

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 033**

51 Int. Cl.:

C09J 4/00 (2006.01)

C08K 5/19 (2006.01)

C08K 5/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009 E 09790894 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2307515**

54 Título: **Exotermia controlada de formulaciones de cianoacrilato**

30 Prioridad:

31.07.2008 US 183295

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.03.2013

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
US Route 22
Somerville, NJ 08876-0151, US**

72 Inventor/es:

**BADEJO, IBRAHEEM, T.;
RIVERA, ANDRES y
VANDER KLOK, MELANIE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 033 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

Exotermia controlada de formulaciones de cianoacrilato

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones adhesivas y obturadoras de monómeros estabilizados y polímeros absorbibles, y a su uso para aplicaciones industriales y médicas.

Antecedentes

10 Los adhesivos/obturadores monoméricos y poliméricos se usan en aplicaciones tanto industriales (incluyendo las domésticas) como médicas/quirúrgicas. Entre estos adhesivos u obturadores, se incluyen los monómeros de cianoacrilato y los polímeros procedentes de los mismos. Desde el descubrimiento de las propiedades adhesivas y obturadoras de dichos monómeros y polímeros, han encontrado un amplio uso debido a la velocidad de curado, a la resistencia de la unión resultante formada y a su relativa facilidad de uso. Estas características han convertido a las composiciones de cianoacrilato en la primera elección para numerosas aplicaciones adhesivas tales como plásticos adhesivos, cauchos, vidrio, metales, madera y, más recientemente, tejidos médicos, biológicos o vivos.

15 Las aplicaciones médicas y quirúrgicas de las composiciones de cianoacrilato incluyen su uso como alternativas o complementos a las suturas, mallas y grapas quirúrgicas u otros dispositivos médicos en el cierre de heridas, así como para cubrir y proteger heridas superficiales tales como laceraciones, abrasiones, quemaduras, estomatitis, úlceras y otras heridas superficiales. Cuando se aplica una composición de cianoacrilato, por lo general, se aplica en su forma monomérica, y el polímero resultante crea la fuerza de unión adhesiva u obturadora deseada.

20 Durante el procedimiento de polimerización de adhesivos de cianoacrilato, se produce una reacción exotérmica que aumenta la temperatura de la composición. Dependiendo del monómero utilizado en la composición y de los aditivos usados, el aumento de la temperatura varía. En particular, al aumentar la viscosidad de los adhesivos, se presenta la capacidad de aplicar una capa más gruesa de material en una sola aplicación. Esta aplicación crea la posibilidad de una mayor exotermia que en el caso de aplicar una composición menos viscosa usando múltiples capas para crear una aplicación del mismo espesor. Además, para algunas aplicaciones, es deseable usar un adhesivo más viscoso con el fin de evitar que el adhesivo se corra al aplicarlo en una superficie y se extienda por una herida o a lo largo de una superficie que no requiera adhesivo.

25 El aumento de la temperatura de la composición adhesiva debido a la polimerización exotérmica del componente monomérico puede ser tan bajo como de 5°C y tan alto como de 70°C, dependiendo de la composición del adhesivo. Un aumento de temperatura de tan solo 45°C de la composición adhesiva colocada en la superficie del tejido vivo generalmente causará molestias. En general, se cree que las temperaturas por encima de 60°C normalmente dañan el tejido.

30 Como se describe en la patente estadounidense n.º 6.010.714 (la "patente 714"), se conoce la adición de un agente de disipación de calor a un adhesivo de cianoacrilato con el fin de reducir la cantidad del calor generada tras la polimerización del monómero. La patente 714 describe la adición de agentes de disipación de calor tales como éteres, cetonas, clorofluorocarbonos, alcanos, alcoholes, alquenos y mezclas de los mismos. Los agentes de disipación del calor descritos en la patente 714 son útiles para las composiciones adhesivas que tienen viscosidades relativamente bajas, por ejemplo, de 40-50 mPas.

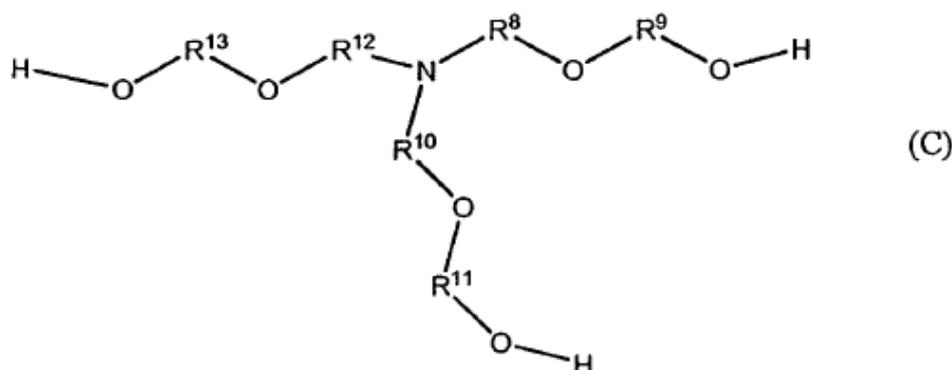
35 Los documentos WO-A-0209785 y US-A-2002018689 describen composiciones adhesivas médicas que comprenden al menos un monómero de cianoacrilato de alquiléster y un iniciador o un acelerador de la polimerización, en las que el iniciador o el acelerador de la polimerización es una amina cuaternaria.

40 Sigue existiendo la necesidad de un adhesivo quirúrgico relativamente más grueso que no cause daños térmicos ni necrosis del tejido vivo tras su aplicación en el tejido. Por lo tanto, existe la necesidad de un aditivo o una combinación de aditivos que reduzca la cantidad de calor liberada o la exotermia generada durante la polimerización de un monómero de cianoacrilato.

Resumen

45 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición adhesiva que comprende: uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables, un iniciador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una sal de amonio cuaternario y un acelerador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una trihidroxiamina terciaria, en la que la trihidroxiamina terciaria comprende un compuesto según la fórmula C:

50



en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} son cada uno independientemente un alquileo C_1 - C_{20} , alquileo sustituido, cicloalquileo cíclico o sustituido, o un grupo arilo.

5 La composición adhesiva puede comprender además uno o más de agentes estabilizantes, conservantes, agentes de disipación del calor, colorantes o combinaciones de los mismos. La sal de amonio cuaternario puede ser cloruro de benzalconio. La trihidroxiamina terciaria puede ser poli(5)oxietilen-isotrideciloxiopropilamina.

10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un sistema para el tratamiento de tejido vivo que comprende: un primer reservorio que contiene uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables; un segundo reservorio en una relación sin contacto con el primer reservorio que contiene un iniciador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una sal de amonio cuaternario y un acelerador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una trihidroxiamina terciaria; y un aplicador para combinar los monómeros de cianoacrilato polimerizables y el iniciador y el acelerador de la polimerización para formar una composición adhesiva y luego aplicar la composición adhesiva a tejido vivo, en el que dicha composición adhesiva es una composición adhesiva según el primer aspecto de la invención.

15

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 110 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

20 La FIG. 2 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 110 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

25 La FIG. 3 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio/E-17-5 con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 55 μ g/903 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

La FIG. 4 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio/E-17-5 con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 55 μ g/903 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

30 La FIG. 5 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio/E-17-5 con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 45 μ g/803 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

La FIG. 6 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio/E-17-S con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 45 μ g/803 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

35 La FIG. 7 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio/E-17-5 con las composiciones A1 (un solo lote): 55 μ g/903 μ g, 45 μ g/803 μ g y 45 μ g/691 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

40 La FIG. 8 es un gráfico que representa la temperatura máxima de los sistemas de cloruro de benzalconio/E-17-5 con la composición A1 (un solo lote): 55 μ g/903 μ g, 45 μ g/803 μ g y 45 μ g/C91 μ g en comparación con la composición de control, con 40 μ g de cloruro de benzalconio.

La FIG. 9 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de

benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 55 µg/907 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

5 La FIG. 10 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 55 µg/907 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

La FIG. 11 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 45 µg/829 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

10 La FIG. 12 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con las composiciones A (3 lotes) y B (3 lotes): 45 µg/829 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

La FIG. 13 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con la composición A (3 lotes): 45 µg/706 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

15 La FIG. 14 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con la composición A (3 lotes): 45 µg/706 µg en comparación con la composición de control con, 40 µg de cloruro de benzalconio.

20 La FIG. 15 es un gráfico que representa la temperatura media del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con la composición A (3 lotes): 35 µg/706 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

La FIG. 16 es un gráfico que representa la temperatura máxima del sistema de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina (TIPA) con la composición A (3 lotes): 35 µg/706 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

25 La FIG. 17 es un gráfico que representa la temperatura media de los sistemas de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina con la composición A 1 (un solo lote): 55 µg/907 µg, 45 µg/829 µg y 35 µg/706 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

La FIG. 1 es un gráfico que representa la temperatura máxima de los sistemas de cloruro de benzalconio/triisopropanolamina con la composición A 1 (un solo lote): 55 µg/907 µg, 45 µg/829 µg, 45 µg/706 µg y 35 µg/706 µg en comparación con la composición de control, con 40 µg de cloruro de benzalconio.

30 Descripción detallada

35 A los efectos de la presente invención, el término "absorbible" o las variaciones del mismo significan capaz de ser absorbido, degradado o biodegradado, bien total o parcialmente, por tejido animal (incluyendo humano) tras la aplicación del adhesivo u obturador. También, la expresión "sustancialmente absorbido" significa al menos un 90% absorbido. La expresión "no absorbible" o las variaciones de la misma significan completa o sustancialmente incapaz de ser absorbido, bien total o parcialmente, por un tejido animal tras la aplicación del adhesivo u obturador.

La expresión "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades deseadas a las composiciones adhesivas. La cantidad eficaz puede ser afectada por los monómeros de cianoacrilato, los agentes modificadores de la viscosidad, los estabilizantes, los iniciadores u otros ingredientes usados para formar la composición adhesiva.

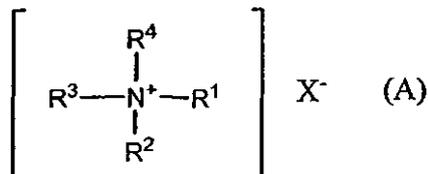
40 El término "estabilidad" o "estabilizado", como se usa en la presente memoria, se puede determinar mediante la medición de la viscosidad de la composición de cianoacrilato en un período de tiempo. La polimerización prematura de la composición de cianoacrilato produce un aumento de la viscosidad con el tiempo; por lo tanto, se puede usar la viscosidad de una composición para determinar la estabilidad de la composición.

45 El término "biocompatible" se refiere a un material que es adecuado para y que cumple los requisitos de un dispositivo médico usado para implantes, tanto de larga duración como de corta duración, o para aplicaciones no implantables, de manera que cuando se implanta o se aplica en una ubicación deseada, el material realiza la función prevista durante la cantidad de tiempo necesaria sin causar una respuesta inaceptable. Los implantes a largo plazo se definen como artículos implantados durante más de 30 días.

50 Se proporciona una composición adhesiva de cianoacrilato que comprende uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables según lo definido en la reivindicación 1. El control de la exotermia de la composición adhesiva de cianoacrilato monomérico se logra mediante la adición de una composición iniciadora que comprende una sal de amonio cuaternario y un acelerador que comprende una trihidroxiamina terciaria a una composición polimerizable de cianoacrilato monomérico que produce una composición adhesiva de cianoacrilato. La composición iniciadora permite la reducción de la exotermia en la polimerización del monómero de cianoacrilato.

Una sal de amonio cuaternario adecuada puede tener una velocidad de curado de un tiempo tan corto como unos pocos segundos a unos pocos minutos. La velocidad de curado se puede controlar muy estrechamente mediante la selección de una cantidad o concentración de la sal de amonio cuaternario que se añada a la composición y, por lo tanto, el experto en la técnica la puede controlar fácilmente a la luz de la presente descripción. Una sal de amonio cuaternario adecuada proporciona una polimerización consistente, controlable y completa del monómero o de los monómeros de modo que se puede hacer que la polimerización del monómero o de los monómeros se produzca en el tiempo deseado para la aplicación en particular.

