

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 957**

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 14157960 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2740497**

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:

07.03.2018

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE**

72 Inventor/es:

SIEDLE, GABRIEL

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 657 957 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.

[0002] En la cirugía de suministro moderna se usan muchas composiciones adhesivas. Las composiciones adhesivas se basan frecuentemente en proteínas. Un ejemplo conocido a tal objeto son los adhesivos de fibrina. Los adhesivos de fibrina destacan por una buena biotolerancia así como por una reabsorbibilidad completa. Los adhesivos de fibrina se usan por ejemplo para el tratamiento de heridas sangrantes. Desventaja en el caso de adhesivos de fibrina constituye, sin embargo, su pequeño poder de adherencia. A esto se añade que los adhesivos de fibrina son muy caros y además presentan una estabilidad de almacenamiento corta. Por tanto, hay que congelar los adhesivos de fibrina para su almacenamiento y conservación. Esto a su vez requiere que se descongelen los adhesivos de fibrina a tiempo antes de su uso, con lo que el uso de estos adhesivos es en conjunto complicado y costoso. Además, con los adhesivos de fibrina hay cierto riesgo de infecciones.

[0003] Por el contrario, las composiciones de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato poseen una fuerza de adherencia alta y son relativamente económicas. Puesto que se trata de composiciones de adhesivo sintéticas, no existe además ningún riesgo de infección. Desventajoso es a este respecto, sin embargo, que las composiciones de adhesivo endurecidas a base de monómeros de cianoacrilato frecuentemente son frágiles y quebradizas. Una pequeña flexibilidad de las composiciones endurecidas constituye sin embargo una desventaja particularmente en relación a tejidos que se expanden de forma rítmica, como por ejemplo tejido pulmonar, o tejido en pulsación, como por ejemplo vasos sanguíneos. Así, existe el peligro de que las composiciones de adhesivo endurecidas se despeguen del tejido y pasen al tejido. Por lo tanto, no se garantiza un cierre fiable de la herida en tales casos.

[0004] Por ello, las composiciones de adhesivo a base de monómeros de cianoacrilato contienen a menudo plastificantes. Estos aumentan la flexibilidad, particularmente la resistencia a la flexión, de las composiciones de adhesivo endurecidas. Al aumentar la proporción de plastificantes, disminuye, sin embargo, la adherencia de la composición de adhesivo, particularmente a un nivel, en el que tampoco se garantiza un cierre fiable de la herida. La insuficiente adherencia de las composiciones de adhesivo endurecidas es de achacar al surgimiento de efloraciones durante el endurecimiento de las composiciones de adhesivo. A consecuencia de estas efloraciones se forma una película de adhesivo irregular, sobre cuya superficie se forman a menudo bolitas y cuyos bordes se forman generalmente como rebaba (elevaciones formadas de forma irregular en las zonas del borde de la película de adhesivo). El efecto de eflorescencia descrito anteriormente se ha 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 & Otolaryngology; (1997); 111:536-540).

[0005] En la patente US 2003/ 0162857 A1 se propone como solución a este problema el uso de fotoiniciadores. Sin embargo, los fotoiniciadores no son adecuados para diversas aplicaciones médicas, por ejemplo, para adherencias en la piel, puesto que su uso es costoso y los fotoiniciadores generalmente son tóxicos.

[0006] Una composición de adhesivo, que pueden presentar como estabilizadores además de monómeros de cianoacrilato y diversos iniciadores de polimerización, también ácidos grasos, se describe en la patente EP 2 143 771 A1.

[0007] Composiciones de adhesivo de cianoacrilato, que pueden contener para aplicaciones tópicas entre otras cosas ácidos grasos más altos como sustancias activas de cuidado de la piel, se conocen de la patente DE 10 2007 019 044 A1.

[0008] De la patente US 2006/0094833 A1 se conocen composiciones de adhesivo de cianoacrilato con un contenido de ácido carboxílico de 5 ppm hasta 5000 ppm. Objeto de la patente US 4,196,271 son composiciones de adhesivo de cianoacrilato con ácido carboxílico con un contenido de ácido carboxílico de 0,1 ppm hasta 50000 ppm.

