

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 328**

51 Int. Cl.:

**C09J 4/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09008995 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2143771**

54 Título: **Composición de adhesivo, particularmente para el uso en la medicina quirúrgica**

30 Prioridad:

**10.07.2008 DE 102008033378**

**27.01.2009 DE 102009007253**

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

**26.06.2017**

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)**

**Am Aesculap-Platz**

**78532 TUTTLINGEN/DONAU, DE**

72 Inventor/es:

**BAIKER, ANJA;**

**HÄRTEL, CLAUDIA;**

**ODERMATT, ERICH;**

**SIEDLE, GABRIEL;**

**WEGMANN, JÜRGEN y**

**STERK, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 619 328 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, particularmente para el uso en la medicina quirúrgica

- 5 [0001] La invención se refiere a una composición de adhesivo, un kit, un dispositivo de aplicación así como la utilización de la composición de adhesivo.
- [0002] En la cirugía moderna entran en aplicación mientras tanto muchas composiciones de adhesivo. Frecuentemente las composiciones de adhesivo se basan en proteínas. Un ejemplo conocido a tal objeto son los adhesivos de fibrina. Adhesivos de fibrina destacan por una buena biotolerancia y por su reabsorbibilidad. Los adhesivos de fibrina se usan por ejemplo para el tratamiento de heridas sangrantes. Desventajoso en los adhesivos de fibrina es, sin embargo, su poco poder de adherencia. A esto se añade, que los adhesivos de fibrina son muy caros y además presentan una mala estabilidad de almacenamiento. Así, los adhesivos de fibrina para el alojamiento o conservación tienen que congelarse. Esto a su vez exige que los adhesivos de fibrina se descongelen a tiempo antes de su aplicación, por lo que el uso de estos adhesivos es en conjunto complicado y costoso. Además, con el uso de adhesivos de fibrina hay cierto riesgo de infecciones. Además, la reelaboración de material humano para la obtención de proteínas es cara.
- 10 [0003] Las composiciones de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato poseen por el contrario un poder de adherencia alto y son relativamente económicas. Dado que se trata de composiciones de adhesivo sintéticas, no existe además ningún riesgo de infección. Problemáticas pueden ser sin embargo a este respecto la lenta reabsorción del adhesivo endurecido así como una flexibilidad de adhesivo pequeña, particularmente en vista de tejido blando y expansible. Puesto que consiste en caso de heridas sangrantes o húmedas existe además el riesgo de que los monómeros de cianoacrilato se saquen mediante lavado de la zona de la herida, antes de que se endurezca la composición de adhesivo, las composiciones de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato son principalmente adecuadas para tratamiento de heridas secas.
- 15 [0004] Una composición de adhesivo del solicitante a base de un componente líquido de cianoacrilato y un componente líquido de polisacárido se conoce del documento DE 10 2005 007 920 A1. La composición de adhesivo es adecuada de manera particular para el cierre o adhesión de tejidos biológicos. Sin embargo, dependientemente del polisacárido, por ejemplo con carboximetil celulosa, puede tener lugar una disgregación de los componentes del polisacárido y componentes del cianoacrilato, antes de que se endurezca la composición de adhesivo. Además, algunos derivados de polisacárido son, por ejemplo polisacáridos portantes de grupos amínicos, sólo solubles en un entorno ácido, con lo que se retrasa la polimerización aniónica del componente de cianoacrilato.
- 20 [0005] Un adhesivo de tejido a base de metilcianoacrilato y gelatina, que es adecuado sobre todo para el tratamiento de defectos óseos, se conoce del documento US 3,223,083. A este respecto se trata sin embargo de un adhesivo más bien duro y particularmente quebradizo, por lo cual su aplicabilidad general, particularmente respecto al tratamiento de defectos de tejido blando, está restringida.
- 25 [0006] En el documento US 2006/0251612 A1 se trata una composición de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato así como un aditivo soluble en líquidos corporales, que puede ser por ejemplo gelatina.
- [0007] El documento US 2003/0202956 A1 se refiere a una composición de adhesivo para la adhesión de superficies tisulares, que se basa igualmente en monómeros de cianoacrilato y además puede contener un plastificador.
- 30 [0008] Una composición de adhesivo basada en cianoacrilato con una proporción de plastificador de hasta el 25 % se conoce del documento US 4,444,933.
- 35 [0009] En el documento US 6,773,699 B1 se describe un parche a base de cianoacrilato y gelatina para la adhesión de tejidos biológicos. El parche se produce directamente sobre la parte corporal por tratar por radiación con un láser. En este caso, el cianoacrilato se aplica en primer lugar sobre la parte corporal por tratar, que a continuación se endurece a una capa de policianoacrilato. Sobre esta capa se aplica colágeno químicamente modificado, que a continuación se irradia con un láser. Desventajoso en el procedimiento descrito en el documento US 6,773,699 B1 es la aplicación de tecnología láser, que hace que el procedimiento sea complejo y particularmente costoso. Además existe el riesgo de que se dañe tejido sano.
- 40 [0010] Otras composiciones para la reparación de tejidos biológicos se conocen del documento WO 96/10428 A1. Las composiciones se pueden polimerizar in situ en un implante. Como componentes preferidos para las composiciones se nombran entre otros las proteínas corporales o grados anteriores a estas, por ejemplo fibrina o fibrinógeno. En cuanto a estas proteínas, existen sin embargo los resparos ya mencionados al principio.
- 45 [0011] La invención se propone por tanto la tarea de poner a disposición una composición de adhesivo, que es adecuada especialmente para la aplicación en la medicina quirúrgica y evita problemas conocidos del estado de la
- 50
- 55
- 60
- 65

técnica.

Además, la composición de adhesivo según la invención tiene que ser fácil de fabricar a ser posible y tiene que tener a ser posible pocas complicaciones para el usuario.

5 [0012] Esta tarea se resuelve según la invención con una composición de adhesivo, especialmente para la aplicación en la medicina, preferiblemente medicina quirúrgica, que comprende al menos los componentes siguientes a) y b):

A) una mezcla líquida, que comprende monómeros de cianoacrilato y al menos un plastificador, y

10 B) un líquido acuoso, que comprende al menos un compuesto a partir del grupo de aminoácidos básicos y derivado de gelatina, donde el derivado de gelatina es gelatina acilada.