La sal de amonio cuaternario puede ser cualquiera de un grupo de sales de amonio en las que los cuatro hidrógenos del catión de amonio original se han sustituido por radicales orgánicos. En realizaciones, la sal de amonio cuaternario puede tener la fórmula general A:

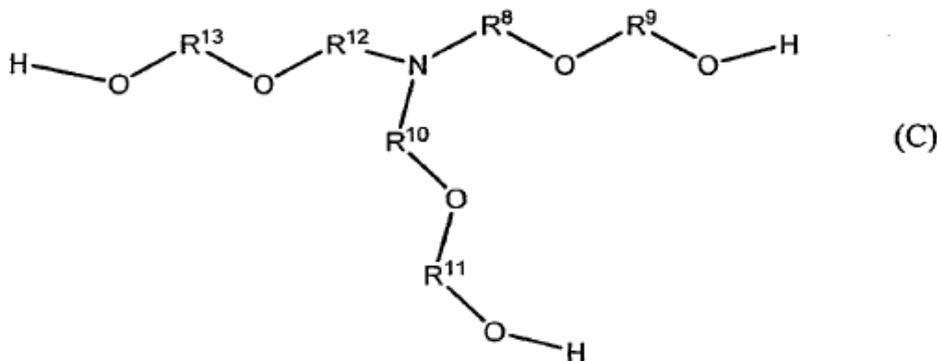


en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno, independientemente, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico; un anillo aromático sustituido o no sustituido; o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, en la que los grupos alquilo, los anillos aromáticos o los grupos aralquilo pueden además contener opcionalmente heteroátomos tales como O, N, y S; y X es un anión tal como un haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro o fluoruro, o hidroxilo. En realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son grupos alquilo C_1 - C_8 , preferentemente, grupos alquilo C_1 - C_4 o un grupo aralquilo. A modo de ejemplo, las sales de amonio cuaternario pueden incluir, pero sin limitación, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetraoctilamonio, fluoruro de benciltrimetilamonio, bromuro de domifeno, cloruro de butirilcolina, bromuro de benzalconio, cloruro de benzalconio, cloruro de acetilcolina o una combinación de los mismos. Se prefiere que el iniciador sea cloruro de benzalconio (BAC).

La cantidad de sal de amonio cuaternario añadida al monómero de cianoacrilato polimerizable, típicamente, puede depender del o de los monómeros de cianoacrilato, del acelerador, del agente modificador de la viscosidad, de los estabilizantes y de la velocidad de polimerización deseada. Generalmente, la sal de amonio cuaternario estará presente en una cantidad de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, preferentemente, de aproximadamente 200 ppm a aproximadamente 6.000 ppm. Cuando se aplica al dispositivo médico, las concentraciones estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 μ g, preferentemente, de aproximadamente 15 μ g a aproximadamente 300 μ g.

Una trihidroxiamina terciaria adecuada sirve como acelerador. De manera similar al iniciador, una trihidroxiamina terciaria adecuada proporciona una polimerización consistente, controlable y completa del o de los monómeros de modo que se puede hacer que la polimerización del monómero o de los monómeros se produzca en el tiempo deseado para la aplicación en particular. Además, el uso combinado de una sal de amonio cuaternario y una trihidroxiamina terciaria reduce la cantidad de calor liberada tras la polimerización del monómero de cianoacrilato.

La trihidroxiamina terciaria tiene la fórmula genérica C:



en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} son cada uno independientemente un alquileno C_1 - C_{20} , alquileno sustituido, cicloalquileno cíclico o sustituido, o un grupo arilo. Se prefiere que la trihidroxiamina terciaria sea poli(5)oxietilenoisotridecilo xipropilamina (E-17-5).

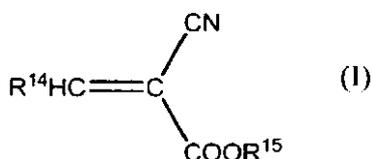
La cantidad de trihidroxiamina terciaria añadida al monómero polimerizable de cianoacrilato, típicamente, puede

5 depender del o de los monómeros de cianoacrilato, del iniciador, del agente modificador de la viscosidad, de los estabilizantes y de la velocidad de polimerización deseada. Generalmente, la trihidroxiamina terciaria estará presente en una cantidad de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, preferentemente, de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 20.000 ppm. Cuando se aplica al dispositivo médico, la concentración estará presente en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10.000 µg, preferentemente, de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 2.500 µg.

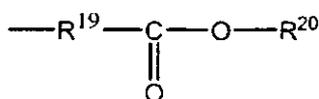
10 Las composiciones adhesivas de monómero de cianoacrilato que incluyen los iniciadores y aceleradores según lo descrito, y los polímeros formados a partir de las mismas, son útiles como adhesivos para tejidos, obturadores para impedir hemorragias o para cubrir heridas abiertas y en otras aplicaciones biomédicas. Las composiciones adhesivas encuentran usos, por ejemplo, en la prevención de la fuga de fluidos corporales, la obturación de fugas de aire en el cuerpo, la aproximación de tejidos, servir de apósitos quirúrgicos para tejidos con incisiones o lacerados traumáticamente; el retarde del flujo sanguíneo de las heridas; la administración de fármacos; como apósitos para quemaduras; como apósitos para heridas cutáneas o para otras heridas de tejidos superficiales o profundos (tales como abrasiones, piel con rozaduras o en carne viva y/o estomatitis); y potenciar la reparación y el recrecimiento del tejido vivo. Las composiciones adhesivas de la presente invención tienen una amplia aplicación para la obturación de heridas en diversos tejidos vivos, órganos internos y vasos sanguíneos, y se pueden aplicar, por ejemplo, en el interior o exterior de los vasos sanguíneos y diversos órganos o tejidos. Las composiciones adhesivas de la presente invención también son útiles en aplicaciones industriales y domésticas, por ejemplo, en cauchos de unión, plásticos, madera, materiales compuestos, tejidos, y otros materiales naturales y sintéticos.

20 Los monómeros que se pueden usar en la presente invención son fácilmente polimerizables, por ejemplo, polimerizables aniónicamente o polimerizables por radicales libres, o polimerizables por zwitteriones o pares de iones para formar polímeros. Algunos de dichos monómeros se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.328.687. Preferentemente, las composiciones adhesivas de cianoacrilato son biocompatibles. Las composiciones adhesivas de cianoacrilato que comprenden uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables pueden incluir combinaciones o mezclas de monómeros de cianoacrilato.

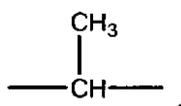
Preferentemente, la composición adhesiva puede incluir combinaciones o mezclas de monómeros de cianoacrilato de fórmula (I). Los monómeros de cianoacrilato son conocidos en la técnica y tienen la fórmula:



30 en la que R¹⁴ es hidrógeno y R¹⁵ es un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; un grupo que tiene la fórmula -R¹⁶-O-R¹⁷-O-R¹⁸, en la que R¹⁶ es un grupo 1,2-alquileo que tiene 2-4 átomos de carbono, R¹⁷ es un grupo alquileo que tiene 1-4 átomos de carbono, y R¹⁸ es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono; o un grupo que tiene la fórmula:



en la que R¹⁹ es -(CH₂)_n-

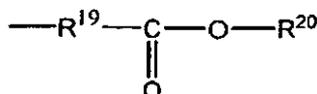


35 o -C(CH₃)₂-, en la que n es 1-10, preferentemente, 1-5 átomos de carbono y R²⁰ es un resto orgánico. El resto orgánico R²⁰ puede estar sustituido o no sustituido y puede ser una cadena lineal, ramificada o cíclica, saturada, insaturada o aromática. Los radicales orgánicos preferidos son restos alquilo, alqueno y alquino que tienen de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y sus derivados halosustituidos. Se prefieren particularmente los restos alquilo de 4 a 6 átomos de carbono.

40 En el monómero de cianoacrilato de fórmula (I), R¹⁵ puede ser un grupo alquilo que tiene 1-10 átomos de carbono o un grupo que tiene la fórmula -AOR²¹, en la que A es un resto alquileo u oxialquileo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene 2-8 átomos de carbono, y R²¹ es un resto alquilo lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos representados por la fórmula -AOR²¹ incluyen 1-metoxi-2-propilo, 2-butoxi-etilo, isopropoxietilo, 2-metoxi-etilo y 2-etoxi-etilo.

Los cianoacrilatos de fórmula (I) se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los cianoacrilatos se pueden preparar haciendo reaccionar un cianoacetato de alquilo con formaldehído en un disolvente

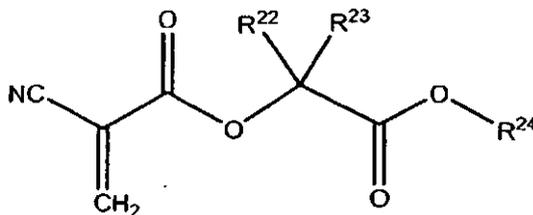
orgánico no acuoso y en presencia de un catalizador básico, seguido de la pirólisis del polímero intermedio anhidro en presencia de un inhibidor de la polimerización como se describe en las patentes estadounidenses n.º 2.721.858 y 3.254.111. Los cianoacrilatos de fórmula (I) en la que R¹⁵ es un grupo que tiene la fórmula R¹⁶-O-R¹⁷-O-R¹⁸ se pueden preparar según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 4.364.876, y los cianoacrilatos de fórmula (I) en la que R¹⁵ es un grupo que tiene la fórmula:



se pueden preparar según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.995.641.

Los monómeros de cianoacrilato adecuados se puede usar solos o en combinación, y pueden incluir, pero sin limitación, cianoacrilato de 2-octilo; cianoacrilato de dodecilo; cianoacrilato de 2-etilhexilo; cianoacrilato de butilo tal como cianoacrilato de *n*-butilo; cianoacrilato de etilo; cianoacrilato de metilo; cianoacrilato de metoxietilo; cianoacrilato de 2-etoxietilo; cianoacrilato de 3-metoxibutilo; cianoacrilato de 2-butoxietilo; cianoacrilato de 2-isopropoxietilo y cianoacrilato de 1-metoxi-2-propilo. En realizaciones, los monómeros pueden ser cianoacrilato de etilo, cianoacrilato de *n*-butilo o α -cianoacrilato de 2-octilo.

Los monómeros de cianoacrilato que se pueden usar en las composiciones adhesivas/obturadoras pueden incluir cianoacrilatos de alquilésteres. Los monómeros de cianoacrilato de alquilésteres pueden tener la fórmula:



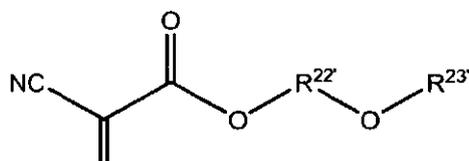
en la que R²² y R²³ son, independientemente, H, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, o combinarse en un grupo alquilo cíclico, R²⁴ es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, y m es 1-8. Preferentemente, R²² es H o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃, tal como metilo o etilo; R²³ es H o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃, tal como metilo o etilo; R²⁴ es un grupo alquilo C₁-C₁₆, más preferentemente, un grupo alquilo C₁-C₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo, y aún más preferentemente, un grupo alquilo C₂, C₃ o C₄, y m es preferentemente 1-4.

Los ejemplos de cianoacrilatos de alquilésteres incluyen, pero sin limitación, cianoacrilato de butil-lactoilo (BLCA), cianoacrilato de butil-glicoloilo (BGCA), cianoacrilato de isopropil-glicoloilo (IPGCA), cianoacrilato de etil-lactoilo (ELCA) y cianoacrilato de etil-glicoloilo (EGCA), cianoacrilato de isopropiletilo (IPECA) y combinaciones de los mismos. El BLCA puede estar representado por la fórmula anterior en la que R²² es H, R²³ es metilo y R²⁴ es butilo. El BGCA puede estar representado por la fórmula anterior en la que R²² es H, R²³ es H y R²⁴ es butilo. El IPGCA puede estar representado por la fórmula anterior en la que R²² es H, R²³ es H y R²⁴ es isopropilo. El ELCA puede estar representado por la fórmula anterior en la que R²² es H, R²³ es metilo y R²⁴ es etilo. El EGCA puede estar representado por la fórmula anterior en la que R²² es H, R²³ es H y R²⁴ es etilo.

Otros ejemplos de cianoacrilatos de alquiléster incluyen etiléster de ácido (3-(2-ciano-acriloiloxi)-butírico (Et- β -HBT-CA), etiléster de ácido 3-(2-ciano-acriloiloxi)-hexanoico (Et- β -CPL-CA), caprolactato de alquil-alfa-cianoacriloilo y butilactato de alquil-alfa-cianoacriloilo.

Los monómeros de cianoacrilato de alquiléster se pueden preparar mediante la reacción de Knoevenagel de un cianoacetato de alquilo, o un cianoacetato de alquiléster, con paraformaldehído según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.995.641. Esto conduce a un oligómero de cianoacrilato. El posterior craqueo térmico del oligómero dará lugar a la formación de un monómero de cianoacrilato. Tras una posterior destilación, se puede obtener un monómero de cianoacrilato con elevada pureza (superior al 95,0%, preferentemente, mayor del 99,0%, y más preferentemente, mayor del 99,8%). Para un uso biomédico, se prefieren los monómeros preparados con un bajo contenido en humedad y esencialmente libres de impurezas (por ejemplo, de calidad quirúrgica).

Un cianoacrilato alternativo o adicional que se puede usar en las composiciones adhesivas/obturadoras incluye el cianoacrilato de alquiléster. Los cianoacrilatos de alquiléster tienen la fórmula:



en la que R^{22} es un alquilo lineal, ramificado o cíclico, y R^{23} es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico. Preferentemente, R^{22} es un grupo alquilo C_1 , C_2 o C_3 , tal como metilo o etilo; y R^{23} es un grupo alquilo C_1 - C_{16} , más preferentemente, un grupo alquilo C_1 - C_{10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo, e incluso más preferentemente, un grupo alquilo C_2 , C_3 o C_4 .

