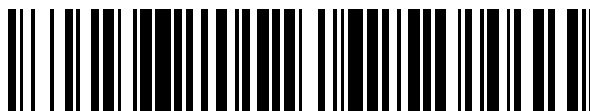


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 744**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2010** **E 10001919 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2223706**

54 Título: **Composición de adhesivo médica**

30 Prioridad:

26.02.2009 DE 102009012187

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

01.12.2014

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
AM AESULAP-PLATZ
78532 TUTTLINGEN, DE**

72 Inventor/es:

SIEDLE, GABRIEL DR.

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 523 744 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

Composición de adhesivo médica

5 [0001] La invención se refiere a una composición de adhesivo médica así como a sus utilizaciones en el sector de la medicina.

[0002] En la cirugía de cuidados entra en acción entretanto una multitud de composiciones de adhesivo.

Las composiciones de adhesivo frecuentemente se basan en proteínas.

10 Los agentes aglutinantes de fibrina representan para ello un ejemplo conocido.

Los agentes aglutinantes de fibrina destacan por una buena biotolerancia y por una reabsorbibilidad completa.

Los agentes aglutinantes de fibrina son utilizados por ejemplo para el tratamiento de heridas sangrantes.

En el caso de agentes aglutinantes de fibrina es desventajoso, sin embargo, su pequeño poder de adherencia.

15 A esto se le añade, que los adhesivos de fibrina son muy caros y que además presentan una estabilidad de almacenamiento mala.

Así los adhesivos de fibrina son congelados para conservación o alojamiento.

Esto a su vez hace necesario que los adhesivos de fibrina tengan que ser descongelados antes de su aplicación, por lo cual es totalmente costosa y complicada la relación con estos pegamentos.

Además en el caso de adhesivos de fibrina existe un cierto riesgo de infecciones.

20 [0003] Composiciones de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato poseen por el contrario un poder de adherencia alto y tienen relativamente un buen precio.

Puesto que se trata de composiciones de adhesivo sintéticas, no existe además ningún riesgo de infección.

25 En este caso es desventajoso sin embargo que composiciones de adhesivo endurecidas a base de monómeros de cianoacrilato frecuentemente sean frágiles y quebradizas.

Una flexibilidad pequeña de las composiciones endurecidas sin embargo es desfavorable particularmente en vista del tejido ensanchado de forma rítmica, como por ejemplo tejido pulmonar, o tejido pulsátil, como por ejemplo vasos sanguíneos.

30 Así existe el riesgo de que se eliminen las composiciones de adhesivo endurecidas del tejido y se claven en el tejido.

Un cierre de la herida fiable no está garantizado por lo tanto en tales casos.

[0004] Por ello composiciones de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato contienen a menudo plastificantes.

35 Estos aumentan la flexibilidad, particularmente la resistencia a la flexión, de las composiciones de adhesivo endurecidas.

Con la proporción de plastificante creciente baja sin embargo la adherencia de la composición de adhesivo, particularmente a un nivel, en el cual no se garantiza ya asimismo un cierre de la herida fiable.

La adherencia insuficiente de las composiciones de adhesivo endurecidas tiene que reducirse en este caso al origen de efloraciones en el transcurso del endurecimiento de las composiciones de adhesivo.

40 A consecuencia de estas efloraciones se acerca a la formación de una película de adhesivo irregular, sobre cuya superficie se forman a menudo bolitas y cuyos bordes se forman generalmente como cresta (elevaciones formadas irregulares formadas en las zonas peritéricas de la película de adhesivo).

45 El efecto de enflorescerse descrito anteriormente es descrito suficientemente en la bibliografía (The use of Indermil (n-butyl cyanoacrylate) in otorhinolaryngology and head and neck surgery. A preliminary report on the first 33 patients; P.R. Samuel et al., Journal of Laryngology & Otology; (1997); 111:536-540).

[0005] En la US 2003/ 0162857 A1 se propone como solución de este problema la utilización de fotoiniciadores.

50 Los fotoiniciadores son inadecuados sin embargo para diversas aplicaciones médicas, por ejemplo para encoladuras de piel, puesto que su aplicación es costosa y los fotoiniciadores son generalmente tóxicos.