[0013] Sorprendentemente se pudo constatar, que al mezclar los componentes a) y b) se logra una dispersión, preferiblemente suspensión, que se puede endurecer hacia un adhesivo, particularmente adhesivo tisular.

15 Particularmente se pudo observar que los componentes a) y b) se pueden mezclar hacia una dispersión endurecible, sin que tenga lugar una disgregación notable de los componentes a) y b).

Hasta este punto se ha demostrado que el al menos un a) plastificador contenido en el componente contribuye a una mezcla mejorada de los monómeros de cianoacrilato y del al menos un compuesto.

Otra ventaja de la composición de adhesivo consiste en que el al menos un compuesto contenido en el componente b) sirve como iniciador o activador para la polimerización aniónica de los monómeros de cianoacrilato.

20 Esto lleva con ventaja especial a tiempos de endurecimiento más rápidos.

El adhesivo resultante por mezclar los componentes a) y b) es mucho más blando y particularmente más flexible flexible que un adhesivo de cianoacrilato puro, de modo que en conjunto también se da una histocompatibilidad mejorada.

Así, la composición de adhesivo resultante según la invención presenta sobre todo una elasticidad mejorada en comparación con composiciones de adhesivo convencionales.

25 Esto es de ventaja particular sobre todo en relación con tejidos en expansión, por ejemplo el tejido pulmonar, o tejido pulsátil, por ejemplo vasos sanguíneos.

Un adhesivo duro, quebradizo, como el descrito por ejemplo en el documento US 3,223,083, no es adecuado para aplicaciones de este tipo.

30 Con un adhesivo de este tipo existiría más bien el riesgo de que se desprege del tejido por alimentar o se corte en el tejido por alimentar.

[0014] El adhesivo que parte de los componentes a) y b) de la composición de adhesivo, presenta preferiblemente una red tridimensional, que se forma por policianacrilato y el al menos un compuesto.

35 Una ventaja particular reside en la reabsorbabilidad generalmente rápida del adhesivo que resulta de la composición de adhesivo en comparación con policianacrilato puro.

En el caso de que el al menos un compuesto sea un derivado de gelatina, entonces el adhesivo resultante por el endurecimiento de la composición de adhesivo según la invención, se caracteriza por una reabsorbilidad más rápida.

Esto está relacionado con que la proporción de gelatina del adhesivo terminado se absorbe de manera relativamente rápida en comparación con el policianacrilato.

40 La matriz porosa de policianacrilato que queda después de la reabsorción de la proporción de gelatina se reabsorbe a su vez más rápidamente que el policanacrilato puro o compacto.

Además, los cianoacrilatos poseen con ventaja particular también un efecto antimicrobiano, con lo que se puede reducir por ejemplo el riesgo de la infección de heridas.

45 Por lo tanto, la composición de adhesivo según la invención es adecuada entre otras cosas también para un sellado antimicrobiano de heridas de la piel.

[0015] Por un adhesivo o un compuesto de adhesivo en el sentido de la presente invención se debe entender el producto de endurecimiento que se forma después de la mezcla de los componentes a) y b) de la composición del adhesivo.

50

[0016] Bajo un policianacrilato en el sentido de la presente invención se debe entender un polímero obtenible mediante la polimerización de monómeros de cianoacrilato.

[0017] En una forma de realización preferida, los componentes a) y b) se presentan espacialmente separados el uno del otro.

55

Los componentes a) y b) están preferiblemente contenidos respectivamente en un compartimento, particularmente recipiente, de un dispositivo de aplicación adecuado.

El dispositivo de aplicación puede ser por ejemplo una jeringa doble o de dos cámaras o un dispositivo de pulverización, por ejemplo, un pulverizador. Particularmente ventajosos son recipientes o contenedores, que presentan una capa impermeable, una pared externa impermeable o un embalaje impermeable.

60

[0018] El al menos un plastificador es preferiblemente es un plastificador soluble en monómeros de cianoacrilato.

Según la invención se prefiere particularmente que el componente a) se presente en forma de una solución, donde los monómeros líquidos de cianoacrilato actúan como disolventes o mezcla de disolventes. Las soluciones poseen en general la ventaja, frente a las dispersiones líquidas, particularmente suspensiones, de que se pueden manejar y aplicar mejor. Por ejemplo, las soluciones se pueden inyectar o pulverizar mejor que las dispersiones líquidas. Además, las

65

soluciones también tienen ventajas en cuanto a su almacenabilidad, en comparación con las dispersiones líquidas.