- 5 Los ejemplos de cianoacrilatos de alquiléter incluyen, pero sin limitación, cianoacrilato de isopropoxietilo (IPECA) y cianoacrilato de metoxibutilo (MBCA) o sus combinaciones. El IPECA puede estar representado por la fórmula anterior, en la que R^{22} es etileno y R^{23} es isopropilo. El MBCA puede estar representado por la fórmula anterior, en la que R^{22} es *n*-butileno y R^{23} es metilo.

- 10 Los cianoacrilatos de alquiléster y los cianoacrilatos de alquiléter son particularmente útiles para las aplicaciones médicas debido a su capacidad para ser absorbidos por el tejido vivo y los fluidos asociados. Es deseable que se absorba el 100% del cianoacrilato aplicado y polimerizado en un periodo de menos de 3 años, preferentemente, de aproximadamente 1-24 meses, más preferentemente, de 1-18 meses y, lo más preferentemente, de 3-12 meses tras la aplicación del adhesivo en el tejido vivo. La duración de la absorción puede variar en función de los usos y de los tejidos implicados en particular. Puede ser deseable que el tiempo de absorción sea más prolongado para algunos tipos de tejido y que sea más corto para otros tipos de tejidos. Por ejemplo, se puede desear una duración de la absorción más larga en el caso de aplicar la composición adhesiva en tejidos duros tales como hueso, pero se puede desear una duración de la absorción más corta en el caso de aplicar el compuesto adhesivo en tejidos más blandos.

- 20 La selección del monómero afectará a la velocidad de absorción del polímero resultante, así como a la velocidad de polimerización del monómero. Así pues, se pueden usar dos o más monómeros diferentes en combinación que tengan velocidades de absorción y/o polimerización variadas para controlar en mayor grado la velocidad de absorción del polímero resultante, así como la velocidad de polimerización del monómero. La composición adhesiva puede comprender una mezcla de especies monoméricas con velocidades de absorción variables. Cuando se usan dos especies monoméricas que tienen diferentes velocidades de absorción, es preferible que las velocidades de absorción sean lo suficientemente diferentes como para que una mezcla de los dos monómeros pueda producir una tercera velocidad de absorción que sea eficazmente diferente de las velocidades de absorción de los dos monómeros individualmente. Las composiciones según estas realizaciones se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 2002/0037310 y la patente estadounidense n.º 6.620.846.

- 25 Las composiciones monoméricas adecuadas se pueden preparar mezclando cantidades adecuadas de un α -cianoacrilato de alquilo tal como α -cianoacrilato de 2-octilo con un cianoacrilato de butil-lactoilo (BLCA), cianoacrilato de butilglicilo (BGCA), cianoacrilato de isopropilglicilo (IPGCA), cianoacrilato de etil-lactoilo (ELCA) o cianoacrilato de etilglicilo (EGCA). Dichas mezclas pueden variar de proporciones de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90 en peso, preferentemente, de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 25:75 en peso.

- 30 Se puede añadir un estabilizador o agente estabilizante a la composición para evitar la polimerización prematura o para aumentar la estabilidad de almacenamiento de la composición monomérica de cianoacrilato. Los agentes estabilizantes de radicales libres adecuados para su uso en las composiciones de monómero de cianoacrilato incluyen, pero sin limitación, hidroquinona, monometiléter de hidroquinona, catecol, pirogalol, benzoquinona, 2-hidroxibenzoquinona, *p*-metoxi-fenol, *t*-butil-catecol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e hidroquinona de *t*-butilo y mezclas o combinaciones de los mismos. Los agentes estabilizantes de radicales libres se pueden usar en cantidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 10.000 ppm. En realizaciones ejemplares, si se usa hidroquinona, la cantidad puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 2.000 ppm, y se puede usar en combinación con hidroxianisol butilado en una cantidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000 ppm.

- 35 Las composiciones adhesivas de cianoacrilato también pueden incluir opcionalmente al menos un estabilizador aniónico en fase de vapor y al menos un estabilizador aniónico en fase líquida. Ejemplos de dichos agentes aniónicos se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.620.846.

- 40 Los estabilizadores aniónicos en fase de vapor se pueden seleccionar de entre estabilizadores conocidos, incluyendo, pero sin limitación, dióxido de azufre, trifluoruro de boro o fluoruro de hidrógeno. Típicamente, cada estabilizador aniónico en fase de vapor se añade en una cantidad tal que dé una concentración de menos de aproximadamente 200 partes por millón (ppm). En realizaciones ejemplares, cada estabilizador aniónico en fase de vapor está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 ppm, preferentemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 75 ppm, aún más preferentemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 ppm, y lo más preferentemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 ppm.

- 45 El estabilizador aniónico en fase líquida es un ácido muy fuerte que tiene un pK_a acuoso de menos de 1,0. Los ejemplos de dichos ácidos muy fuertes incluyen, pero sin limitación, ácido sulfúrico (pK_a -3,0), ácido perclórico (pK_a -5), ácido clorhídrico (pK_a -7,0), ácido bromhídrico (pK_a -9), ácido fluorosulfónico (pK_a <-10) y ácido clorosulfónico (pK_a -10). En realizaciones, el estabilizador aniónico en fase líquida ácido muy fuerte se añade en una cantidad para dar una concentración final de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 ppm. El estabilizador aniónico en fase líquida ácido muy fuerte puede estar presente en una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 ppm, preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 ppm. Por ejemplo, el

estabilizador aniónico en fase líquida ácido muy fuerte puede ser ácido sulfúrico o ácido clorosulfónico.

La composición adhesiva puede incluir opcionalmente al menos un tensioactivo aniónico secundario. Los tensioactivos aniónicos secundarios se pueden incluir en las composiciones adhesivas para controlar con mayor precisión la velocidad de curado y la estabilidad del adhesivo, así como el peso molecular del adhesivo curado. El tensioactivo aniónico secundario normalmente sería un ácido con un pK_a superior, variando de 2 a 8, preferentemente, de 2 a 6, y lo más preferentemente, de 2 a 5. Los ejemplos de dichos tensioactivos aniónicos secundarios adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido fosfórico (pK_a 2,2), ácidos orgánicos tales como ácido acético (pK_a 4,8), ácido benzoico (pK_a 4,2), ácido cloroacético (pK_a 2,9), ácido cianoacético y mezclas de los mismos. Por ejemplo, una cantidad de ácido acético y/o ácido benzoico puede ser de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 ppm. Para el ácido acético, la concentración puede ser típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 ppm, preferentemente, de aproximadamente 75 a aproximadamente 300 ppm, y más preferentemente, de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ppm.

Se puede incluir cualquier mezcla de estabilizadores y/o tensioactivos aniónicos secundarios en la composición adhesiva, siempre y cuando la mezcla no inhiba significativamente la velocidad de polimerización deseada de la composición. En general, es deseable que la velocidad de polimerización de una composición esté en un intervalo de aproximadamente treinta segundos a aproximadamente cinco minutos. Por lo tanto, puede no ser deseable una mezcla de estabilizadores y/o tensioactivos aniónicos secundarios que inhiba la polimerización de tal manera que la velocidad de polimerización se encuentre fuera del intervalo de velocidades preferido. Además, en composiciones adhesivas médicas, la mezcla no debe mostrar niveles inaceptables de toxicidad. El experto habitual en la técnica conocerá los niveles de toxicidad que son aceptables para los usos médicos. Por lo tanto, cualquier experto habitual en la técnica puede determinar la cantidad de estabilizador y/o tensioactivos aniónicos que se vaya a usar sin necesidad de realizar experimentación alguna.

Los estabilizadores y tensioactivos aniónicos secundarios se eligen de modo que sean compatibles con la composición adhesiva seleccionada, incluyendo los monómeros de cianoacrilato, trifluoruro de boro y otros estabilizadores, así como con el material de envasado y el equipo usado para preparar y envasar la composición. Por consiguiente, una combinación adecuada debería ser una composición adhesiva estabilizada y sustancialmente no polimerizada viscosa tras su envasado y esterilización.

La adición de estos agentes estabilizantes a las composiciones de monómeros de cianoacrilato puede afectar a la velocidad de curado o polimerización de las composiciones. Para solucionar la polimerización lenta, se puede usar un agente compatible que promueva el inicio o la aceleración de la polimerización de un monómero de cianoacrilato o una mezcla de monómeros de cianoacrilato con la composición monomérica. Para algunas aplicaciones médicas, se prefieren iniciadores o agentes modificadores de la velocidad que proporcionen una velocidad de curado más rápida mientras mantienen la capacidad de absorción de la composición monomérica.

Los iniciadores de sal de amonio cuaternario se han descrito detalladamente con anterioridad. Además, se pueden usar otros agentes iniciadores o modificadores de la velocidad en combinación con la sal de amonio cuaternario. Los iniciadores adicionales adecuados se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 5.928.611 y 6.620.846, y en la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0037310.

En realizaciones ejemplares, se prefieren las sales bromuro y cloruro de amonio cuaternario como iniciadores de la polimerización. A modo de ejemplo, se pueden usar sales de amonio cuaternario tales como bromuro de domifeno, cloruro de butirilcolina, bromuro de benzalconio, cloruro de benzalconio, cloruro de acetilcolina, entre otras. Cuando se usa el haluro de benzalconio, puede ser haluro de benzalconio en su estado no purificado, que comprende una mezcla de compuestos de longitud de cadena variable o puede ser cualquier compuesto adecuado purificado incluyendo aquellos que tienen una longitud de cadena de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 átomos de carbono átomos, incluyendo pero sin limitación compuestos C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} y C_{18} .

El experto habitual en la técnica también puede seleccionar otros iniciadores o agentes modificadores de la velocidad sin necesidad de realizar experimentación alguna. Dichos iniciadores o agentes modificadores de la velocidad adecuados pueden incluir, pero sin limitación, composiciones detergentes, tensioactivos: tensioactivos no iónicos tales como polisorbato 20 (por ejemplo, Tween 20® de ICI Americas), polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80® de ICI Americas) y poloxámeros, tensioactivos catiónicos tales como bromuro de tetrabutilamonio, tensioactivos aniónicos tales como tetradecilsulfato de sodio, y tensioactivos anfóteros o zwitteriónicos tales como hidróxido de dodecildimetil(3-sulfopropilo), sal interna; aminas, iminas y amidas tales como imidazol, arginina y povidona; fosfinas, fosfitos y sales fosfonio tales como trifenilfosfina y trietilfosfito; alcoholes tales como etilenglicol, metilgalato; taninos; bases inorgánicas y sales tales como bisulfito de sodio, sulfato de calcio y silicato de sodio; compuestos de azufre tales como tiourea y polisulfuros; éteres cíclicos poliméricos como la monensina, nonactina, éteres corona, calixarenos y epóxidos poliméricos; carbonatos cíclicos y acíclicos tales como carbonato de dietilo; catalizadores de transferencia de fase tales como Aliquat® 336; compuestos organometálicos tales como naftenato de cobalto y acetilacetato de manganeso; iniciadores o aceleradores de radicales tales como di-*t*-butil-peróxido y azobisisobutironitrilo; y una cantidad catalítica de iniciador, acelerador o modificador de la velocidad de radicales libres activado con amina.

Las mezclas de dos o más iniciadores o agentes modificadores de la velocidad se pueden usar con al menos una sal de fluoruro de amonio cuaternario y/o al menos una sal éter de amonio cuaternario. Puede ser beneficiosa una combinación de múltiples iniciadores o agentes modificadores de la velocidad con el fin de adaptar el iniciador de la especie de monómero polimerizable. Por ejemplo, cuando se usa una mezcla de monómeros, una mezcla de iniciadores puede proporcionar resultados superiores en comparación con un solo iniciador. También una mezcla de iniciadores puede proporcionar un iniciador que inicie preferentemente un monómero, y un segundo iniciador que inicie preferentemente el otro monómero, o puede proporcionar tasas de iniciación para ayudar a asegurar que ambas especies de monómeros se inicien a velocidades equivalentes o no equivalentes deseadas. De esta manera, una mezcla de iniciadores puede minimizar ventajosamente la cantidad de iniciador que se vaya a usar. Además, una mezcla de iniciadores puede mejorar ventajosamente la cinética de la reacción de polimerización.

El iniciador o el agente modificador de la velocidad pueden estar en forma de sólido, tal como un polvo o una película sólida, o en forma de un líquido, tal como un material viscoso o pastoso. El iniciador o el agente modificador de la velocidad también pueden incluir una variedad de aditivos tales como tensioactivos o emulsionantes. Preferentemente, el iniciador o acelerador es soluble en la composición monomérica y/o comprende o está acompañado de al menos un tensioactivo que, en las realizaciones, ayuda al iniciador o al acelerador a co-eluirse con la composición monomérica. En realizaciones, el tensioactivo puede ayudar a dispersar el iniciador o el acelerador en la composición monomérica.

El iniciador o el agente modificador de la velocidad se puede aplicar en el tejido o la superficie que se esté tratando antes de la composición monomérica, o se puede aplicar directamente a la composición monomérica cuando la composición se aplica en el tejido. El iniciador o el agente modificador de la velocidad, cuando está presente, se puede combinar con la composición monomérica inmediatamente antes de la aplicación de la composición en el tejido.

