

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 196**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/04** (2006.01)

**C09J 133/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2012 PCT/RU2012/000066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2012 E 12821869 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2741790**

54 Título: **Adhesivo médico y método para su producción**

30 Prioridad:

**11.08.2011 RU 2011133552**

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

**21.02.2019**

73 Titular/es:

**LEPLYANINA, ELENA GENNADIEVNA (100.0%)  
prospekt Kosmonavtov 33-1-20  
Korolev, Moscow Region 141080 , RU**

72 Inventor/es:

**LEPLIANIN, GENNADIY VIKTOROVICH**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 701 196 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

### Adhesivo médico y método para su producción

La presente invención se refiere al campo de la medicina, más específicamente, a dispositivos quirúrgicos, y puede emplearse para pegar tejidos corporales blandos.

- 5 Las composiciones adhesivas basadas en polímeros tienen una amplia aplicación en varios sectores de la medicina. Su uso en cirugía, la terapia de quemaduras, heridas de gran superficie y enfermedades dermatológicas, así como en el aislamiento de puntos de infección, la esterilización de áreas quirúrgicas, con frecuencia ha demostrado ser el método más eficiente en la práctica clínica para  
10 lograr una rápida recuperación.

- Los adhesivos médicos deben cumplir estrictos requisitos. Deben pegar tejidos en ambientes húmedos a temperatura corporal; deben formar rápidamente una película adhesiva fuerte y elástica para sujetar de forma segura las superficies pegadas en todas las etapas de formación de la cicatriz; deben actuar durante la  
15 regeneración del tejido; deben pegar los tejidos sin liberar productos tóxicos ni aumentar significativamente la temperatura; han de causar una respuesta tisular local mínima; no deben tener acción carcinógena o sensibilizante; deben ser fácilmente esterilizables o inicialmente estériles; la película adhesiva no debe impedir la propagación del tejido a su través durante su crecimiento. Además, los  
20 componentes de la composición adhesiva no deben reducir la actividad biológica de los medicamentos introducidos en la misma, sino mantener la concentración requerida en el área afectada durante un tiempo relativamente largo dependiendo de la situación.

- composiciones basadas en ésteres de ácido  $\alpha$ -cianoacrílico han sido de especial  
25 atención para la industria de los adhesivos médicos. Las propiedades adhesivas de los cianoacrilatos se dieron a conocer por primera vez en 1958 y sus aplicaciones médicas potenciales en 1959.

Son conocidos numerosos adhesivos médicos de cianoacrilato producidos por compañías estadounidenses, japonesas, alemanas o polacas.

Sus desventajas son las de una tasa de solidificación de la película adhesiva sobre el tejido demasiado alta, alta dureza y fragilidad de la película, porosidad insuficiente y respuesta inflamatoria de los tejidos.

5 Los cianoacrilatos se descomponen gradualmente en el cuerpo, dando lugar a la resolución de la película adhesiva. Muy probablemente, la descomposición del polímero se inicia con la hidrólisis del grupo complejo éster. A esto le sigue la liberación del grupo ciano y la descomposición de la cadena macromolecular principal. Se ha encontrado que los productos de la descomposición se acumulan en la pituitaria, el cerebro, la glándula tiroidea y el hígado. La velocidad de  
10 descomposición depende del tamaño y del tipo del grupo alquilo sustituyente del cianoacrilato. Algunos cianoacrilatos y sus metabolitos permanecen en el cuerpo hasta 10 meses.

Para reducir la respuesta inflamatoria y aumentar la biocompatibilidad entre los tejidos corporales y los componentes de la composición adhesiva se pueden  
15 introducir aditivos antiinflamatorios y antimicrobianos en la composición adhesiva.

El enlace de vinilo de los cianoacrilatos contiene dos grupos aceptores de electrones:  $-C=O$  y  $-C=N$ , los cuales determinan su actividad extremadamente alta en las reacciones de polimerización aniónica con monómeros vinílicos, conteniendo el enlace de vinilo grupos sustituyentes donantes de electrones. Cuando se  
20 exponen a trazas de humedad, alcoholes, bases o aminoácidos, los cianoacrilatos experimentan una polimerización por un mecanismo aniónico (ver diagrama) formando polímeros lineales de alto peso molecular. Los grupos acrilato y metacrilato se polimerizan fácilmente por un mecanismo radical.

Para estabilizar estas composiciones, se deben introducir al menos dos inhibidores:  
25 uno para inhibir los procesos aniónicos y otro para inhibir la polimerización radical.

