

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 445**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/06 (2006.01)

C09J 4/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009** **E 13185231 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2679250**

54 Título: **Composición adhesiva estable y estéril para tejidos con una alta viscosidad controlada**

30 Prioridad:

20.06.2008 US 214791

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

23.09.2015

73 Titular/es:

**ADHEZION BIOMEDICAL, LLC (100.0%)
One Meridian Boulevard Suite 1802
Wyomissing, PA 19610, US**

72 Inventor/es:

**RUIZ, RAFAEL y
ZHANG, SHENG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 445 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 adhesiva estable y estéril para tejidos con una alta viscosidad controlada

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones adhesivas de cianoacrilato estabilizadas, esterilizadas con el nivel controlado de alta viscosidad, a procedimientos de preparación de estas composiciones y a su uso para aplicaciones médicas.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los ésteres de cianoacrilato son bien conocidos por ser adhesivos y se han usado de forma extensa en diferentes campos debido a su rápida unión y facilidad de aplicación a una amplia gama de sustancias. Estos se usan como adhesivos industriales y estructurales, productos de consumo para reparar artículos domésticos y en el sector de los hobbies para el montaje y reparación. Además, las composiciones de cianoacrilato han encontrado aplicación en medicina para el cierre de heridas, en especial, en casos en los que las suturas no proporcionan resultados satisfactorios. Los ésteres de cianoacrilato se usan en la protección de heridas superficiales que incluyen rozaduras, 15 desgarros, llagas, quemaduras y otras heridas superficiales abiertas. A pesar de sus interesantes propiedades y amplias aplicaciones en diferentes campos, los monómeros de cianoacrilato adolecen de desventajas que impiden el uso de cianoacrilatos en determinados campos. Por ejemplo, la intrínseca baja viscosidad de los monómeros de cianoacrilato en aplicaciones médicas puede dar lugar a que el adhesivo se extienda por áreas no deseadas como consecuencia de la fluidez del adhesivo de cianoacrilato. Además, la fluidez del monómero de cianoacrilato hace difícil evitar que el adhesivo entre en la herida, lo cual afectará de modo adverso a la cicatrización de la herida. 20

Con el fin de obtener una composición adhesiva de cianoacrilato con un nivel deseado de mayor viscosidad, se han empleado diferentes agentes espesantes y procedimientos. Se han usado agentes espesantes, tales como polímeros, para mejorar la viscosidad de las composiciones de adhesivo de cianoacrilato. Los aditivos poliméricos son solubles en composiciones de cianoacrilato tanto a temperatura ambiente como a temperatura elevada.

- 25 Misiak y col., en la solicitud de patente de Estados Unidos número 20070092481, describen una composición adhesiva de cianoacrilato espesada usando poli[butilentereftalato-co-poli(etilenglicol)tereftalato] como modificador de la viscosidad. La formulación de adhesivos de cianoacrilato como formas de emulsiones de baja viscosidad, no fluidos y geles puede prepararse añadiendo este componente polimérico a las composiciones de cianoacrilato. La viscosidad de la composición depende de la naturaleza y nivel del material polimérico usado en la composición.
- 30 Kotzey y col., en la patente de Estados Unidos número 6.797.107, describen una composición adhesiva de cianoacrilato que puede aplicarse a un sustrato en forma sólida y que polimeriza en un polímero adhesivo tras licuar. La composición de cianoacrilato sólido licúa a temperaturas ligeramente superiores a la temperatura ambiente y polimeriza tras licuar. Se usan ϵ -caprolactonas como polímero de solidificación con monómeros de cianoacrilato y otros aditivos para formar la composición adhesiva de cianoacrilato sólida.
- 35 Hickey y col., en la patente de Estados Unidos número 6.743.858, describen un procedimiento de preparación de una composición adhesiva monomérica estéril espesada. La preparación de la composición incluye colocar la mezcla de un monómero polimerizable y un agente espesante en un recipiente, sellar el recipiente y esterilizar el recipiente y la mezcla. El agente espesante es soluble en el monómero a temperatura ambiente. Espesantes adecuados empleados incluyen, por ejemplo, polioxalatos, copolímeros de ácido láctico-glicólico, policaprolactona, 40 copolímeros de ácido láctico-caprolactona, poli(caprolactona + DL-lactida + glicolida), poliortoésteres, poli(acrilatos de alquilo), copolímeros de acrilato de alquilo y acetato de vinilo, poli(metacrilatos de alquilo) y copolímeros de metacrilatos de alquilo y butadieno.

- 45 Shalaby, en la patente de Estados Unidos número 6.299.631, describe una formulación adhesiva/hemostática bioabsorbible de un cianoacrilato de 2-alcoxilalquilo con polímeros basados en carbonato de trimetileno como espesante de la viscosidad.

- Greff y col., describen en la patente de Estados Unidos número 5.665.817 composiciones de cianoacrilato de alquilo adecuadas para aplicación tópica a la piel humana, que comprenden una cantidad adecuada del agente espesante para aumentar la viscosidad. El agente espesante usado es un material biocompatible que aumenta la viscosidad de la composición de cianoacrilato de alquilo, que incluye polimetilmetacrilato (PMMA) u otros polímeros preformados 50 solubles en el cianoacrilato de alquilo. El agente espesante se añade para proporcionar una viscosidad de aproximadamente 2 a 50.000 mPa·s (centipoise) a 20 °C.

Linden y col., en la patente de Estados Unidos número 5.350.789, describen adhesivos de tejidos basados en 2-cianoacrilato que emplean polímeros de oxalato biocompatibles como plastificantes reactivos y agentes espesantes. Los adhesivos pueden ser formulados para permitir un módulo que coincida con el adhesivo y el sustrato.

5 Leung y col., en la patente de Estados Unidos número 5.328.687, describen composiciones adhesivas que contienen agentes espesantes que pueden usarse para la unión de tejidos. Espesantes poliméricos usados incluyen poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico-glicólico, policaprolactona, copolímeros de ácido láctico-caprolactona, poli(ácido 3-hidroxibutírico), poliortoésteres, poli(acrilatos de alquilo), copolímeros de acrilato de alquilo y acetato de vinilo, poli(metacrilatos de alquilo) y copolímeros de metacrilatos de metilo y butadieno.

10 O'Sullivan y col., en la patente de Estados Unidos número 4.038.345, describen composiciones adhesivas de cianoacrilato estables que tienen viscosidades mejoradas. Las composiciones adhesivas tienen viscosidades que superan aproximadamente 500 mPa·s (centipoise) que comprenden al menos un éster monomérico de ácido 2-cianoacrilico, y un espesante de poli(acrilato) que se ha tratado previamente para tener una viscosidad reducida mayor que aproximadamente 5 mPa·s (centipoise). Se usa un iniciador de polimerización radicalica en la cantidad de menos de aproximadamente uno por ciento en peso. La composición también contiene un inhibidor de la polimerización del monómero aniónico. O'Sullivan describe un procedimiento de preparación de cianoacrilatos mejorados que implica calentar un espesante de poli(acrilato) convencional a una temperatura adecuada y durante un período adecuado de tiempo para reducir su contenido en iniciadores de polimerización de radicales libres hasta por debajo de aproximadamente un uno por ciento; y disolver una cantidad suficiente de espesante polimérico en el monómero de adhesivo para producir una composición adhesiva de cianoacrilato con viscosidad adecuada.

15 Gleave describe en la patente de Estados Unidos número 4.102.945 una composición adhesiva de cianoacrilato espesada por una resina de copolímero o terpolímero que puede disolverse o solvotarse por el monómero de cianoacrilato y que presenta una resistencia al pelado significativamente mejorada. Espesantes poliméricos son terpolímeros de acrilonitrilo-butadieno-estireno, terpolímeros de metacrilato-butadieno-estireno y copolímeros de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo.

20 Setsuda y col., en la patente de Estados Unidos número 3.692.752, describen soluciones de cianoacrilato espesadas que contienen determinados poli(éster acrilatos/metacrilatos), ésteres acrílicos/metacrílicos de derivados de ácido bis(hidroxialquil)fosfónico y ésteres acrílicos/metacrílicos de derivados de ácido tris(hidroxialquil)cianúrico.

25 Wicker et al. describen en la patente de Estados Unidos número 3.527.841 composiciones adhesivas de 2-cianoacrilato para usos generales y en particular para usos quirúrgicos que contienen poli(ácido láctico) como espesante de viscosidad y un compuesto ácido tal como dióxido de azufre y un estabilizador de radicales libres tal como hidroquinona.

30 Wicker, en la patente de Estados Unidos número 3.282.773, describe composiciones adhesivas de cianoacrilato en las que como espesante se usó poli(metacrilato de metilo).

35 También se ha usado polímero de cianoacrilatos para aumentar la viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato. La solicitud de patente de Estados Unidos número 20060062687 de Morales describe un procedimiento de esterilización de composiciones de 2-cianoacrilato con poli-cianoacrilato como espesante, que incluyen calentar la composición en un dispositivo a una temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 140 °C durante un período eficaz de tiempo. Morales describe composiciones de éster de 2-cianoacrilato esterilizadas para su uso en medicina o cirugía. Morales también describe un procedimiento para ensayar la esterilización de composiciones de cianoacrilato.

40 La patente de Estados Unidos número 3.564.078 describe el uso de poli(2-cianoacrilato de etilo) como componente de composiciones de cianoacrilato. La patente de Estados Unidos número 3.527.224 de Rabinowitz describe una composición adhesiva quirúrgica que comprende cianoacrilato de n-pentilo monomérico y polimérico obtenido mediante polimerización por radicales libres. La patente de Estados Unidos número 2.794.788 da a conocer el espesamiento de adhesivos de cianoacrilato disolviendo cianoacrilatos de alquilo poliméricos, así como otros compuestos que incluyen metacrilatos, poli(acrilatos) y ésteres de celulosa.