[0009] La invención se propone por ello la tarea de proporcionar una composición de adhesivo médica, que presente una adherencia mejorada sobre tejidos biológicos después de su endurecimiento, sin que por esto quede perjudicado de forma no deseada el perfil característico deseado para composiciones de adhesivo médicas, particularmente en relación a la resistencia a la flexión y tiempo de endurecimiento.

[0010] Esta tarea se resuelve con un 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 2 hasta 15. El texto de todas reivindicaciones pasa a formar parte del contenido de la descripción por referencia expresa.

[0011] La composición de adhesivo según la invención es una composición de adhesivo médica, preferiblemente para la adhesión de tejidos biológicos, particularmente tejidos humanos y/o animales, que comprenden monómeros de cianoacrilato, un plastificante y un ácido carboxílico con una cadena de carbono, que presenta más de dos átomos de carbono.

5

[0012] Sorprendentemente se descubrió que al añadir ácidos carboxílicos que contenían una cadena de carbono con más de dos átomos de carbono, a una composición de adhesivo basada en monómeros de cianoacrilato, se evitó o redujo de manera significativa la formación de efloraciones descritas inicialmente durante el endurecimiento de la composición de adhesivo. De esta manera aumenta con ventaja especial la adherencia de la composición de adhesivo endurecida y con ello también la seguridad de una adhesión médica, particularmente quirúrgica. Al mismo tiempo, desde el punto de vista médico, no se influye de manera negativa en características ventajosas de la composición de adhesivo, particularmente, su flexibilidad, preferiblemente resistencia a la flexión, y tiempo de endurecimiento.

10

[0013] El ácido carboxílico es preferiblemente un ácido monocarboxílico, particularmente ácido monocarboxílico alifático. El ácido carboxílico puede estar ramificado no ramificado. Preferiblemente el ácido carboxílico es un ácido carboxílico no ramificado.

15

[0014] El ácido carboxílico es preferiblemente soluble en monómeros de cianoacrilato líquidos. Se prefiere particularmente el ácido carboxílico soluble en una composición de adhesivo líquida, que contiene monómeros de cianoacrilato y un plastificante. Por lo tanto, según la invención se prefiere particularmente que la composición de adhesivo se presente como solución. Las soluciones poseen generalmente la ventaja de que son más fáciles de manejar y aplicar. Por ejemplo, las soluciones se pueden inyectar o pulverizar mejor que las dispersiones líquidas, particularmente suspensiones. Además, las soluciones también tienen ventajas en cuanto a su almacenamiento frente a las dispersiones líquidas.

20

25

[0015] En una forma de realización preferida la cadena de carbono del ácido carboxílico presenta al menos 4 átomos de carbono, particularmente al menos 8 átomos de carbono, preferiblemente al menos 12 átomos de carbono. La cadena de carbono del ácido carboxílico puede presentar en una forma de realización adicional entre 4 y 24, particularmente 8 y 22, preferiblemente 14 y 18, átomos de carbono.

30

[0016] Además, el ácido carboxílico es preferiblemente un ácido carboxílico biocompatible.

[0017] En una forma de realización particularmente preferida el ácido carboxílico es un ácido graso. El ácido carboxílico puede ser un ácido graso más bajo, intermedio y/o más alto. Por un ácido graso inferior en el sentido de la invención debe entenderse un ácido graso más bajo, que presenta una cadena de carbono con 3 hasta 7 átomos de carbono. Por un ácido graso intermedio debe ser entendido un ácido graso, que presenta una cadena de carbono entre 8 y 12 átomos de carbono. Por un ácido graso más alto debe ser entendido un ácido graso que presenta una cadena de carbono con más de 12 átomos de carbono.

