



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 110 370**

⑫ Número de solicitud: 9601398

⑬ Int. Cl.⁶: A61L 25/00

C09J 4/04

C07C 69/73

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **21.06.96**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.98**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.02.98

⑱ Solicitante/s: **Universidad de Alicante**
Ctra. San Vicente del Raspeig, s/n
03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, ES

⑲ Inventor/es: **Mahiques Bujanda, M^a del Mar;**
Martín Martínez, José Miguel;
Alio y Sanz, Jorge Luciano;
Mulet Homs, María Emilia y
Fouad Sakla, Hani

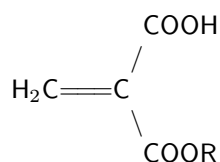
⑳ Agente: **Ungría López, Javier**

㉑ Título: **Nuevas formulaciones adhesivas en base cianoacrílica, procedimiento para su preparación y aplicaciones.**

㉒ Resumen:

Nuevas formulaciones adhesivas en base cianoacrílica, procedimiento para su preparación y aplicaciones. Las formulaciones comprenden un cianoacrilato de alquilo C₁-C₈ y un carboxiacrilato de alquilo C₁-C₈ en una proporción del 10 al 30% en volumen con respecto al cianoacrilato.

El carboxiacrilato de alquilo de fórmula:



es un producto nuevo que se obtiene a partir del correspondiente cianoacrilato por hidrólisis con ácido clorhídrico.

Las formulaciones se envasan en contenedores independientes cuyo contenido se mezcla como mucho 1 hora antes de su empleo. Tienen utilidad en Cirugía como sustitutiva de la sutura tradicional siendo especialmente adecuadas en Cirugía Oftálmica.

ES 2 110 370 A1

DESCRIPCION

Nuevas formulaciones adhesivas en base cianoacrílica, procedimiento para su preparación y aplicaciones.

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los adhesivos destinados a sustituir las suturas tradicionales en Cirugía.

Más concretamente la presente invención proporciona nuevas formulaciones adhesivas de cianoacrilatos de alquilo y derivados acrílicos semi-sintéticos destinados a sustituir suturas en Cirugía, que son especialmente aptos para Cirugía Oftálmica.

Estado de la técnica anterior a la invención

En la actualidad son numerosos los intentos de sustitución de las suturas tradicionales en el campo de la Cirugía, por técnicas de unión mediante adhesivos. La finalidad es múltiple, ya que, por una parte, se pretende conseguir un ahorro de tiempo en el sellado de heridas e incisiones, por otra se intenta evitar el traumatismo adicional que conlleva la sutura, y finalmente, se persigue, mediante técnicas basadas en fenómenos de adhesión, una unión tisular más uniforme, donde las fuerzas de tensión, que tienden a separar las zonas unidas, se distribuyan de forma homogénea.

Si bien el uso de adhesivos en medicina se restringe a "situaciones límite" donde la sutura no es posible o conveniente, el futuro de los adhesivos en Cirugía es prometedor.

Como ya se ha mencionado, se han empleado técnicas de adhesión en la unión de tejidos seccionados en heridas superficiales, en la unión de prótesis óseas, en la Cirugía de riñón y pulmón de animales y en la Cirugía del oído medio, entre otras. En todos los casos se consiguen notables mejoras cuando se emplean uniones adhesivas en lugar de suturas ya que:

- No se producen deformaciones en la herida una vez realizada la unión adhesiva.
- Las tensiones se distribuyen homogéneamente.
- El proceso de unión es rápido.
- La unión es flexible y permite rellenar zonas internas de la herida a las que no se podría acceder por medios mecánicos.
- Una vez realizada la unión adhesiva, el exceso de adhesivo se desprende de la herida cicatrizada.

No obstante, las uniones adhesivas de tejidos biológicos presentan, hasta el momento, inconvenientes derivados de la toxicidad de los adhesivos y de la posibilidad de formación de oclusiones en el interior de los tejidos. Adicionalmente, en el caso de los adhesivos que carecen de dicha toxicidad, las uniones adhesivas que producen carecen de la fortaleza adecuada para mantener unidos sustratos tisulares en los que existen fuerzas de tensión opuestas a dichas uniones.

En el campo de la Cirugía Oftálmica, el empleo de adhesivos ha permitido sustituir a la sutura

en cirugía de córnea y retina, en las siguientes aplicaciones clínicas:

- Sellado de perforaciones traumáticas y úlceras en la córnea.
- Unión de membranas artificiales a la superficie anterior de la córnea (epitelio artificial) y a la superficie posterior (endotelio artificial).
- Adhesivos en prótesis que penetran en la córnea.
- Sellado de perforaciones esclerales.
- Bucles esclerales sin sutura.