[0006] Se conocen de la DE 26 12 546 A1 composiciones de adhesivo de cianoacrilato solubles, que junto a un plastificante contienen un ácido orgánico con una proporción de aproximadamente 0,015 hasta aproximadamente 0,15 % en peso.

55 [0007] En la EP 2 143 771 A1 se describe una composición de adhesivo, que junto a monómeros de cianoacrilato e iniciadores de polimerización diversos puede presentar también ácidos grasos como estabilizadores.

[0008] Composiciones de adhesivo de cianoacrilato, que pueden contener para aplicaciones tópicas, entre otros, ácidos grasos más altos como sustancias activas de cuidado de la piel, son conocidas de la DE 10 2007 019 044 A1.

60 [0009] De la US 2006/0094833 A1 se conocen composiciones de adhesivo de cianoacrilato con un contenido de acidez de carbón de 5 ppm hasta 5000 ppm, mientras que objeto de la US 4,196,271 son las composiciones de adhesivo de cianoacrilato que contienen acidez de carbón con un contenido de ácido orgánico de 0,1 ppm hasta 50000 ppm.

65 [0010] La invención presenta la tarea de poner a disposición una composición de adhesivo médica, la cual presenta

una adherencia mejorada después de su endurecimiento sobre tejidos biológicos, sin que por esto el perfil característico deseado restante para composiciones de adhesivo médicas, particularmente en vista de resistencia a la flexión y tiempo de endurecimiento, se dañe de manera indeseada.

5 [0011] Esta tarea se resuelve con una composición de adhesivo médica con las características de la reivindicación independiente 1.

Formas de realización preferidas de la composición de adhesivo son objeto de las reivindicaciones dependientes de 2 hasta 15.

10 El texto de todas reivindicaciones es hecho por la presente a través de la referencia al contenido de esta descripción.

[0012] En la composición de adhesivo según la invención se trata de una composición de adhesivo médica, preferiblemente para la adhesión de tejidos biológicos, particularmente humanos y/o animales, incluyendo monómeros de cianoacrilato, un plastificante y un ácido orgánico con una cadena de carbono, que presenta más de 15 dos átomos de carbono, donde la composición de adhesivo presenta una proporción de ácido orgánico > 0,15 % en peso en relación al peso total de la composición de adhesivo, que presenta la cadena de carbono del ácido orgánico entre 8 y 22 átomos de carbono, y en el caso del ácido orgánico se trata de un ácido graso.

20 [0013] De manera sorprendente fue descubierto que con la adición de ácidos carboxílicos, que poseen una cadena de carbono con más de dos átomos de carbono, a una composición de adhesivo basada en monómeros de cianoacrilato se puede reducir significativamente o evitar la formación de la efloraciones descritas al principio durante el endurecimiento de la composición de adhesivo.

De esta manera es aumentada con ventaja especial la adherencia de la composición de adhesivo endurecida y con ello también la seguridad de una adhesión médica, particularmente quirúrgica.

25 Simultáneamente no son influidas negativamente características ventajosas bajo puntos de vista medicinales de la composición de adhesivo, particularmente su flexibilidad, preferiblemente resistencia a la flexión, y tiempo de endurecimiento.

[0014] El ácido graso puede estar ramificado o no ramificado.

30 Preferiblemente se trata en el caso del ácido graso de un ácido graso no ramificado.

[0015] El ácido graso preferiblemente es soluble en monómeros de cianoacrilato líquidos.

De manera especialmente preferida el ácido graso es soluble en una composición de adhesivo líquida, que contiene monómeros de cianoacrilato y un plastificante.

35 Según la invención se prefiere especialmente, cuando la composición de adhesivo existe como solución.

Las soluciones poseen generalmente la ventaja de que son más manejables y aplicables.

Las soluciones por ejemplo se pueden inyectar mejor o pulverizar como dispersiones líquidas, particularmente suspensiones.

40 Además las soluciones tienen también en cuanto a su capacidad de almacenamiento ventajas frente a dispersiones líquidas.

[0016] Además se trata en el caso del ácido graso preferiblemente de un ácido graso biocompatible, particularmente afín al cuerpo.

45 [0017] Como ácidos grasos entran en consideración ácidos grasos fundamentalmente saturados y/o ácidos grasos insaturados.

