-MC3	DSP-MC4
Tiempo de entrecruzamiento (min)	210	30	210	30
Proporción de alimentación DSP/gelatina (p/p)	0,028	0,028	0,050	0,050
Carga de fármaco (%)	1,86	2,23	3,46	3,54
Eficiencia de encapsulado (%)	65,6	79,0	61,2	71,1

Debido a que los espectros de UV del DSP y la solución acuosa extractiva de Super Glue™ presentan absorciones solapadas en 240 nm, se estudió el comportamiento de liberación de los adhesivos de cianoacrilato que contenían microcápsulas de DSP mediante HPLC en lugar de espectroscopía de UV. Se encontró que las microcápsulas de DSP se descomponían gradualmente en solución acuosa y que su pico característico en el espectro de HPLC en un tiempo de retención de 10,7 minutos se reducía, que aparecía el pico a los 14,4 minutos y que crecía a medida que avanzaba el proceso de descomposición. La figura 19a muestra el cromatograma de HPLC de una solución de microcápsulas de DSP preparada inmediatamente antes del ensayo mediante HPLC, mientras que la figura 19b muestra el cromatograma de HPLC de una solución de microcápsulas de DSP preparada un mes antes del ensayo mediante HPLC. El pico con un tiempo de retención de 14,4 minutos en la figura 19b se atribuye al producto de descomposición de DSP y su área varía con el tiempo de almacenamiento de la solución acuosa de DSP.

Se muestra en la figura 19c el cromatograma de HPLC de una solución extractiva de película Super Glue™ solidificada que contiene microcápsulas de DSP. Podía observarse el pico a los 10,7 minutos, indicando la liberación de la DSP. También era observable el pico a los 14,4 minutos, indicando que parte de la DSP se había descompuesto durante el almacenamiento de la solución extractiva.

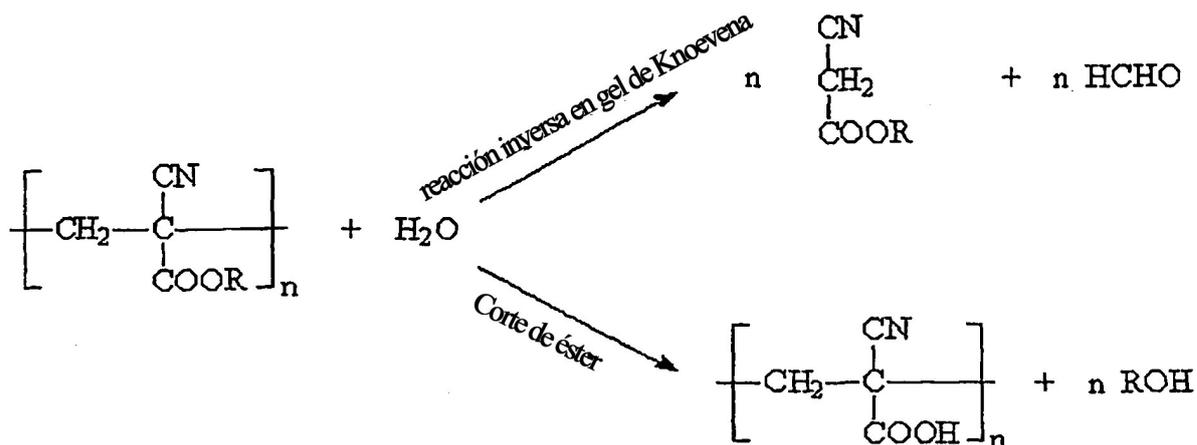
Se indica que, en el caso de que se utilicen métodos de dispersión más efectivos, tales como la ultrasonificación, la agitación con vórtex y similares, en la preparación de las microcápsulas, se espera que se reduzca el tamaño de las partículas, y que podría incrementarse la carga de fármaco de las microcápsulas de gelatina-DSP sin incrementos no deseables de tamaño. Una reducción del tamaño de las microcápsula podría conducir a una mejor resistencia

mecánica de la película adhesiva de cianoacrilato solidificada que contiene microcápsulas.

Reducción de las tasas de degradación de los adhesivos de 2-cianoacrilato

- 5 Al utilizar 2-cianoacrilatos en aplicaciones médicas, su biodegradabilidad y el mecanismo de degradación podrían desempeñar un papel en su rendimiento. El mecanismo de degradación propuesto de poli(2-cianoacrilato) incluye dos rutas posibles, ilustradas posteriormente. El primer mecanismo es la degradación del esqueleto, que sigue a una reacción inversa en gel de Knoevena, rindiendo formaldehído y cianoacetato de alquilo. La otra ruta es el corte del éster mediante hidrólisis de cadenas laterales, resultando en poli(ácido 2-cianoacrílico) y alcohol.

10



15

La segunda ruta aparentemente es el mecanismo principal. La tasa de degradación depende de la temperatura, del pH del medio, del contenido de enzima y de la longitud de las cadenas de alquilo, y la toxicidad se relaciona en gran parte con las tasas de degradación. En el caso de que las tasas de degradación del adhesivo de cianoacrilato solidificado se reduzcan en grado suficiente para que los productos de degradación resulten instantáneamente metabolizados, el adhesivo podría satisfacer los requisitos para el uso médico.

20

Se observó que la tasa de degradación se reducía al reducir la temperatura y el pH del medio, y con un incremento de la longitud de la cadena lateral éster. Diferentes tipos de enzimas y de aditivos podrían acelerar o impedir la degradación del poli(2-cianoacrilato). Por ejemplo, la esterasa podría inducir la degradación, y la superóxido dismutasa, la indometacina y el ácido acetilsalicílico, podrían retrasar la degradación. De esta manera, los adhesivos 2-cianoacrilato de butilo y de octilo pueden seleccionarse para el uso médico, y la citotoxicidad del adhesivo puede reducirse mediante el ajuste del pH y/o del contenido de enzima, y mediante la adición de determinados aditivos.

25

30

Debido a que la tasa de degradación del poli(2-cianoacrilato) se reduce significativamente en un medio de $\text{pH} < 7$, resulta preferente añadir determinados materiales ácidos fisiológicamente aceptables microencapsulados a los adhesivos de cianoacrilato para producir una reducción de la tasa de degradación y de la toxicidad a largo plazo. Se prepararon microcápsulas de gelatina-ácido ascórbico (vitamina C) y se estudió cuantitativamente el comportamiento de liberación. El procedimiento para la preparación de las microcápsulas de ácido ascórbico-gelatina era el indicado anteriormente, excepto en que se utilizó una atmósfera de N_2 para evitar la oxidación no deseada de la vitamina C. Se observó mediante espectrometría de UV la liberación de la vitamina C a partir de la película adhesiva solidificada que contenía microcápsulas de gelatina-vitamina C. El espectro, proporcionado en la figura 20, indica que el ambiente ácido de la película adhesiva solidificada puede mantenerse de esta manera.