- 5 [0019] En otra forma de realización el al menos un plastificador es un plastificador inerte frente a los monómeros de cianoacrilato. Un plastificador inerte tiene la ventaja de que se evita una polimerización aniónica anticipada de los monómeros de cianoacrilato y con ello un endurecimiento anticipado del componente a). Así se puede aumentar en conjunto la estabilidad de almacenamiento de la composición de adhesivo. Según una forma de realización especialmente ventajosa el al menos un plastificador del componente a) es un plastificador soluble en monómeros de cianoacrilato e inerte frente a los monómeros de cianoacrilato.
- 10 [0020] En dependencia de la proporción del al menos un plastificador en el componente a) puede obtenerse mezclando o por mezclado de los componentes a) y b) y endurecimiento de la composición de adhesivo una masa desde blanda hasta dura.  
Según la invención la composición de adhesivo se puede endurecer hasta formar un gel mezclando los componentes a) y b), hacia una pasta o hacia una membrana preferiblemente flexible.
- 15 Por ejemplo, se puede fabricar un gel duro o consistente a partir de una composición de adhesivo, cuyo componente presenta a) una proporción de plastificador de aprox. el 25 % en peso, referido al peso total del componente a). Por el contrario, los geles blandos se pueden obtener partiendo de composiciones de adhesivo, cuyo componente a) presenta una proporción de plastificador de entre el 30 y 70 % en peso, referido al peso total del componente a).
- 20 [0021] La proporción del al menos un plastificador en el componente a) puede comprender sustancialmente hasta el 80 % en peso, referido al peso total del componente a).  
Según la invención el al menos un plastificador en el componente a) presenta una proporción mayor del 10 % en peso, referido al peso total del componente a).  
En una forma de realización adicional, el al menos un plastificador presenta una proporción mayor al 20 % en peso, particularmente entre 25 y 75 % en peso, preferiblemente 25 y 70 % en peso, de forma particularmente preferida entre el 25 y 50 % en peso, referido al peso total del componente a).  
Como se ha mencionado anteriormente, a través de la proporción del plastificador se puede ajustar o regular la dureza o blandura de la composición de adhesivo que se puede fabricar según la invención.
- 25 [0022] En otra forma de realización la composición de adhesivo, después de mezcla o del mezclado de los componentes a) y b) presenta un tiempo de gelificación o de empleo útil T de  $0 < T \leq 300$  s, particularmente  $1 \leq T \leq 120$  s, preferiblemente  $1 \leq T \leq 60$  s.. Como tiempo de gelificación o de vida útil se define el tiempo, a partir del que las características viscoelásticas superan las características de fluidez de una mezcla de varios componentes. A través del reducido tiempo de gelificación o de vida útil tiene lugar de forma particularmente ventajosa un endurecimiento rápido de la composición de adhesivo de los componentes a) y b).  
De esta manera se pueden desplegar en un tiempo relativamente corto las características adherentes o aglutinantes en la zona de la región corporal por tratar de un paciente, sin que la composición de adhesivo, particularmente sus componentes a) y b), se arrastren por medio de líquidos corporales hacia afuera de la región corporal por tratar.  
Según la invención se pueden preferir también tiempos de vida útil o de gelificación más largos.
- 30 Así, son deseables tiempos de vida útil más largos particularmente entonces, cuando la composición de adhesivo se aplica sobre la sangre o tejido sin fluido.  
Un tiempo de vida útil más largo permite en estos casos al cirujano el posicionamiento de partes de tejido por unir después de la aplicación de la composición de adhesivo.
- 35 [0023] Los componentes a) y b) se presentan preferiblemente en una proporción de la mezcla de volumen de entre 1:10 y 10:1, preferiblemente 1:2 y 2:1.  
Las proporciones de volumen-mezcla de este tipo permiten de manera particular un endurecimiento rápido de los componentes a) y b).
- 40 [0024] Según la invención los monómeros de cianoacrilato se pueden seleccionar a partir del grupo monómeros de cianoacrilato de alquilo, monómeros de cianoacrilato de alcoxiálquilo, monómeros de cianoacrilato de alquilestér y mezclas de estos.  
Los monómeros de cianoacrilato mencionados anteriormente presentan en otra forma de realización un grupo alquilo con 1 hasta 20, particularmente 2 hasta 10, preferiblemente 4 hasta 8, átomos de carbono. Se prefieren los monómeros de cianoacrilato del grupo consistente en monómeros de n-butil-cianoacrilato, monómeros de i-butil-cianoacrilato, monómeros de n-hexil-cianoacrilato, monómeros de n-octil-cianoacrilato, monómeros de etoxetil-cianoacrilato, monómeros de metoxipropil-cianoacrilato, monómeros de metoxibutil-cianoacrilato, monómeros de butillactoil-cianoacrilato y mezclas de estos.  
Particularmente preferidos son los monómeros de cianoacrilato del grupo consistente en monómeros de n-butil-cianoacrilato, monómeros de n-octil-cianoacrilato, monómeros de etoxietil-cianoacrilato y mezclas de estos. Los monómeros de n-butil-cianoacrilato se prefieren sobre todo por su elevado poder de adherencia. Están disponibles comercialmente bajo la denominación Histoacryl® o Indermil®. Los monómeros de etoxietil-cianoacrilato y/o monómeros de metoxibutil-cianoacrilato se prefieren principalmente a causa de su rápida reabsorbibilidad.
- 45 [0025] El al menos un plastificador puede ser esencialmente un éster y/o éter orgánico.  
Convenientemente el al menos un plastificador es un éster o éter biotocompatible. Preferiblemente se selecciona al
- 50
- 55
- 60
- 65