Se prefiere el ácido graso, un ácido graso del grupo ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecilénico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido miristoleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido linólico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido petroselinico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido calendulico, 50 ácido punícico, ácido alfa-eleosteárico, ácido araquídico, ácido gadoléico, ácido eicosanoico, ácido araquidónico, ácido timnodónico, ácido behénico, ácido cetoleico, ácido erúcico, ácido clupanodónico, ácido cervónico y mezclas de eso.

Preferencialmente se trata en el caso del ácido graso de un ácido graso del grupo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y mezclas de eso.

55 [0018] En el caso del ácido graso se puede tratar en una forma de realización posible también de una sal de ácido graso o de una mezcla de sales de ácidos grasos, por ejemplo de una mezcla de sales de los ácidos grasos previamente citados.

60 [0019] Preferiblemente la composición de adhesivo presenta una proporción de ácido graso > 0,2 % en peso, en relación al peso total de la composición de adhesivo.

Preferiblemente la composición de adhesivo presenta una proporción de ácido graso entre 0,2 y 2 % en peso, particularmente 0,2 y 1 % en peso, en relación al peso total de la composición de adhesivo.

65 [0020] El plastificante previsto según la invención preferiblemente es inerte frente a monómeros de cianoacrilato.

De esa manera se puede evitar una polimerización anticipada de los monómeros de cianoacrilato y con ello un

endurecimiento anticipado de la composición de adhesivo según la invención.

Preferencialmente se trata en el caso del plastificante además de un plastificante soluble en monómeros de cianoacrilato.

La composición de adhesivo presenta según otra forma de realización una proporción de plastificante entre 5 y 50 % en peso, preferentemente 5 y 30 % en peso, en relación al peso total de la composición de adhesivo.

[0021] Preferiblemente los plastificantes del grupo éster de glicerol, polietilenglicol, éster de glicol, éster de polietilenglicol, éster de ácido láctico, éster de ácido valerianico, éster de ácido butírico, éster de ácido oxálico, éster de ácido málico, éster de ácido tartárico, éster de ácido glutárico, éster de ácido succínico, éster de ácido cítrico o de citrato, éster de ácido maléico, éster de ácido fumárico, éster de ácido malónico, éster de ácido acetoacético, éster de ácido cítrico o de citrato, éster de ácido levulínico, éster de gliceracetato, éster de ácido propiónico, ésteres de ácido acético, éster de ácido glicólico, éster de ácido sebácico, éster de ácido ftálico, éster de ácido graso, éster de fosfato, éster de celulosa, alcoholes de azúcar, etilenglicol, polietilenglicol líquido, 1,2-glicoles de propileno, 1,2-glicoles de polipropileno líquidos, 1,3-glicoles de propileno, 1,3-glicoles de polipropileno líquidos, éteres de polietilenglicol y mezclas seleccionadas de eso.

[0022] En una forma de realización adicional el plastificante es del grupo triacetato de glicerina, tripropionato de glicerina, pentaacetato de triglicérido, acetato de poliglicerol, tripropionato de glicerina, tributirato de glicerina, trihexanoato de glicerina, diacetato de dietilenglicol, éster etílico de ácido 3-hidroxi-valerianico, éster butílico de ácido láctico, éster isobutílico de ácido láctico, éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico, éster dietílico de ácido oxálico, éster dietílico de ácido mesoxálico, éster dimetílico de ácido málico, éster di-isopropílico de ácido málico, éster dietílico de ácido tartárico, éster de dipropilo de ácido tartárico, éster di-isopropílico de ácido tartárico, citrato de acetil tributilo, éster dimetílico de ácido glutárico, éster dimetílico de ácido succínico, éster dietílico de ácido succínico, éster dietílico de ácido maleico, éster dietílico de ácido fumárico, éster dietílico de ácido malónico, diacetato de glicerina, dipropionato de glicerina, triisobutirato de glicerina, diisobutirato de glicerina, butirato de glicidilo, éster butílico de ácido acetoacético, éster etílico de ácido levulínico, éster dimetílico de ácido 3-hidroxiglutarico, dipropionato de acetato de glicerina, butirato de diacetato de glicerina, éster butílico de ácido propiónico, diacetato de propilenoglicol, dibutirato de propilenoglicol, dibutirato de dietilenglicol, triacetato de trimetiloletano, tributirato de trimetiloletano, dibutirato de neopentilalcohol, pentilester de ácido acético metoxi, éster butílico de ácido acético dimetoxi, éster butílico de ácido glicólico, tricaprina, trivalerina, tricaprina, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo, ftalato de dialilo, ftalato de butilbencilo, miristato de isobutilo, miristato de etilo, estearado de etilo, isopropilmiristato, estearato de butilo, sebacato de metilo, sebacato de etilo, fosfato de trietilo, fosfato de tri(2-etilexilo), tri(p-cresil)-fosfato, fosfato de dibutilo, difenil cresil fosfato, fosfato de bencilo de butilo, etilcelulosa, dimetil éter de polietilenglicol, 1,2-glicol de propileno, 1,3-glicol de propileno, 2-etilo-2-hidroximetilo-1,3-propandiol y mezclas seleccionadas de eso.