35

40

Los datos experimentales demuestran la viabilidad de un adhesivo de cianoacrilato médico con una función antibiótica. El método de preparación de dichas microcápsulas de antibiótico desempeña un papel en el comportamiento del adhesivo. Con el fin de garantizar una eficiencia de encapsulado elevada, una carga razonable de fármaco y un tamaño de microcápsula controlable, pueden modificarse la técnica de preparación para los diferentes antibióticos. Las microcápsulas de gelatina-gatifloxacina en el intervalo de tamaños de 10 a 50 micrómetros con una eficiencia de encapsulado de 50% a 80% y una carga de fármaco de 5% a 20% preparadas mediante la técnica de preparación que utiliza solución de entrecruzamiento de formaldehído-acetona proporcionan un rendimiento generalmente satisfactorio.

45

Los datos experimentales también demuestran que la mezcla de una cantidad de PEG en un adhesivo de cianoacrilato puede incrementar la tasa de liberación de los medicamentos en la película solidificada. La resistencia mecánica de la película adhesiva de cianoacrilato que contiene microcápsulas solidificadas puede reducirse notablemente en el caso de que el contenido de PEG exceda el 30% en peso, de manera que resulta

preferente que el PEG se encuentre presente a una concentración de 30% en peso o inferior. El ensayo de resistencia al estallido de Super Glue™ que contiene microcápsulas (20% en peso) y PEG (20% en peso) resultó satisfactorio (resistencia al estallido >350 mmHg). Típicamente, la resistencia mecánica del cianoacrilato de metilo (Super Glue™) es más alta que la del cianoacrilato de butilo o de octilo.

5 En el caso de que se utilicen 2-cianoacrilatos en aplicaciones médicas, su biodegradabilidad y el mecanismo de degradación pueden presentar efectos significativos sobre el comportamiento del adhesivo. La tasa de degradación depende principalmente de la temperatura, del pH del medio, del contenido de enzima y de la longitud de las cadenas de alquilo. La toxicidad se relaciona en gran parte con las tasas de degradación. En general, en el caso de
10 que la tasa de degradación del adhesivo de cianoacrilato solidificado se redujese en grado suficiente para que los productos de degradación fuesen instantáneamente metabolizados, el adhesivo resultaría adecuado para el uso interno debido a su baja toxicidad. Basándose en el hecho de que la tasa de degradación del poli(2-cianoacrilato) se reduce significativamente en un medio que presenta un pH<7, puede resultar preferente un adhesivo de cianoacrilato que contenga microcápsulas de gelatina-ácido ascórbico. La adición de sustancias ácidas (vitamina C, ácido cítrico y similares) en los adhesivos de cianoacrilato puede retrasar su polimerización y degradación, y de esta
15 manera, reducir su toxicidad, de manera que los adhesivos de cianoacrilato de butilo o de octilo podrían satisfacer los requisitos de uso médico interno. La adición de sustancias ácidas al adhesivo de cianoacrilato de etilo (Krazy Glue™) también podría hacer que resultase adecuado para fines médicos tales como la unión de heridas en la piel, lo que podría reducir el coste de los adhesivos médicos debido a que el coste del cianoacrilato de etilo es mucho
20 menor que el del cianoacrilato de butilo o de octilo.

La vida de almacenamiento del adhesivo de cianoacrilato mezclado con microcápsulas de antibiótico en un único paquete podría ser limitada, y la adición de PEG podría presentar efectos adversos sobre la estabilidad de
25 almacenamiento del cianoacrilato. Un paquete separado para los adhesivos antibióticos podría proporcionar una solución eficaz y de bajo coste que permita obtener una vida de almacenamiento satisfactoria sin perder facilidad operativa. De esta manera, puede conseguirse una mayor flexibilidad debido a que pueden utilizarse fácilmente diferentes combinaciones de cianoacrilato y microcápsulas con carga de fármaco y/o aditivos, con el fin de satisfacer necesidades prácticas.

30 La descripción anteriormente proporcionada da a conocer varios métodos y materiales de la presente invención. La presente invención es susceptible de modificaciones de los métodos y materiales, así como de alteraciones en los métodos y equipos de fabricación. Dichas modificaciones resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de una consideración de la presente exposición o práctica de la invención dada a conocer en la presente memoria. En consecuencia, no se pretende que la presente invención se encuentre limitada a las realizaciones específicas
35 dadas a conocer en la presente memoria, sino que cubra todas las modificaciones y alternativas comprendidas dentro del alcance real de la invención según las realizaciones en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Adhesivo líquido estable para sellar una herida, comprendiendo el adhesivo un cianoacrilato, un agente terapéutico encapsulado en una microcápsula y un agente formador de defecto, en el que el agente formador de defecto es capaz de ser extraído de una matriz de cianoacrilato curado mediante solvatación en una solución acuosa, por la que se forma una pluralidad de defectos en la matriz, permitiendo la liberación del agente terapéutico a partir de la matriz a una tasa controlada.
- 10 2. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que el cianoacrilato comprende cianoacrilato de butilo.
3. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que el cianoacrilato comprende cianoacrilato de octilo.
- 15 4. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que el agente formador de defecto comprende un polímero hidrofílico.
5. Adhesivo según la reivindicación 4, en el que el polímero hidrofílico comprende polietilenglicol.
- 20 6. Adhesivo según la reivindicación 5, en el que el polietilenglicol presenta un peso molecular medio de aproximadamente 600.
7. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico se selecciona de entre el grupo que consiste de agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, agentes inmunosupresores y agentes anestésicos.
- 25 8. Adhesivo según la reivindicación 1, que comprende además un agente antidegradación ácido soluble en agua configurado para enlentecer la tasa de polimerización y la tasa de degradación de los cianoacrilatos, reduciendo de esta manera la toxicidad del cianoacrilato, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos y sales de los mismos.
- 30 9. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua comprende vitamina C.
- 35 10. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el ácido orgánico se selecciona de entre el grupo que consiste de ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido acético.
- 40 11. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el ácido inorgánico o sal del mismo se selecciona de entre el grupo que consiste de dihidrogenofosfatos, hidrogenosulfatos, ácidos sulfúricos y ácidos hidrohálicos.
- 45 12. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua también reacciona como agente formador de poros.
13. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua se añade al adhesivo en una forma encapsulada.
- 50 14. Adhesivo según la reivindicación 13, en el que la eficiencia de encapsulado de la forma encapsulada es de 20% en peso o superior.
- 55 15. Adhesivo según la reivindicación 13, en el que la forma encapsulada es la microcápsula de gelatina.
16. Adhesivo según la reivindicación 15, en el que las microcápsulas presentan un tamaño de entre 2 micrómetros (micras) o inferior y 100 micrómetros (micras) o superior.
- 60 17. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua es el ácido salicílico.
18. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua es el ácido cítrico.
19. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua se añade al adhesivo a una concentración de entre 1% en peso y 29% en peso.
20. Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua se añade al

adhesivo a una concentración de entre 10% en peso y 19% en peso.

- 21.** Adhesivo según la reivindicación 8, en el que el agente antidegradación ácido soluble en agua y el agente formador de defecto son la misma sustancia.