- menos un plastificador a partir del grupo consistente en ésteres de ácido cítrico, éster de glicerina, éster de ácido sebácico, éster de ácido graso, éster de celulosa, ésteres de polietilenglicol y mezclas de estos. Así, el al menos un plastificador se puede seleccionar por ejemplo del grupo consistente en triacetato de glicerina, acetil tributil citrato, tripropionato de glicerina, tributirato de glicerina, tricaproina, tricavalerina, tricaprina, isobutil miristato, etil miristato, etil estearato, metil sebacato, etil sebacato, etilcelulosa, diéter de polietilenglicol, preferiblemente dimetiléter de polietilenglicol, y mezclas de estos.
- [0026] En una forma de realización preferida, el al menos un compuesto en el componente b) presenta una proporción entre 0,01 y 25 % en peso, particularmente 0,1 y 25 % en peso, preferiblemente 0,1 y 10 % en peso, de forma particularmente preferida 0,5 y 10 % en peso, particularmente 0,5 y 5 % en peso, referido al peso total del componente b).
- [0027] En otra forma de realización preferida se selecciona el aminoácido básico a partir del grupo histidina, lisina, arginina, derivados de estos y mezclas de estos.  
Se prefieren de forma particular histidina y / o derivados de histidina.
- [0028] Según la invención el al menos un compuesto es al menos un derivado de gelatina. El derivado de gelatina puede presentar un peso molecular entre 10 y 500 kDa, preferiblemente 20 y 100 kDa. El derivado de gelatina es gelatina acilada.  
La gelatina acilada posee la ventaja, de que es soluble a concentraciones más altas en medios acuosos. Así se puede poner a disposición una proporción de gelatina más alta en el componente b) de la composición de adhesivo. Una proporción de gelatina más alta provoca a su vez una activación más rápida de los monómeros de cianoacrilato y con esto un endurecimiento más rápido de la composición de adhesivo así como una mejor biotolerancia.  
Se prefieren los derivados de gelatina a partir del grupo de gelatina polisuccinato, gelatina acetilada y gelatina de Phthaloyl.
- [0029] El componente b) se presenta preferiblemente en forma de una solución acuosa. Preferiblemente presenta el componente b) un valor del ph entre 3,0 y 8,0. El valor del ph neutro del componente b) provoca por un lado una cierta biotolerancia con ocasión de la aplicación de la composición de adhesivo sobre un punto de aplicación quirúrgico.  
Por otra parte, un valor del ph neutro no tiene repercusiones desventajosas sobre la polimerización de los monómeros de cianoacrilato.
- [0030] Según la invención es además posible que también el componente b) presente al menos un plastificador. Como posibles plastificadores entran en consideración sustancialmente manitol, etilenglicol, polietilenglicoles líquidos, propileno-1,2-glicol, polipropileno-1,2-glicoles líquidos, propileno-1,3-glicol, polipropileno-1,3-glicoles líquidos, trialquiléster de ácido cítrico, éster de ácido láctico, éster de ácido glicólico, glicerina, 2-etil-2-hidroximetil-1,3-propandiol y/o polioles ramificados.  
En el caso de trialquiléster de ácido cítrico se puede tratar particularmente de trietilcitrato y/o trimetilcitrato.  
Ésteres de ácido láctico adecuados son de metil lactato y / o etil lactato. Preferiblemente el componente b) presenta glicerina como plastificador. Fundamentalmente el componente b) puede presentar un plastificador de entre 0 y 75 % en peso, particularmente 25 y 50 % en peso, referido al peso total del componente b).
- [0031] En una forma de realización adicional la viscosidad de los componentes a) y/o b) está ajustada de tal manera que las características viscoelásticas de la mezcla que resulta directamente de mezclar los componentes a) y b) son lo suficientemente grandes, de tal modo que la mezcla no puede correr desde el punto de aplicación quirúrgico, antes de que se endurezca la composición de adhesivo. El componente a) con una proporción de plastificador del 30 % en peso y una temperatura de 22°C presenta una viscosidad de entre 1 y 100 mPas, particularmente 3 y 20 mPas.  
El componente b), con una proporción de derivado de gelatina de 4 % en peso y una temperatura de 22°C, presenta preferiblemente una viscosidad de entre 1 y 100 mPas, particularmente 1 y 50 mPas. De forma particularmente preferida las viscosidades de los componentes a) y b) son similares o esencialmente iguales, puesto que de este modo se puede lograr una buena mezcla.
- [0032] Puede estar además previsto según la invención que el componente a) y/o el componente b) contengan aditivos adicionales.  
En cuanto al componente a) entran por ejemplo en consideración estabilizadores como anhídridos de ácido.  
Estos pueden estar contenidos en el componente a) en una proporción de entre 50 y 3000 ppm. Como estabilizadores entran particularmente en consideración dióxido de azufre, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fosfórico, derivados de ácido bórico, ácidos sulfónicos y ácidos grasos. Además, el componente a) puede presentar captadores de radicales, particularmente en una proporción entre 500 y 5000 ppm. Ejemplos de captadores de radicales adecuados son hidroquinona, t-butil-Hidroxí-anisol y/o 3,5-Di-tert.-butil-4-hidroxitoluol. El componente b) puede contener por ejemplo medios potenciadores de coagulación de la sangre, particularmente sales de calcio. Además, el componente b) puede contener captadores de formaldehído, que al degradar policianacrilatos ligan el formaldehído que surge. Ejemplos de captadores de formaldehído de este tipo son sulfito, bisulfito, sulfito de amonio y/o sales de urea.
- [0033] Además, el componente a) y/o b) puede contener medios potenciadores de curación de una herida, por ejemplo ácido hialurónico y/o compuestos de zinc. Como compuestos de zinc entran generalmente en consideración sales de

zinc.

Por ejemplo, los compuestos de zinc pueden ser óxido de zinc y/o hialuronato de zinc.

5 [0034] La composición de adhesivo según la invención, como se ha mencionado ya muchas veces, se usa de forma particularmente preferida en la medicina, particularmente cirugía. En otras palabras, la composición de adhesivo de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una composición de adhesivo médica, particularmente quirúrgica. De forma particularmente preferida la composición de adhesivo según la invención es adecuada para la adhesión de tejidos humanos y/o animales duros y/o blandos y/o para el cierre antimicrobiano de heridas superficiales y/o internas.

10 [0035] Además, la presente invención se refiere también a un adhesivo o un compuesto de material adhesivo, que se fabrica o se puede fabricar a partir de la composición de adhesivo según la invención. Como también mencionado anteriormente, un adhesivo o compuesto de material adhesivo de este tipo surge después de mezclar los componentes a) y b) por la polimerización de los monómeros de cianoacrilato hacia un policianacrilato, donde el al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención sirve de activador o Iniciador para la polimerización de los monómeros de cianoacrilato y el policianacrilato que surge forma una red tridimensional preferiblemente junto con la al menos una combinación. Respecto a otras características y detalles referentes al adhesivo según la invención o la composición del adhesivo según la invención, se hace referencia por completo a la descripción precedente.

20 [0036] Otro aspecto de la invención se refiere a un kit, que presenta al menos dos, preferiblemente dos recipientes, donde uno de los envases presenta el componente a) y el otro envase el componente b) de la composición de adhesivo. Los recipientes del kit se presentan normalmente por separado uno del otro. Los dos recipientes están formados preferiblemente como cámaras de una jeringa de doble cámara o un dispositivo de pulverización, preferiblemente un pulverizador. Alternativamente a ello, los recipientes pueden ser también dos jeringas o cartuchos individuales, que están unidos entre sí mediante una sujeción o un conector. La aplicación puede tener lugar en este caso por ejemplo con ayuda de un equipo de salida de doble cámara. De esta forma es posible con ventaja particular, un llenado, esterilización y almacenamiento o conservación separados de los componentes a) y b). Además, los recipientes del kit se pueden fabricar de forma diferente unos de otros. Según la invención puede estar previsto además que el kit presente un dispositivo para la mezcla de los componentes a) y b), particularmente un mezclador estático o dinámico o una cabeza de pulverización.