45 También se han usado como cargas para ajustar la viscosidad de composiciones de cianoacrilato polvos orgánicos o inorgánicos, que no son solubles en monómero de cianoacrilato. Tales materiales incluyen diversos materiales inorgánicos inertes tales como sílice, cuarzo, alúmina, sales de calcio y de metales y polvos orgánicos tales como policarbonatos, poli(fluoruros de vinilideno), polietilenos y otros polvos poliméricos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 4.533.422 describe composiciones de cianoacrilato que emplean sílices de pirólisis como carga que son estables y presentan una elevada relación tixotrópica. La patente de Estados Unidos número 3.607.542 describe la preparación de una pasta de cianoacrilato resistente al agua que contiene cargas inertes e insolubles tales como sales de calcio, titanio, cinc, estaño, aluminio, hierro y cobre, entre otros. La patente de Estados Unidos número 4.105.715, describe el uso de polvos orgánicos finamente divididos tales como policarbonatos, poli(fluoruros de vinilideno), polietilenos y otros polvos poliméricos propuestos como aditivos para cianoacrilatos. La mezcla de materiales no solubles con composiciones de cianoacrilato puede provocar separación durante el almacenamiento del adhesivo, dando lugar a una modificación no eficaz de la viscosidad. Además, la presencia de las cargas puede afectar a veces a la calidad de la unión.

55 El uso de aditivos poliméricos para mejorar la viscosidad de adhesivos de cianoacrilato presenta diferentes desventajas. Se consiguió una modificación relativamente pequeña de la viscosidad usando aditivo polimérico como

modificador de la viscosidad. La cantidad del espesante polimérico está limitada debido a la baja solubilidad de determinados polímeros en el monómero de cianoacrilato de modo que fue difícil obtener adhesivos altamente viscosos.

5 Aumentar la cantidad de espesante polimérico incorporado daría lugar a capacidad para bobinarse, reducción de la claridad óptica y debilitamiento de la unión adhesiva. Además, muchos adhesivos poliméricos usados como espesante sufren descomposición en las condiciones de esterilización, lo que conduce a la disminución de la viscosidad. Dicha inestabilidad se hace más obvia cuando las composiciones adhesivas de cianoacrilato son estabilizadas por ácidos, debido al hecho de que estos ácidos desestabilizan el espesante polimérico en las composiciones. Durante el proceso de esterilización se produce curado o polimerización adicional del adhesivo de cianoacrilato, incluso en presencia de ciertas cantidades de estabilizadores. A veces, la polimerización inducida por la esterilización es tan grave que las composiciones de cianoacrilato ya no pueden ser usadas. En otros casos, la vida media de almacenamiento de las composiciones de cianoacrilato esterilizadas puede acortarse drásticamente incluso aunque estas composiciones adhesivas esterilizadas puedan usarse todavía. En la actualidad, el único espesante polimérico aceptable que puede usarse con éxito para composiciones adhesivas de cianoacrilato comerciales incluye poli(metacrilato de metilo) o poli(acetato de vinilo). Por tanto, sería deseable proporcionar un procedimiento sencillo y eficaz para preparar composiciones de cianoacrilato con la viscosidad controlable sin sacrificar la estabilidad de la vida media de almacenamiento de las composiciones de cianoacrilato.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona una composición adhesiva de cianoacrilato estable y estéril con un nivel controlado de alta viscosidad, un procedimiento de preparación de composiciones adhesivas de cianoacrilato con diferentes intervalos de viscosidad, un procedimiento de envasado y esterilización del adhesivo de cianoacrilato, así como un procedimiento de estabilización del adhesivo de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad usando una combinación de estabilizadores.

25 La presente invención proporciona un procedimiento de control del nivel de viscosidad de composiciones adhesivas de cianoacrilato. Se preparan composiciones adhesivas de cianoacrilato con diferentes niveles de viscosidad calentando la composición de monómero de cianoacrilato a temperatura ligeramente elevada en presencia de una pequeña cantidad de polímero Pluronic. El nivel deseado de viscosidad puede controlarse modificando la cantidad del aditivo polimérico y de los estabilizadores de radicales libres o aniónicos en el monómero de cianoacrilato. Por otro lado, el gel de cianoacrilato altamente viscoso preparado de acuerdo con la invención puede diluirse adicionalmente con monómeros de cianoacrilato para proporcionar composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad, lo cual representa otra forma de controlar el nivel de viscosidad de la composición adhesiva de cianoacrilato.

35 La presente invención proporciona un procedimiento de estabilización de composiciones adhesivas de cianoacrilato con diferentes niveles de viscosidad aplicando al menos un estabilizador de radicales libres y al menos un estabilizador ácido al adhesivo. En realizaciones más preferidas de la presente invención, se usan al menos dos estabilizadores de radicales libres y al menos dos estabilizadores ácidos para estabilizar la composición adhesiva. Las composiciones de cianoacrilato con la combinación de estabilizadores descrita en realizaciones preferidas de la presente invención proporcionan una vida útil de almacenamiento de al menos dos años después de la esterilización.

40 La presente invención proporciona un procedimiento de envasado de la composición adhesiva de cianoacrilato con el nivel controlado de alta viscosidad, que está estabilizada con la combinación de inhibidores de polimerización por radicales libres y aniónicos. Las composiciones adhesivas de cianoacrilato pueden envasarse en diferentes aplicadores, los cuales se esterilizan a continuación. La composición adhesiva de cianoacrilato con el nivel controlado de viscosidad puede dispensarse de modo uniforme sobre los sustratos desde el aplicador.

45 La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición adhesiva de cianoacrilato estéril con el nivel deseado de viscosidad esterilizando la composición después de introducir el aditivo polimérico Pluronic. La composición adhesiva de cianoacrilato estéril y estable con un aditivo polimérico biocompatible es especialmente adecuada para su uso en el campo médico.

50 La presente invención proporciona un procedimiento de sellado de un tejido extendiendo la composición adhesiva de cianoacrilato estéril con el nivel deseado de viscosidad sobre el tejido desde el aplicador, la cual se cura rápidamente para sellar el tejido. Otras ventajas de la presente invención son evidentes y/o serán obvias como se describe en las descripciones detalladas y en las reivindicaciones adjuntas.

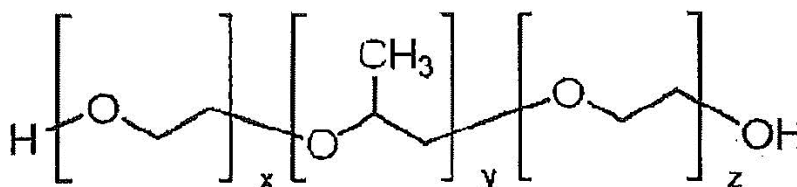
Descripción detallada de realizaciones preferidas

55 De acuerdo con la invención, se proporciona una composición adhesiva de cianoacrilato estabilizada y esterilizada con el nivel deseado de viscosidad elevada. Las composiciones de cianoacrilato con diferentes niveles de viscosidad se obtienen calentando monómero de cianoacrilato en presencia de polímero Pluronic para polimerizar parcialmente el monómero de cianoacrilato. El nivel de viscosidad de las composiciones de cianoacrilato se controla fácilmente modificando la cantidad de polímero Pluronic y de inhibidor de polimerización presente en el monómero de

5 cianoacrilato. La composición adhesiva de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad se estabiliza a
 10 continuación con la combinación de uno o más estabilizadores de radicales libres y ácidos. La posterior
 polimerización de las composiciones de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad puede inhibirse usando
 la combinación de los estabilizadores de radicales libres y ácidos en lugar de la presencia de polímero Pluronic
 como iniciador de polimerización. Las composiciones de cianoacrilato estabilizadas de este modo son estables
 durante al menos dos años de vida útil de almacenamiento después de envasar en el aplicador y de esterilización.
 Las composiciones adhesivas de cianoacrilato con un nivel deseado de alta viscosidad pueden envasarse con
 diferentes aplicadores, las cuales se esterilizan a continuación usando diferentes procedimientos de esterilización.
 Tales composiciones adhesivas de cianoacrilato estériles con el nivel deseado de alta viscosidad pueden usarse
 como adhesivo de tejidos médico para sellar y ayudar a la reparación de un tejido.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad
 pueden prepararse calentando el monómero de cianoacrilato en presencia de polímero Pluronic. El monómero de
 cianoacrilato queda parcialmente polimerizado por la adición del polímero Pluronic y, a continuación, la
 polimerización parcial se inactiva añadiendo estabilizadores a las composiciones para proporcionar el nivel deseado
 de viscosidad. Las composiciones de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad pueden prepararse también
 diluyendo composiciones de cianoacrilato altamente viscosas (por ejemplo, materiales en gel espesos preparados
 de acuerdo con la presente invención) con monómeros de cianoacrilato.