5

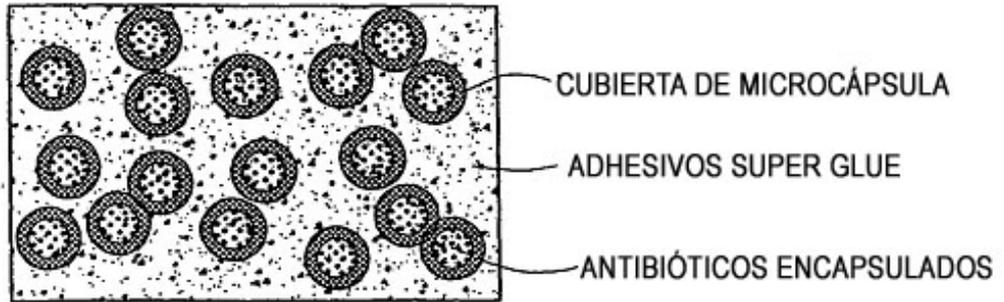


FIG. 1A

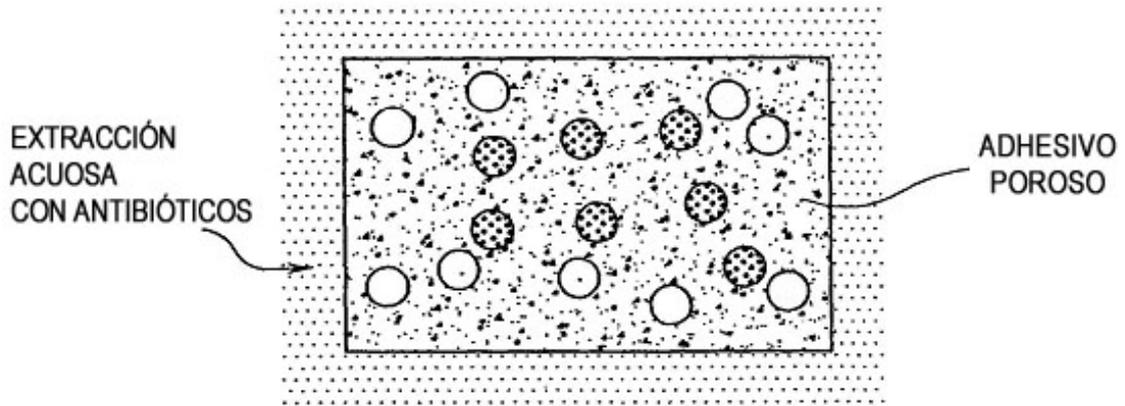
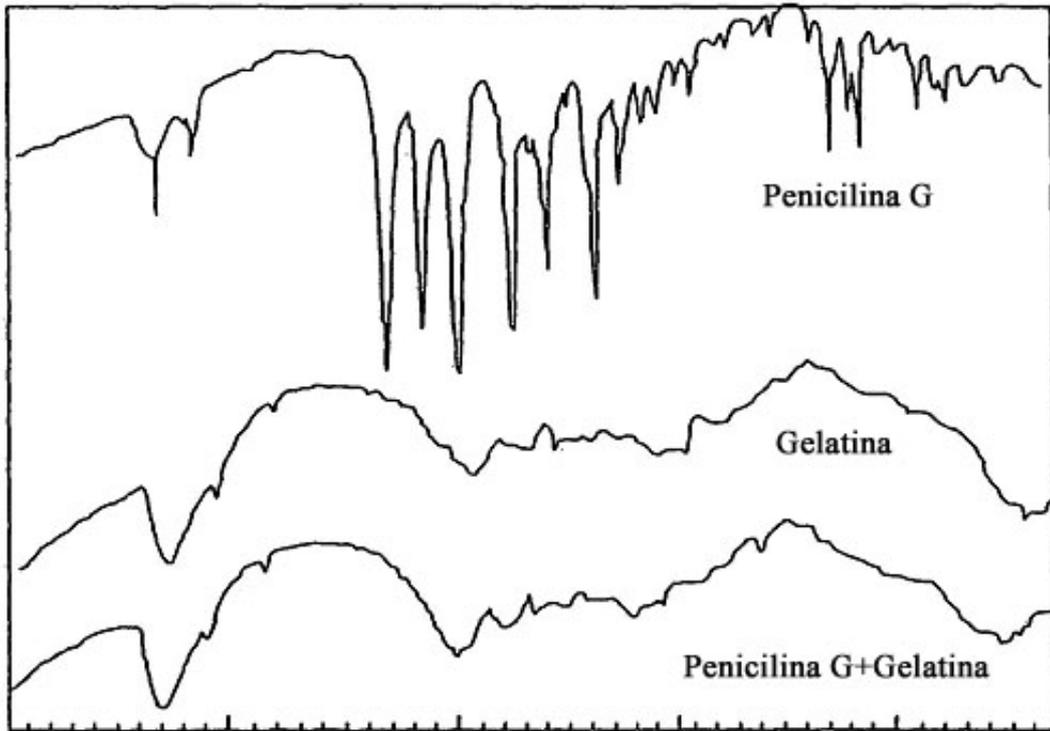