25 El dispositivo para la mezcla de los componentes a) y b) es preferiblemente intercambiable. El dispositivo para la mezcla de los componentes a) y b) es insertable además preferiblemente sobre una jeringuilla de doble cámara o dispositivo de pulverización. Por la pulverización de los componentes a) y b) se puede lograr de una manera ventajosa una mezcla homogénea de los componentes. Además, por la pulverización de la composición de adhesivo se puede reducir la exotermia que surge con el endurecimiento de la composición, que por lo demás causa eventualmente un daño al tejido. La pulverización puede realizarse a través del aire comprimido, un gas apropiado, por ejemplo nitrógeno o dióxido de carbono, un sistema de pulverización por bombeo o por presurización de un pistón de jeringa. La mezcla de los componentes a) y b) puede tener lugar antes o después de la pulverización. Si se mezclan los componentes a) y b) después de la pulverización, es más pequeño el peligro de que se pegue el dispositivo de pulverización. Respecto a otras detalles y características del kit, se hace referencia a la descripción precedente.

30 [0037] La invención se refiere además a un dispositivo de aplicación, que contiene la composición de adhesivo. El dispositivo de aplicación presenta preferiblemente dos compartimentos que se presentan esencialmente separado uno del otro, particularmente recipientes, donde uno de los compartimentos contiene el componente a) y el otro compartimento contiene el componente b). El dispositivo de aplicación está formado preferiblemente como jeringa de doble cámara o dispositivo de pulverización, particularmente pulverizador. Además, el dispositivo de aplicación puede comprender dos jeringas o cartuchos individuales. Además, el dispositivo de aplicación se puede formar como dispositivo de dosificación, que presenta preferiblemente dispositivos para el bloqueo como equivalentes para unidades de dosis. Con respecto a otras detalles y características del kit, se hace referencia a la descripción precedente.

35 [0038] Finalmente, la invención se refiere también a la utilización de una a) mezcla líquida, que comprende monómeros de cianoacrilato y al menos un plastificador con una proporción de plastificador en el componente a) mayor del 10 % en peso, referido al peso total del componente a), y b) de un líquido acuoso, que comprende al menos un compuesto del grupo aminoácidos básicos y derivado de gelatina, para la fabricación de una composición de adhesivo para el uso en medicina, particularmente medicina quirúrgica, preferiblemente para el sellado de fugas de fluido y/o aire y/o para la unión de partes de tejido en el cuerpo humano y/o animal.

40 Además, la composición de adhesivo es también adecuada para el sellado o cierre de cavidades y/o vasos en el cuerpo humano y / o animal. La composición de adhesivo se usa de forma particularmente preferida para el tratamiento de defectos de tejido blando.

45 La composición de adhesivo es particularmente adecuada para el sellado antimicrobiano de heridas superficiales y/o internas, para la fijación de redes de hernias en operaciones de hernias, para la hemostasia, para el sellado de fugas intestinales, para el sellado de sangrados de canales de punción, para el sellado de fugas de vejiga y/o de uréter, para el sellado de fugas pulmonares, para la impermeabilización de pericardios, para el sellado de anastomosis de vasos sanguíneos o intestinales, para el tratamiento de lesiones de la duramadre y/o para la adherencia de materiales de sustitución de duramadre a la duramadre. Además, la composición de adhesivo se puede usar también para asegurar

heridas ya cosidas. Otro campo de aplicación se refiere finalmente el tratamiento de excoiaciones. Con respecto a otras características y detalles de esta composición de adhesivo, particularmente los componentes a) y b) de la composición de adhesivo, se hace referencia a la descripción precedente.

5 [0039] Otras características de la invención resultan de la descripción que sigue de formas de realización preferidas en forma de una descripción de las figuras y 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 con otras. Las formas de realización descritas sirven únicamente para aclaración y para mejor comprensión de la invención y de ninguna manera se deben entender de forma restrictiva.

10 [0040] La figura muestra esquemáticamente la estructura de un dispositivo de aplicación para la expedición de una composición de adhesivo según la invención.

Descripción de las figuras

15 [0041] La figura muestra esquemáticamente la estructura de un dispositivo de aplicación 100 para la aplicación o expedición de una composición de adhesivo según la invención. El dispositivo de aplicación 100 presenta dos jeringas individuales 102 y 104, donde la jeringa individual 102 está llenada con el componente a) 106 y la jeringa individual 104 con el componente b) 108. Las jeringas individuales 102 y 104 están insertadas en un conector 110 de tal manera, que la inyección individual 102 está unida al canal 112 y la jeringa individual 104 al canal 114 del conector 110. Los canales 112 y 114 desembocan en las boquillas 116 y 118. En el caso de que el pistón 120 se presione en las jeringas individuales 102 y 104, entonces su contenido de la jeringa 106 o 108 se reparte sobre la superficie por tratar 122 por el canal 112 y la tobera 116 o por el canal 114 y la tobera 118. A través de la salida de boquilla se pulverizan de forma fina los componentes 106 y 108.

20 En este caso el ángulo  $\alpha$  así como la distancia  $l$  entre los canales 112 y 114 se pueden elegir de tal manera que los conos pulverización de los componentes 106 y 108 con una distancia de pulverización prefijada a la superficie del tejido 122 se solapan al menos parcialmente. En la zona del solapamiento del cono pulverizador se inicia ya el endurecimiento de la composición del adhesivo que se basa en los componentes 106 y 108, de modo que al contacto con la superficie de tejido 122 por tratar, ya después de poco tiempo se puede conseguir una adhesión firmemente adherente y particularmente flexible, preferiblemente en forma de una película.

25 Esto es ventajoso sobre todo en heridas que presentan un sangrado importante o exudación importante.

### Ejemplos

35 1. Investigaciones sobre la flexibilidad de adhesivos, producidos a partir de composiciones de adhesivos según la invención

[0042] Como componente a) se fabricó una mezcla líquida en forma de una solución de n-butil-cianoacrilato (disponible comercialmente bajo la denominación Histoacryl®) y el plastificador triacetato de glicerina en los ámbitos de concentración n-butil-cianoacrilato/triacetato de glicerina 90% en peso / 10 % en peso (no según la invención) hasta n-butilcianoacrilato/ triacetato de glicerina 10 % en peso / 90 % en peso. Paralelamente, se fabricaron soluciones acuosas de gelatina polisuccinato (la gelatina polisuccinato se puede conseguir comercialmente por ejemplo bajo la denominación Gelafundin®) en los ámbitos de la concentración de 1 hasta 4 % en peso de gelatina polisuccinato. En este caso, resultaron como muy flexibles sobre todo los adhesivos resultantes de las composiciones de adhesivo siguientes:

- a) n-butil-cianoacrilato/triacetato de glicerina 70 % en peso/30 % en peso + 2 % en peso de gelatina polisuccinato
- b) n-butil-cianoacrilato/triacetato de glicerina 60 % en peso/40 % en peso + 2 % o 1,5 % en peso de gelatina polisuccinato
- 50 c) n-butil-cianoacrilato/triacetato de glicerina 50 % en peso/50 % en peso + 2 % o 1,5 % en peso de gelatina polisuccinato
- d) n-butil-cianoacrilato/triacetato de glicerina 40 % en peso/60 % en peso + 2 % o 1,5 % en peso de gelatina polisuccinato
- 55 e) n-butil-cianoacrilato/triacetato de glicerina 30 % en peso/70 % en peso + 2 % o 1,5 % en peso de gelatina polisuccinato

[0043] La prueba de flexibilidad se realizó de tal manera que la mezcla resultante por mezclar los componentes a) y b) se aplicó sobre una película de polietileno y a continuación se sometió a una prueba de flexión. Los geles resultantes por la mezcla de los componentes a) y b) mencionados anteriormente resultaron ser muy flexibles y pudieron someterse repetidamente a una prueba de flexión de 180°, sin que se formaran grietas en la película.

### 2. Prueba de pulverización

[0044] Una mezcla líquida en forma de una solución de n-butil-cianoacrilato (70 % en peso) y triacetato de glicerina (30 % en peso) se mezcló con una solución acuosa, con el 1 % en peso de solución de gelatina polisuccinato y a continuación se pulverizó sobre un defecto de un pericardio bovino. El defecto cubierto por el gel se sometió después a

presión y se examinó en cuanto a un fallo del sellado. Resultó que el sellado resistía a una presión entre 100 y 150 mbar.

El sellado del defecto de pericardio provocado por el gel permanecía intacto también después de aplicar presión varias veces.

5

3. Investigaciones de elasticidad

[0045]

10

a) la aplicación de una mezcla de Histoacryl®-GTA(triacetato de glicerina) (70/30)-gelafundina (2%) sobre un balón hinchado con aire se realizó con ayuda de un sistema de pulverización de dos componentes. Después de la aplicación el aire se soltó.

Después de una espera de 5 minutos, el balón se sometió a un ciclo de llenado y vaciado de n=10. Después de 10 ciclos no se reconoció ningún cambio a la película aplicada. La película se adhirió bien y no mostraba ninguna grieta.

15

El ensayo se realizó nuevamente después de 30 minutos y no se pudieron constatar variaciones. También una repetición después de aprox. 20 horas no produjo ningún cambio en la película aplicada.

20

b) un balón se llenó en primer lugar y se volvió a vaciar. A continuación se aplicó una película de pulverización con una mezcla de Histoacryl®-GTA (triacetato de glicerina) (70/30)-gelafundina (2 %) sobre el balón. Después de 5 minutos (la prueba estaba despolimerizada) se realizó también aquí un ciclo de llenado y vaciado (n=10).

Como en el caso del ensayo de balón 1 no se pudieron constatar variaciones de la película. También en el caso de una repetición después de aprox. 20 horas, la película no mostró variaciones en apariencia y funcionalidad.

25

c) con ayuda de una cánula se metió un defecto sobre un balón, que debía hermetizarse con ayuda de una mezcla de Histoacryl®-GTA(triacetato de glicerina) (70/30)-gelafundina (2 %). La aplicación de la mezcla se realizó directamente sobre el defecto con el balón llenado con aire. A continuación el balón se vació y se comprobó la estanqueidad después de 5 minutos. Se demostró que el defecto estaba sellado. El sellado se probó nuevamente después de 30 minutos con 10 repeticiones y después de 20 horas con 10 repeticiones.

El defecto estaba sellado tanto antes como después.

30

4. Determinación del alargamiento de rotura

[0046] 2 ml de cada uno de los componentes a) y b) reproducidos en la tabla 1 se introdujeron en las cámaras de una jeringa de doble cámara. A continuación por medio de una punta mezcladora con un mezclador estático los componentes a) y b) se mezclaron y repartieron de forma lineal. La mezcla distribuida estaba completamente endurecida después de 30 s.

35

De la mezcla endurecida se recortaron franjas de 10 X 70 mm. A continuación las franjas se tensaron en una máquina de control de tracción con mordazas de sujeción hidráulicas (distancia: 20 mm) y se separaron a una velocidad de 50 mm/min.

40

En este caso se detectó la dilatación máxima así como la fuerza máxima necesaria a tal objeto.

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos a este respecto.

Tabla 1

	Componente a)	Componente b)	Dilatación con rotura	Fuerza máx.
Mezcla 1	Histoacryl® + triacetato de glicerina en la proporción 60/40	Gelafundina 2 %	140 %	0,5 N
Mezcla 2		Gelafundina 4 % + tampón Sörensen pH = 5,5 en la proporción 1 :1	640 %	1,5 N
Mezcla 3		Solución de histidina 1 % pH =3,0	689 %	2,8 N

45

5. Determinación de la elasticidad de muestras endurecidas

[0047] Diferentes composiciones de adhesivo según la invención se dejaron endurecer en franjas de 1 cm de ancho. Las franjas se dilataron después en dependencia de su dilatibilidad esencial. A continuación se midió el tiempo hasta que las franjas alcanzaron nuevamente su longitud inicial.

50

Tabla 2

Mezcla	Longitud inicial						
NBCA/GTA 70/30 + 2% gelafundina	4 cm	Tiempo	0 s	20 s	60 s	210 s	410 s
		Dilatación	125%	120%	118%	115%	115%
NBCA/GTA 60/40 + 2% gelafundina	4 cm	Tiempo	0 s	10 s	30 s	50 s	90 s



		Dilatación	200%	150%	125%	113%	105%
NBCA/GTA 55/45 + 2% gelafundina	2 cm	Tiempo	0 s	15s	60 s	240 s	-
		Dilatación	150%	125%	115%	105%	-
NBCA/GTA 40/60 + 2% gelafundina	3 cm	Tiempo	0 s	8 s	30 s	140 s	300 s
		Dilatación	167%	133%	117%	107%	103%

[0048] Los valores indicados en la tabla 2 evidencian que las composiciones de adhesivo endurecidas disponen de características lo suficientemente elásticas como se presentan típicamente en tejidos pulmonares y/o capilares, como para poder contribuir a movimientos de tejidos.