Por lo demás se trata en el caso de ésteres de ácido graso preferentemente de los ésteres de los ácidos grasos citados en la descripción presente.

[0023] Según una forma de realización especialmente preferida se trata en el caso del plastificante de un éster de ácido cítrico o de citrato, particularmente de un éster completo o parcial de eso.

Un éster de ácido cítrico preferido o de citrato es citrato de acetil tributilo.

[0024] Según la invención se prefieren plastificantes que causan en sí efloraciones más pequeñas.

Como ejemplo se citan a este respecto triacetato de glicerina y/o trihexanoato de glicerina.

[0025] Según la invención se pueden seleccionar los monómeros de cianoacrilato del grupo de monómeros de cianoacrilato de alquilo, monómeros de cianoacrilato de alcoxilalquilo, monómeros de cianoacrilato de éster de alquilo y mezclas de eso.

Los grupos alquilo de los monómeros de cianoacrilato representados arriba pueden presentar en este caso una cadena de carbono con 1 hasta 20, particularmente 2 hasta 10, preferiblemente 4 hasta 8 átomos de carbono.

Se prefieren los monómeros de cianoacrilato del grupo monómeros de cianoacrilato de n-butilo, monómeros de cianoacrilato de isobutilo, monómeros de cianoacrilato de pentilo, monómeros de cianoacrilato de hexilo, monómeros de cianoacrilato de octilo, monómeros de cianoacrilato de alilo, monómeros de cianoacrilato de metalilo, monómeros de cianoacrilato de crotilo, monómeros de cianoacrilato de propargilo, monómeros de cianoacrilato de metoxietilo, monómeros de cianoacrilato de etoxietilo, monómeros de cianoacrilato de metoxipropilo, monómeros de cianoacrilato de metoxibutilo, monómeros de cianoacrilato de butillactilo y mezclas seleccionadas de eso.

En el caso de los monómeros de cianoacrilato preferencialmente se trata de monómeros de cianoacrilato de n-butilo, monómeros de cianoacrilato de octilo, monómeros de cianoacrilato de etoxietilo, monómeros de cianoacrilato de metoxipropilo, monómeros de cianoacrilato de metoxibutilo, monómeros de cianoacrilato de butillactilo y/o mezclas de eso. Los monómeros de cianoacrilato de n-butilo son preferidos sobre todo a causa de su alto poder de adherencia.

Por ejemplo, una correspondiente composición de adhesivo está disponible de forma comercial bajo la denominación Histoacryl®.

Monómeros de cianoacrilato de etoxietilo y/o monómeros de cianoacrilato de metoxibutilo son preferidos por un lado a causa de su inclinación fundamentalmente más pequeña para la conformación de efloraciones durante todo el procedimiento de endurecimiento.

Por otro lado son también ventajosos a causa de su reabsorbilidad especialmente instantánea.

[0026] En otra forma de realización, la composición de adhesivo presenta un tiempo de vida útil o de gelificación (tiempo de endurecimiento) $t < 90$ segundos, preferiblemente < 60 segundos.

Como tiempo de vida útil o de gelificación se define el tiempo a partir del cual las características viscoelásticas exceden las características de fluidez de una mezcla de dos o de varios componentes.

A través del tiempo de vida útil o de gelificación corto se llega con ventaja especial a un endurecimiento veloz de la composición de adhesivo según la invención tras la aplicación sobre un área de tejido proporcionada.

Con ello se pueden explicar las características adherentes o pegadas de la composición de adhesivo en un tiempo relativamente corto, sin que la composición de adhesivo sea arrastrada del área de tejido proporcionada.