Pluronics, el nombre comercial de poloxámeros (los términos "poloxámero" y "Pluronic" se usan de forma indistinta
 en el presente documento), son copolímeros con cola no iónica compuestos por una cadena hidrófoba central de
 polioxipropileno con dos cadenas hidrófilas de polioxietileno a los lados. Debido a que las longitudes de los bloques
 de copolímero pueden personalizarse, muchos poloxámeros diferentes presentan propiedades ligeramente
 diferentes. Para el término genérico poloxámero, estos copolímeros se nombran con la letra "P" seguida de tres
 dígitos, los dos primeros por 100 dan la masa molecular aproximada del núcleo de polioxipropileno y el último dígito
 por 10 da el contenido porcentual de polietileno (por ejemplo, P407 = poloxámero con una masa molecular de
 polioxipropileno de 4000 g/mol y un contenido en polioxietileno de 70 %). Para el nombre comercial Pluronic, la
 codificación de estos polímeros comienza con una letra que define su forma física (L = líquido, P = pasta, F =
 escamas (sólido)) seguido de dos o tres dígitos. El primer dígito(s) se refiere a la masa molecular del núcleo de
 polioxipropileno (determinado a partir de la plantilla de BASF) y el último dígito por diez da el contenido porcentual
 de polioxietileno (por ejemplo, Pluronic F127 = Pluronic con una masa molecular de polioxipropileno de 4000 g/mol y
 un contenido de un 70 % de polioxietileno. Por tanto, P407 define el mismo poloxámero que Pluronics F127. La
 estructura general del polímero Pluronic se muestra a continuación.



Estructura de polímero Pluronic

35 [polímero de bloques alfa-Hidroxi-omega-hidroxipoli(oxietileno)_x poli(oxipropileno)_y poli(oxietileno)_z]

En la fórmula anterior, en una realización, x varía de 5 a 200, en una realización x varía de 10 a 175, y aun en otra
 realización adicional alternativa, x varía de 10 a 150.

En la fórmula anterior, en una realización, y varía de 5 a 100, en una realización y varía de 15 a 80, y aun en otra
 realización adicional alternativa, y varía de 20 a 60.

40 En la fórmula anterior, en una realización, z varía de 5 a 200, en una realización z varía de 10 a 175, y aun en otra
 realización adicional alternativa, z varía de 10 a 150.

En determinadas realizaciones x puede ser igual a z. De forma típica, en una realización preferida, los poloxámeros
 tienen un peso molecular de aproximadamente 2000 a aproximadamente 20000 daltons, en otras realizaciones, de
 aproximadamente 3000 a aproximadamente 18000 daltons.

45

La tabla siguiente demuestra algunos de los posibles valores de x, y y z para poloxámeros.

Poloxámero	x	y	z
124	12	20	12
188	80	27	80
237	64	37	64
338	141	44	141
407	101	56	101

Los polímeros Pluronic utilizados en la presente invención incluyen preferiblemente Pluronic F38 granular, Pluronic F68 granular, Pluronic F88, Pluronic F108NF y Pluronic F127 granular, en la cantidad preferible de 0,02 a 0,5 %.

5 También puede usarse cualquier otro aditivo polimérico Pluronic adecuado, tal como, aunque sin quedar limitados a, Pluronic 10R5, Pluronic 17R2, Pluronic 17R4, Pluronic 25R2, Pluronic 25R4, Pluronic 31R1, Pluronic F68 LF, Pluronic F68NF, Pluronic F68 NF granular poloxámero 188, Pluronic F77, Pluronic F87, Pluronic F98, Pluronic F108, Pluronic F127, Pluronic F127 NF, Pluronic F127 NF granular poloxámero 407, Pluronic L 10, Pluronic L 101, Pluronic, L121, Pluronic L 31, Pluronic L 35, Pluronic, L 43, Pluronic L44, Pluronic, L44 NF poloxámero 124, Pluronic, L 61, Pluronic 62, Pluronic L62 LF, Pluronic, L 62D, Pluronic L64, Pluronic L 81, Pluronic L 92, Pluronic N 3, Pluronic P 103, Pluronic P 104, Pluronic P 105, tensioactivo Pluronic P 123, Pluronic P 65, Pluronic, P 84 y Pluronic P 85.

10 (Los polímeros Pluronic se obtuvieron de BASF Corporation, 100 Campus Drive, Florham Park, Nueva Jersey, EEUU). El uso de polímeros Pluronic biocompatibles como aditivos hace las composiciones adhesivas de cianoacrilato de la presente invención especialmente adecuadas para uso médico. Polímeros Pluronic tales como Pluronic F127 son aditivos preferidos para aplicaciones médicas puesto que estos polímeros Pluronic han sido aprobados por la FDA (Administración y Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) y para uso médico y son biocompatibles.

La cantidad de polímero Pluronic añadida al monómero de cianoacrilato depende del nivel requerido de viscosidad y la presencia de estabilizadores en el monómero de cianoacrilato. El aditivo polimérico Pluronic está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,80 % en peso del peso total de las composiciones de cianoacrilato. En realizaciones preferidas alternativas, el aditivo polimérico Pluronic está presente en una cantidad de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,5 % en peso, o de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,30 %, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 0,16 % en peso de la composición de cianoacrilato.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de composiciones de éster de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad usando una combinación de aditivo polimérico y cianoacrilato mezclados a una temperatura elevada. El polímero Pluronic no es soluble en composiciones adhesivas de 2-cianoacrilato a temperatura ambiente. Sin embargo, puede disolverse a temperaturas ligeramente elevadas en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 65 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 °C. La disolución del polímero Pluronic en el monómero de cianoacrilato induce la polimerización parcial del monómero de cianoacrilato para aumentar la viscosidad de la composición hasta un nivel deseado.

La temperatura de mezcla también afecta el comportamiento de las composiciones de cianoacrilato. Con el fin de evaluar el efecto de la temperatura, se prepararon composiciones adhesivas de cianoacrilato a diferentes temperaturas en presencia de polímero Pluronic. En la mayoría de los casos, la polimerización parcial inducida por el polímero Pluronic se produce en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C proporcionando adhesivos de cianoacrilato con un nivel deseado de viscosidad.

Los polímeros Pluronic son iniciadores débiles de la polimerización y puede controlarse la polimerización parcial modificando la cantidad de polímero Pluronic y el inhibidor de polimerización en el monómero de cianoacrilato. Preferiblemente, el monómero de cianoacrilato previamente estabilizado con una determinada cantidad de estabilizador de radicales libre y ácido se polimeriza de forma parcial proporcionando la composición adhesiva con el nivel deseado de viscosidad.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad al mismo tiempo que se reducen las reacciones secundarias no deseadas y se inhibe la posterior polimerización de las composiciones usando una combinación de estabilizadores de radicales libres y ácidos proporcionando una vida útil de almacenamiento prolongada después de la esterilización. Es bien conocido que el monómero de cianoacrilato es extremadamente sensible a la polimerización prematura. Una vez se inicia la polimerización, el curado del adhesivo puede ser muy rápido, lo que hace difícil controlar la velocidad de

5 polimerización después del inicio de la polimerización. Esto plantea el desafío de espesar las composiciones adhesivas de cianoacrilato mediante la polimerización parcial del monómero de cianoacrilato. La presente invención proporciona un procedimiento para superar dicho desafío calentando el monómero de cianoacrilato en el intervalo de temperatura de 30 °C - 70 °C, preferiblemente 40 °C - 65 °C, y más preferiblemente 50 °C - 60 °C en presencia de polímero Pluronic durante un período de tiempo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 horas, en otra realización de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5 horas. Los polímeros Pluronic usado en la presente invención son tensioactivos de copolímero de bloques difuncionales que terminan en grupos hidroxilo primarios. El porcentaje muy pequeño de grupo hidroxilo en la molécula hace al polímero Pluronic un iniciador de polimerización débil para el monómero de cianoacrilato. La velocidad de polimerización puede controlarse fácilmente modificando la cantidad de polímero Pluronic y el inhibidor de polimerización presente en el monómero de cianoacrilato.

10 La presente invención proporciona procedimientos para controlar el nivel de viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato. Las composiciones de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad pueden prepararse modificando la cantidad de aditivo polimérico y de inhibidor de polimerización por radicales libres o aniónico. De acuerdo con la presente invención, pueden obtenerse composiciones de cianoacrilato con diversas viscosidades, incluyendo composiciones que son geles y formas no fluidas. El gel de cianoacrilato extremadamente viscoso obtenido de acuerdo con la presente invención puede diluirse posteriormente con monómeros de cianoacrilato para preparar composiciones de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad. El gel de cianoacrilato es el cianoacrilato de tipo gelatina y líquido altamente viscoso con movilidad reducida al compararlo con el monómero de cianoacrilato. Los geles de cianoacrilato preparados de acuerdo con la presente invención tienen una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 300.000 mPa·s (centipoise), preferiblemente de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 100.000 mPa·s (centipoise), más preferiblemente de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 50.000 mPa·s (centipoise) e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 30.000 mPa·s (centipoise).

15 De acuerdo con la presente invención, puede controlarse el nivel de viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato. El nivel de viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato se determina por muchos factores tales como la cantidad del polímero Pluronic, la cantidad de estabilizador presente en el monómero de cianoacrilato, la temperatura de mezcla y el tiempo de mezcla antes de inactivar la polimerización parcial del cianoacrilato. El nivel de viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato depende de la velocidad de polimerización parcial del cianoacrilato. Por tanto, para aumentar la viscosidad del adhesivo de cianoacrilato puede aumentarse la cantidad de polímero Pluronic, reducir las cantidades de estabilizadores, aumentar la temperatura de mezcla y aumentar el tiempo de mezcla.