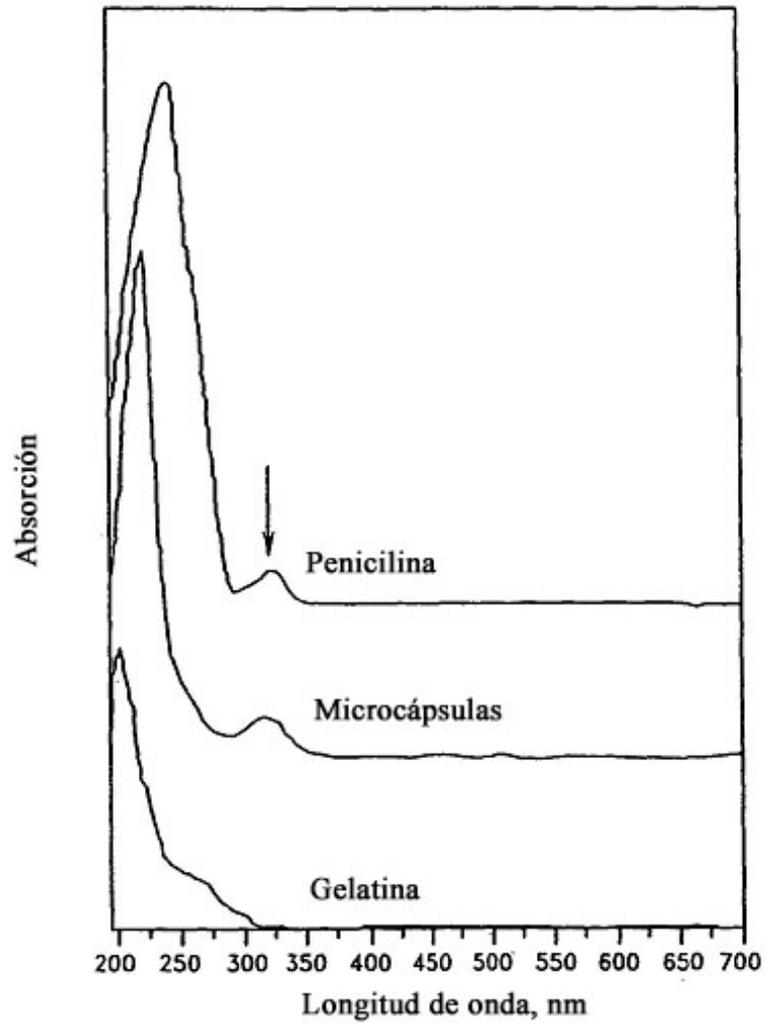
FIG. 1B



Número de onda, cm^{-1}

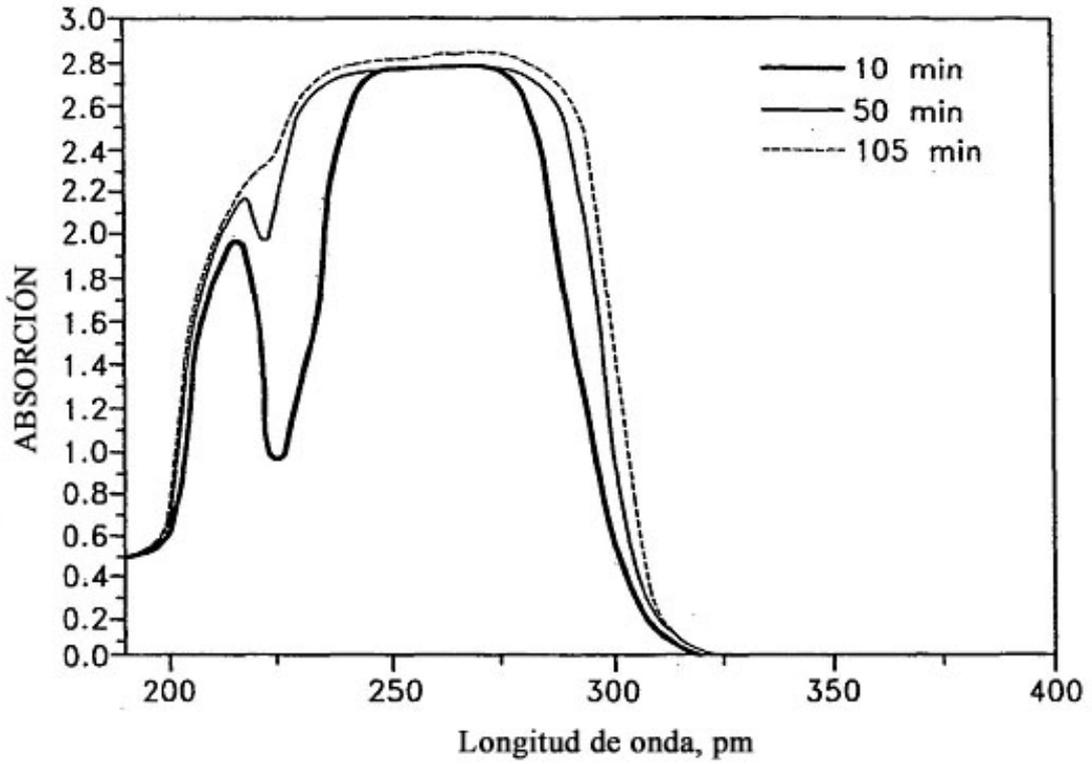
Espectros de IR de microcápsulas que contienen penicilina en obleas de KBr

FIG.2



Espectros de UV de la extracción acuosa de microcápsulas que contienen penicilina

FIG.3



Proceso de liberación de sulfanilamida microencapsulada, espectros de UV

FIG. 4

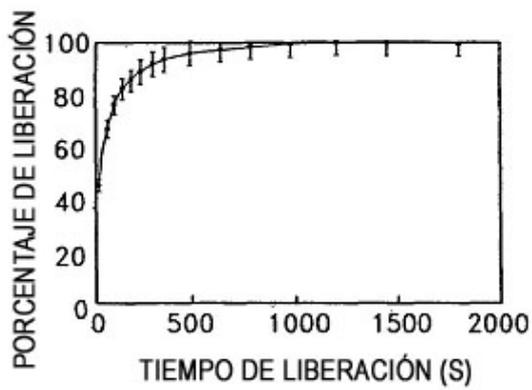


FIG. 5A

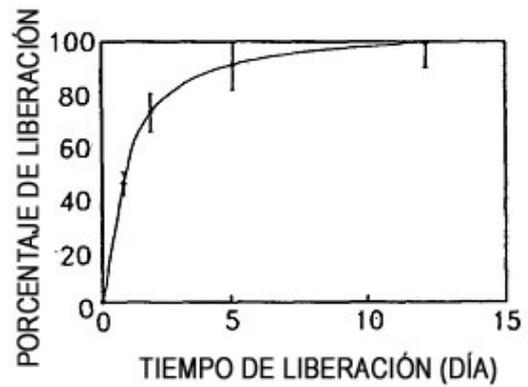
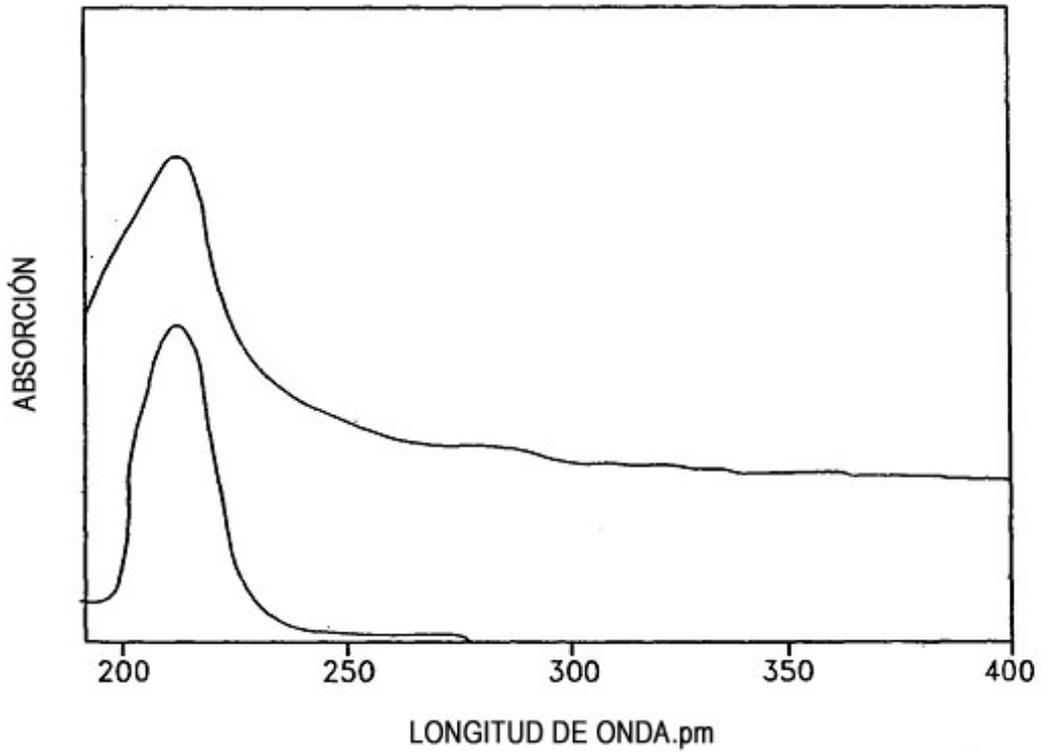
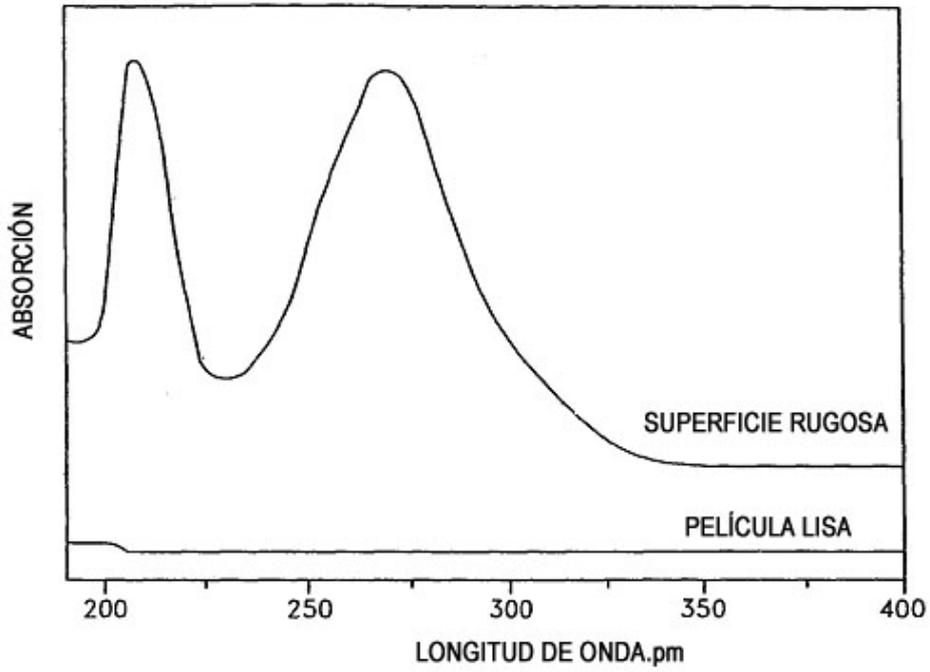