35

40

[0018] Como ácidos grasos entran en consideración fundamentalmente ácidos grasos saturados y/o ácidos grasos insaturados. El ácido carboxílico es preferiblemente un ácido graso del grupo ácido burítrico, ácido valerianoico, ácido caproico, ácido heptanoico, ácido caprílico, ácido pelargón, ácido cáprico, ácido undecilénico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido miristoleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido linólico, ácido de margarina, ácido esteárico, ácido petroselinico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido de caléndula, ácido punícínico, ácido alfa-esteárico, ácido araquídico, ácido gadoleico, ácido lcosen, ácido araquidónico, ácido timnodónico, ácido behénico, ácido cetoleico, ácido erúxico, ácido clupanodónico, ácido cervónico y mezclas de estos. De forma particularmente preferida el ácido carboxílico es un ácido graso del grupo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y mezclas de eso.

45

50

[0019] En una posible forma de realización el ácido carboxílico puede ser también una sal de ácido carboxílico, particularmente sal de ácido graso, o una mezcla de sales de ácidos grasos o de ácidos carboxílicos, por ejemplo, una mezcla de sales de los ácidos carboxílicos o ácidos grasos citados anteriormente.

55

[0020] La composición de adhesivo presenta una proporción de ácido carboxílico $\geq 0,1$ % en peso, particularmente $> 0,15$ % en peso, preferiblemente $> 0,2$ % en peso referido al peso total de la composición de adhesivo, sobre. La composición de adhesivo puede presentar particularmente una proporción de ácido carboxílico de entre 0,1 y 2 % en peso, preferiblemente 0,1 y 1 % en peso, referido al peso total de la composición de adhesivo. La composición de adhesivo presenta preferiblemente una proporción de ácido carboxílico de entre 0,2 y 2 % en peso, particularmente 0,2 y 1 % en peso, referido al peso total de la composición de adhesivo.

60

[0021] El plastificante previsto según la invención es preferiblemente inerte frente a los monómeros de cianoacrilato. De este modo se puede impedir una polimerización anticipada de los monómeros de cianoacrilato y con ello un endurecimiento anticipado de la composición de adhesivo según la invención. En el caso del plastificante se trata, de forma particularmente preferida, además, de un plastificante soluble en monómeros de

65

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

5 [0022] Preferiblemente el plastificante forma parte del grupo ésteres de glicerina, 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 glutárico, éster de ácido succínico, éster de citrato o de ácido cítrico, éster de ácido maleico, éster de ácido fumárico, éster de ácido malónico, ésteres de ácido acetoacético, éster de citrato o de ácido cítrico, éster de ácido levulínico, éster de ácido gliceracetático, 10 éster de ácido propiólico, ésteres del ácido acético, éster de ácido glicólico, éster de ácido sebácico, éster de ácido fatálico, éster de ácido graso, éster de fosfato, éster de celulosa, alcoholes de azúcar, etilenglicol, glicoles líquidos de polietileno, glicoles de propileno-1,2, glicoles líquidos de polipropileno-1,2, glicoles de propileno-1,3, glicoles líquidos de polipropileno-1,3, éteres de polietilenglicol y mezclas de estos.