20 Introducir una cantidad previamente determinada de polímero Pluronic en el monómero de cianoacrilato (sin o con estabilizadores) y mezclar el polímero Pluronic con el monómero de cianoacrilato hasta homogeneidad a temperaturas ligeramente elevadas inicia la polimerización parcial del cianoacrilato. La viscosidad de la composición adhesiva de cianoacrilato aumenta a medida que transcurre la polimerización del monómero de cianoacrilato. Al comparar con el monómero de cianoacrilato en ausencia de estabilizadores, la velocidad de polimerización parcial del monómero de cianoacrilato previamente estabilizado con estabilizador es más fácil de controlar, como lo es el nivel de viscosidad de la composición adhesiva de cianoacrilato. Una vez se inicia la polimerización parcial del monómero de cianoacrilato, la polimerización continuará hasta que se inactive mediante la adición de estabilizadores. En las realizaciones preferidas de la presente invención, la viscosidad de la composición adhesiva de cianoacrilato puede determinarse usando un viscosímetro y, una vez se ha alcanzado el nivel deseado de viscosidad, pueden añadirse inmediatamente estabilizadores para inactivar la polimerización de modo que la viscosidad de dichas composiciones adhesivas de cianoacrilato pueda estabilizarse al nivel deseado. La inactivación de la polimerización parcial puede llevarse a cabo mediante la adición del estabilizador de radicales libres, estabilizador aniónico y/o la combinación del estabilizador de radicales libres y aniónico. En realizaciones de la presente invención, el estabilizador de radicales libres es, aunque sin quedar limitado al mismo, hidroxilanol butilado (BHA). Puede usarse BHA en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 15000 ppm de las composiciones de cianoacrilato, preferiblemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 10000 ppm, más preferiblemente aproximadamente 2000 a aproximadamente 8000 ppm. El estabilizador aniónico es, aunque sin quedar limitado al mismo, dióxido de azufre en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 500 ppm, preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 200 ppm.

25 Las composiciones adhesivas de cianoacrilato preparadas de acuerdo con las realizaciones preferidas de la presente invención para su uso en aplicaciones médicas tienen una viscosidad tal que el adhesivo deja de fluir más allá del sitio de aplicación deseado o se previene sustancialmente el goteo en el interior de la herida. El adhesivo puede afectar de forma adversa la cicatrización de la herida si el adhesivo fluye en el interior de la herida. Esto se debe al hecho de que el adhesivo en el interior de la herida puede actuar como barrera en dos bordes de la herida previniendo de este modo el cierre de la herida. Por otro lado, las composiciones adhesivas de cianoacrilato no serán tan viscosas como para bloquear su aplicación a la piel, tal como cuando el adhesivo se aplica a través del aplicador. Las composiciones adhesivas con viscosidad menor de 3.000 mPa·s (centipoise) se emplean normalmente para aplicaciones médicas tales como el cierre de heridas. Más preferiblemente, se emplean composiciones adhesivas para aplicaciones médicas tales como cierre de heridas que tienen una viscosidad menor

de 2.000 mPa·s (centipoise). En una realización más preferida, la viscosidad de las composiciones adhesivas está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise), preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 mPa·s (centipoise) y más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mPa·s (centipoise), incluyendo de aproximadamente 30 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 40 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 50 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 60 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 70 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 80 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 90 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 100 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 150 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 200 mPa·s (centipoise), de aproximadamente 200 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 300 mPa·s (centipoise) y de aproximadamente 250 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 300 mPa·s (centipoise).

La presente invención también proporciona composiciones adhesivas de cianoacrilato estables con un nivel deseado de viscosidad. La estabilidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato puede evaluarse mediante el ensayo de envejecimiento acelerado y de viscosidad. El ensayo de envejecimiento acelerado de la composición adhesiva de cianoacrilato se lleva a cabo en un horno a 80 °C durante un período de 12 días. Las composiciones de cianoacrilato se ensayan para determinar la viscosidad a intervalos de 3, 6, 9 y 12 días. Basándose en estudios de estabilidad previos para composiciones de cianoacrilato y el procedimiento ASTM, 12 días de envejecimiento acelerado a 80 °C se corresponden con 2 años de vida útil de almacenamiento a temperaturas ambiente (ASTM F1980-2). El ensayo de envejecimiento acelerado a 80 °C se lleva a cabo inicialmente para composiciones adhesivas de cianoacrilato a granel con el nivel deseado de alta viscosidad antes de envasar y esterilizar. La Tabla 1 muestra el resultado de viscosidad de las composiciones de cianoacrilato el día 0 y el día 12 del ensayo de envejecimiento acelerado a 80 °C. La viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato aumenta después del envejecimiento acelerado pero las viscosidades de las muestras envejecidas el día 12 están en el intervalo aceptable de 10 a 3000 mPa·s (centipoise), preferiblemente 20 a 3000 mPa·s (centipoise) y más preferiblemente 30 a 2000 mPa·s (centipoise). En las realizaciones más preferidas, la viscosidad de la composición adhesiva después del ensayo de envejecimiento acelerado solo cambia ligeramente desde el ensayo de viscosidad inicial el día 0. La viscosidad de la composición adhesiva incluso después del envejecimiento será aceptable siempre que el adhesivo todavía pueda dispensarse a través de un aplicador y los adhesivos se comporten como se pretende. El uso del adhesivo de cianoacrilato determinará el intervalo absoluto de viscosidad incrementada o reducida durante el envejecimiento, pero en realizaciones preferidas la viscosidad de la composición el día 12 del envejecimiento a 80 °C está dentro de aproximadamente un 100 % (sin cambio en la viscosidad) hasta un 500 % (cinco veces la viscosidad) la viscosidad de la composición el día 0 (antes del ensayo de envejecimiento acelerado). En realizaciones preferidas, la viscosidad de la composición el día 12 de envejecimiento a 80 °C está dentro de aproximadamente un 100 % a un 250 % la viscosidad de la composición el día 0 (antes del ensayo de envejecimiento acelerado) y en realizaciones más preferidas, la viscosidad de la composición el día 12 de envejecimiento a 80 °C está dentro de aproximadamente un 100 % a un 150 % la viscosidad de la composición el día 0 (antes del ensayo de envejecimiento acelerado). De hecho, el aumento de la viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato después del ensayo de envejecimiento acelerado no es drástico, indicando que las composiciones adhesivas a granel antes del envasado y esterilización son estables.

Tabla 1: Viscosidad de composiciones adhesivas de cianoacrilato el día 0 y el día 12 del envejecimiento acelerado a 80 °C

Entrada	Composición ^a	Viscosidad media (mPa·s (centipoise)) de las composiciones antes y después del envejecimiento a 80 °C	
		Día 0	Día 12
1a	OCA + 0,04 % de F127	50,5	73,5
1b	OCA + 0,2 % de F68	116,3	206,2
1c	OCA + 0,16 % de F68	40,7	67,4
1d	OCA + 0,15 % de F68	39,2	71,5
1e	OCA + 0,145 % de F68	32,5	54,4
1f	33,8 % de gel OCA en monómero OCA	84,5	90,7

^aEl monómero de cianoacrilato de Octilo (OCA) está preestabilizado con diferentes cantidades de estabilizadores

La presente invención proporciona composiciones adhesivas de cianoacrilato estériles y estables con el nivel deseado de viscosidad. Además de ser estables, las composiciones adhesivas de cianoacrilato serán estériles para uso médico. De acuerdo con la invención, las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad pueden ser esterilizadas. Esto también es una ventaja de la presente invención, puesto que la mayoría de las composiciones adhesivas de cianoacrilato anteriores con aditivos poliméricos no estaban esterilizadas. La esterilización puede llevarse a cabo por técnicas comunes, y preferiblemente se lleva a cabo por procedimientos que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, procedimientos químicos, físicos y de irradiación. Ejemplos de procedimientos químicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, exposición a óxido de etileno. Ejemplos de procedimientos de irradiación incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, irradiación gamma, irradiación con haz de electrones e irradiación con microondas. Procedimientos preferidos de esterilización de la composición de cianoacrilato de la presente invención son la esterilización química y la esterilización por haz de electrones.

Como se confirma por el ensayo de envejecimiento acelerado a 80 °C durante 12 días, las composiciones adhesivas de cianoacrilato a granel con el nivel deseado de viscosidad son relativamente estables antes de la esterilización. Sin embargo, el comportamiento de las composiciones adhesivas de cianoacrilato puede verse drásticamente afectado por la esterilización. El curado o posterior polimerización del adhesivo de cianoacrilato se produce durante el proceso de esterilización incluso en presencia de estabilizadores. A veces, la polimerización inducida por la esterilización es tan grave que las composiciones de cianoacrilato ya no pueden usarse más. En otros casos, la vida útil de almacenamiento de las composiciones de cianoacrilato esterilizadas puede acortarse drásticamente aunque estas composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas todavía son utilizables.

Con el fin de solucionar el problema de inestabilidad inducido por la esterilización, la presente invención proporciona un procedimiento de estabilización de composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad añadiendo una combinación de al menos un estabilizador de radicales libres y al menos un estabilizador ácido a las composiciones de cianoacrilato. En realizaciones más preferibles de la presente invención, para estabilizar la composición adhesiva se usan al menos dos estabilizadores de radicales libres y al menos dos estabilizadores ácidos. La combinación de dos o más estabilizadores de radicales libres y dos o más estabilizadores ácidos proporciona mejores efectos estabilizadores que la combinación convencional de solo un estabilizador de radicales libres y estabilizador ácido. Comparadas con las composiciones adhesivas de cianoacrilato con un solo estabilizador de radicales libres y/o un estabilizador ácido, las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad estabilizadas por la combinación de al menos dos estabilizadores de radicales libres y/o al menos dos estabilizadores ácidos inhibieron de forma eficaz la polimerización inducida por esterilización de modo que puede obtenerse una mayor vida útil de almacenamiento.