La selección de un iniciador o un agente modificador de la velocidad, cuando se usa, puede afectar además a la velocidad a la que el monómero polimerizado es absorbido por el tejido vivo. Por lo tanto, para algunas aplicaciones médicas, los iniciadores o agentes modificadores de la velocidad más adecuados son aquellos que inician o aceleran la polimerización del monómero a una velocidad adecuada para las aplicaciones médicas al tiempo que proporcionan un polímero que se absorba sustancialmente en menos de tres años. A efectos de la presente memoria, la expresión "adecuado para aplicación/es médica/s" significa que la polimerización del monómero se produce en menos de 5 minutos o menos de 3 minutos, preferentemente, en menos de 2,5 minutos, más preferentemente, en menos de 1 minuto, y a menudo, en menos de 45 segundos. La duración de la polimerización deseada puede variar para las distintas composiciones y/o aplicaciones.

Otros componentes opcionales pueden estar presentes en las composiciones de cianoacrilato polimerizables, incluyendo, pero sin limitación, conservantes, agentes disipadores del calor, plastificantes, agentes modificadores de la viscosidad, agentes tixotrópicos y colorantes, que se describen en la presente memoria. Típicamente, estos componentes se usan en cantidades de hasta aproximadamente el 25% en peso, más preferentemente, de hasta aproximadamente el 10% en peso, y lo más preferentemente, de hasta aproximadamente el 5% en peso, en base al peso total de la composición.

El conservante se puede seleccionar entre los conservantes que incluyen, pero sin limitación, parabenos y cresoles. Por ejemplo, los parabenos adecuados incluyen, pero sin limitación, alquilparabenos y sus sales tales como metilparabeno, metilparabeno de sodio, etilparabeno, propilparabeno, propilparabeno de sodio, butilparabeno y similares. Los cresoles adecuados incluyen, pero sin limitación, cresol, clorocresol y similares. El conservante también se puede seleccionar entre otros agentes conocidos que incluyen, pero sin limitación, hidroquinona, pirocatecol, resorcinol, 4-*n*-hexil-resorcinol, captano (es decir, 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-2-((triclorometilo)tio)-*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona), ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, ácido deshidroacético, *o*-fenilfenol, fenol, alcohol fenilético, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato, de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol, compuestos fenilmercúricos tales como el borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico y acetato fenilmercúrico, formaldehído y generadores de formaldehído tales como los conservantes Germall II® y Germall 115® (imidazolidinilurea, disponible en Sutton Laboratories, Charthan, N. J.). Otros conservantes adecuados se describen en la patente estadounidense n.º 6.579.469. En realizaciones, también se pueden usar mezclas de dos o más conservantes.

El agente disipador del calor puede incluir líquidos o sólidos que pueden ser solubles o insolubles en el monómero. Los líquidos pueden ser volátiles y se pueden evaporar durante la polimerización, liberando de ese modo calor de la composición. En la patente estadounidense n.º 6.010.714, se pueden encontrar agentes disipadores del calor adecuados.

El agente plastificante confiere flexibilidad al polímero que se forma a partir del monómero. El agente plastificante contiene preferentemente poco o nada de humedad, y no debería afectar significativamente a la estabilidad o a la polimerización del monómero. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen citrato de acetiltributilo, sebacato de dimetilo, fosfato de trietilo, tri(2-etilhexil)fosfato, tri(*p*-cresil)fosfato, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, sebacato de dibutilo, sebacato de di-*n*-butilo, sebacato de dietilo, adipato de dioctilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, ácido láurico, trimelitato de trioctilo, glutarato de dioctilo, polidimetilsiloxano y mezclas de los

mismos. Los plastificantes preferidos incluyen sebacato de di-*n*-butilo. En realizaciones, los plastificantes adecuados incluyen plastificantes poliméricos tales como ésteres de polietilenglicol (PEG) y ésteres o éteres de PEG tapados, glutaratos de poliéster y adipatos de poliéster.

- 5 La viscosidad del monómero o de los monómeros de cianoacrilato polimerizables y/o la composición monomérica se puede controlar mediante la adición de un agente o componente modificador de la viscosidad. Los agentes de modificación de la viscosidad se pueden seleccionar entre espesantes conocidos, incluyendo, pero sin limitación, poli(2-etilhexilmetacrilato), poli(2-etilhexilacrilato) y butirato de acetato de celulosa. Los espesantes adecuados incluyen además, por ejemplo, policianoacrilatos, polioxalatos, copolímeros de ácido láctico-glicólico, policaprolactona, copolímeros de ácido láctico-caprolactona, poli(caprolactona+DL-lactida+glicólido), poliortoésteres, polialquilacrilatos, copolímeros de alquilacrilato y acetato de vinilo, polialquilmetacrilatos y copolímeros de alquilmetacrilatos y butadieno. Los ejemplos de alquilmetacrilatos y acrilatos son poli(butilmetacrilato) y poli(butilacrilato), también copolímeros de diversos monómeros de acrilato y metacrilato, tales como poli(butilmetacrilato-co-metilmetacrilato). Los espesantes de polímeros biodegradables se prefieren para algunos usos tales como algunos usos quirúrgicos.
- 10
- 15 Preferentemente, el agente modificador de la viscosidad es soluble en una composición monomérica a temperatura ambiente (es decir, 20-25°C) de modo que se pueden añadir a la composición monomérica sin calentamiento excesivo de la composición monomérica y permanecer uniformemente combinados en la composición.

- La cantidad de agente modificador de la viscosidad que se añade a la composición monomérica depende del peso molecular del agente modificador de la viscosidad. El agente modificador de la viscosidad comprende preferentemente del aproximadamente 0,5 al aproximadamente 25,0% en peso de la composición adhesiva. En realizaciones preferidas, el agente modificador de la viscosidad comprende del aproximadamente 1,0 al aproximadamente 10,0%, más preferentemente, del aproximadamente 1,0 al aproximadamente 5,0% de la composición adhesiva. En realizaciones, el agente modificador de la viscosidad tiene un alto peso molecular, preferentemente, de al menos 100.000, o al menos 500.000 o al menos 1.000.000. El agente modificador de la viscosidad se selecciona de manera que sea compatible con el monómero (es decir, que no afecte negativamente a la polimerización, fuerza de unión, propiedades principales o la vida útil). La cantidad de agente modificador de la viscosidad que se va a usar puede ser determinada por un experto habitual en la técnica usando técnicas conocidas sin la necesidad de realizar experimentación alguna.
- 20
- 25

- En realizaciones, la composición adhesiva tiene una viscosidad de aproximadamente 20-10.000 mPas, preferentemente, de 30-1.000 mPas, y más preferentemente, de 150 (pues 200 es el valor límite inferior de la presente memoria)-1.000 mPas medida con un viscosímetro Brookfield a 25°C.
- 30

Los agentes tixotrópicos adecuados pueden incluir, pero sin limitación, geles de sílice tales como los tratados con un sililisocianato. Los ejemplos de agentes tixotrópicos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.720.513.

- 35 La composición también puede incluir opcionalmente al menos un caucho natural o sintético para conferir resistencia al impacto, que es preferible especialmente para las composiciones industriales de la presente invención. Los cauchos adecuados son conocidos por el experto en la técnica. Dichos cauchos incluyen, pero sin limitación, dienos, estirenos, acrilonitrilos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de cauchos adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 4.313.865 y 4.560.723.

- 40 Se cree que las composiciones de la presente invención tienen poca o ninguna toxicidad. Sin embargo, las composiciones médicas de la presente invención también puede incluir al menos un agente biocompatible eficaz para reducir los niveles de concentración de formaldehído activo producidos durante la biodegradación *in vivo* del polímero (también denominados en la presente memoria "agentes reductores de la concentración de formaldehído"). Preferentemente, este componente es un compuesto depurador de formaldehído. Los ejemplos de compuestos depuradores de formaldehído incluyen sulfitos; bisulfitos; mezclas de sulfitos y bisulfitos; sales de sulfito de amonio; aminas; amidas; imidas; nitrilos; carbamatos; alcoholes; mercaptanos; proteínas; mezclas de aminas, amidas y proteínas; compuestos de metileno activos tales como cetonas cíclicas y compuestos que tienen un grupo α -dicarbonilo; y compuestos de anillos heterocíclicos libres de un grupo carbonilo y que contienen un grupo NH, con el anillo compuesto de átomos de nitrógeno o de carbono, estando el anillo insaturado o, cuando se fusiona a un grupo fenilo, insaturado o saturado, y estando el grupo NH unido a un átomo de carbono o de nitrógeno, átomo que está directamente unido mediante un enlace doble a otro átomo de carbono o de nitrógeno. Otros ejemplos de compuestos y composiciones de reducción del nivel de formaldehído se describen en las patentes estadounidenses ejemplares n.º 6.010.714; 5.624.669; 5.582.834 y 5.575.997.
- 45
- 50

- Para mejorar la resistencia cohesiva de los adhesivos formados a partir de las composiciones de la presente invención, se pueden añadir agentes de reticulación monoméricos difuncionales a las composiciones monoméricas de la presente invención. Dichos agentes de reticulación son conocidos. Los ejemplos de agentes de reticulación se describen en la patente estadounidense n. 3.940.362. Los ejemplos de agentes de reticulación adecuados incluyen, pero sin limitación, bis(2-cianoacrilatos) de alquilo, isocianuratos de trialilo, diacrilatos de alquileo, dimetacrilatos de alquileo, triacrilato de trimetilolpropano y bis(2-cianoacrilatos) de alquilo.
- 55

Para mejorar la adhesión entre sustratos (por ejemplo, la superficie tisular) y las composiciones de la presente invención, se pueden usar agentes de imprimación para acondicionar el sustrato antes de aplicarlo en el monómero de cianoacrilato. Los agentes de imprimación adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes modificadores de pH (por ejemplo, bases orgánicas o inorgánicas), tensioactivos iónicos y no iónicos, y sales orgánicas o inorgánicas. El experto en la técnica puede identificar otros agentes de imprimación adecuados a la luz de la presente descripción.

Las composiciones de la presente invención pueden contener además refuerzos fibrosos y colorantes tales como tintes, pigmentos, tintes de pigmentos. Los ejemplos de refuerzos fibrosos adecuados incluyen microfibrillas de PGA, microfibrillas de colágeno, microfibrillas celulósicas y microfibrillas olefinicas. Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen 1-hidroxi-4-[4-metilfenil-amino-9,10-antracenediona (violeta D + C n.º 2); sal disodio de ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil)axo]-2-naftalen-sulfónico (amarillo FD + C n.º 6); 9-(o-carboifenil)-6-hidroxi-2,4,5,7-tetrayodo-3H-xanten-3-ona, sal disodio, monohidrato (Rojo FD + C n.º 3); sal disodio del ácido 2-(1,3-dihidro-3-oxo-5-sulfo-2H-indol-2-iliden)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-indol-5-sulfónico (Azul FD + C n.º 2) y [ftalocianinato(2-)]cobre.

La composición también puede incluir opcionalmente al menos un agente biológico o terapéutico. La variedad de agentes biológicos/terapéuticos que se pueden usar en combinación con la composición adhesiva de la invención es muy amplia. En general, los agentes biológicos/terapéuticos que se pueden administrar con las composiciones adhesivas/obturadores de la invención incluyen, pero sin limitación, agentes antiinfecciosos, tales como antibióticos, agentes antimicrobianos (por ejemplo, Diyodometil-*p*-tolilsulfona, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter o una combinación de los mismos), antisépticos, bacteriocinas, bacteriostáticos, desinfectantes, fungicidas, agentes antibacterianos y antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos; agentes antiinflamatorio; proteínas, polisacáridos, glucoproteínas o lipoproteínas naturales o de ingeniería genética; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, neutralizantes de heparina citostáticos, procoagulantes y agentes hemostáticos, tales como protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, factor X/Xa, Factor VII/VIIa, Factor IX/IXa, Factor XI/XIa, Factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, Factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glucoproteínas plaquetarias superficiales, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor del activador del plasminógeno, agentes activadores plaquetarios y péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática.

La composición se puede usar en procedimientos quirúrgicos como un complemento de dispositivos de cierre de heridas primarios tales como grapas, suturas, cintas, mallas para obturar posibles fugas de gases, líquidos o sólidos. El adhesivo/obturador quirúrgico se puede aplicar en los tejidos como parte de un procedimiento quirúrgico en diversas formas, por ejemplo: líquido, polvo, película, esponja o espuma, tela impregnada, esponja o espuma impregnada y pulverizado. Las composiciones adhesivas instantáneas son particularmente ventajosas en un contexto quirúrgico debido a su naturaleza absorbible.

La composición adhesiva se puede aplicar en una sola o varias aplicaciones. Por ejemplo, las composiciones adhesivas se pueden aplicar en una primera capa, y tras dejar que la primera capa se polimerice total o parcialmente, se puede añadir una capa posterior. Dicho procedimiento se puede llevar a cabo numerosas veces, dependiendo del tamaño de la herida y de la cantidad de adhesivo aplicada en cada aplicación.