FIG. 5B



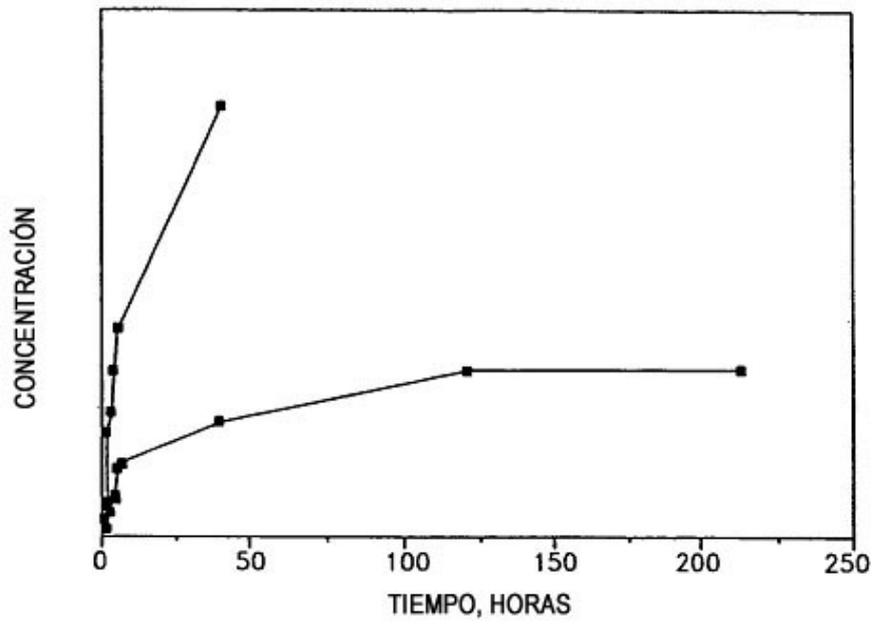
COMPORTAMIENTO DE LIBERACIÓN DE UNA PELÍCULA ADHESIVA ANTISÉPTICA
GRUESA Y DENSA

FIG.6



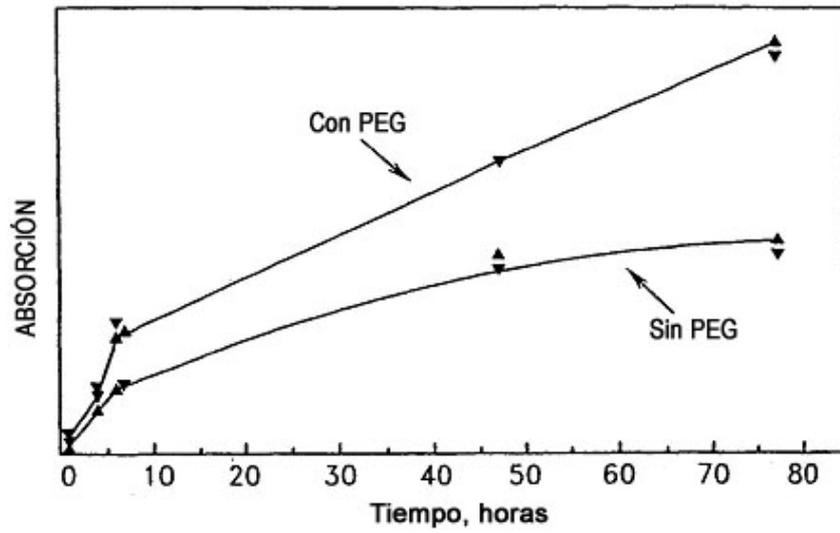
COMPORTAMIENTO DE LIBERACIÓN DE UNA PELÍCULA ADHESIVA ANTISÉPTICA UNIDA SOBRE UNA SUPERFICIE RUGOSA

FIG.7



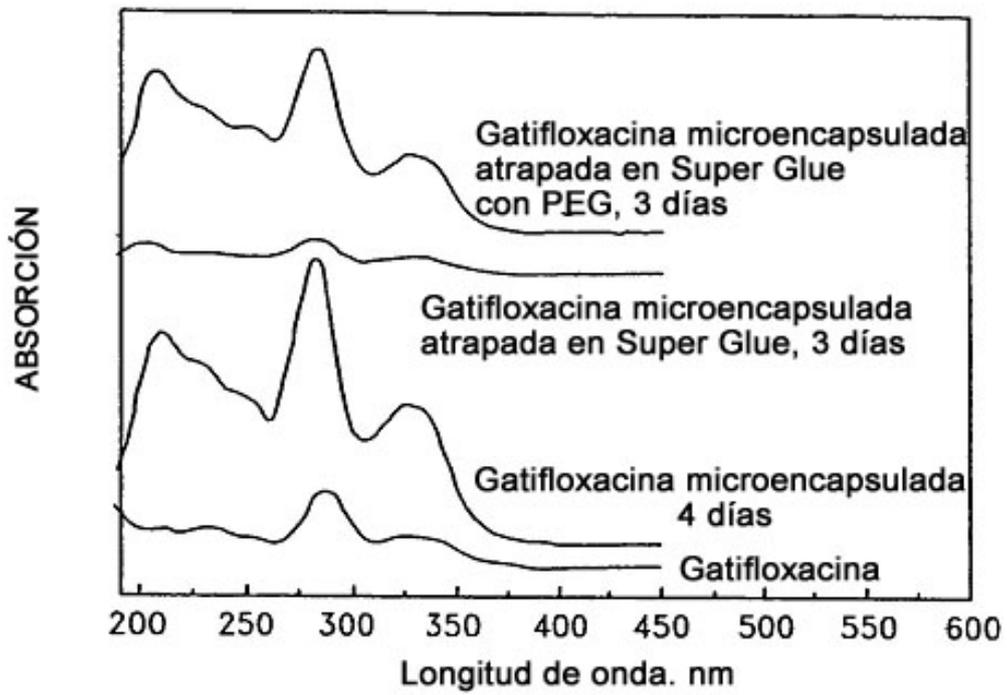
CURVA DE LIBERACIÓN DE SULFANILAMIDA A PARTIR DE UNA MEZCLA SOLIDIFICADA DE ADHESIVO ANTISÉPTICO Y NaCl