NBCA: n-butil-cianoacrilato  
GTA: triacetato de glicerina

### 6. Sellado de fugas

#### 10 Sellado de una fuga artificial

[0049] 1,5 ml de cada uno de los componentes mencionados en la tabla 3 a) y b) se vertieron a las cámaras de una jeringa de doble cámara. Sobre un trozo de látex de 10 X 10 cm fue punzonado un agujero con un diámetro de 27 mm. A continuación fue sobrepuesto un anillo de plástico con un diámetro de 38 mm. Después se mezclaron los componentes a) y b) en una punta mezcladora con un mezclador estático y se repartieron en el anillo de plástico. Después de 30 s cada mezcla tenía respecto a un cuerpo de prueba un espesor de aprox. 3 mm.

A continuación el trozo de látex con el agujero sellado se tensó sobre una cámara de presión con una apertura de 60 mm.

A la cámara de presión se le aplicó sobrepresión, donde fue medida la presión, donde tuvo lugar la primera permeabilidad.

En todos los ensayos se hicieron a este respecto en la película adhesiva agujeros, que presentaban un diámetro de unos pocos milímetros. La unión con el látex permaneció siempre intacta.

Tabla 3

	Componente a)	Componente b)	max. presión (n =10)
Mezcla 1	Histoacryl® + triacetato de glicerina en la proporción 60/40	Gelafundina 2%	13 mbar
Mezcla 2		Gelafundina 4 % + tampón Sørensen pH = 5,5 en la proporción 1:1	32 mbar
Mezcla 3		Solución de histidina 1 % pH = 3,0	61 mbar

### 7. Determinación del tiempo de endurecimiento

[0050]

a) 2 ml de cada uno de los componentes a) y b) reproducidos en la tabla 4 que sigue, se vertieron a las cámaras de una jeringa de doble cámara. Los componentes a) y b) se mezclaron en una punta mezcladora con mezclador estático y a continuación se distribuyeron. Después, en dependencia del tiempo de conservación o de alojamiento de las composiciones de adhesivo reproducidas en la tabla 4, se determina el tiempo hasta el endurecimiento completo.

Tabla 4

	Componente a)	Componente b)	Tiempo de endurecimiento
Día 1	Histoacryl® + triacetato de glicerina en la proporción 60:40	Gelafundina 2 %	5 s
		Gelafundina 4 % + tampón Sørensen pH = 5,3, proporción 1:1	30 s
Día 2		Gelafundina 2 %	30 s
		Gelafundina 4 % + tampón Sørensen pH = 5,3, proporción 1:1	28 s
Día 3		gelafundina 2 %	60 s
		Gelafundina 4 % + tampón Sørensen pH = 5,3, proporción 1:1	31 s
Día 4	Gelafundina 2 %	20 s	
	Gelafundina 4 % + tampón Sørensen pH = 5,3, proporción 1:1	32 s	

b) 2 ml de cada uno de los componentes a) y b) reproducidos en la tabla 5 se vertieron en las cámaras de una jeringa de doble cámara. Los componentes a) y b) se mezclaron en una punta mezcladora con mezclador estático y a continuación se repartieron. A continuación se determinó el tiempo hasta el endurecimiento completo de las mezclas.

Tabla 5

	Componente a)	Componente b)	Tiempo de endurecimiento
Mezcla 1	Histoacryl® + triacetato de glicerina en la proporción 60/40	Solución de histidina 0,01 % pH =5	30 s
Mezcla 2		solución de histidina 0,1 % pH = 7,5	2s
Mezcla 3		Solución de histidina 0,1 % pH = 5,6	4s
Mezcla 4		Solución de histidina 0,1 % pH =4,8	12s
Mezcla 5		Solución de histidina 1 % pH =3,0	30 s

#### 8. Liofilización de composiciones de adhesivo endurecidas y determinación a continuación del diámetro de los poros

5

[0051] 1,5 ml de cada uno de los componentes relacionados en las tabla 6 a) y b) se vertieron en las cámaras de una jeringa de doble cámara. Los componentes a) y b) se sacaron en una punta mezcladora con mezclador estático (8 elementos de mezcla) o por una tobera de pulverización con cámara mezcladora integrada (SK 01M-1006 de Medmix Systems AG). Las muestras endurecidas se liofilizaron a continuación durante 16 h y después se examinaron bajo el microscopio electrónico de barrido.

10

Las muestras liofilizadas poseían poros con un diámetro indicado en la tabla 6.

Tabla 6

	Componente a)	Componente b)	Mezclador	Tobera del pueriz.
				<b>Diámetro de los poros</b>
Mezcla 1	Histoacryl® + triacetato de glicerina en la proporción 60/40	Gelafundina 4 % + tampón Sørensen, pH = 5,5 en la proporción 1:1	<5 µm	<5 µm
Mezcla 2		Solución de histidina 1 % pH =3,0	200-300 µm	< 5 µm

15

#### 9. Ensayos comparativos entre composiciones de adhesivo basadas en metil-cvanoacrilato y composiciones de adhesivo basadas en n-butil-cianoacrilato

20

[0052] 1,5 ml de cada uno de los componentes citados en la tabla 7 se vertieron en las cámaras de una jeringa de doble cámara. A continuación los componentes a) y b) se repartieron de forma lineal mediante una tobera de pulverizador con cámara mezcladora integrada (SK 01M-1006 de Medmix Systems AG). Las mezclas estaban completamente endurecidas después de 30 s. De la mezclas endurecidas se recortaron franjas de 10 X 70 mm.