En realizaciones de la presente invención, el estabilizador de radicales libres primario preferido es hidroxil anisol butilado (BHA). Se usa BHA en una cantidad de aproximadamente 200 ppm a aproximadamente 15000 ppm de composiciones de cianoacrilato, preferiblemente aproximadamente 1000 ppm a aproximadamente 10000 ppm, más preferiblemente aproximadamente 2000 ppm a aproximadamente 8000 ppm. En realizaciones preferidas, se usa BHA en combinación con al menos un estabilizador de radicales libres que incluye, sin limitación, hidroquinona; catecol; monometil éter de hidroquinona y fenoles impedidos tales como hidroxianisol butilado; 4-etoxifenol; hidroxitolueno butilado (BHT, 2,6-di-terc-butil butilfenol), 4-metoxifenol (MP); 3-metoxifenol; 2-terc-butil-4-metoxifenol; 2,2-metileno-bis-(4-metil-6-terc-butilfenol). En realizaciones preferidas, se usan como segundos o adicionales estabilizadores de radicales libres hidroquinona, 4-metoxifenol e hidroxitolueno butilado. Se usa MP en una cantidad de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 4000 ppm, preferiblemente aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 2000 ppm. Se usa hidroquinona en una cantidad de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 2500 ppm, preferiblemente de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 1500 ppm. Se usa BHT en una cantidad de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10000 ppm, preferiblemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 5000 ppm. La cantidad a usar puede determinarse por un experto con conocimientos medios en la técnica usando técnicas conocidas sin experimentación innecesaria.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el estabilizador ácido primario preferido es dióxido de azufre en una cantidad de aproximadamente 2 ppm a aproximadamente 500 ppm, preferiblemente aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 200 ppm. El segundo o adicional estabilizador ácido puede ser un ácido muy fuerte que incluye sin limitación ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluenosulfónico, ácido fluorosulfónico, ácido fosfórico, ácido orto-, meta- o para-fosfórico, ácido tricloroacético y ácido sulfúrico. El ácido muy fuerte se usa en una cantidad de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 250 ppm, preferiblemente de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 50 ppm. Preferiblemente, el estabilizador ácido muy fuerte es ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido perclórico. Más preferiblemente, se usa ácido sulfúrico como estabilizador ácido fuerte adicional.

En otras realizaciones de la presente invención, los segundos o adicionales estabilizadores ácidos pueden ser sultonas o ácidos orgánicos débiles que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ácido benzoico, ácido cianoacético, ácido cloroacético y ácido acético. Más preferiblemente, se usa 1,4-butano sultona o ácido acético como el estabilizador ácido adicional en una cantidad de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1000 ppm, preferiblemente de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 500 ppm.

- Combinaciones preferidas son BHA como el estabilizador de radicales libres primario con dióxido de azufre como el estabilizador aniónico primario. En otra realización, se combina BHA como el estabilizador de radicales libres primario y dióxido de azufre como el estabilizador aniónico primario con hidroquinona como el estabilizador de radicales libres secundario y ácido sulfúrico como el estabilizador aniónico (ácido) secundario. El estabilizador ácido secundario puede ser también una combinación de ácido sulfúrico con ácido acético. Además, en lugar de, o además de hidroquinona como el estabilizador de radicales libres secundario, puede usarse BHT y/o 4-metoxifenol. El estabilizador ácido secundario también puede ser una sultona. Plastificantes preferidos en combinación con el(los) estabilizador(es) de radicales libres primario y secundario opcional anteriores y los estabilizadores aniónicos primarios y opcionalmente aniónicos son citrato de acetil tributilo, adipato de diisododecilo, citrato de tributilo.
- En otras realizaciones, las composiciones de la invención comprenden BHA en combinación con dióxido de azufre, o BHA, dióxido de azufre, hidroquinona, ácido sulfúrico, ácido acético y citrato de tributilo, o BHA, dióxido de azufre, 4-metoxifenol, ácido sulfúrico, ácido acético y citrato de acetil tributilo, o BHA, dióxido de azufre, ácido sulfúrico, ácido acético, BHT y adipato de diisododecilo, o BHA, dióxido de azufre, ácido sulfúrico, ácido acético, BHT y, opcionalmente, 18-corona-6, o BHA, dióxido de azufre, sultona, ácido acético, BHT, MP e hidroquinona, o BHA, dióxido de azufre, sultona, ácido acético, BHT, MP, hidroquinona y citrato de acetil tributilo.

Son de aplicación las cantidades y cantidades preferidas que se han indicado antes para los constituyentes individuales de la composición.

- Las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad pueden someterse a esterilización después de la estabilización con la combinación de diferentes estabilizadores de radicales libres y ácidos. El comportamiento de las composiciones adhesivas después de la esterilización depende de la forma de preparar estas composiciones. De acuerdo con la presente invención, las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad pueden prepararse de modo tal que, incluso después de la esterilización, la composición mantenga la viscosidad deseada. En los procedimientos de la presente invención en los que se preparan composiciones de cianoacrilato calentando el monómero de cianoacrilato en presencia de polímero Pluronic, la viscosidad de dichas composiciones aumenta o se mantiene, después de la esterilización. El aumento en la viscosidad puede controlarse dentro de un porcentaje muy pequeño aplicando la combinación adecuada de estabilizadores de radicales libres y ácidos en las realizaciones preferidas. Por tanto, la viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato puede dirigirse de forma sencilla hasta un nivel deseado incluso después de la esterilización.
- En los procedimientos de la presente invención en los que las composiciones adhesivas de cianoacrilato con un nivel deseado de alta viscosidad se preparan diluyendo gel de cianoacrilato extremadamente viscoso con monómero de cianoacrilato, la viscosidad de la composición adhesiva disminuye, o permanece igual, después de la esterilización. La disminución en la viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato se debe a la degradación del polímero parcial de cianoacrilato causada por la esterilización. La disminución de la viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato, después de la esterilización, varía dependiendo de la viscosidad original y del porcentaje de gel de cianoacrilato en las composiciones. La disminución en la viscosidad después de la esterilización puede ser drástica en determinadas circunstancias. Sin embargo, con las composiciones de la presente invención, el cambio en la viscosidad puede controlarse hasta un intervalo aceptable. El uso de adhesivo de cianoacrilato determinará el intervalo absoluto de viscosidad incrementada o reducida aceptable después de la esterilización, pero en realizaciones preferidas, la viscosidad de la composición después de la esterilización está dentro de aproximadamente 25 % (una cuarta parte de la viscosidad) a 100 % la viscosidad de la composición después de la esterilización. En realizaciones preferidas la viscosidad de la composición después de la esterilización está dentro de aproximadamente 30 % a 100 % la viscosidad de la composición antes de la esterilización y, en realizaciones más preferidas, la viscosidad de la composición después de la esterilización está dentro de aproximadamente 50 % a 100 % la viscosidad de la composición antes de la esterilización. Como se muestra en la Tabla 2, modificar el porcentaje del gel de cianoacrilato y aplicar la combinación adecuada de estabilizadores de radicales libres y ácidos puede controlar el cambio en la viscosidad que se produce después de la esterilización.

Tabla 2: Viscosidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad antes y después de esterilización

Entrada ^a	Composición	Viscosidad media (mPa·s (centipoise))	
		Antes de esterilización	Después de esterilización
2a	OCA + 0,14 % de F68	75,6	76,4
2b	OCA + 0,118 % de F68	56,4	60,7
2c	OCA + 0,112 % de F68	50	54,9
2d	33,8 % de gel OCA en OCA	77	44,1
2e	49,5 % de gel OCA en OCA	121,6	88,7
2f	33,8 % de gel OCA en OCA	69,5	40,7
2g	28,5 % de gel OCA en OCA	52,7	40,5
2h	28,5 % de gel OCA en OCA	54,4	39,2
2i	49,5 % de gel OCA en OCA	117,1	85,4

^a Las composiciones de cianoacrilato de alta viscosidad de 2a a 2c se prepararon directamente calentando monómero de cianoacrilato en presencia de polímero Pluronic. Las composiciones de cianoacrilato de alta viscosidad de 2d a 2i se prepararon diluyendo gel de cianoacrilato extremadamente viscoso con monómero de cianoacrilato.

5 La presente invención proporciona composiciones adhesivas de cianoacrilato estériles y estables con el nivel deseado de alta viscosidad, que son compatibles con un envasado adecuado. Las citadas composiciones adhesivas de cianoacrilato pueden envasarse en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) y diferentes aplicadores y, a
10 continuación, esterilizarse. La estabilidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas con el nivel deseado de alta viscosidad en diferentes envases se evalúa por medio del ensayo de envejecimiento acelerado. El ensayo de envejecimiento acelerado de la composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada se lleva a cabo en un horno a 80 °C durante un período de 12 días. La Tabla 3 resume los resultados de viscosidad seleccionados de las
15 composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas en diferentes envases el día 0 y el día 12 del ensayo de envejecimiento acelerado llevado a cabo a 80 °C. Comparando el comportamiento y la viscosidad de dichas composiciones el día 0 con los del día 12 del envejecimiento acelerado a 80 °C, las composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas con el nivel deseado de viscosidad en diferentes envases mostraron una estabilidad notablemente diferente. En determinadas realizaciones de la presente invención, algunas composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas están curadas tan pronto como el día 3 del envejecimiento acelerado a 80 °C. La vida
20 útil de almacenamiento acortada de tales composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas puede deberse a la descomposición del estabilizador de radicales libres y/o ácido inducida por la esterilización. En realizaciones más preferidas, sin embargo, las composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas con el nivel deseado de viscosidad presentan una excelente estabilidad, únicamente con un ligero aumento en la viscosidad el día 12 del envejecimiento acelerado a 80 °C comparada con la del día 0. Por tanto, las composiciones adhesivas de
25 cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad desarrolladas en las realizaciones preferidas de la presente invención pueden envasarse y esterilizarse para proporcionar al menos dos años de vida útil de almacenamiento seleccionando envases adecuados y combinaciones deseadas de estabilizadores de radicales libres y ácidos.