FIG. 8



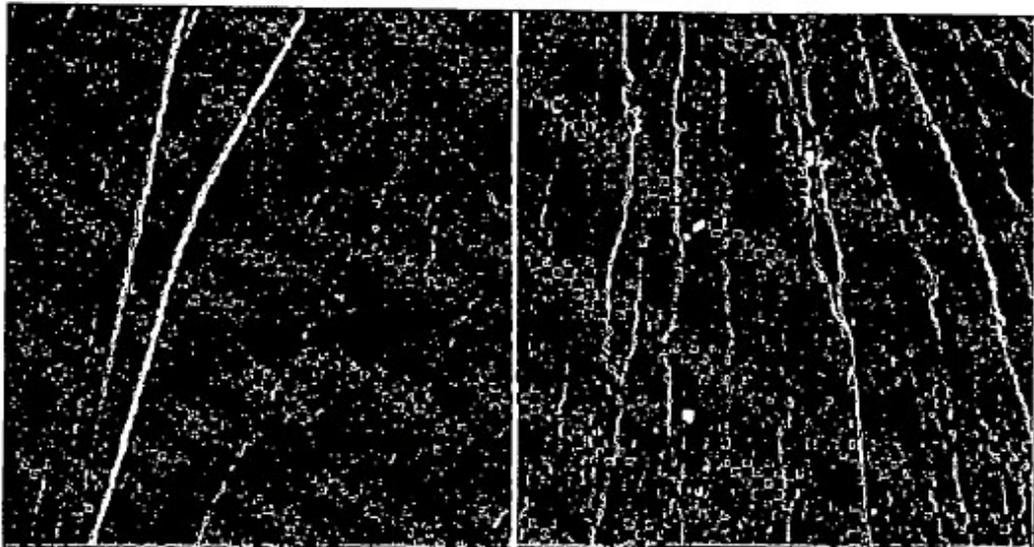
CURVA DE LIBERACIÓN DE SULFANILAMIDA A PARTIR DE UNA MEZCLA SOLIDIFICADA DE ADHESIVO ANTISÉPTICO Y PEG

FIG. 9



CURVA DE LIBERACIÓN DE GATIFLOXACINA A PARTIR DE UNA MEZCLA SOLIDIFICADA DE ADHESIVO ANTISÉPTICO Y PEG

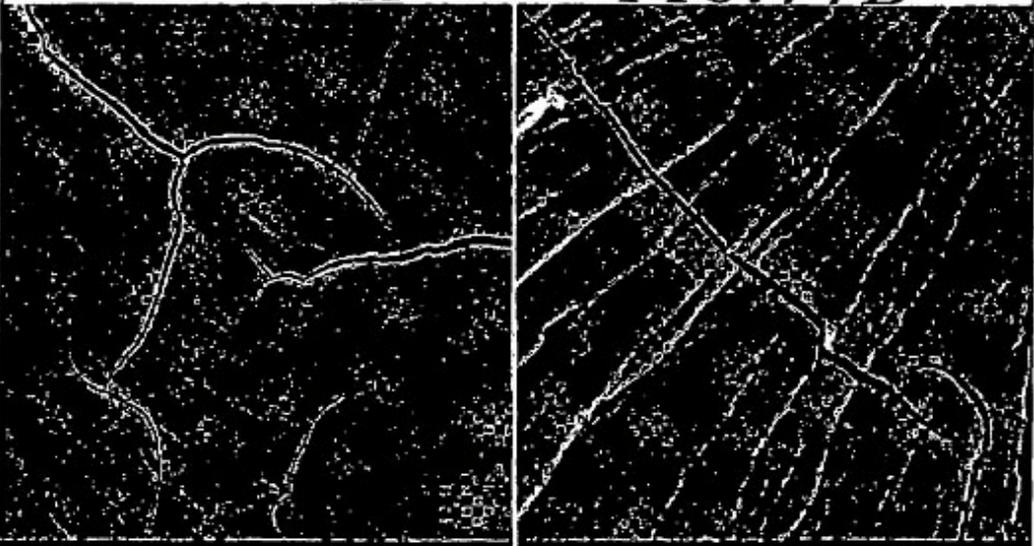
FIG. 10



Sección transversal de Super Glue solidificado con 16,2% de PEG600, antes de la extracción, mediante SEM

FIG. 11A

FIG. 11B



Sección transversal de Super Glue solidificado con 16,2% de PEG600 tras la extracción con agua