15 [0023] En otra forma de realización adicional el plastificante se ha seleccionado del grupo triacetato de glicerina, tripropionato de glicerina, pentaacetato de triglicerina, poliglicerinaacetato, tripropionato de glicerina, tributirato de glicerina, trihexanoato de glicerina, dietilenglicol-diacetato, éster etílico de ácido valeriánico 3-hidroxi, butiléster de ácido láctico, isobutiléster de ácido láctico, etiléster de ácido 3-hidroxi-butírico, dietiléster de ácido oxálico, dietiléster de ácido mesoxálico, metiléster de ácido málico, isopropiléster de ácido málico, dietiléster de ácido tartárico, dipropiléster de ácido tartárico, diisopropiléster de ácido tartárico, acetil tributil citrato, dimetiléster de ácido glutárico, dimetiléster de ácido succínico, dietiléster de ácido succínico, dietiléster de ácido maleico, dietiléster de ácido fumárico, dietiléster de ácido malónico, diacetato de glicerina, dipropionato de glicerina, triisobutirato de glicerina, diisobutirato de glicerina, butirato de glicidilo, butiléster de ácido acetoacético, etiléster de ácido levulínico, dimetiléster de ácido 3-hidroxi-glutárico, dipropionato de acetato de glicerina, butirato de acetato de glicerina, butiléster de ácido propiónico, diacetato de propileno glicol, butirato de propilenglicol, 25 butirato de dietilenglicol, triacetato de trimetiloletano, tributirato de trimetiloletano, dibutirato de neopentilalcohol, pentiléster de ácido metoxiacético, butiléster de ácido dimetoxiacético, butiléster de ácido glicólico, tricaproína, trivalerina, tricaprina, dibutilfalato, dioctilfalato, dialilfalato, butilbencilfalato, isobutilmiristato, etilmiristato, etilsestearato, isopropil miristato, butilsestearato, metilsebacato, etilsebacato, trietil-fosfato, tri(2-etilhexil)-fosfato, tri(p-cresil)-fosfato, dibutilfosfato, difenil-cresil-fosfato, butilbencil fosfato, etilcelulosa, dimetiléster de polietilenglicol, 1,2-glicol de propileno, 1,3-glicol de propileno, 2-etil-2-hidroxi-metil-1,3-propandiol y mezclas de estos. Por lo demás, los ésteres de ácido graso son preferiblemente los ésteres de ácidos grasos citados en la descripción presente.

35 [0024] Según una forma de realización especialmente preferida el plastificante es un éster de ácido cítrico o un éster de citrato, particularmente un éster total o parcial de estos. Un éster de ácido cítrico preferido o éster de citrato es tributil acetil citrato.

40 [0025] Según la invención se prefieren plastificantes, que causan menos efloraciones. A título de ejemplo se nombran en este contexto triacetato de glicerina y/o trihexanoato de glicerina.

45 [0026] La composición del adhesivo presenta en otra forma de realización con una proporción de ácido carboxílico entre 0,1 y 1 % en peso y con una proporción de plastificante entre 5 y 35 % en peso, respectivamente referido al peso total de la composición de adhesivo, y a una temperatura de 25 °C una viscosidad de entre 3 y 100 mPas, particularmente 3 y 30 mPas.

50 [0027] Según la invención los monómeros de cianoacrilato se pueden elegir del grupo de monómeros de alquilo cianoacrilato, monómeros de alcóxialquilo-cianoacrilato, monómeros de alquiléster-cianoacrilato y mezclas de estos. Los grupos alquilo de los monómeros de cianoacrilato mencionados anteriormente pueden presentar una cadena de carbono de 1 hasta 20, particularmente 2 hasta 10, preferiblemente 4 hasta 8 átomos de carbono. Preferiblemente, los monómeros de cianoacrilato se eligen del grupo de monómeros n-butil-cianoacrilato, monómeros de iso-butil-cianoacrilato, monómeros de pentil-cianoacrilato, monómeros de hexil-cianoacrilato, monómeros de octil-cianoacrilato, monómeros de alil-cianoacrilato, monómeros de metalil-cianoacrilato, monómeros de crotil-cianoacrilato, monómeros de propargil-cianoacrilato, monómeros de metoxietil-cianoacrilato, 55 monómeros de etoxietil-cianoacrilato, monómeros de metoxipropil-cianoacrilato, monómeros de metoxibutil-cianoacrilato, monómeros de butillactoil-cianoacrilato y mezclas de estos. De forma particularmente preferida los monómeros de cianoacrilato son monómeros de n-butil-cianoacrilato, monómeros de octil-cianoacrilato, monómeros de etoxietil-cianoacrilato, monómeros de metoxipropil-cianoacrilato, monómeros de metoxibutilcianoacrilato, monómeros de butillactoil-cianoacrilato y/o mezclas de estos. Se prefieren los monómeros de n-butil-cianoacrilato sobre todo a causa de su alta adherencia. Por ejemplo, una composición correspondiente de adhesivo se puede obtener comercialmente bajo la denominación Histoacryl®. Se prefieren monómeros de etoxietil-cianoacrilato y/o monómeros de metoxibutil-cianoacrilato a causa esencialmente de su menor tendencia a la formación de efloraciones durante el procedimiento de endurecimiento. Por otra parte, también son ventajosos estos a causa de su reabsorbilidad particularmente rápida.