Tabla 3: Comportamiento de las composiciones de cianoacrilato esterilizadas con el nivel deseado de viscosidad

Entrada	Composición ^a	Plastificante	Viscosidad media (mPa·s (centipoise)) antes y después de envejecimiento a 80 °C		Observaciones
			Día 0	Días 12	
3a	OCA + 0,11 % de F68	5 % de ATBC	42,7	N/E	Curado el día 12
3b	OCA + 0,105 % de F68	1 % de ATBC	33,7	74,8	
3c	33,8 % de gel OCA en monómero OCA	N/E	41,9	219,2	
3d	34,7 % de gel OCA en monómero OCA	5 % de ATBC	38,2	52,3	
3e	OCA + 0,11 % de F68	5 % de TBC	41,1	N/E	Demasiado viscoso para dispensar
3f	28,5 % de gel OCA en monómero OCA	N/E	43,3	84	
3g	OCA + 0,1446 % de F68	N/E	95,2	N/E	Curado el día 3
3h	OCA + 0,15 % de F127	N/E	140,2	N/E	Curado el día 9
3i	49,5 % de gel OCA en monómero OCA	5 % de ATBC	N/E	N/E	Demasiado viscoso para dispensar

^a. Las composiciones finales con la viscosidad deseada se estabilizan con al menos dos estabilizadores de radicales libres y al menos dos estabilizadores ácidos en cantidad variable.

- 5 De acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención, puede incluirse un plastificante en las composiciones adhesivas de cianoacrilato esterilizadas y estabilizadas con el nivel deseado de viscosidad. El agente plastificante no contiene preferiblemente humedad y no afectará de modo adverso la estabilidad de las composiciones de cianoacrilato. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, citrato de tributilo (TBC), citrato de acetil tributilo (ATBC), sebacato de dimetilo, sebacato de dietilo, fosfato de trietilo, fosfato de tri(2-etil-hexilo), fosfato de tri(p-cresilo), adipato de diisodecilo (DIDA), triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, adipato de dioctilo (DICA), miristato de isopropilo, estearato de butilo, ácido laurico, trimelitato de trioctilo, glutarato de dioctilo (DIGC) y mezclas de los mismos. Plastificantes preferidos citrato de tributilo, adipato de diisodecilo y citrato de acetil tributilo en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, y más preferiblemente aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, basado en el peso total de la composición.
- 10
- 15 Se ha evaluado el efecto de la cantidad de plastificante sobre el comportamiento de las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad. La Tabla 4 muestra el efecto del plastificante ATBC sobre el comportamiento de las composiciones adhesivas de cianoacrilato. Las composiciones adhesivas de cianoacrilato de la Tabla 4 se estabilizaron con la misma cantidad de estabilizadores de radicales libres y ácidos. Sin embargo, la cantidad de plastificante (ATBC) varió. La reducción en la viscosidad de las composiciones adhesivas con diferentes
- 20 cantidades de ATBC es casi la misma. Sin embargo, la estabilidad a largo plazo de las composiciones adhesivas es diferente para las composiciones adhesivas con diferente cantidad de plastificante como se confirma por el envejecimiento acelerado a 80 °C durante 12 días. La viscosidad de la composición con 10 % de plastificante aumenta de aproximadamente 40 mPa·s (centipoise) el día 0 a aproximadamente 208 mPa·s (centipoise) el día 12 del envejecimiento acelerado a 80 °C. Sin embargo, la viscosidad de las composiciones adhesivas con menos plastificante aumenta de aproximadamente 40 mPa·s (centipoise) el día 0 hasta un máximo de 92 mPa·s (centipoise) el día 12 del envejecimiento acelerado a 80 °C. Estas observaciones confirman que la presencia de una mayor
- 25 concentración de plastificante afecta de modo adverso la estabilidad de las composiciones adhesivas,

probablemente a causa de que el plastificante se descompone debido a la esterilización.

Tabla 4: Efecto del plastificante sobre la estabilidad de las composiciones de cianoacrilato

Composición	Plastificante (ATBC)	Viscosidad media (mPa·s (centipoise))		
		Antes de esterilización	Después de esterilización	
			Día 0	Día 12 a 80 °C
4a	0	52,7	43,3	84
4b	1 %	54,4	39,2	91,8
4c	5 %	53,1	40,0	88,3
4d	10 %	52,1	39,4	208,2

5 Puede incluirse éter corona, un acelerador en las composiciones adhesivas de cianoacrilato estériles y estables con el nivel deseado de alta viscosidad. Ejemplos de éter corona incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, 15-corona-5, 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6, tribenzo-18-corona-6, dicitclohexil-18-corona-6, benzo-15-corona-5, dibenzo-24-corona-8, dibenzo-30-corona-10, asim-dibenzo-22-corona-6, dimetilsila-11-corona-4, dimetilsila-14-corona-5, dimetilsila-17-corona-6, dibenzo-14-corona-4, dicitclohexil-24-corona-8, asim-dibenzo-22-corona-6, ciclohexil-12-corona-4, 1,2-decalil-15-corona-5, 1,2-nafto-15-corona-5, 3,4,5-naftil-16-corona-5, 1,2-metil-benzo-18-corona-6, 1,2-metilbenzo-5,6-metilbenzo-18-corona-6, 1,2-t-butil-18-corona-6, 1,2-vinilbenzo-15-corona-5, 1,2-vinilbenzo-18-corona-6, 1,2-t-butil-ciclohexil-18-corona-6 y 1,2-benzo-1,4-benzo-5-oxígeno-20-corona-7. El éter corona se usa en una cantidad de 0 a 2000 ppm, preferiblemente 50 a 1000 ppm, y más preferiblemente 100 a 500 ppm. La cantidad a usar puede determinarse por un experto con conocimientos medios en la técnica sin experimentación innecesaria.

15 De acuerdo con la presente invención, las composiciones de cianoacrilato pueden contener pequeñas cantidades de colorantes tales como derivados de antraceno y otras estructuras complejas. Estos colorantes incluyen, sin limitación, 1-hidroxi-4-[4-metilfenilamino]-9,10-antracenediona (D&C Violeta n.º 2); sal disódica de 9-(o-carboxifenil)-6-hidroxi-2,4,5,7-tetrayodo-3H-xanten-3-ona, monohidrato (FD&C Rojo n.º 3); sal disódica de ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil)azo]-2-naftaleno-sulfónico (FD&C Amarillo n.º 6); y sal disódica del ácido 2-(1,3-dihidro-3-oxo-5-sulfo-2H-indol-2-ilidina)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-indol-5-sulfónico (FD&C Azul n.º 2).

25 De acuerdo con la presente invención, puede usarse cualquier cianoacrilato (es decir, un éster de ácido cianoacrílico), preferiblemente un monómero de éster de 2-cianoacrilato. El 2-cianoacrilato es preferiblemente un éster de cianoacrilato alifático y preferiblemente un éster de 2-cianoacrilato de alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alcoxi (C₂₋₈)alquilo (C₂₋₈). El grupo alquilo puede contener de 2 a 12 átomos de carbono y es preferiblemente un éster de alquilo de C₂ a C₈, y lo más preferiblemente, es un éster de alquilo C₄ a C₈. Ésteres de 2-cianoacrilato adecuados incluyen sin limitación los ésteres de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, ciclohexilo, n-heptilo, iso-heptilo, n-octilo, 2-octilo, 2-etilhexilo, 2-metoxietilo y 2-etoxietilo. Los monómeros de 2-cianoacrilato pueden usarse solos, o estos pueden usarse en mezclas. El grupo alquenilo puede contener de 2 a 12 átomos de carbono y es preferiblemente un éster de alquenilo de C₂ a C₈, y lo más preferiblemente, es un éster de alquenilo C₄ a C₈. El grupo cicloalquilo puede contener de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono. 2-Cianoacrilatos (también denominados alfa-cianoacrilatos) útiles de acuerdo con la presente invención se describen también en la patente de Estados Unidos número 6.143.805, columna 3, línea 54 a columna 4, línea 55, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como si se expusiera en la presente en su totalidad.

35 En las realizaciones de la presente invención, el gel de cianoacrilato puede prepararse usando un monómero de cianoacrilato, que puede diluirse con la mezcla de otros monómeros de cianoacrilato para composiciones adhesivas con el nivel deseado de alta viscosidad. Las propiedades de las composiciones adhesivas de cianoacrilato pueden modificarse mezclando diferentes monómeros de cianoacrilato. Introduciendo un monómero de cianoacrilato con una cadena alquilo más corta en un monómero de cianoacrilato con una cadena alquilo más larga, el tiempo de curado y la velocidad de degradación del adhesivo pueden acortarse y puede mejorarse la resistencia a la tracción. Por el contrario, un adhesivo de cianoacrilato con una cadena alquilo más corta ofrecerá mejor flexibilidad mediante la incorporación de monómeros de cianoacrilato de cadena alquilo más larga. Una composición adhesiva de cianoacrilato preferida se prepara diluyendo gel de cianoacrilato de 2-octilo que se prepara de acuerdo con la presente invención con monómero de cianoacrilato de n-butilo.

45 El monómero de 2-cianoacrilato usado en la invención se sintetiza en base a procedimientos conocidos en la técnica anterior haciendo reaccionar cianoacetato con formaldehído en presencia de un catalizador de condensación básico a temperatura elevada para dar un polímero de bajo peso molecular. Una etapa de despolimerización seguida a alta temperatura y alto vacío en presencia de inhibidores ácidos y aniónicos, que proporciona un monómero bruto que

puede destilarse bajo alta temperatura y alto vacío en presencia de inhibidores de radicales y ácidos. Los monómeros de 2-cianoacrilato destilados se formulan entonces con los inhibidores de radicales libres y ácidos dependiendo de su aplicación para proporcionar la estabilidad necesaria.