[0027] En otra forma de realización la composición de adhesivo es endurecible al añadir un activador o iniciador, preferiblemente nucleófilo, a una conexión de material adhesivo flexible, particularmente sólido contra la deformación, generalmente en forma de una película adhesiva o revestimiento adhesivo.

[0028] Según la invención se puede preveer además que los aditivos de la composición de adhesivo, particularmente del grupo de estabilizadores, captadores de radicales, captador de formaldehído, sustancias activas antimicrobianas, sustancias activas desinfectantes, sustancias activas potenciadoras curadores de heridas, sustancias activas potenciadoras de la coagulación de la sangre, sustancias activas analgésicas, sustancias activas que combaten el olor y combinaciones de eso.

Como estabilizadores entran en consideración particularmente ácidos y/o anhídridos de ácido, por ejemplo dióxido de azufre, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fosfórico, derivados de ácido bórico y/o ácidos sulfónicos.

Ejemplos de captadores de radicales adecuados son seleccionados del grupo hidroquinona, t-butilhidroxianisol, 3,5-di-tert.-butil-4-hidroxitolueno y combinaciones de eso.

Como sustancias activas potenciadoras de coagulación de la sangre entran en consideración por ejemplo sales de calcio.

Ejemplos de captadores de formaldehído adecuados son sulfuro, bisulfuro, sulfuro de amonio y/o sales de urea.

Como sustancias activas potenciadoras de curación de heridas se pueden usar por ejemplo ácido hialurónico y/o compuestos de cinc, particularmente sales de cinc, por ejemplo óxido de cinc y/o hialuronato de cinc.

[0029] Conforme a lo anteriormente mencionado, la composición de adhesivo según la invención preferiblemente sirve para la adhesión de tejidos biológicos, particularmente humanos y/o animales.

Preferiblemente se trata en el caso de la composición de adhesivo por lo tanto de una composición de adhesivo quirúrgica, especialmente para la adhesión de tejido blando y/o duro humano y/o animal.

Como tejido demasiado adherente entran en consideración particularmente huesos, músculos, fascias, grasa, piel, órganos, nervios, vasos sanguíneos, tejido conjuntivo, tendones o cintas.

Según la invención, la composición de adhesivo sirve especialmente para la aplicación como hemostático líquido preferiblemente para la asistencia de sangramientos parenquimatosos.

En una forma de realización adicional, la composición de adhesivo sirve para el cierre de fugas de fluido y/o de aire en el cuerpo humano y/o animal, particularmente para el cierre de fugas pulmonares, fugas de vejiga, fugas de uréter, fugas de pericardio y / o fugas de líquido cerebroespinal.

Otro campo de aplicación se refiere al cierre de anastomosis, particularmente anastomosis vasculares o intestinales.

Con la composición de adhesivo generalmente se pueden cerrar heridas superficiales, particularmente excoiaciones, y/o heridas internas, por ejemplo sangrados de órganos.

Preferencialmente se usa la composición según la invención para el sigilado denso en gérmenes de heridas de piel y de incisiones.

Un otro campo de aplicación de la composición de adhesivo se refiere finalmente a su aplicación como medio de fijación para implantes.

En el caso de los implantes de fijación se puede tratar en este caso de redes de hernias, redes de incontinencia urinaria, redes de prolapsos, materiales de recambio de duramadre y/o apósitos.

[0030] Otro aspecto de la revelación se refiere a una composición de adhesivo médica, que sirve sobre todo para la adhesión de tejido duro, preferiblemente tejido óseo.

Esta composición de adhesivo comprende según la invención monómeros de cianoacrilato y un ácido orgánico con una cadena de carbono, que presenta más de dos átomos de carbono.

Según la invención es ventajoso en el caso de esta composición, cuando está libre de adiciones de plastificante.

De esa manera tras el endurecimiento de la composición de adhesivo se obtiene una conexión de material adhesivo relativamente dura, la cual permite ser utilizada preferiblemente para la adhesión de tejido óseo.

[0031] La revelación presente se refiere también a una conexión de material adhesivo médica, preferiblemente en forma de una película o revestimiento de adhesivo, que es producible o se produce a través de endurecimiento de la composición de adhesivo según la invención.