En realizaciones, la composición adhesiva se puede aplicar mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica. A modo de ejemplo, se puede usar cualquier aplicador adecuado para aplicar la composición de compuesto adhesiva a un sustrato.

Los iniciadores, como se describen en la presente memoria, pueden iniciar la polimerización de la composición monomérica polimerizable, y los aceleradores, como se describe en la presente memoria, pueden acelerar la polimerización. En estas realizaciones, es preferible mantener el iniciador y el acelerador, y la composición monomérica polimerizable por separado.

A modo de ejemplo, cuando el monómero o los monómeros polimerizables son monómeros de cianoacrilato, se prefiere que el monómero o los monómeros de cianoacrilato y los componentes asociados con el/los monómero/s de cianoacrilato, tales como inhibidores, plastificantes, conservantes, etcétera, según lo descrito, se mantengan separados del iniciador y del acelerador hasta el momento de su uso. A modo de ejemplo, el monómero o monómeros de cianoacrilato polimerizables y cualquier aditivo tal como plastificante, inhibidor, conservante u otro aditivo deseado pueden formar una composición monomérica de cianoacrilato polimerizable que se mantiene por separado del o en una relación sin contacto con el iniciador y el acelerador hasta que el momento de su uso. En o justo antes del momento en el que se usa la composición adhesiva, la composición monomérica polimerizable separada, y el iniciador y el acelerador se combinan para formar la composición adhesiva.

Los aplicadores que permiten la separación de componentes hasta su uso y permiten la combinación de sistemas de dos componentes son ampliamente conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, se puede usar el aplicador del obturador CoSeal, distribuido por Angiotech Pharmaceutical. Además, también se puede usar el aplicador descrito en el documento US-A-2008131190. Como otro ejemplo, se puede usar un sistema de jeringa de dos partes, en el que el iniciador y el acelerador están en una parte y la composición monomérica polimerizable está en otra parte. Los componentes se pueden empujar conjuntamente, combinándolos en el momento de su uso para formar la composición adhesiva que se dispersa para la aplicación deseada. Dicho sistema de jeringa, por ejemplo, puede

utilizar una configuración en forma de T. Hay otros sistemas de dos componentes que se muestran, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 5.814.022 y 5.935.437.

5 En realizaciones, un sistema para el tratamiento de tejido vivo está dotado de un primer reservorio que contiene una composición monomérica polimerizable biocompatible, un segundo reservorio, que no está en contacto con el primer reservorio, que contiene un iniciador y un acelerador, y un aplicador. El iniciador comprende preferentemente una sal de amonio cuaternario adecuada y el acelerador comprende preferentemente una trihidroxiamina terciaria adecuada. En realizaciones, el iniciador es BAC y el acelerador es TIPA. En otras realizaciones, el iniciador es BAC y el acelerador es E-17-5. La composición monomérica polimerizable biocompatible comprende preferentemente uno o más monómeros de cianoacrilato. El aplicador es capaz de combinar la composición monomérica polimerizable biocompatible y el iniciador y acelerador para formar una composición adhesiva y aplicar la composición adhesiva en tejido vivo.

10 En realizaciones, el iniciador y el acelerador se pueden colocar en un cuerpo aplicador de un recipiente mientras que la composición de monómero de cianoacrilato polimerizable se almacena en otro recipiente dentro del cuerpo de un aplicador, de modo que se mantenga una relación sin contacto entre la composición monomérica polimerizable, y el iniciador y el acelerador hasta el uso de la composición adhesiva.

15 La composición adhesiva se puede envasar en cualquier tipo de recipiente adecuado fabricado con materiales que incluyen, pero sin limitación, envases de vidrio, plástico, metal, y envases formados por una película. Los recipientes adecuados incluyen preferentemente aquellos en los que las composiciones se pueden dispensar y esterilizar sin provocar un daño inaceptable ni la degradación del recipiente o los componentes de la composición monomérica. Como se describe en la publicación de patente estadounidense n.º 2003/0039781, las capas de barrera polimérica post-halogenadas (por ejemplo, fluoradas) o silanizadas sobre al menos las superficies de contacto con el monómero del recipiente proporcionan una mayor vida útil a las composiciones monoméricas. Se prefiere especialmente el vidrio cuando se realiza la esterilización con calor seco debido a la falta de estabilidad de muchos plásticos a las temperaturas usadas para la esterilización con calor seco (típicamente, de al menos aproximadamente 140°C). Los ejemplos de tipos de recipientes incluyen, pero sin limitación, ampollas, viales, jeringas, pipetas y similares.

20 Las composiciones adhesivas descritas en la presente memoria tienen múltiples aplicaciones médicas. Por ejemplo, como un adhesivo y obturador quirúrgico interno, el adhesivo puede unir tejido a tejido, tejido a dispositivo médico (por ejemplo, mallas, clips y películas) y un dispositivo médico a un dispositivo médico. Como obturador, la composición puede revestir un tejido, un dispositivo médico o la superficie de contacto entre un dispositivo médico y el tejido para prevenir fugas. La composición se puede usar para formar películas *in situ* que pueden tener aplicaciones tales como la prevención de adherencias quirúrgicas. La composición se puede usar para formar espumas *in situ* que puedan tener aplicaciones como un material de relleno (por ejemplo, cirugías de eliminación de espacios muertos, cirugías reconstructivas y cirugías cosméticas), agentes de carga, materiales de ingeniería de tejidos (por ejemplo, andamios) y otros en los que sean útiles las espumas y las esponjas. La composición se puede formular de modo que sea inyectable y se use para formar geles *in situ* que se coloquen en y se adhieran al tejido, permaneciendo así en el lugar donde se inyectan. La formulación inyectable puede tener aplicaciones tales como una matriz de administración para las células y otras sustancias biológicas, agentes bioactivos y agentes farmacéuticos o nutracéuticos, como agentes de embolización, y como medio para localizar agentes de contraste.

30 Como relleno, la composición adhesiva se puede usar como un relleno facial, de defectos o de oquedades. Por ejemplo, la composición se puede aplicar en los intersticios de una oquedad interna y dejar que se polimerice en la misma, tal que el polímero resultante llene las cavidades y las oquedades internas, penetrando en y conformando los intersticios y los poros del tejido. Por lo tanto, la composición se puede usar tras un amplio número de procedimientos que tienen el riesgo potencial de formar espacios muertos, incluyendo, pero sin limitación, la mastectomía radical (es decir, extirpación de la mama y de los ganglios linfáticos regionales para el tratamiento del cáncer), procedimiento de reconstrucción y aumento de mamas, abdominoplastia reconstructiva o cosmética y liposucción, estiramiento facial, cesárea e histerectomía en pacientes obesos, procedimientos ortopédicos en la región del muslo, reparación de hernia incisional, extirpación de lipomas y lesiones traumáticas, es decir, traumatismo cerrado.

50 **Ejemplos**

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos no restrictivos:

55 En los siguientes ejemplos, se usaron dos composiciones adhesivas (A y B) y una composición adhesiva de control (Control) para evaluar el sistema de iniciador/acelerador. Las composiciones A y B se formularon hasta una viscosidad de 200 a 250 mPas. La composición de control fue de aproximadamente 40 a 55 mPas. La tabla 1 detalla la formulación general de cada composición. 2OCA indica cianoacrilato de 2-octilo estabilizado.

Tabla 1: Composiciones de prueba usadas

ID de la composición	Porcentaje de peso aproximado (% en peso)				
	2OCA	Espesante	Plastificante	Disolvente	Colorante
A	83,8	8,7	6,3	1,2	0,004
B	79,2	9,5	6,3	5,0	0,004
Control	80,9	4,3	4,9	10,0	0,003

Se preparó una ampolla de vidrio llena con aproximadamente 0,70 gramos de composición y se esterilizó mediante calor seco. Se colocó la ampolla estéril en un tubo de butirato de fondo plano. Se cerró herméticamente el tubo con una punta aplicadora porosa. La punta aplicadora porosa contenía el sistema de iniciador/acelerador de interés. El sistema de iniciador/acelerador se aplicó usando una solución de 50/50 (volumen) de acetona y metanol. El disolvente se evaporó dejando el sistema de iniciador/acelerador depositado sobre el tapón poroso. El dispositivo se puede esterilizar usando procedimientos conocidos tales como óxido de etileno para esterilizar el dispositivo final para su aplicación en los tejidos vivos.

En los siguientes ejemplos, la exotermia media se define como la media de las exotermias máximas alcanzadas para un conjunto dado de datos. La exotermia máxima también se presenta a modo de comparación.

Ejemplo 1

Se intentó la polimerización usando la composición B y sólo la triisopropanolamina de trihidroxiamina terciaria (TIPA). Se evaluaron tres concentraciones de TIPA: 65, 130 y 240 µg. La película no se fijó en un plazo clínicamente aceptable. A modo comparativo, cuando se usa cloruro de benzalconio (BAC) con la misma composición, la película se solidifica en 118 segundos, con una exotermia media de 50,1°C y una exotermia máxima de 57,9°C. Estos dispositivos no se esterilizaron terminalmente. Se prueban seis unidades.

Ejemplo 2

Se intentó la polimerización usando la composición B y sólo poli(5)oxietilen-isotrideciloxiopropilamina (E-17-5). Se evaluaron dos concentraciones de E-17-5: 107 y 215 µg. La película no se fijó en un plazo clínicamente aceptable. Como se indica en el Ejemplo 1, cuando se usa cloruro de benzalconio (BAC) con la misma composición, la película se solidifica en 118 segundos, con una exotermia media de 50,1°C y una exotermia máxima de 57,9°C. Estos dispositivos no se esterilizaron terminalmente. Se probaron seis unidades.

Ejemplo 3

Las composiciones A y B se polimerizaron usando sólo cloruro de benzalconio (BAC). Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3. También se evaluaron tres lotes de la composición B: B1, B2 y B3. Se evaluó una concentración de BAC: 110 µg. La composición de control se inició con 40 µg de BAC. Estos niveles de iniciador permitieron la formación de una película en un período de tiempo clínicamente aceptable para las composiciones objeto de evaluación. Los dispositivos se esterilizaron con óxido de etileno. Se evaluaron la exotermia media y máxima de doce dispositivos. La Figura 1 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 2 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 2, también se presentan la exotermia media y máxima, así como la disminución en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 2: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC: 110 µg

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	46	53	4	0
A2	49	57	1	-4
A3	41	49	9	4
B1	40	50	10	3
B2	43	56	7	-3

(Continuación)

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
B3	47	54	3	-1
Control	50	53	ND	ND

5 Para los Ejemplos 4-10, todos los dispositivos se esterilizaron con óxido de etileno. Se evaluó un sistema de iniciador/acelerador de combinación. El sistema de combinación se comparó con la composición de control que se inició con 40 µg de BAC. Todas las películas se polimerizaron en un período de tiempo clínicamente aceptable. Se usó un total de doce dispositivos para cada determinación. Los dispositivos se esterilizaron con óxido de etileno.

Ejemplo 4

10 Las composiciones A y B se polimerizaron usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en cloruro de benzalconio (BAC)/E-17-5. Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3, y tres lotes de la composición B: B1, B2 y B3, usando una combinación de 55 µg/903 µg de BAC/E-17-5. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 3 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 4 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 3, también se presentan la exotermia media y la exotermia máxima, así como la disminución producida en ambas en relación con la composición de control.

15 Tabla 3: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/E-17-5: 55 µg/903 µg

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	45	48	5	5
A2	40	44	10	9
A3	43	48	7	5
B1	44	48	6	5
B2	42	48	8	5
B3	46	53	4	0
Control	50	53	ND	ND

Ejemplo 5

20 Las composiciones A y B se polimerizaron usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en cloruro de benzalconio (BAC)/E-17-5. Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3, y tres lotes de composición B: B1, B2 y B3, usando una combinación de 45 µg/803 µg de BAC/E-17-5. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 5 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 6 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 4, también se presentan la exotermia media y la exotermia máxima, así como la disminución producida en ambas en relación con la composición de control.