La polimerización del monómero de vinilo va acompañada de una liberación masiva de calor. La eficiencia térmica específica de la polimerización del  $\alpha$ -cianoacrilato de metilo es de 0,09 kcal/g. La velocidad de formación de la película adhesiva, es decir, la tasa de polimerización del monómero en la superficie cubierta (pegada), no debe  
30 exceder el umbral al que no puede disiparse el calor de polimerización al medio ambiente sin aumentar significativamente la temperatura corporal. El sobrecalentamiento causará una inflamación de los tejidos y necrosis.

Los  $\alpha$ -cianoacrilatos de alto peso molecular tienen una menor eficiencia térmica específica de polimerización en comparación con el  $\alpha$ -cianoacrilato de metilo (la eficiencia térmica específica de la polimerización del  $\alpha$ -cianoacrilato de butilo es de 0,06 kcal/g), por lo que su uso se prefiere en los adhesivos quirúrgicos.

- 5 Montanaro y col. describen adhesivos quirúrgicos de cianoacrilato que comprenden metacriloxisulfolano que fueron probados en cuanto a su citotoxicidad y compatibilidad sanguínea y evaluándose la actividad antimicrobiana.

Losi y col. describen experimentos para sustituir una fijación permanente de malla basada en sutura por un adhesivo basado en N-butil-2-cianoacrilato para la  
10 reparación quirúrgica de hernias de la pared abdominal.

Romano y col. describen un sello de fístula pancreática realizado empleando N-butil-2-cianoacrilato combinado con metacriloxisulfolano.

Heye y col. describen experimentos que evalúan las posibles diferencias en la sensación de dolor de pacientes a los que se les practicó una embolización de un  
15 varicocele con N-butil-2-cianoacrilato o con N-butil-2-cianoacrilato con metacriloxisulfolano.

Saracco y col. describen un caso de embolia sistémica fatal después de la obliteración de una váriz gástrica sangrante con N-butil-2-cianoacrilato no diluido y metacriloxisulfolano en un varón no cirrótico con hipertensión portal idiopática.

20 La US 2005/0197421 A1 describe un procedimiento para obtener una composición de viscosidad mejorada donde la composición incluye al menos un monómero polimerizable, por ejemplo N-butil-2-cianoacrilato, u otros monómeros polimerizables, por ejemplo 3-metilacriloxisulfolanos. Además, este documento propone añadir uno o más estabilizadores seleccionados del grupo constituido por  
25 estabilizadores aniónicos tales como ácidos orgánicos y ácidos de Lewis como dióxido de azufre.

Es conocida una composición adhesiva que se utiliza para pegar tejidos corporales blandos (Certificado de inventor SU1455709). La composición conocida comprende  $\alpha$ -cianoacrilato de etilo, acrilato de butilo y 3-metacrilcarboxisulfoleno-2  
30 (sulfolenometacrilato, también denominado metacriloxisulfolano). Para producir la composición conocida, el  $\alpha$ -cianoacrilato de etilo se mezcla con acrilato de butilo y

3-metacrilcarboxisulfoleno-2 en la proporción requerida y se agita a temperatura ambiente hasta la completa disolución del sulfolenometacrilato.

Las desventajas del adhesivo médico conocido son una insuficiente estabilidad de almacenamiento y su olor desagradable.

- 5 Es conocido (Patente RU 2156140) un adhesivo médico utilizado en varios campos de la medicina. El adhesivo médico conocido comprende etil éster de ácido 2-cianoacrílico, butil o hexil éster de ácido acrílico y 1,1-dioxotetrahidro-1λ<sup>6</sup>-tiofen-3-il éster de ácido 2-metacrílico.

10 Para producir dicho adhesivo, se debe mezclar la cantidad requerida de etil éster de ácido 2-cianoacrílico a temperatura ambiente con las cantidades requeridas de butil o hexil éster de ácido acrílico y 1,1-dioxotetrahidro-1λ<sup>6</sup>-tiofen-3-il éster de ácido 2-metacrílico y agitar a temperatura ambiente hasta la completa disolución de los componentes.

15 Las desventajas del adhesivo médico conocido son una insuficiente estabilidad de almacenamiento y su olor desagradable

Es conocido (certificado de inventor SU1005455) un adhesivo médico que contiene 1-cianoacrilato de etilo, 3-metacriloxisulfolano y acrilato de butilo. En dicha composición, el 1-cianoacrilato de etilo es el aglutinante adhesivo, el 3-metacriloxisulfolano es el componente antiinflamatorio y antimicrobiano y el acrilato de butilo es el plastificante. Para producir dicho adhesivo, se debe mezclar la cantidad requerida de 1-cianoacrilato de etilo con las cantidades requeridas de 3-metacriloxisulfolano y acrilato de butilo y agitar a temperatura ambiente hasta la completa disolución de los componentes. La composición fue denominada Sulfacrilato.