El endurecimiento de la composición de adhesivo se basa en este caso en una polimerización, polimerización generalmente aniónica, de los monómeros de cianoacrilato contenidos en la composición de adhesivo.

Esta puede ser iniciada a través de la adición de un activador o iniciador idóneo, preferiblemente de un nucleófilo.

Generalmente los grupos amínicos de las proteínas de tejido y/o el agua contenida en líquidos corporales, por

ejemplo sangre, operan como iniciadores para una polimerización aniónica.

También se puede prever sin embargo que la composición de adhesivo sea trasladada poco antes de su aplicación dirigida a un área de tejido provista de iniciadores idóneos, para acelerar el endurecimiento sobre el área de tejido.

A través de la polimerización de los monómeros de cianoacrilato contenidos en la composición de adhesivo surge policianoacrilato.

El policianoacrilato generalmente es presentado en este caso como red tridimensional y particularmente compacta.

Una conexión de material adhesivo no presenta con ventaja especial ninguna efloración.

Si la conexión de material adhesivo ha sido presentada como película adhesiva, está formada preferiblemente de manera uniforme, sin la conformación de bordes sobresalientes afilados (cresta) o formas esféricas en los bordes o sobre la superficie de la película de adhesivo.

[0032] En otra forma de realización la conexión de material adhesivo presenta una resistencia a la tracción lineal entre 0,5 y 25 N/mm², particularmente 2 y 10 N/mm².

[0033] Otro aspecto de la revelación presente se refiere a un recipiente o contenedor, que contiene una composición de adhesivo según la presente invención.

En el caso del recipiente o contenedor se puede tratar por ejemplo de una ampolla de plástico o de vidrio.

Preferentemente se trata en el caso del recipiente o contenedor de un dispositivo de descarga, que presenta preferiblemente una punta de difusión con una abertura de evacuación.

La descarga de la composición de adhesivo puede ocurrir a través de inyección o pulverización o atomización o echando spray.

Una pulverización de la composición de adhesivo tiene la ventaja que la exoterma se puede reducir por ello en el endurecimiento de la composición de adhesivo, que lleva por lo demás posiblemente a daños de tejido.

La pulverización puede ocurrir a través del aire comprimido, un gas apropiado, por ejemplo nitrógeno o dióxido de carbono, un sistema de pulverización de bomba o a través de admisión a presión de un émbolo de jeringa o pistón.

Otras configuraciones preferidas para el recipiente o contenedor son inyecciones individuales, tóners individuales y/o cartuchos individuales.

Respectivamente dos de las configuraciones citadas anteriormente para un recipiente según la invención se pueden unir por ejemplo sobre una sujeción o un conector de un equipo de salida gemelo.

En este caso una configuración puede contener la composición de adhesivo según la invención y la otra configuración otro componente.

Así se puede mezclar la composición de adhesivo con el otro componente, antes de que entren en contacto con las áreas de tejido proporcionadas.

Además el recipiente o contenedor puede también ser formado como dispositivo de dosificación, que presenta preferiblemente unidades de bloqueo como equivalente a unidades de dosis.

[0034] La revelación finalmente se refiere también a la utilización de monómeros de cianoacrilato, de un ablandador y de un ácido orgánico con una cadena de carbono, que presenta más de 2 átomos de carbono para la fabricación de una composición de adhesivo medicinal según la presente invención.

En relación a otros detalles y características a tal objeto se remite por lo tanto completamente a la descripción precedente y a la siguiente.

[0035] Otras características de la invención se producen a través de la descripción siguiente de formas de realización preferidas en forma de ejemplos en relación con las reivindicaciones secundarias.

A este respecto se pueden realizar características individuales de la invención por sí solas o en combinación.

Las formas de realización descritas sirven en este caso únicamente para la aclaración y para la mejor comprensión de la invención y no se deben entender de ninguna manera restrictivamente.

Ejemplo 1: Investigación de la influencia de una adición de ácido orgánico sobre la formación de efloraciones

[0036] A una composición de adhesivo, que contenía una proporción de cianoacrilato de n-butilo de 77,5 % en peso y una proporción de triacetato de glicerina (Tri-acin) de 22,5 % en peso (respectivamente en referencia al peso total de la composición de adhesivo) fueron añadidos los ácidos grasos representados en la tabla 1 de abajo en tales cantidades en diferentes depósitos, presentando las composiciones de adhesivo resultantes de esto una proporción de los ácidos grasos respectivos como se representa igualmente en la tabla 1.