25

Tabla 4: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/E-17-5: 45 mg/803 mg

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	42	48	8	5
A2	39	44	11	9
A3	41	48	9	5
B1	44	49	6	4
B2	42	49	8	4
B3	44	49	6	4
Control	50	53	ND	ND

Ejemplo 6

- 5 Se polimerizó la composición A, lote A1, usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en cloruro de benzalconio (BAC)/E-17-5. Se evaluaron tres combinaciones de BAC/E-17-5 con este lote: 55 µg/903 µg, 45 µg/803 µg y 45 µg/691 µg. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 7 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 8 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 5, también se presentan la exotermia media y máxima, así como la
- 10 disminución en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 5: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/E-17-5 y la composición A1: Múltiples proporciones

BAC/E-17-5 (µg/µg)	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
55/903	45	48	5	5
45/803	42	48	8	5
45/691	37	40	13	13
Control	50	53	NA	NA

Ejemplo 7

- 15 Las composiciones A y B se polimerizaron usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/triisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3, y tres lotes de composición B: B1, B2 y B3, usando una combinación de 55 µg/907 µg de BAC/TIPA. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 9 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 10 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 6, también se presentan
- 20 la exotermia media y la exotermia máxima, así como la disminución producida en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 6: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/TIPA: 55 µg/907*µg

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	41	46	9	7
A2	44	50	6	3
A3	41	46	9	7
B1	43	46	7	7
B2	45	49	5	4
B3	45	48	5	5
Control	50	53	ND	ND

Ejemplo 8

- 5 Las composiciones A y B se polimerizaron usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/trisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3, y tres lotes de composición B: B1, B2 y B3, usando una combinación de 45 µg/829 µg de BAC/TIPA. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 9 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 10 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 6, también se presentan la exotermia media y la exotermia máxima, así como la disminución producida en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 7: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/TIPA: 45 µg/829 µg

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	41	45	9	8
A2	40	44	10	9
A3	41	44	9	9
B1	44	49	6	4
B2	42	47	8	6
B3	41	44	9	9
Control	50	53	ND	ND

15 Ejemplo 9

- 20 La composición A se polimerizó usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/trisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3, usando una combinación de 45 µg/706 µg de BAC/TIPA. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 13 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 14 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 8, también se presentan la exotermia media y la exotermia máxima, así como la disminución producida en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 8: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/TIPA: 45 µg/829µg y Composición A

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	39	43	11	10
A2	41	45	9	8
A3	38	42	12	11
Control	50	53	ND	ND

Ejemplo 10

- 5 La composición A se polimerizó usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/triisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron tres lotes de la composición A: A1, A2 y A3, usando una combinación de 35 µg/706 µg de BAC/TIPA. Se comparó esta composición con la composición de control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 15 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 16 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 9, también se presentan la exotermia media y la exotermia máxima, así como la disminución producida en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 9: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/TIPA: 35 µg/706 µg y Composición A

ID de la composición	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
A1	37	42	13	11
A2	39	42	11	11
A3	38	41	12	12
Control	50	53	ND	ND

Ejemplo 11

- 15 Se polimerizó la composición A, lote A1, usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/triisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron cuatro combinaciones de BAC/TIPA con este lote: 55 µg/907 µg, 45 µg/829 µg, 45 µg/706 µg y 35 µg/706 µg. Se comparó esta composición con la composición control, con 40 µg de iniciador de BAC aplicados. La Figura 17 presenta la temperatura media de solidificación. La Figura 18 presenta la temperatura máxima de solidificación. En la Tabla 10, también se presentan la exotermia media y máxima, así como la disminución en ambas en relación con la composición de control.

Tabla 10: Exotermia media y máxima, y disminución relativa a la composición de control para el sistema de BAC/TIPA y la Composición A1: múltiples proporciones

BAC/TIPA (µg/µg)	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)	Disminución de la temperatura media (°C)	Disminución de la temperatura máxima (°C)
55/907	41	46	9	7
45/829	41	45	9	8
45/706	39	43	11	10
35/706	37	42	13	11
Control	50	53	ND	ND

Ejemplo 12

5 Se polimerizaron la composición A, lote A1, y la composición B, lote B1, usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/triisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron dos combinaciones de BAC/TIPA con este lote: 78 µg/1.071 µg y 114 µg/1.071 µg. Se usó un dispositivo esterilizado de estilo pluma estilográfica para el ejemplo 12. En la Tabla 11, se presentan los tiempos de solidificación medios y máximos, y la exotermia media y máxima.

Tabla 11: Tiempo de solidificación medio y máximo, y exotermia para el sistema de BAC/TIPA y la Composición A1 y B1

BAC/TIPA (µg/µg)	Composición	Tiempo medio (segundos)	Tiempo máximo (segundos)	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)
78/1.071	A1	95	121	48	52
78/1.071	B1	76	98	54	60
114/1.071	A1	88	115	49	53
114/1.071	B1	76	113	48	52

10 Ejemplo 13

15 Se polimerizaron la composición A, lote A1, y la composición B, lote B3, usando un sistema de combinación de iniciador/acelerador que consistía en BAC/triisopropanolamina (TIPA). Se evaluaron dos combinaciones de BAC/TIPA con este lote: 79 µg/1.089 µg y 117 µg/1.088 µg. Se usó un dispositivo esterilizado de estilo hisopo para el ejemplo 13. En la Tabla 12, se presentan los tiempos de solidificación medios y máximos, y la exotermia media y máxima.

Tabla 12: Tiempo de solidificación medio y máximo, y exotermia para el sistema de BAC/TIPA y la Composición A1 y B3

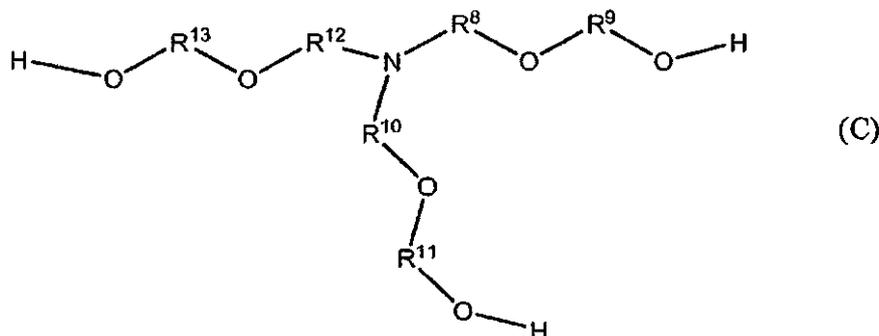
BAC/TIPA (µg/µg)	Composición	Tiempo medio (segundos)	Tiempo máximo (segundos)	Temperatura media (°C)	Temperatura máxima (°C)
79/1089	A1	93	113	48	52
79/1089	B3	89	120	48	52
117/1088	A1	83	103	51	54
117/1088	B3	74	94	52	56

REIVINDICACIONES

1. Una composición adhesiva que comprende:

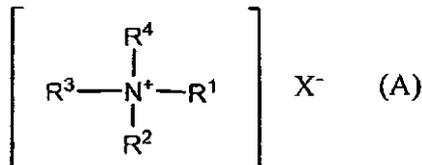
- 5 uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables,
 un iniciador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una sal de amonio cuaternario y
 un acelerador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una trihidroxiamina terciaria;

en la que la trihidroxiamina terciaria comprende un compuesto según la fórmula C:



10 en la que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ son cada uno independientemente un alquileo C₁-C₂₀, alquileo sustituido, cicloalquileo cíclico o sustituido, o grupo arilo.

2. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en la que la sal de amonio cuaternario comprende un compuesto según la fórmula A:



15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico; un anillo aromático sustituido o no sustituido; o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, en el que los grupos alquilo, los anillos aromáticos o los grupos aralquilo pueden contener además opcionalmente heteroátomos; y X⁻ es un anión.

3. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en la que dichos heteroátomos se seleccionan entre O, N y S.

20 4. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en la que X⁻ es un anión haluro.

5. La composición adhesiva de la reivindicación 4, en la que X⁻ es un anión cloruro, bromuro o fluoruro.

6. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en la que la sal de amonio cuaternario es cloruro de benzalconio.

7. La composición adhesiva de la reivindicación 1, en la que la trihidroxiamina terciaria es poli(5)oxietilenisotrideciloipropilamina.

25 8. Un sistema para tratar tejido vivo que comprende:

- un primer reservorio que contiene uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables;
 un segundo reservorio en una relación sin contacto con el primer reservorio que contiene un iniciador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una sal de amonio cuaternario y un acelerador de la polimerización para el uno o más monómeros de cianoacrilato polimerizables que comprende una trihidroxiamina terciaria; y
 30 un aplicador para combinar los monómeros de cianoacrilato polimerizables y el iniciador y acelerador de la polimerización para formar una composición adhesiva, y luego aplicar la composición adhesiva a tejido vivo;
 en el que dicha composición adhesiva es una composición adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