25

Estas franjas se tensaron en una máquina de control de tracción con mordazas de sujeción hidráulicas (distancia: 20 mm) y se estiraron a una velocidad de 50 mm/min. Se detectó la dilatación máxima así como la fuerza máxima necesaria a tal objeto. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

	Componente a)		Componente b)	Max. dilatación (en %)	Max. fuerza de tracción (N)
	Componentes	Proporción de la mezcla			
Mezcla 1	Metil-cianoacrilato, triacetato de glicerina	80/20	Gelafundina 4 % + tampón Sørensen pH = 5,5 tampón Sørensen en	1,5%	7,7
Mezcla 2	Metil-cianoacrilato, triacetato de glicerina	60/40		2,0%	1,86
	Triacetato de glicerina				
Mezcla 3	n-butil-cianoacrilato, triacetato de glicerina	80/20		8,5%	2,46
Mezcla 4	n-butil-cianoacrilato, triacetato de glicerina	60/40		495%	0,58

30

[0053] Los resultados presentados en la tabla 7 muestran que las composiciones de adhesivo basadas en n-butil-cianoacrilato presentaban una dilatabilidad mucho más alta en comparación con las composiciones de adhesivo basadas en metil-cianoacrilato.

10. Examen de la capacidad de adherencia de composiciones de adhesivo según la invención

[0054] Se fabricaron las siguientes composiciones de adhesivo y a continuación se aplicaron respectivamente sobre un pulmón de bovino incólume y un pulmón de bovino que presenta una superficie de corte:

Composición 1:

Histoacryl®/triacetato de glicerina 60 % en peso/40 % en peso + 1 % en peso histidina, pH = 3,17

Composición 2:

Histoacryl®/triacetato de glicerina 60 % en peso/40 % en peso + 2 % en peso histidina, pH = 3,08

Composición 3:

Histoacryl®/triacetato de glicerina 60 % en peso/40 % en peso + 2 % en peso histidina, pH = 4,77

Composición 4:

Histoacryl®/triacetato de glicerina 60 % en peso/40 % en peso + 2 % en peso histidina, pH = 5,67

[0055] Las indicaciones en % en peso se refieren al peso total de la composición respectiva. Los valores pH indicados se refieren al valor de ph del componente b). La tabla 8 que está a continuación muestra los resultados que fueron obtenidos al aplicar las composiciones de adhesivo 1 hasta las 4 sobre un pulmón de bovino incólume.

Tabla 8: Aplicación de composiciones de adhesivo según la invención sobre un pulmón de bovino incólume

	Tiempo de endurecimiento	Adherencia	Observaciones
Mezcla 1:	22 s	Muy buena	La película adhesiva solo se puede retirar de la superficie de corte en trozos pequeños; aplicación de una película adhesiva más espesa (aplicación de 1,5 ml sobre un área de 10x6 cm)
Mezcla 2:	10s el adhesivo se endurece en una película fina, flexible	buena	la película se puede eliminar; los trozos de tejido se arrancan también; el adhesivo apenas se extiende; se adhiere muy bien; se puede despegar, la piel de los pulmones se eleva en la separación
Mezcla 3:	10 s en puntos más finos; 30 s en puntos más espesos de la película; la superficie adhesiva está adherente hasta 80 s después de la aplicación	muy buena	no se puede separar del pulmón
Mezcla 4:	5s	muy buena	el adhesivo se extiende fácilmente; el adhesivo no se puede despegar

[0056] Los datos reproducidos en la tabla 9 que sigue se refieren a la aplicación de las composiciones de adhesivo 1 hasta 4 a una superficie de corte de un pulmón de bovino.

Tabla 9: Aplicación de composiciones de adhesivo según la invención sobre una superficie de corte de un pulmón de bovino

	Tiempo de endurecimiento	Adherencia	Observaciones
<u>Mezcla 1:</u>	10s	muy buena	el adhesivo apenas se puede eliminar (restos de tejido se quedan adheridos al adhesivo)
<u>Mezcla 3:</u>	30 s la superficie adhesiva todavía pegajosa después de 60 s, después de 90 s ya no	muy buena	el adhesivo no se puede separar (trozos de adhesivo que se podían eliminar con la pinza contenían restos de tejido)
<u>Mezcla 4:</u>	12s	muy buena	la película no se puede separar; restos de tejido se quedan pegados al adhesivo

**REIVINDICACIONES**

1. Composición de adhesivo, que comprende al menos los siguientes componentes a) y b):
- 5 a) una mezcla líquida, que comprende monómeros de cianoacrilato y al menos un plastificador, donde el al menos un plastificador en el componente a) presenta una proporción mayor del 10 % en peso, referido al peso total del componente a), y
- b) un líquido acuoso, que comprende al menos un compuesto del grupo aminoácidos básicos y derivado de gelatina, donde el derivado de gelatina es gelatina acilada.
- 10 2. Composición de adhesivo según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** los componentes a) y b) están espacialmente separados uno de otro.
- 15 3. Composición de adhesivo según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** el componente a) se presenta como solución.
4. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** al mezclar los componentes a) y b) se puede endurecer hasta formar un gel, una pasta o una membrana flexible.
- 20 5. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el al menos un plastificador en el componente a) presenta una proporción mayor del 20 % en peso, referido al peso total del componente a).
- 25 6. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** los componentes a) y b) se presentan en una proporción de volumen-mezcla entre 1:10 y 10:1.
- 30 7. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** los monómeros de cianoacrilato se seleccionan del grupo de monómeros de cianoacrilato de alquilo, monómeros de cianoacrilato de alcoxilalquilo, monómeros de cianoacrilato de alquilestér y mezclas de estos.
- 35 8. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el al menos un plastificador se selecciona del grupo de éster de ácido cítrico, éster de glicerina, éster de ácido sebácico, éster de ácido graso, éster de celulosa, éter de polietilenglicol y mezclas de estos.
- 40 9. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** al menos un compuesto en el componente b) presenta una proporción entre 0,01 y 25 % en peso, referido al peso total del componente b).
- 45 10. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el aminoácido básico se selecciona del grupo histidina, lisina, arginina, derivados de estos y mezclas de estos.
- 50 11. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el derivado de gelatina se selecciona del grupo gelatina polisuccinato, gelatina acetilada y gelatina de phthaloyl..
12. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el componente b) se presenta como solución acuosa.
13. Composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la aplicación como composición médica de adhesivo.
- 55 14. Compuesto de adhesivo, producido o producible a partir de una composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
15. Kit, que comprende dos recipientes, **caracterizado por el hecho de que** un recipiente contiene el componente a) y el otro recipiente el componente b) de la composición de adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
16. Dispositivo de aplicación, que contiene una composición de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 hasta 13.

Figura