Luego las composiciones de adhesivo fueron puestas en contacto con un paño de quirófano impregnado con una solución de histidina de 0,1 % en peso como solución de iniciador para iniciar el endurecimiento de las composiciones de adhesivo.

Los resultados obtenidos a este respecto en vista del origen posible de efloraciones se representa en la tabla 1.

Tabla 1

Proporción (% en peso)	0,05 %	0,1 %	0,5 %	1,0%
ácido mirístico	efloraciones fuertes	pocas efloraciones	ninguna efloración	ninguna efloración
ácido palmítico	efloraciones fuertes	pocas efloraciones	ninguna efloración	ninguna efloración
ácido esteárico	efloraciones fuertes	pocas efloraciones	pocas efloraciones	ninguna efloración
ácido oléico	efloraciones fuertes	pocas efloraciones	pocas efloraciones	ninguna efloración

[0037] Los resultados representados en tabla 1 muestran que composiciones de adhesivo endurecidas, las cuales presentan una proporción de ácido orgánico > 0,1 % en peso en relación al peso total de la composición de adhesivo respectiva, a la que no conducía ninguna efloración o ninguna efloración mencionable.

Ejemplo 2: Investigación de la resistencia a la flexión de composiciones de adhesivo según la invención

[0038] Composiciones de adhesivo a base de cianoacrilato de n-butilo con proporciones de plastificante, como se reflejan en la tabla 2 de abajo, así como a base de una proporción de ácido mirístico de 0,03 % en peso se pusieron respectivamente sobre un paño quirúrgico, el cual fue sumergido previamente con un 0,1 % en peso de solución de histidina como solución de iniciador.

Se dejaron endurecer las composiciones de adhesivo luego durante 24 horas.

A continuación las muestras endurecidas fueron revisadas en función a su resistencia a la flexión.

Los resultados obtenidos a este respecto se representan en tabla 2.

Tabla 2

Proporción (% en peso)	10%	20%	30%	40%
Triacetato de glicerina	se rompe	no se rompe	no se rompe	no se rompe
Tributirato de glicerina	se rompe	se rompe	no se rompe	no se rompe
Trihexanoato de glicerina	se rompe	se rompe	no se rompe	no se rompe
Citrato de acetil tributilo	se rompe	no se rompe	no se rompe	no se rompe
Estearado de etilo	se rompe	se rompe	se rompe	no se rompe
Disebacato de etilo	se rompe	se rompe	se rompe	se rompe

Ejemplo 3: Investigación del poder de adherencia de composiciones de adhesivo según la invención

[0039] Dos piezas de piel de cerdo de 2x7 cm fueron puestas una junto a la otra con el lado estrecho.

Luego en experimentos separados se repartieron sobre un punto de sutura respectivamente 20 µl de composiciones de adhesivo, como se presenta en la tabla 3 de abajo.

Después de un tiempo de endurecimiento de 15 minutos la resistencia al desgarro del cuerpo de prueba fue determinada con una máquina de control de tracción.

Los resultados obtenidos a este respecto se representan en tabla 3.

Tabla 3

Aditivos a cianoacrilato de n-butilo	max. fuerza de desgarro de la encoladura
Triacetato de glicerina 10%, ácido mirístico 0,15 %	20 N
Triacetato de glicerina 20%, ácido mirístico 0,15 %	20 N
Triacetato de glicerina 30%, ácido mirístico 0,15 %	10 N

[0040] En un experimento con animales se realizó una incisión de aprox. 2 cm en ratas en cada flanco.

Las heridas resultantes fueron cerradas respectivamente con composiciones de adhesivo, como se representa en tabla 4 de abajo.

La seguridad de la encoladura fue comprobada a través de un Skin Test System de la compañía SRLI Technologies.

Los resultados obtenidos a este respecto se representan en tabla 4.

Tabla 4

Mezcla	Rotura con max. depresión
NBCA + triacetato de glicerina 20 %	152 mbar
NBCA + triacetato de glicerina 20%, ácido mirístico 0,15 %	308 mbar

NCBA = monómeros de cianoacrilato de n-butilo

[0041] De la tabla 4 se deduce que el aditivo de ácido mirístico en comparación con una composición de adhesivo convencional lleva a una duplicación de la capacidad de carga de la encoladura.