- 25 El adhesivo Sulfacrilato se utiliza para pegar tejidos blandos del cuerpo:
- en la cirugía del tracto gastrointestinal para el sellado de suturas y anastomosis y para la detención endoscópica de hemorragias gastrointestinales mediante sellado con pegamento;
  - en la cirugía cardiovascular para sellar suturas cardíacas y anastomosis vasculares.
- 30

- en el hígado y la cirugía de conducto biliar para cubrir las superficies de las heridas hepáticas, sellar suturas de los conductos biliares y cubrir el lecho biliar;
- durante la cirugía renal, del uréter y de la glándula tiroides;
- 5    – en la cirugía del aparato respiratorio, para fortalecer adicionalmente el muñón bronquial después de apertura manual o mecánica, cubriendo las heridas del parénquima pulmonar (por separado o con colgajo pleural) y tapando fugas del muñón bronquial y fístulas bronquiales;
- en oftalmología;
- 10   – para pegar músculos y grasa subcutánea y cubrir heridas de la piel;
- en la cirugía plástica de ligamentos cruciales las articulaciones de rodilla para asegurar la cinta Lavsán en el canal óseo;
- como aditivo para la unión ultrasónica de la íntima exfoliada con la pared de los vasos y la curación de heridas hepáticas y de la piel.

15 Las desventajas del adhesivo médico conocido son una insuficiente estabilidad de almacenamiento, olor desagradable (el olor se forma cuando se mezclan el cianoacrilato y el acrilato de butilo) y la alta velocidad de solidificación de la película adhesiva sobre el tejido.

20 El adhesivo médico conocido constituye el estado de la técnica más cercano a la presente invención. El objetivo técnico que se logra mediante el uso de la composición aquí proporcionada es obtener un adhesivo médico con características mejoradas.

25 El resultado técnico logrado mediante el adhesivo médico con la composición aquí proporcionada es que aumenta la estabilidad de almacenamiento de la composición adhesiva, mejora las características mecánicas de la película adhesiva sobre el tejido, se homogeneiza la velocidad de solidificación de la película adhesiva sobre el tejido y mejora las características de usuario (elimina el penetrante olor).

30 El adhesivo médico con la composición aquí proporcionada comprende metacriloxisulfolano, N-butil-2-cianoacrilato y dos estabilizadores, siendo dichos estabilizadores un ácido orgánico (fórmico, acético, propiónico o cítrico) y dióxido de azufre, con la siguiente proporción de componentes (% en peso):

Metacriloxisulfolano	8,0 – 9,0
Dióxido de azufre	0,45 – 0,55

Ácido orgánico	0,1 – 0,5
N-butil-2-cianoacrilato	hasta 100%

Para producir el adhesivo médico con la composición aquí proporcionada se debe mezclar la cantidad requerida de N-butil-2-cianoacrilato enfriado con la cantidad  
 5 requerida de ácido orgánico. Se debe disponer la cantidad requerida de metacriloxisulfolano en un recipiente cuya superficie interna haya sido previamente tratada con dióxido de azufre y verter en la mezcla obtenida anteriormente de N-butil-2-cianoacrilato enfriado y ácido orgánico, agitando continuamente el producto hasta la completa disolución del metacriloxisulfolano. El metacriloxisulfolano actúa  
 10 como componente antiinflamatorio y antimicrobiano en la composición.

El N-butil-2-cianoacrilato actúa como aglutinante adhesivo en la composición.

La invención se describirá adicionalmente empleando las siguientes realizaciones ilustrativas.

1. Mezclar 89,95 g de N-butil-2-cianoacrilato enfriado con 0,1 g de ácido acético  
 15 helado. Disponer 8,5 g de metacriloxisulfolano en un recipiente de vidrio de 0,5 dm<sup>3</sup> cuya superficie interna se ha tratado previamente con 0,45 g de dióxido de azufre en la mezcla producida anteriormente de N-butil-2-cianoacrilato enfriado y ácido orgánico, agitando continuamente el producto hasta que al completa disolución del metacriloxisulfolano. La película de adhesivo médico producida  
 20 tiene los siguientes parámetros (en comparación con el adhesivo denominado Sulfacrilato del estado de la técnica más cercano):
  1. La estabilidad de las propiedades (vida de almacenamiento) es al menos 1,5 veces superior.
  2. La resistencia a la flexión es un 17-21% mayor.
  - 25 3. La elongación relativa es un 13-17% mayor.
  4. La resistencia mecánica es un 15-17% superior.
  5. Resolución en el cuerpo en 30-40 días.
  6. La propagación de tejido a través de la película adhesiva es un 9-11% mayor.
  - 30 7. No huele.
  8. Tasa de solidificación más homogénea.
2. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1 pero con 91,45 g de N-butil-2-cianoacrilato. Las características de la película son como en el Ejemplo 1.