Es posible realizar una clasificación de los adhesivos empleados en este tipo de Cirugía en base a su procedencia, de forma que se distingue entre los adhesivos de origen natural y los de origen sintético.

Adhesivos de origen biológico

Adhesivos de fibrina

En presencia de iones calcio (II), el fibrinógeno y el factor XIII (factor estabilizante de la fibrina), se activan con la trombina para producir un coágulo estable de fibrina. La fibrina por si misma, se adhiere al colágeno, y el factor XIII estimula la síntesis de colágeno, activando los fibroblastos. La aplicación del adhesivo de fibrina en heridas, permite la restauración de las propiedades estructurales de la herida, así como la estimulación del cierre de dicha herida por los propios componentes del adhesivo.

Los métodos actuales para la preparación de adhesivos de este tipo han desarrollado la incorporación de una gran variedad de proteínas y factores implicados en la coagulación, junto con la trombina.

El adhesivo generalmente se aplica mediante un sistema de doble inyección que aísla el fibrinógeno y los factores de coagulación de la trombina y aprotinina hasta que se realiza su aplicación.

Por otra parte, debido a la existencia del virus humano de inmunodeficiencia adquirida (HIV), y otros productos contaminantes sanguíneos, se están desarrollando métodos de obtención de dichos componentes a partir de la sangre del mismo paciente.

Las fuerzas de unión de los adhesivos de fibrina son bastante reducidas, lo que limita, como ya se ha mencionado, su uso como adhesivos estructurales. No obstante su rápida disolución y absorción in vivo, son factores a considerar en la selección de un adhesivo con fines quirúrgicos.

Los bioadhesivos de fibrina se han venido utilizando en diversos campos de la oftalmología desde hace más de 10 años. Algunas de las aplicaciones incluyen la Cirugía de retina, párpados, sistema lacrimal, ulceraciones corneales, así como la Cirugía de la catarata y perforaciones de la cápsula anterior y posterior tras experimentar traumatismos perforantes del cristalino.

En otro tipo de intervenciones, como es el caso de las operaciones de estrabismo, donde se requiere la inserción de un determinado músculo so-

bre una posición corregida en la esclera, los adhesivos de fibrina son inadecuados precisamente por la escasa fuerza de adhesión que originan.

Adhesivos de origen sintético

Cianoacrilatos

Los adhesivos de cianoacrilato han sido estudiados y ensayados en numerosos campos de la Cirugía. En Cirugía Oftálmica, son numerosos los compuestos de este tipo que han sido analizados, y sus aplicaciones se han evaluado mediante un amplio número de técnicas quirúrgicas.

De acuerdo con observaciones clínicas e histológicas de tolerancia tisular en ojos de conejo, se ha concluido que los adhesivos de cianoacrilato mejor tolerados son los n-decil, n-octil, n-heptil, n-hexil, n-butil e isobutilcianoacrilato, algo peor tolerado es el β,β , β -trifluorisopropil-2-cianoacrilato, y el peor tolerado es el metil-2-cianoacrilato. Mediante el sellado de laceraciones y perforaciones corneales en ojo de conejo por aplicación de butil, heptil u octil-2-cianoacrilato, se ha demostrado a través de evaluación postoperatoria (algunas semanas más tarde) que el adhesivo permanecía fijado sobre los tejidos el tiempo suficiente como para que transcurriera la cicatrización tisular, sin una apreciable neovascularización de la córnea. Tampoco se han comprobado procesos de infiltración tisular relevantes en trasplantes de membranas oculares en derivados cianoacriláticos de este tipo.

No obstante, el metil-2-cianoacrilato presenta procesos irritativos cuando se aplica subconjuntivalmente sobre la esclera. Su uso plantea, por lo tanto, problemas de irritación de los tejidos oculares con reacciones inflamatorias acusadas, y su manejo es problemático al reticularse, asimismo, sobre los instrumentos quirúrgicos.

Entre todos los análogos descritos hasta el momento, los más idóneos para propósitos de Cirugía Oftálmica resultaron ser los derivados isobutil y butílicos. No obstante, estos derivados presentan algunas limitaciones no superadas hasta el momento:

- 1) Elevada reactividad frente a entornos o sustratos humectados.
- 2) Reticulación en forma de agujas.
- 3) Aspecto opaco del producto una vez polimerizado.

De ahí, que su empleo en lesiones o Cirugía de la córnea se encuentra limitado, así como en todos aquellos sellados de áreas importantes que requieran a su vez una zona extensa a unir mediante adhesivos.

Por último debe hacerse referencia al elevado tiempo que tardan estos adhesivos en desprenderse de los tejidos. Al cabo de tres y cuatro meses de ser instilados en ojos de conejos de experimentación, todavía quedan cantidades importantes de los mismos, lo que retrasa el proceso natural de cicatrizado.