- 5 De acuerdo con la presente invención, las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad pueden envasarse en, aunque sin quedar limitado a, un aplicador plástico. El aplicador plástico está formado de un recipiente depósito y una punta de aplicación con esponja. La parte del recipiente es preferiblemente estanca al aire y al agua con un sellado que previene la contaminación del adhesivo en la zona interior del aplicador. La punta de esponja está saturada con adhesivo líquido una vez se ha doblado de modo que el adhesivo puede dispensarse de forma uniforme sobre el sitio de la herida. El tamaño del recipiente y la punta de esponja pueden variar dependiendo del volumen del adhesivo. El adhesivo de cianoacrilato polimerizará muy rápidamente cuando se almacene en una cantidad muy pequeña. Para evitar la polimerización prematura, se envasará en el aplicador un mínimo de aproximadamente 0,1 ml a 4 ml, preferiblemente 0,2 ml a 2 ml, y más preferiblemente 0,3 ml a 1 ml de adhesivo. Con el fin de prolongar la vida útil de almacenamiento, el volumen de recipiente está lleno preferiblemente aproximadamente de 50 a 80 por ciento y más preferiblemente de 60 a 80 por ciento.
- 10 De acuerdo con la presente invención, las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad están esterilizadas. La esterilización puede llevarse a cabo por técnicas comunes y, preferiblemente se lleva a cabo por procedimientos que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, procedimientos químicos, físicos y de irradiación. Ejemplos de procedimientos químicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, exposición a óxido de etileno. Ejemplos de procedimientos de irradiación incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, irradiación gamma, irradiación por haz de electrones (haz de electrones) e irradiación por microondas.
- 15
- 20

En realizaciones preferidas de la presente invención, se usa haz de electrones para esterilizar las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de viscosidad. Una fluencia inicial de la radiación del haz de electrones se mantiene a un mínimo de aproximadamente $2 \mu\text{Curie}/\text{cm}^2$. Preferiblemente, la radiación por haz de electrones tiene una fluencia inicial de aproximadamente 2 a aproximadamente $25 \mu\text{Curie}/\text{cm}^2$. La dosis de irradiación del haz de electrones aplicada será suficiente para esterilizar tanto el envase como el interior del adhesivo. La irradiación por haz de electrones puede estar en una dosis adecuada de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 kGy, y más preferiblemente de aproximadamente 12 a 25 kGy. La irradiación por haz de electrones se lleva a cabo en condiciones de atmósfera ambiente y el tiempo de exposición a la irradiación es preferiblemente del orden de 60 segundos.

25

30 Con el fin de reducir la biocontaminación, las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad pueden filtrarse a través de un filtro de $0,2 \mu\text{m}$ antes de la esterilización. También pueden esterilizarse los aplicadores con el envase secundario con calor, óxido de etileno y calor antes de la irradiación final por haz de electrones.

35 Todos los elementos del envase y el adhesivo interior son preferiblemente estériles. La esterilidad de las composiciones adhesivas de cianoacrilato con el nivel deseado de alta viscosidad puede analizarse por ensayos de Bacterioestasis y Fungiestasis. En realizaciones de la presente invención, se obtendrá un Nivel de Garantía de Esterilidad (SAL por sus siglas en inglés (Sterility Assurance Level)) a un mínimo de 10^{-3} . En realizaciones más preferidas, el Nivel de Garantía de Esterilidad puede ser al menos 10^{-6} .

40 La presente invención describe composiciones adhesivas de cianoacrilato estables y estériles con el nivel deseado de alta viscosidad, que son especialmente adecuadas para su uso en aplicaciones médicas. En uso, la composición adhesiva de cianoacrilato se aplica al área de tejido deseada como un líquido que polimeriza a continuación en contacto al entrar en contacto con el tejido. La alta viscosidad deseada de dichas composiciones adhesivas de cianoacrilato evita la fluidez de los adhesivos encontrada en las composiciones adhesivas poco viscosas.

Los siguientes ejemplos no limitantes pretenden ilustrar con más detalle la presente invención.

45 A no ser que se indique de otro modo, todas las cantidades citadas en la presente memoria están en peso, los porcentajes están en porcentaje en peso.

Ejemplos

Medida de la viscosidad (Viscosidad Brookfield):

50 La viscosidad se midió a 25°C usando un Brookfield programable DV-II + Viscosímetro. De forma típica, se siguió el siguiente procedimiento de medida de la viscosidad: después de encender el viscosímetro se observa que todas las condiciones se han fijado para el ensayo tal como el ajuste de la velocidad, ajuste de Hueco Cero y ajuste de la temperatura. A continuación, se limpian el vástago (CPE40) y el vaso con acetona y se dejan secar. Se añaden gotas de la muestra de ensayo en el vaso teniendo en cuenta la posición de las gotas en el centro del vaso. A continuación, se lleva el vaso a su posición y se asegura lentamente con el brazo de retención. Seguidamente, se gira la llave MOTOR ON/OFF/ESCAPE y se deja que la muestra alcance el equilibrio antes de leer las muestras. Las lecturas de las muestras se toman por triplicado y a continuación se calcula la media. Se retira cualquier residuo con solución de limpieza antes de la siguiente medida de la muestra. Primero se realiza una limpieza con toallitas

55

ES 2 546 445 T3

Kimwipe y se retira el exceso de muestra, luego se usa la solución de limpieza. Esto se repite de 2 a 3 veces. La limpieza exhaustiva del vástago se realizará retirándolo del viscosímetro seguido por la inicialización del Hueco Cero.

Ejemplo 1

- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 118 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 189 mg de Pluronic F127 y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 17 s y la viscosidad media para la muestra es 58,9 mPa·s (centipoise).

10 Ejemplo 2

- 15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 128 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo con pequeñas cantidades de BHA y SO₂ y se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 2 horas. A continuación se añadieron 90 mg de Pluronic F68 y se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 474 mg de BHA, 12,2 ppm de SO₂ y 7,8 ppm de D&C Violeta y la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 25 s y la viscosidad media para la muestra es 24,5 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 3

- 20 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 119,6 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 227 mg de Pluronic F127 y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 21 s y la viscosidad media para la muestra es 123,4 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 4

- 25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 109 g del monómero de cianoacrilato de 2-octilo con pequeñas cantidades de BHA y SO₂ y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. A continuación se añadieron 142 mg de Pluronic F68 y se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta 40 °C, se añadieron 294 mg de BHA, SO₂ y D&C Violeta y la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 31 s y la viscosidad media para la muestra es 39,2 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 5

- 35 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 109,7 g del monómero de cianoacrilato de 2-octilo con una pequeña cantidad de SO₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadieron 132 mg de Pluronic F38 y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron BHA, SO₂ y D&C Violeta y la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 22 s y la viscosidad media para la muestra es 52,7 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 6

- 40 En un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 103,3 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo en presencia de BHA y SO₂ con 124 mg de Pluronic F127 y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 16 s y la viscosidad media para la muestra es 343,4 mPa·s (centipoise).

45 Ejemplo 7

- 50 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 176,2 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 705 mg de Pluronic F68 y se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la composición adhesiva de cianoacrilato resultante se sometió al ensayo de viscosidad y de tiempo de endurecimiento. El tiempo de endurecimiento medio para la muestra es 12 s y la viscosidad media para la muestra es 182,5 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 8

En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 144,7 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 289 mg de Pluronic

F38 y se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar, se obtuvo un gel de cianoacrilato de 2-octilo altamente viscoso.

Ejemplo 9

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 111,5 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 245 mg de Pluronic F127 y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se obtuvo un gel de cianoacrilato de 2-octilo altamente viscoso.

Ejemplo 10

10 En un frasco de polietileno equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron 33,9 g de gel de cianoacrilato de 2-octilo con 90,4 de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La viscosidad media de las composiciones de cianoacrilato así preparadas es 66,8 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 11

15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 114,8 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 628 mg de Pluronic F108 NF y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se obtuvo un gel de cianoacrilato de 2-octilo.

Ejemplo 12

20 En un frasco de polietileno equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron 50 g de gel de cianoacrilato de 2-octilo con 53,6 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El tiempo de endurecimiento medio y la viscosidad para la muestra son 15 s y 57,1 mPa·s (centipoise), respectivamente.

Ejemplo 13

25 En un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) de 9,46 litros (2,5 galones) se mezclaron 2,822 kg (6,23 libras) de gel de cianoacrilato de 2-octilo con 3,438 kg (7,59 libras) de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ y se mezclaron con un agitador mecánico a temperatura ambiente durante 7 horas. El tiempo de endurecimiento medio y viscosidad para la muestra son 42 s y 62,5 mPa·s (centipoise), respectivamente.

Ejemplo 14

30 En un frasco de polietileno equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron 78 g de cianoacrilato de 2-octilo con una viscosidad de aproximadamente 110 mPa·s (centipoise) con 33 g de monómero de cianoacrilato de n-butilo y 0,56 g de adipato de diisododecilo, que se mezcló a temperatura ambiente durante 6 horas. La viscosidad media para la muestra es 40,6 mPa·s (centipoise).

Ejemplo 15

35 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 278 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con pequeñas cantidades de BHA y SO₂ con 306 mg de Pluronic F68 y se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución resultante se estabilizó con BHA y SO₂ y se filtró mediante un matraz de filtración proporcionando una composición adhesiva de cianoacrilato con una viscosidad de aproximadamente 45 mPa·s (centipoise). Se añadieron más estabilizadores a la composición, que incluyen 200 ppm de hidroquinona, 10 ppm de ácido sulfúrico, 200 ppm de ácido acético y 80 más ppm de SO₂. Se añadió 5 % de citrato de tributilo como plastificante.