3. El adhesivo está compuesto como en el Ejemplo 1 pero con 9,0 g de metacriloxisulfolano. Las características de la película son como en el Ejemplo 1.
4. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1 pero con 0,5 g de ácido cítrico. Las características de la película son como en el Ejemplo 1.
5. El adhesivo está compuesto como en el Ejemplo 1, pero con 91,45 g de N-butil-2-cianoacrilato, 0,5 g de ácido acético enfriado con hielo, 0,55 g de dióxido de azufre y 9,0 g de metacriloxisulfolano. Las características de la película son como en el Ejemplo 1.
- 10 6. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 89,0 g de N-butil-2-cianoacrilato. La resistencia a la flexión, la resistencia mecánica y la elongación relativa se degradan y la velocidad de solidificación se vuelve no homogénea.
7. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 92,0 g de N-butil-2-cianoacrilato. La propagación del tejido a través de la película se degrada y la resolución de la película en el cuerpo lleva mucho más tiempo.
- 15 8. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 7,5 g de metacriloxisulfolano. Se produce una inflamación del tejido expuesto al adhesivo.
- 20 9. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 9,5 g de metacriloxisulfolano. Las propiedades mecánicas de la película se degradan.
10. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 0,08 g de un ácido orgánico compatible alimentario. La estabilidad del adhesivo se degrada.
11. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 0,55 g de un ácido orgánico compatible alimentario. El tiempo de solidificación del adhesivo se degrada.
- 25 12. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 0,4 g de dióxido de azufre. La estabilidad del adhesivo se degrada.
13. El adhesivo está compuesto según el Ejemplo 1, pero con 0,6 g de dióxido de azufre. Se produce una inflamación del tejido expuesto al adhesivo.
- 30

El adhesivo médico resultante se usa por analogía con el adhesivo de sulfacrilato.

El adhesivo se puede utilizar en cirugía cardíaca, cirugía cardíaca pediátrica, cirugía vascular, neurocirugía, cirugía ENT, cirugía pediátrica, cirugía general, cirugía torácica, cirugía ginecológica, endoscopia del tracto gastrointestinal, radiología intervencionista, neuroradiología cardíaca y cirugía urológica.

El uso del adhesivo médico que tiene la composición aquí proporcionada aumenta la estabilidad de almacenamiento de la composición adhesiva, mejora las características mecánicas de la película adhesiva resultante en aplicaciones médicas, homogeneiza la velocidad de solidificación de la película adhesiva sobre el tejido y mejora las características relativas al usuario (elimina el olor penetrante).

Bibliografía:

MONTANARO L ET AL: "Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 22, nº 1, 1 enero 2000 (2000-01-01), páginas 59-66.

LOSI P ET AL: "Cyanoacrylate Surgical Glue as an Alternative to Suture Threads for Mesh Fixation in Hernia Repair", JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS INC., SAN DIEGO, CA, US, vol. 163, nº 2, 1 octubre 2010 (2010-10-01), páginas e53-e58.

ROMANO A ET AL: "A new endoscopic treatment for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: case report and review of the literature", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL, vol. 68, nº 4, 1 octubre 2008 (2008-10-01), páginas 798-801.

SAM HEYE ET AL: "Pain experience during internal spermatic vein embolization for varicocele: comparison of two cyanoacrylate glues", EUROPEAN RADIOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 16, nº 1, 1 enero 2006 (2006-01-01), páginas 132-136.

SARACCO ET AL: "Fatal multiple systemic embolisms after injection of cyanoacrylate in bleeding gastric varices of a patient who was noncirrhotic but with idiopathic portal hypertension", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL, vol. 65, nº 2, 27 enero 2007 (2007-01-27), páginas 345-347.

**Reivindicaciones**

1. Adhesivo médico que comprende N-butil-2-cianoacrilato y 3-  
metacriloxisulfolano, donde el adhesivo médico comprende además dos  
estabilizadores, siendo dichos estabilizadores un ácido orgánico y dióxido de  
5 azufre, siendo el porcentaje de los componentes como sigue (% en peso):

3-metacriloxisulfolano	8,0-9,0
Dióxido de azufre	0,45-0,55
Ácido orgánico	0,1-0,5
N-butil-2-cianocrilato	hasta 100%

10 2. Procedimiento para producir el adhesivo médico de la reivindicación 1 que  
comprende mezclar los componentes del adhesivo, donde se mezcla la  
cantidad requerida de 3-metacriloxisulfolano con una mezcla de las  
cantidades requeridas de N-butil-2-cianoacrilato enfriado y de ácido orgánico  
como estabilizador y agitado y donde la superficie interna del recipiente del  
15 3-metacriloxisulfolano se trata previamente con dióxido de azufre como  
estabilizador.