35

FIG. 1

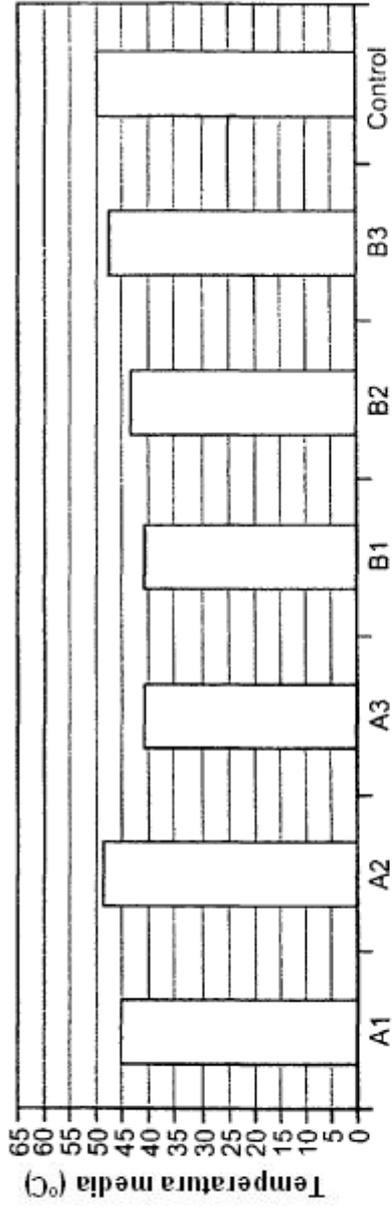


FIG. 2

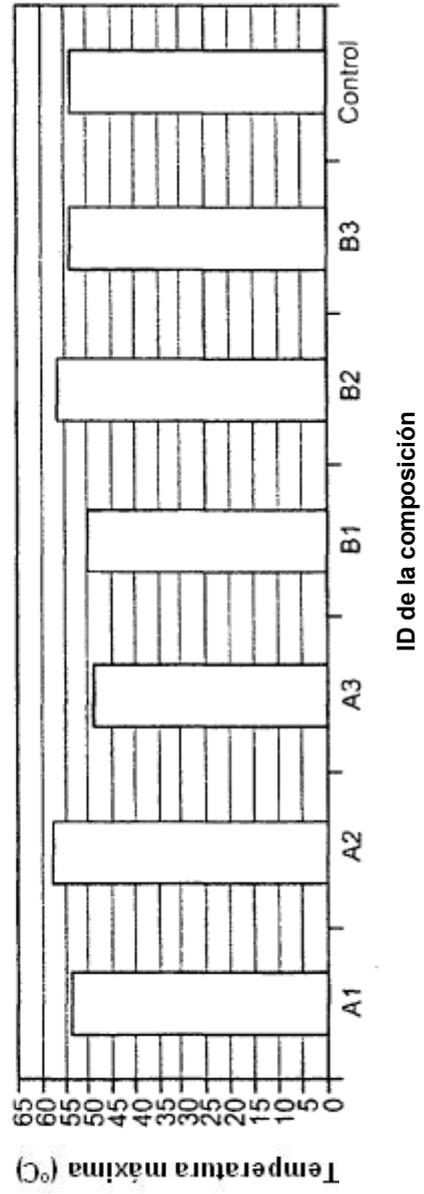


FIG. 3

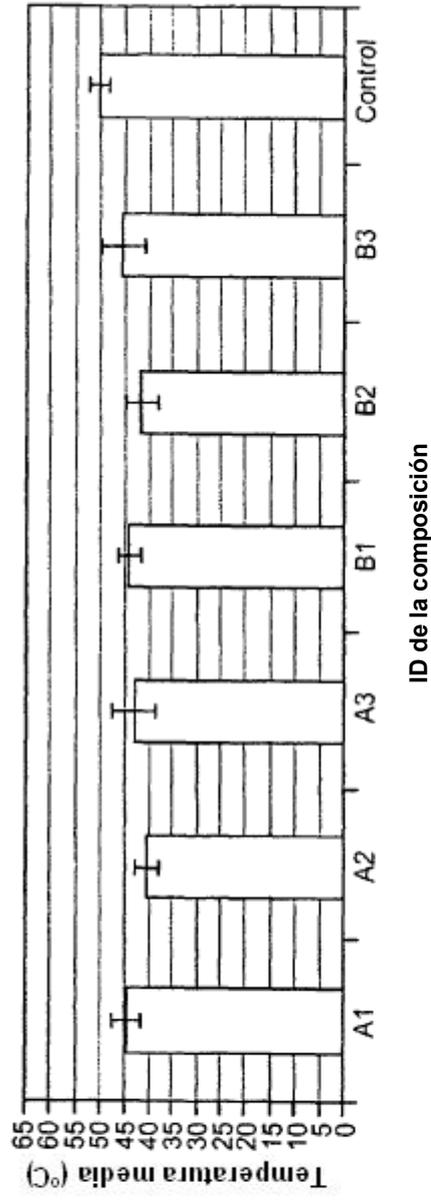
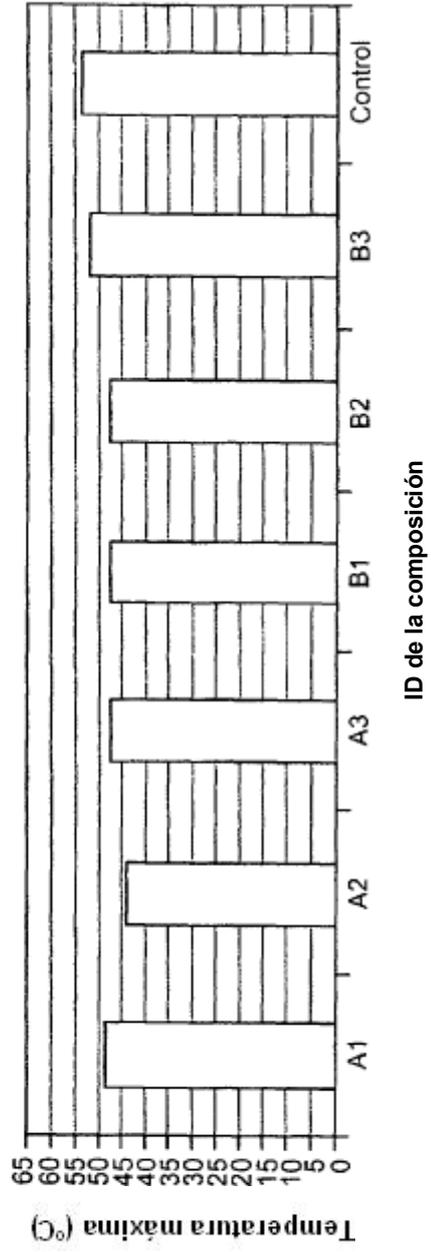
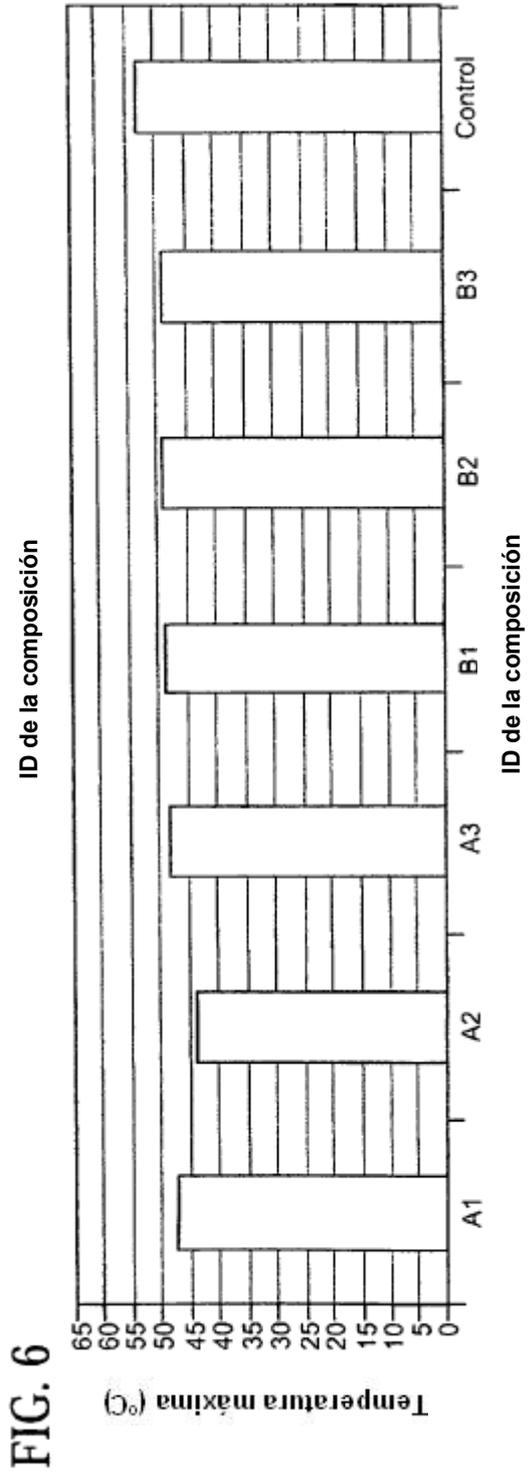
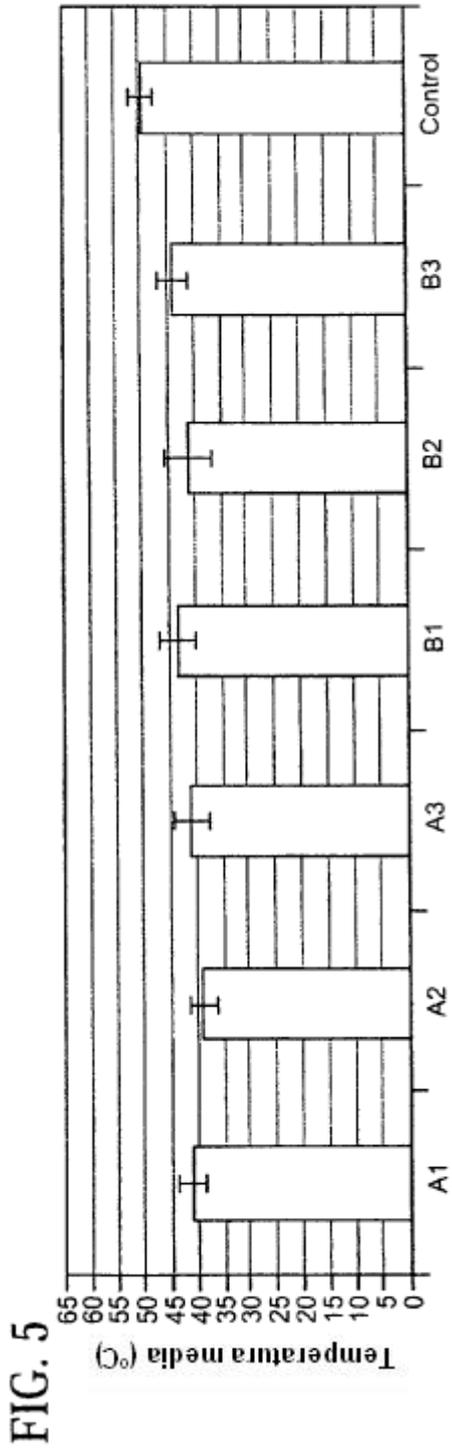


FIG. 4





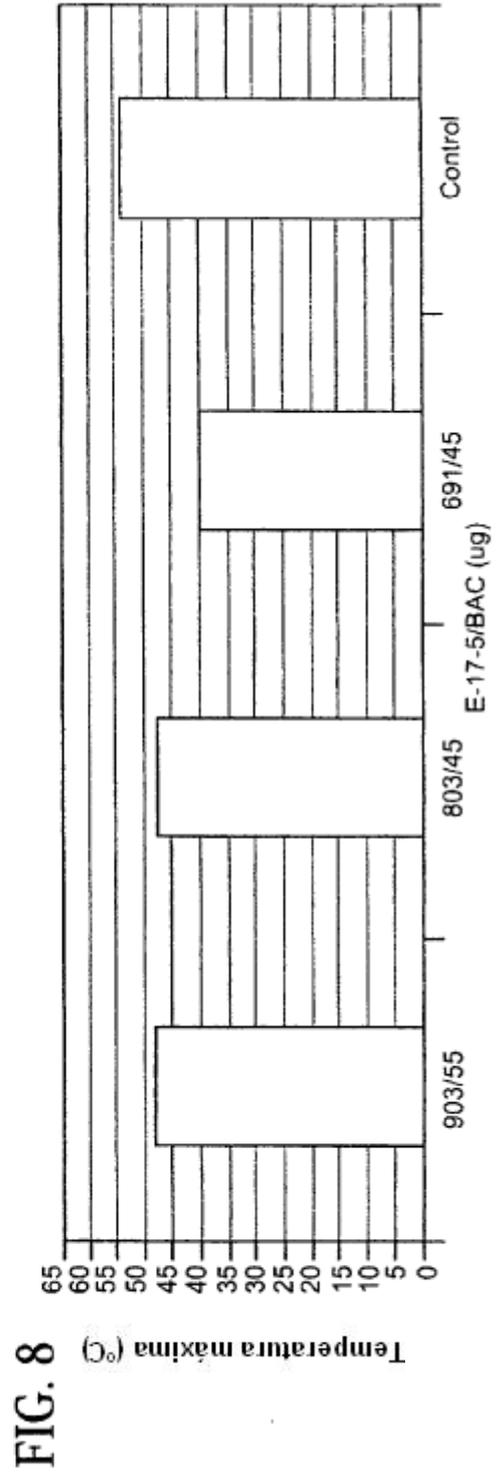
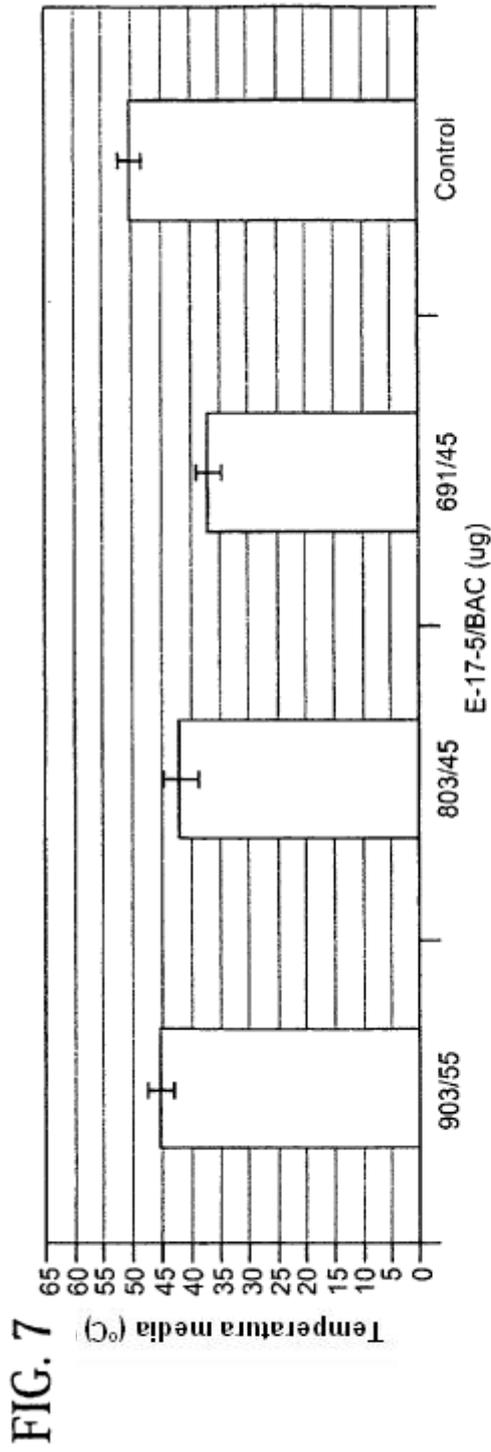