FIG. 12A

FIG. 12B

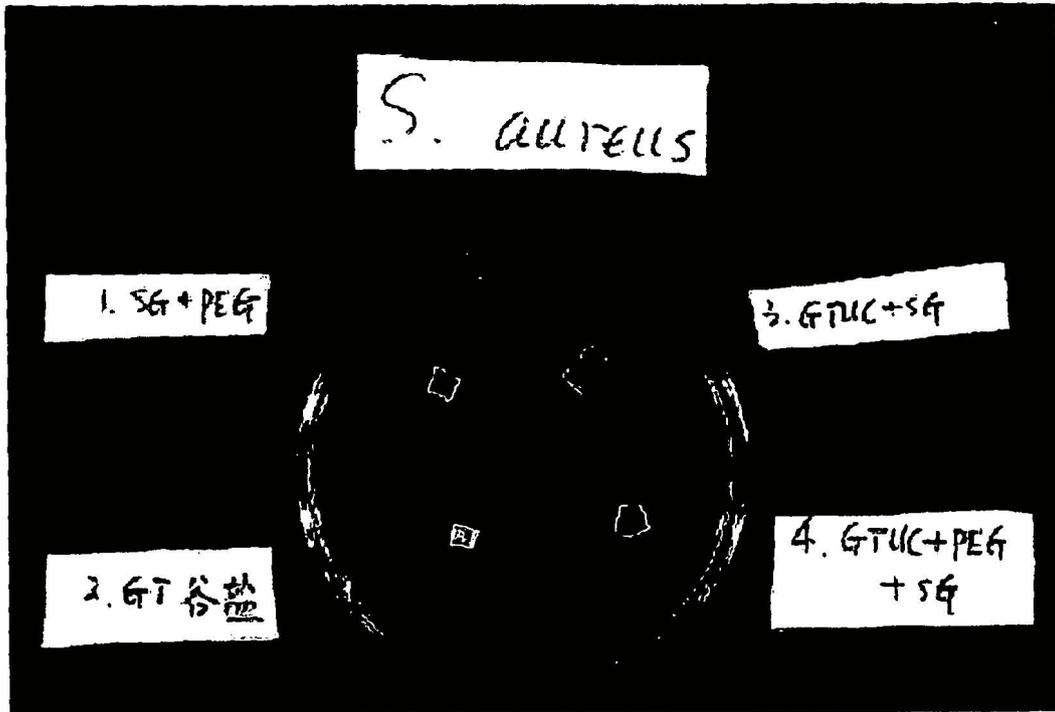


FIG. 13

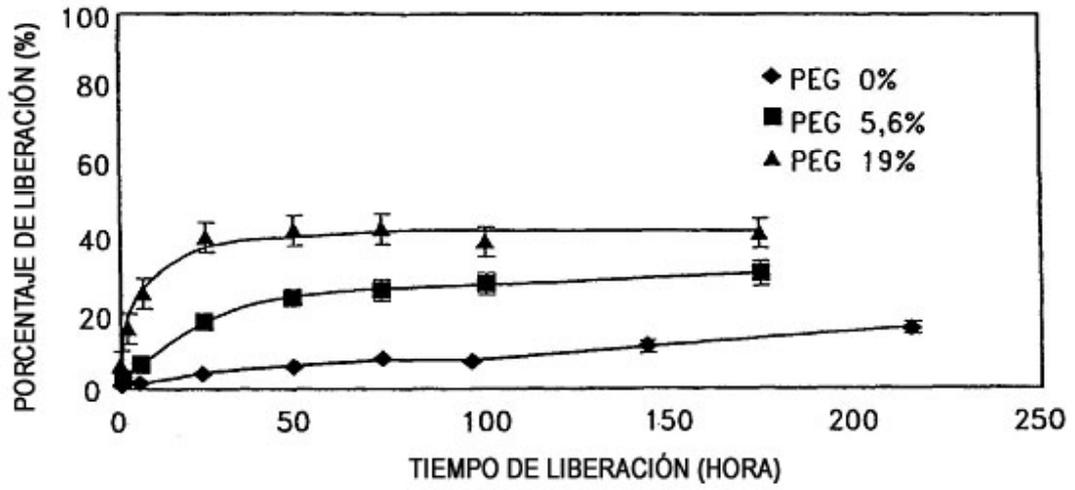


FIG. 14

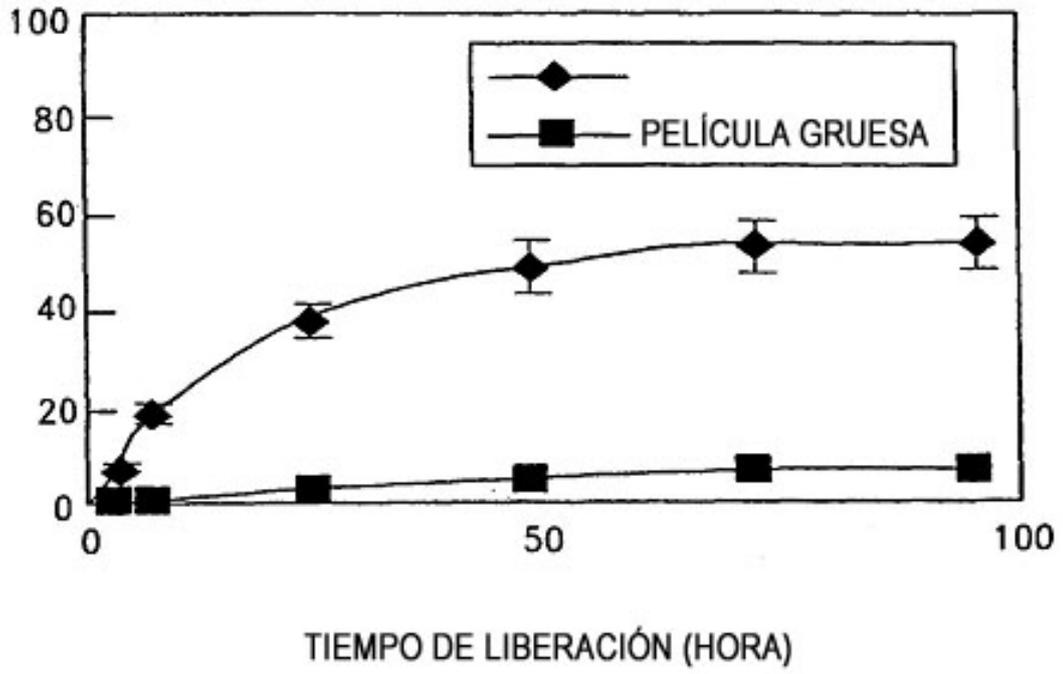


FIG. 15

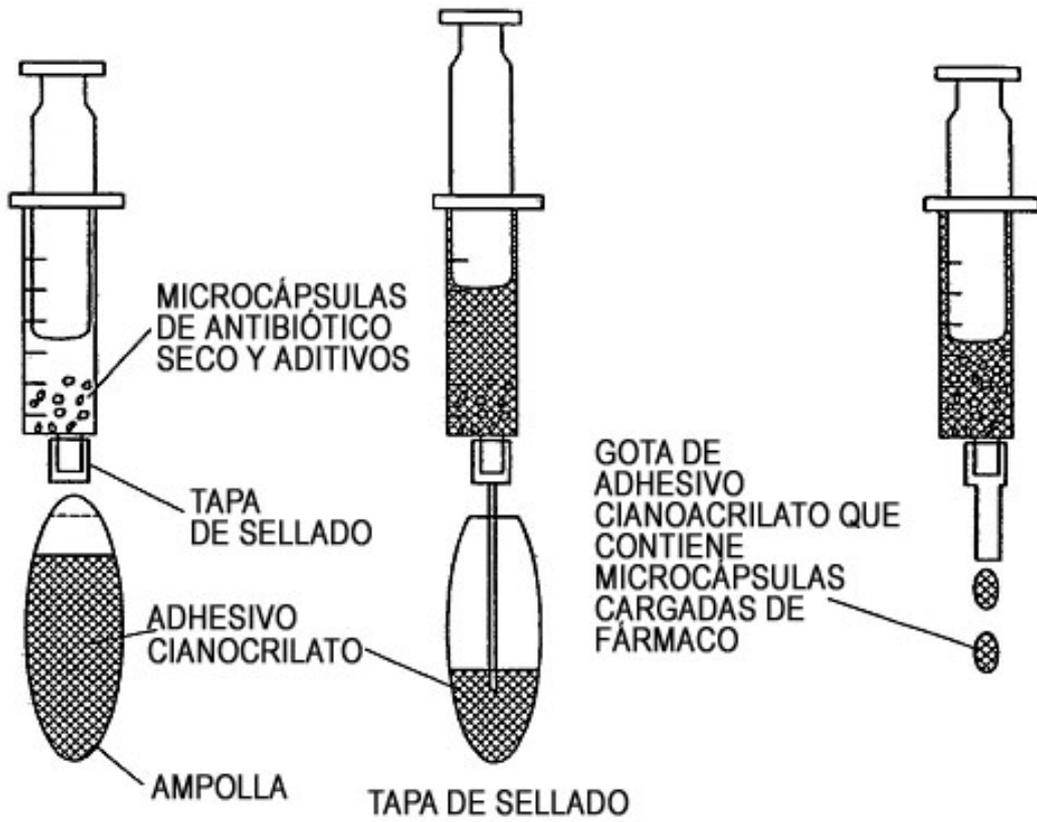