Ejemplo 16

45 Se diluyó gel de cianoacrilato de 2-octilo con cianoacrilato de 2-octilo monómero para proporcionar una composición adhesiva con una viscosidad de aproximadamente 80 mPa·s (centipoise) que se estabilizó principalmente con BHA y SO₂. La composición se estabilizó adicionalmente con otros estabilizadores que incluyen 300 ppm más de BHA, 5 ppm de ácido sulfúrico, 200 ppm de 4-metoxifenol, y 300 ppm de ácido acético. La composición se envasó, se esterilizó y se ensayó su estabilidad.

Ejemplo 17

50 Se estabilizó una composición diluida de cianoacrilato de 2-octilo con una viscosidad de aproximadamente 47 mPa·s (centipoise) con BHA como inhibidor de radicales libres y SO₂ como inhibidor aniónico. Con el fin de prolongar la estabilidad de la composición, se añadieron adicionalmente 500 ppm de 4-metoxifenol, 5 ppm de ácido sulfúrico, 10 more ppm de SO₂ y 200 ppm de ácido acético a la composición adhesiva. Además, se añadió como plastificador 1 %

de adipato de diisodécilo.

Ejemplo 18

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 301 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con BHA y SO₂ con 436 mg de Pluronic F68 y se agitó a 55 °C durante 2 horas. La solución resultante se estabilizó con BHA y SO₂ y se filtró mediante un matraz de filtración proporcionando una composición adhesiva de cianoacrilato con una viscosidad de aproximadamente 44 mPa·s (centipoise). Se añadió 5 % de citrato de acetil tributilo como plastificante biocompatible. Se añadieron más estabilizadores a la composición, que incluyen 10 ppm de ácido sulfúrico, 200 ppm de ácido acético, 500 ppm de 4-metoxifenol y 80 ppm más de SO₂.

10 Ejemplo 19

En un frasco de polietileno equipado con una barra de agitación magnética, se añadieron 2500 ppm de BHT y 1000 ppm de ácido acético como estabilizadores adicionales a 28 g de composición de cianoacrilato de 2-octilo con una viscosidad de aproximadamente 35 mPa·s (centipoise) que estaba estabilizada principalmente con BHA y SO₂.

Ejemplo 20

15 Se diluyó gel de cianoacrilato de 2-octilo con monómero de cianoacrilato de 2-octilo en presencia de BHA y SO₂ para proporcionar una composición adhesiva con una viscosidad 130 mPa·s (centipoise). La composición adhesiva se mezcló con otros estabilizadores que incluyen 5 ppm de ácido sulfúrico, 200 ppm de ácido acético, 2500 ppm de BHT y 40 ppm más de SO₂. La composición se mezcló con 15 % de adipato de diisodécilo como plastificante y 270 ppm de 18-corona-6 como acelerador.

20 Ejemplo 21

25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética, se mezclaron 273 g de monómero de cianoacrilato de 2-octilo estabilizado con una pequeña cantidad de SO₂ con 317 mg de Pluronic F68 y se agitó a 48 °C durante 2 horas. La solución resultante se estabilizó con BHA y SO₂ y se filtró mediante un matraz de filtración proporcionando una composición adhesiva de cianoacrilato con una viscosidad de aproximadamente 79 mPa·s (centipoise). Se añadieron estabilizadores a la composición adhesiva, que incluyen 5 ppm de ácido sulfúrico, 200 ppm de ácido acético, 2500 ppm de BHT y 80 ppm más de SO₂, se usó 18-corona-6 como acelerador y se incluyó 10 % de citrato de acetil tributilo como plastificante.

Ejemplo 22

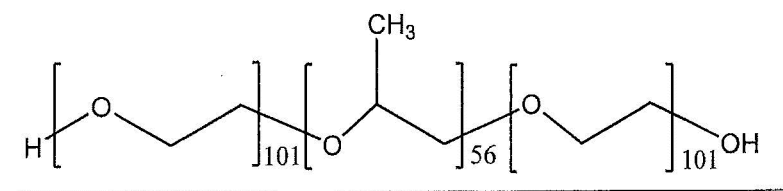
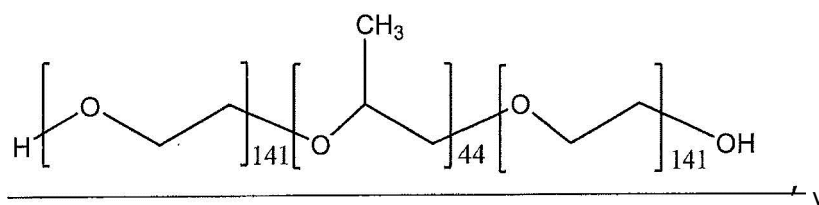
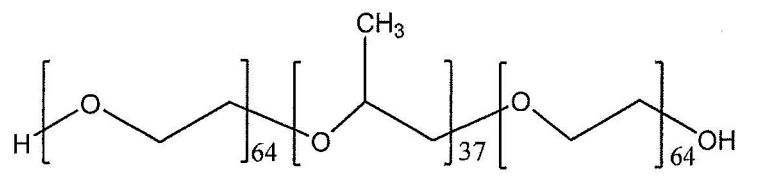
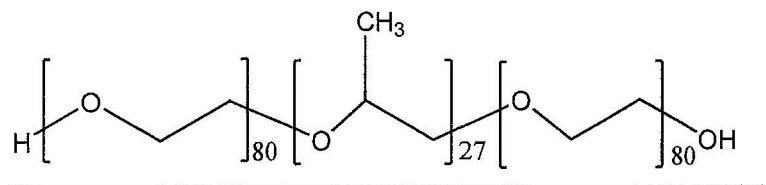
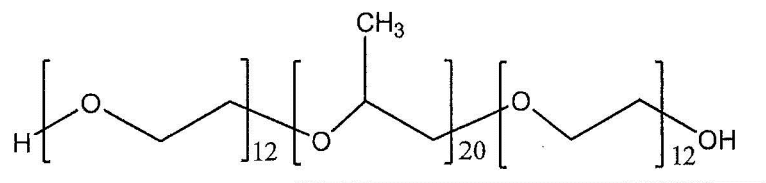
30 Se diluyó gel de cianoacrilato de 2-octilo altamente viscoso con monómero de cianoacrilato de 2-octilo en presencia de BHA y SO₂ para proporcionar una composición adhesiva con una viscosidad de aproximadamente 90 mPa·s (centipoise). La composición adhesiva resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas, luego se mezcló con otros estabilizadores que incluyen 200 ppm de sultona, 500 ppm de ácido acético, 3000 ppm de BHT, 2000 ppm de MP, 1500 ppm de hidroquinona y 80 ppm más de SO₂.

Ejemplo 23

35 En un frasco de polietileno equipado con una barra de agitación magnética, se estabilizó una composición diluida de cianoacrilato de 2-octilo con una viscosidad de aproximadamente 72 mPa·s (centipoise) con BHA como inhibidor de radicales libres y SO₂ como inhibidor aniónico. Se añadieron además otros estabilizadores a la composición adhesiva que incluyen 200 ppm de sultona, 5 ppm de ácido sulfúrico, 500 ppm de ácido acético, 3000 ppm de BHT, 2000 ppm de MP, 1500 ppm de hidroquinona y 80 ppm más de SO₂. Se añadió citrato de acetil tributilo como
40 plastificante en la cantidad de 5 %.

REIVINDICACIONES

1. Una composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada, que comprende un monómero de cianoacrilato estabilizado con 200 a 15.000 partes por millón del monómero de cianoacrilato de hidroxilanol butilado y 10 a 200 partes por millón del monómero de cianoacrilato de dióxido de azufre, mezclado homogéneamente junto con aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,8 % en peso de la composición de un poloxámero seleccionado del grupo que consiste en



2. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de la reivindicación 1, en la que el monómero de cianoacrilato es un éster de 2-cianoacrilato seleccionado del grupo que consiste en un éster de cianoacrilato de alquilo, un éster de cianoacrilato de alqueno, un éster de cianoacrilato de cicloalquilo y un éster de cianoacrilato de alcoxi (C₂₋₈)alquilo(C₂₋₈).
3. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de la reivindicación 1 o 2, en la que el monómero de cianoacrilato comprende monómero de cianoacrilato de 2-octilo.
4. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el monómero de cianoacrilato se mezcla homogéneamente junto con de aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 0,16 % en peso de la composición de poloxámero.
5. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición comprende además de 100 ppm a 500 ppm de la composición de un acelerador de polimerización de

éter corona.

6. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición tiene una viscosidad de aproximadamente 10 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise).
- 5 7. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición tiene una viscosidad de aproximadamente 20 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 500 mPa·s (centipoise).
- 10 8. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición tiene una viscosidad de aproximadamente 30 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 300 mPa·s (centipoise).
9. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición es un gel viscoso que tiene una viscosidad de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 300.000 mPa·s (centipoise).
- 15 10. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de la reivindicación 9, en la que la composición es un gel viscoso que tiene una viscosidad de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 50.000 mPa·s (centipoise).
11. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de la reivindicación 9 o 10, en la que la composición es un gel viscoso que tiene una viscosidad de aproximadamente 1000 mPa·s (centipoise) a aproximadamente 30.000 mPa·s (centipoise).
- 20 12. La composición adhesiva de cianoacrilato esterilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el cierre de heridas.
13. La composición adhesiva esterilizada de la reivindicación 12, en la que la herida está seleccionada del grupo que comprende rozaduras, quemaduras, desgarros, llagas y heridas abiertas.