Este resultado muestra por lo tanto que composiciones de adhesivo según la invención pueden garantizar una seguridad de cierre de la herida aumentada de manera notable frente a composiciones de adhesivo convencionales.

Ejemplo 4: Estabilidad de almacenamiento

[0042] Una composición de adhesivo con las proporciones de 77,5 % en peso de cianoacrilato de n-butilo, 22,3 % en peso de triacetato de glicerina (triacetina) y 0,15 % en peso de ácido mirístico fue embotellada cada 0,6 ml en ampollas de plástico.

Las ampollas fueron empacadas respectivamente a continuación en una bolsa de aluminio y almacenadas durante 28 días a 60 °C.

Todas las muestras eran líquidas todavía después de ello.

Un endurecimiento anticipado de las composiciones de adhesivo no tuvo lugar por consiguiente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de adhesivo médica, preferiblemente para la adhesión de tejidos biológicos, particularmente humanos y/o animales, que comprende monómeros de cianoacrilato, un plastificante y un ácido orgánico con una cadena de carbono, donde la composición de adhesivo presenta una proporción de ácido orgánico de > 0,15 % en peso, en relación al peso total de la composición de adhesivo, **caracterizada por el hecho de que** la cadena de carbono del ácido orgánico presenta entre 8 y 22 átomos de carbono, y se trata de un ácido graso en el caso del ácido orgánico.
- 10 2. Composición de adhesivo médica según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** en el caso del ácido graso se trata de un ácido graso del grupo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y mezclas de eso.
- 15 3. Composición de adhesivo médica según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** presenta una proporción de plastificante entre 5 y 50 % en peso, preferentemente 5 y 30 % en peso, en relación al peso total de la composición de adhesivo.
- 20 4. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el plastificante es elegido del grupo éster de glicerol, polietilenglicol, éster glicólico, éster de polietilenglicol, éster de ácido láctico, éster de ácido valeriánico, éster de ácido butírico, éster de ácido oxálico, éster de ácido málico, éster de ácido tartárico, éster de ácido cítrico o de citrato, éster de ácido glutárico, éster de ácido succínico, éster de ácido maléico, éster de ácido fumárico, éster de ácido malónico, éster de ácido acetoacético, éster de ácido levulínico, éster de glicerinaacetato, éster de ácido propiólico, éster de ácido acético, éster de ácido glicólico, éster de ácido sebácico, éster de ácido ftálico, éster de ácido graso, éster de fosfato, éster de celulosa, alcoholes de azúcar, etilenglicol, polietilenglicol líquido, 1,2-glicoles de propileno, 1,2-glicoles de propileno líquidos, 1,3-glicoles de propileno, 1,3-glicoles de propileno líquidos, éteres de polietilenglicol y mezclas de eso.
- 25 5. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** los monómeros de cianoacrilato son seleccionados del grupo de monómeros de cianoacrilato de alquilo, monómeros de cianoacrilato de alcoxialquilo, monómeros de cianoacrilato de éster de alquilo y mezclas de eso.
- 30 6. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** se trata en el caso de los monómeros de cianoacrilato de monómeros de cianoacrilato de n-butilo, monómeros de cianoacrilato de n-octilo, monómeros de cianoacrilato de etoxietilo, monómeros de cianoacrilato de metoxipropilo, monómeros de cianoacrilato de metoxibutilo, monómeros de cianoacrilato de butil lactoil y/o mezclas de eso.
- 35 7. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** se trata en el caso de la composición de adhesivo de una composición de adhesivo quirúrgica.
- 40 8. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores para la aplicación como agente hemostático líquido, especialmente para la alimentación de sangramientos parenquimatosos.
- 45 9. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores para el cierre de fugas de fluido y/o de aire en el cuerpo humano y/o animal, particularmente fugas pulmonares, fugas de vejiga, fugas de uréter, fugas de pericardio y/o fugas de fluido cerebroespinal.
10. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores para el cierre de anastomosis, particularmente anastomosis de vasos sanguíneos o de intestino.
- 50 11. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores para el sellado denso de gérmenes de heridas de piel e incisiones.
12. Composición de adhesivo médica según una de las reivindicaciones anteriores como medio de fijación para implantes.