65

[0028] En otra forma de realización la composición de adhesivo presenta un tiempo de gelificación o de olla (tiempo de endurecimiento) $t < 90$ segundos, preferiblemente < 60 segundos. Como tiempo de gelificación o de olla se define el tiempo a partir del cual las características viscoelásticas superan las características de fluidez de una mezcla de dos o varios componentes. A causa del corto tiempo de gelificación o de olla tiene lugar con
5 ventaja especial un rápido endurecimiento de la composición de adhesivo según la invención después de la aplicación sobre un área de tejido por cuidar. De esta manera se pueden desplegar las propiedades adherentes de la composición de adhesivo en un tiempo relativamente corto, sin que la composición de adhesivo se arrastre hacia fuera del área de tejido.

[0029] En otra forma de realización la composición de adhesivo se puede endurecer al añadir un aditivo o iniciador, preferiblemente nucleófilo, hasta formar una composición de adhesivo flexible, resistente a la deformación, por regla general en forma de un película o capa adhesiva.

[0030] Según la invención puede estar previsto además que la composición de adhesivo contenga aditivos, particularmente a partir del grupo de estabilizadores, captadores de radicales, captadores de formaldehído, sustancias activas antimicrobianas, sustancias activas desinfectantes, sustancias activas potenciadoras de curación de una herida, sustancias activas potenciadoras de la coagulación de la sangre, sustancias activas analgésicas, sustancias activas que combaten el olor y combinaciones de estos. 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 para captadores de radicales adecuados se han seleccionado del grupo hidroquinona, t-butil hidroxianisol, 3,5-Di-tert.-butil-4-hidroxitoluol y combinaciones de estos. Como sustancias activas potenciadoras de la coagulación entran en consideración por ejemplo sales de calcio. Ejemplos de captadores de formaldehído adecuados son sulfuro, bisulfuro, sulfuro amónico y/o sales de urea. Como sustancias activas potenciadoras de curación de una herida se pueden usar por ejemplo ácido hialurónico y/o compuestos de zinc, particularmente sales de zinc, por ejemplo óxido de cinc y/o hialuronato de zinc.

[0031] Conforme a lo anteriormente mencionado, la composición de adhesivo según la invención es adecuada preferiblemente para la adhesión de tejidos biológicos, particularmente humanos y/o animales. La composición de adhesivo es por lo tanto preferiblemente una composición de adhesivo quirúrgica, especialmente para la adhesión de tejido humano y/o animal duro y/o blando. Como tejido por adherir entran en consideración particularmente huesos, músculos, fascia, grasa, piel, órganos, nervios, vasos sanguíneos, tejido conjuntivo, tendones o ligamentos. Según la invención la composición de adhesivo es adecuada especialmente para la aplicación como agente hemostático líquido, preferiblemente para el cuidado de sangrados parenquimatosos. En una forma de realización adicional la composición de adhesivo es adecuada 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 cerebrospinales. Otro campo de aplicación se refiere al cierre de anastomosis, particularmente anastomosis de vasos sanguíneos o de intestino. Generalmente, con la composición de adhesivo se pueden heridas superficiales, particularmente excoiaciones, y/o heridas internas, por ejemplo, sangrados de órganos. De forma particularmente preferida la composición según la invención se usa para el sellado resistente a gérmenes de heridas de piel e incisiones. Otro campo de aplicación de la composición de adhesivo se refiere finalmente a su aplicación como medio de fijación para implantes. Respecto a los implantes por fijar, se puede tratar de redes de hernias, redes de incontinencia urinaria, redes de prolapso, materiales de recambio de duramadre y/o apósitos.