FIG. 9

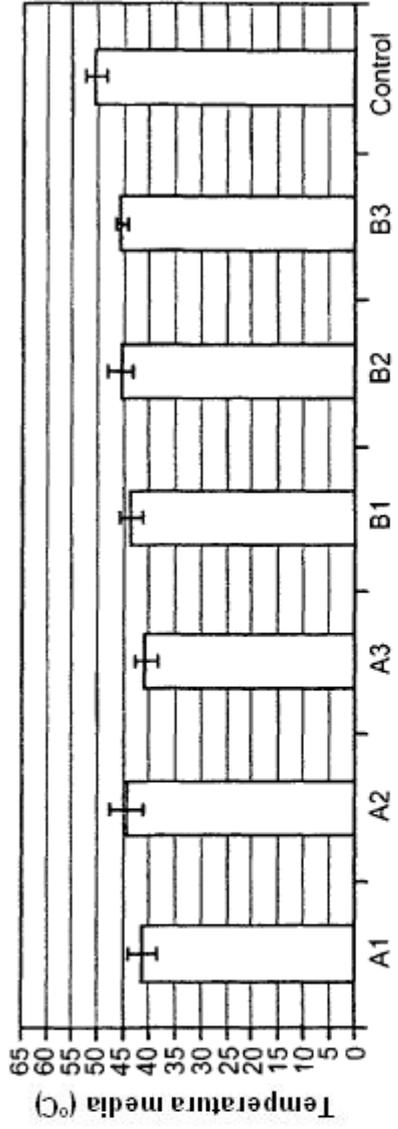


FIG. 10

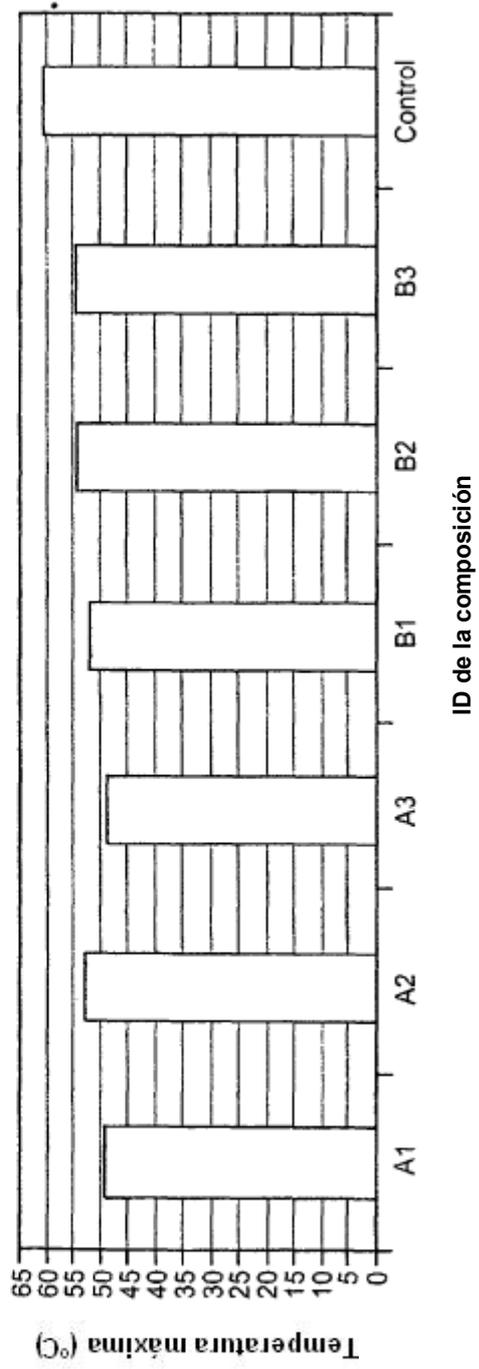


FIG. 11

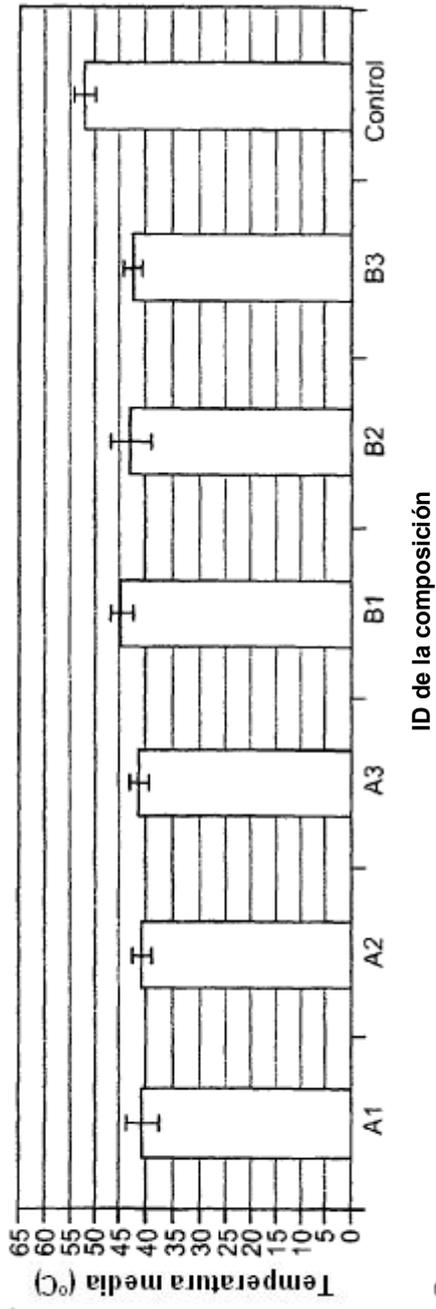


FIG. 12

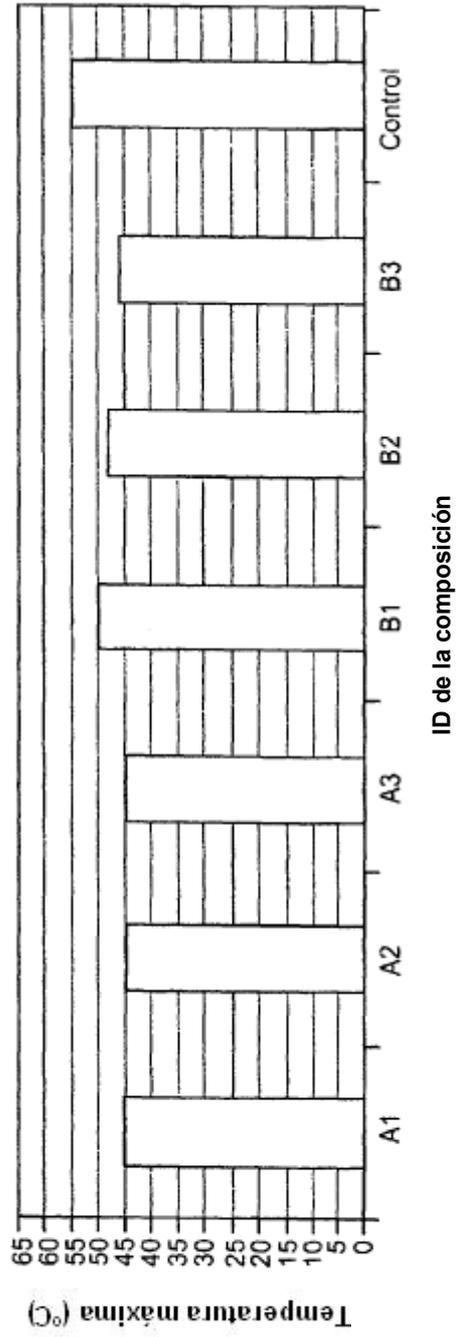


FIG. 13

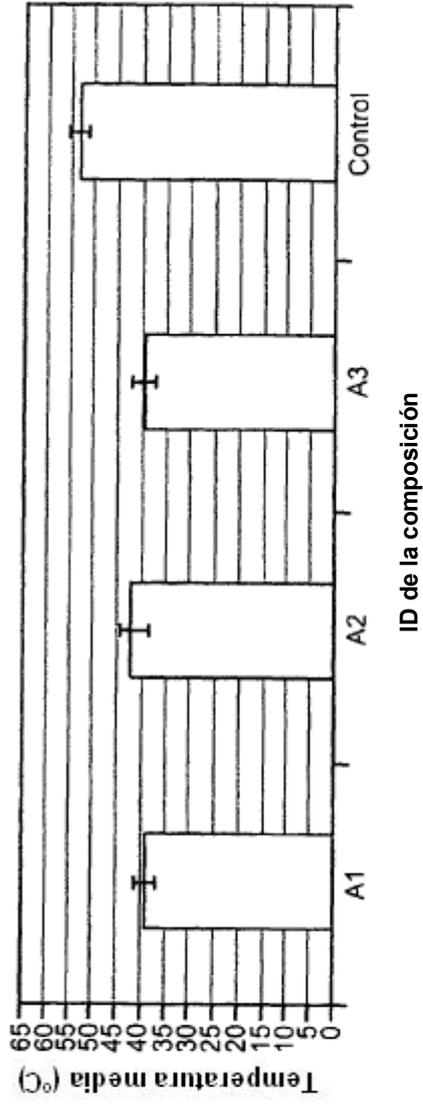


FIG. 14

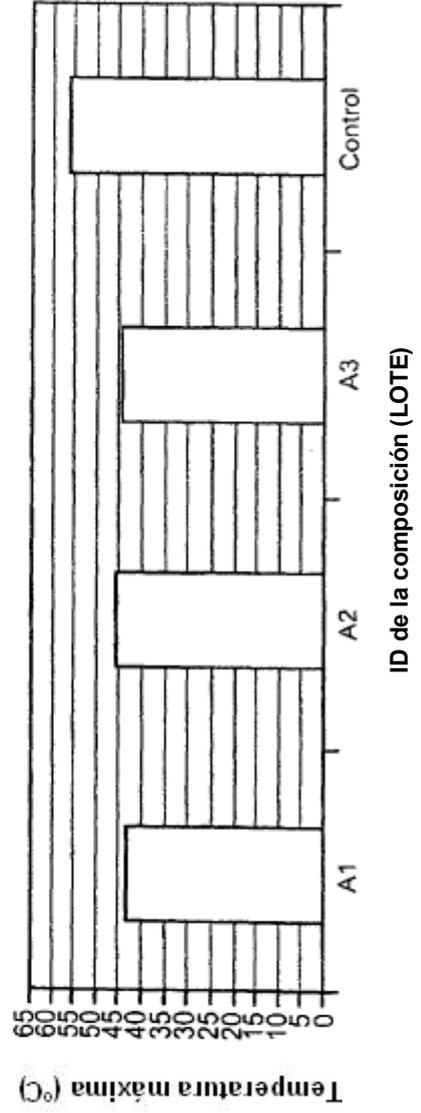


FIG. 15

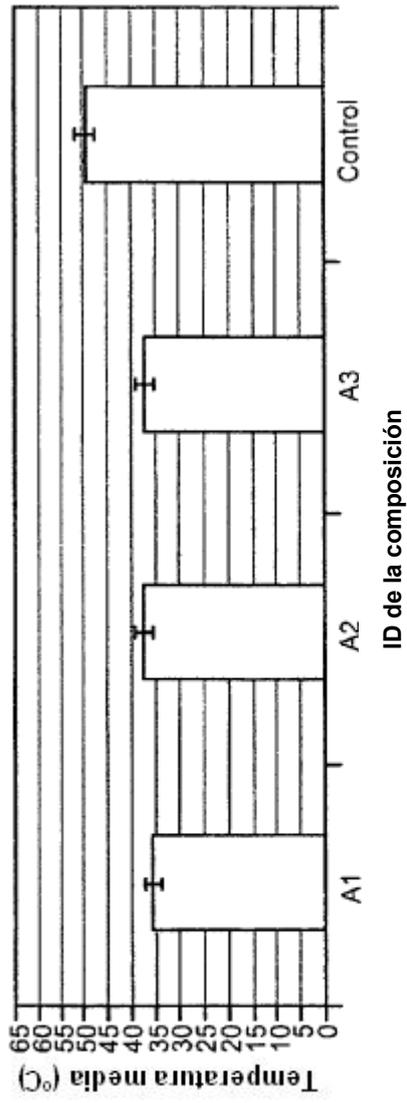


FIG. 16

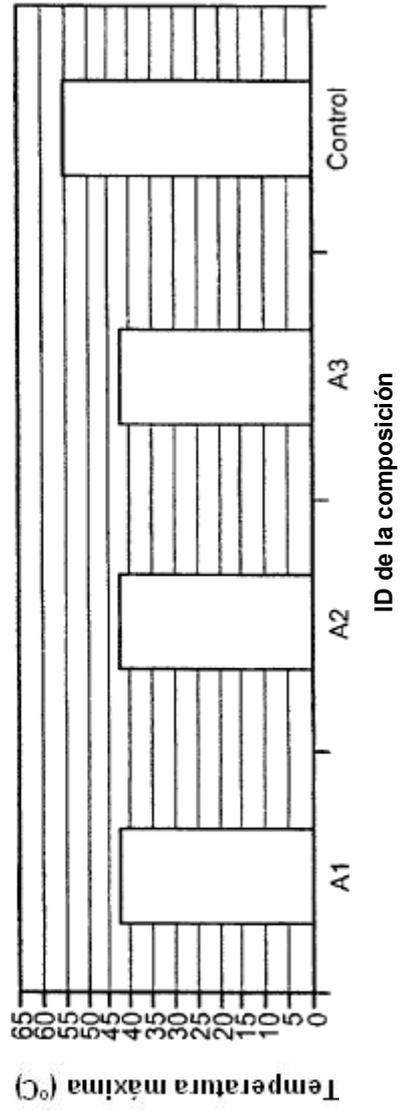


FIG. 17

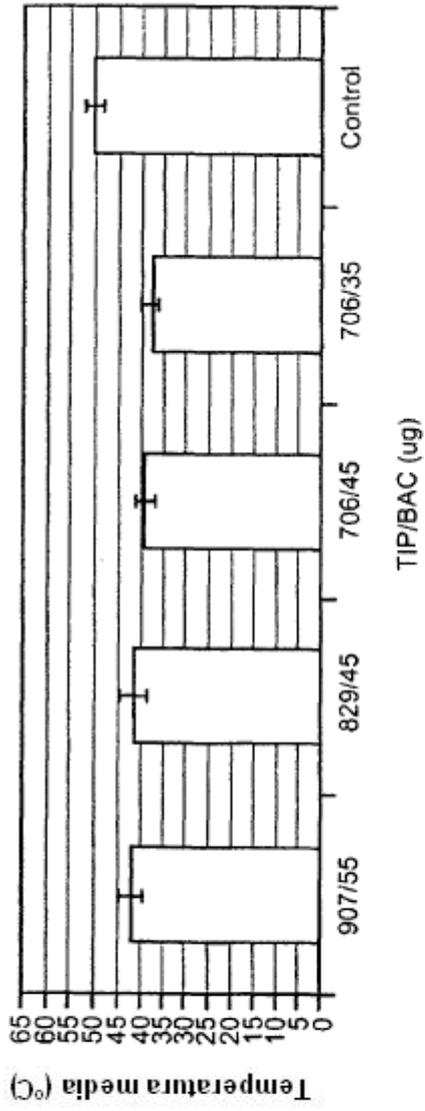


FIG. 18