FIG. 16



FIG. 17A

FIG. 17B

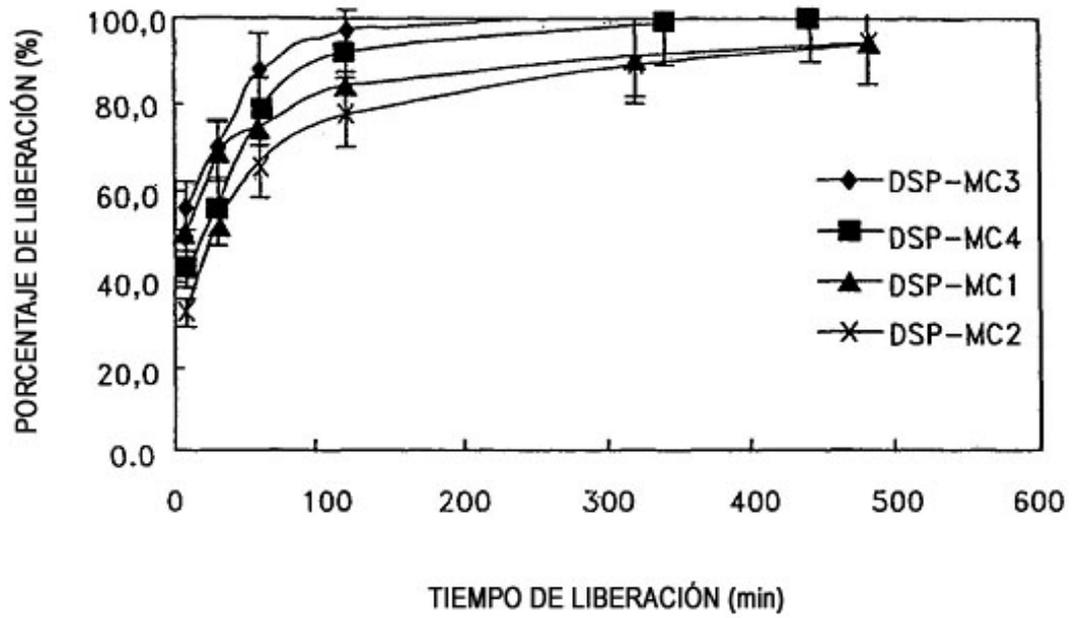


FIG. 18

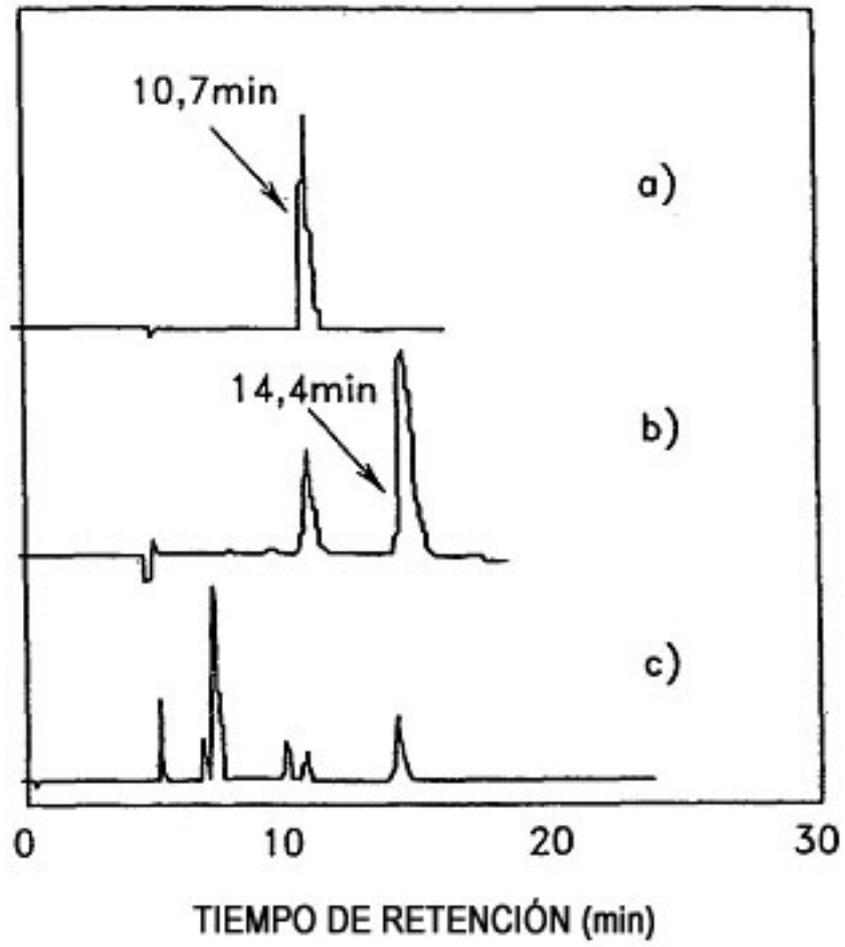


FIG. 19

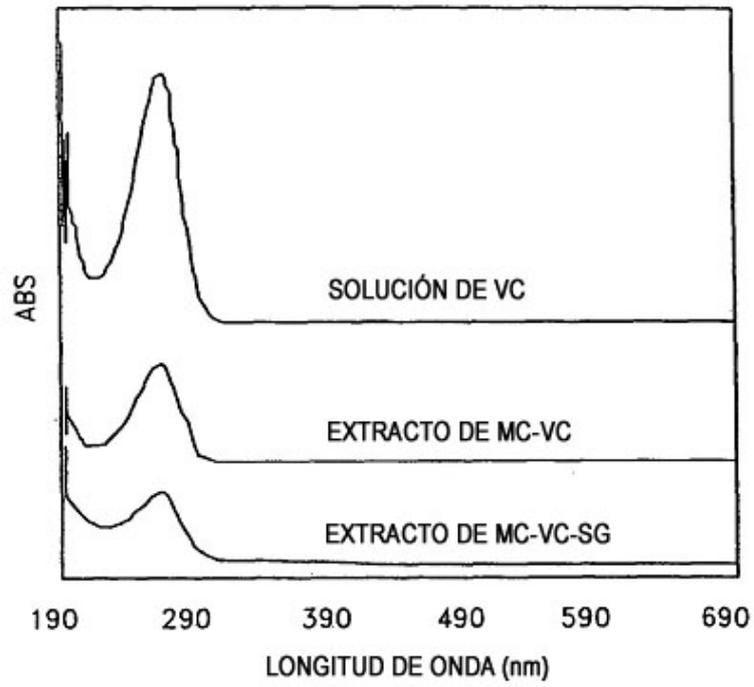


FIG.20