[0032] Otras características de la invención resultan de la descripción que sigue de formas de realización preferidas en forma de ejemplos en relación con las reivindicaciones secundarias. Se pueden realizar a este respecto características individuales de la invención por sí solas o en combinación entre ellas. Las formas de realización descritas sirven únicamente para fines aclaratorios y no se deben entender de ninguna manera de forma restrictiva.

Ejemplo 1: Examen del efecto de un aditivo de ácido carboxílico en la presentación de eflorescencias

[0033] A una composición de adhesivo, que contenía una proporción de n-butil-cianoacrilato de 77,5 % en peso y una proporción de triacetato de glicerina (triacina) de 22,5 % en peso (referido respectivamente al peso total de la composición de adhesivo), se añadieron en guías diferentes los ácidos grasos relacionados abajo en la tabla 1 en tales cantidades que las composiciones de adhesivo resultantes mostraron una proporción de los ácidos grasos respectivos como se ha representado también en la tabla 1. A continuación las composiciones de adhesivo se pusieron en contacto con una solución de histidina de 0,1 % como paño quirúrgico empapado en solución de iniciador, para iniciar el endurecimiento de las composiciones de adhesivo. Los resultados obtenidos a este respecto en vista de la posible aparición de eflorescencias se representan en la tabla 1.

Tabla 1

Proporción (% en peso)	0,05 %	0,1 %	0,5 %	1,0%
ácido mirístico	eflorescencia fuerte	poca eflorescencia	ninguna eflorescencia	ninguna eflorescencia
ácido palmítico	eflorescencia fuerte	poca eflorescencia	ninguna eflorescencia	ninguna eflorescencia
ácido esteárico	eflorescencia fuerte	poca eflorescencia	poca eflorescencia	ninguna eflorescencia
ácido oleico	eflorescencia fuerte	poca eflorescencia	poca eflorescencia	ninguna eflorescencia

5 [0034] Los resultados representados en la tabla 1 muestran que las composiciones de adhesivo endurecidas, que presentaban una proporción de ácido carboxílico > 0,1 % en peso, referido al peso total de la composición de adhesivo respectiva, no resultaban en ninguna eflorescencia o ninguna eflorescencia apreciable.

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

10 [0035] Las composiciones de adhesivo a base de n-butil-cianoacrilato con partes de plastificantes, tal y como se reproducen en la tabla 2 de debajo, así como una proporción de ácido mirístico de 0,03 % en peso, se aplicaron respectivamente sobre un paño quirúrgico, que se había empapado previamente con una solución de histidina de 0,1 % en peso como solución iniciadora. Después se dejaron endurecer las composiciones de adhesivo durante 15 24 horas. A continuación, las muestras endurecidas se probaron en cuanto a su resistencia a la flexión. Los resultados obtenidos se representan en la 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
Tributil acetil citrato	se rompe	no se rompe	no se rompe	no se rompe
Estearato de etilo	se rompe	se rompe	se rompe	no se rompe
Sebacoato de dietilo	se rompe	se rompe	se rompe	se rompe

20 Ejemplo 3: Examen de la adherencia de composiciones de adhesivo según la invención

25 [0036] Dos piezas de piel de cerdo de 2x7 cm se colocaron una al lado de la otra con el lado estrecho. Después, en ensayos separados se distribuyeron respectivamente 20 µl de composiciones de adhesivo sobre un punto de sutura, como se relacionan abajo en la tabla 3,. Después de un tiempo de endurecimiento de 15 minutos se determinó con una máquina de control de tracción la resistencia al desgarro del cuerpo de prueba. Los resultados obtenidos a este respecto se representan en la tabla 3.

Tabla 3

Aditivos a n-butil-cianoacrilato	máxima 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

35 [0037] En una experimentación con animales se realizó en cada rata una incisión de aprox. 2 cm. Las heridas resultantes se cerraron respectivamente con composiciones de adhesivo, como se presentan debajo en la tabla 4. La seguridad de la encoladura se comprobó mediante sistema de control de piel de la firma SRLI Technologies. Los resultados obtenidos a este respecto se representan en la tabla 4.

Tabla 4

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

40 NCBA = monómeros de n-butil-cianoacrilato

5 [0038] En la tabla 4 se ve que la adición de ácido mirístico en comparación con una composición de adhesivo convencional conduce a una multiplicación por dos de la capacidad de carga del adhesivo. Este resultado muestra por lo tanto que las composiciones de adhesivo según la invención pueden garantizar una seguridad de cierre de la herida mucho mayor en comparación con composiciones de adhesivo convencionales.

Ejemplo 4: Estabilidad de almacenamiento

10 [0039] Una composición de adhesivo con las proporciones n-butil-cianoacrilato de 77,5 % en peso, triacetato de glicerina (triacetina) 22,3 % en peso y ácido mirístico 0,15 % en peso se envasó en ampollas de 0,6 ml cada una. Las ampollas se embalaron respectivamente a continuación en una bolsa de aluminio y se almacenaron durante 28 días a 60 °C. Todas las muestras seguían siendo después líquidas. Por lo tanto, no hubo un endurecimiento anticipado de las composiciones de adhesivo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de adhesivo médica para la aplicación para la adhesión de tejidos biológicos, particularmente humanos y/o animales, que comprende monómeros de cianoacrilato, un plastificante y un ácido carboxílico con una cadena de carbono que presenta más de dos átomos de carbono, donde la composición de adhesivo comprende una proporción de ácido carboxílico de $\geq 0,1$ % en peso, referido al peso total de la composición de adhesivo.
- 10 2. Composición de adhesivo médica según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** la cadena de carbono del ácido carboxílico presenta al menos 4 átomos de carbono, particularmente al menos 8 átomos de carbono, preferiblemente más de 12 átomos de carbono.
- 15 3. Composición de adhesivo médica según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** el ácido carboxílico es un ácido graso.
- 20 4. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el ácido carboxílico es un ácido graso del grupo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y mezclas de estos.
- 25 5. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición de adhesivo presenta una proporción de ácido carboxílico entre 0,1 y 2 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 1 % en peso, referido al peso total de la composición de adhesivo.
- 30 6. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** presenta una proporción de plastificante entre 5 y 50 % en peso, preferiblemente 5 y 30 % en peso, referido al peso total de la composición de adhesivo.
- 35 7. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el plastificante se elige del grupo ésteres de glicerina, polietilenglicol, éster glicólico, éster de polietilenglicol, éster de ácido láctico, éster de ácido valérico, 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 maleico, éster de ácido fumárico, éster de ácido malónico, éster de ácido acetoacético, éster de ácido levunílico, éster de acetato de glicerina, éster de ácido propiólico, éster de ácido acético, éster de ácido glicólico, éster de ácido sebácico, éster de ácido fatálico, 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, éter de polietilenglicol y mezclas de estos.
- 40 8. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** los monómeros de cianoacrilato se seleccionan a partir del grupo monómeros de cianoacrilato de alquilo, monómeros de cianoacrilato de alcoxilalquilo, monómeros de cianoacrilato de alquiléster y mezclas de estos.
- 45 9. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** los monómeros de cianoacrilato son monómeros de n-butil-cianoacrilato, monómeros de n-octil-cianoacrilato, monómeros de etoxietil-cianoacrilato, monómeros de metoxipropil-cianoacrilato, monómeros de metoxibutil-cianoacrilato, monómeros de butilactoil-cianoacrilato y / o mezclas de estos.
- 50 10. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición adhesiva médica es una composición de adhesivo quirúrgica, especialmente para la aplicación para la adhesión de tejidos duros y/o lamos humanos y/o animales.
- 55 11. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la aplicación como agente hemostático líquido, especialmente para el cuidado de sangramientos parenquimatosos.
- 60 12. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el cierre de fugas de fluido y/o 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.
- 65 13. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el cierre de, particularmente anastomosis de intestino o de vasos sanguíneos.
14. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el sellado resistente a gérmenes de heridas en la piel e incisiones.

15. Composición de adhesivo médica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores como medio de fijación para implantes.