En esta memoria se describe la preparación de una nueva serie de adhesivos en base cianoacrilática, en cuya formulación se incluyen ácidos acrílicos no descritos hasta el momento, y que fundamentalmente, han demostrado su eficacia en la

unión quirúrgica de distintos músculos oculares a la esclera, presentando además, una tolerancia biológica óptima.

Descripción detallada de la invención

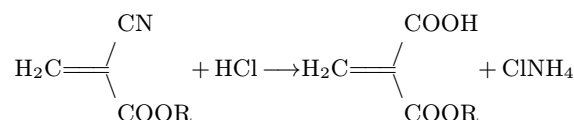
La presente invención, tal y como se indica en su enunciado, se refiere a nuevas formulaciones adhesivas de base cianoacrilática, a un procedimiento para su preparación y a sus aplicaciones en Cirugía, y especialmente en Cirugía Oftálmica.

Las formulaciones de la invención están constituidas por:

- a) Cianoacrilatos de alquilo
- b) Carboxiacrilatos de alquilo, en una proporción del 10 al 30 % en volumen con respecto al componente (a).

El componente (b) está constituido por nuevos derivados acrílicos obtenidos por vía semi-sintética, los cuales forman también parte de la presente invención.

Los materiales de partida para la obtención de los derivados carboxiacrílicos, son los correspondientes análogos cianoacrílicos. La reacción puede esquematizarse como sigue:



donde R representa el resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$.

Los carboxiacrilatos de alquilo se preparan por adición de ácido clorhídrico concentrado en una proporción equimolar, en atmósfera inerte de argón o nitrógeno y bajo agitación electromagnética. Cuando finaliza la adición del ácido, la mezcla se calienta a temperaturas entre 60 y 80°C durante un tiempo variable (15-50 minutos).

Una vez completada la reacción de hidrólisis, el producto de reacción se extrae del matraz y se manipula con rapidez en un ambiente de baja humedad relativa. Las operaciones de tratamiento incluyen:

1. Dilución de la mezcla reaccionante con un disolvente orgánico no clorado y de polaridad intermedia.
2. Adición de un pequeño volumen de agua destilada.
3. Extracción de la fase orgánica.
4. Lavado de la fase orgánica con agua, secado de la misma con sulfato de sodio anhidro. Filtrado y destilación del disolvente a vacío.

Se obtiene de esta forma, un producto líquido transparente, prácticamente incoloro, de viscosidad ligeramente superior al producto de partida y que corresponde al derivado carboxiacrílico.

El rendimiento de la reacción, dependiendo del cianoacrilato de partida, se sitúa entre un 85-92 %.

La caracterización de los productos obtenidos se realiza mediante técnicas de Espectroscopía IR y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C . En las tablas 1 y 2, se recogen las asignaciones correspondientes a los grupos funcionales y fragmentos estructurales más relevantes de esta nueva serie de derivados carboxiacrílicos, respectivamente. En ambas Tablas se recogen las asignaciones como intervalos puesto que no se refieren a una sustancia única, sino que son válidas para todos los análogos de la serie.

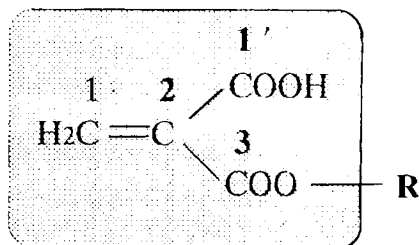
TABLA 1

Asignaciones de las bandas de IR de los grupos principales de algunos derivados carboxiacrílicos

Grupo funcional	Absorbancia / cm^{-1}
-COOH	3550-2500 1800-1650
-COOR	1790-1650 1330-1050
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-$	3040-3010 1890-1610 990-900

TABLA 2

Asignaciones de las señales de RMN ^1H y ^{13}C del fragmento estructural común de la serie de derivados carboxiacrílicos



en que la numeración se ha efectuado eligiendo como base de la nomenclatura el ácido acrílico.

^{13}C	desplazamiento ppm	^1H	desplazamiento ppm
C-1	6,8-6,3	H-1 (2)	7,1-6,3
C-2	141-125	...	...
C-3	185-175	...	...
C-1'	171-169	...	...

La preparación de la mezcla adhesiva se realiza como máximo, una hora antes de ser aplicado sobre los tejidos vivos. Ha podido comprobarse que para tiempos superiores, las propiedades adhesivas del producto se modifican, ya que disminuye la capacidad adhesiva, y con ella, la fuerza de la unión a tejidos (a partir de una hora, la polimerización vía aniónica de los dos monómeros que constituyen la mezcla, comienza a ser considerable).

Se estima, por lo tanto, un tiempo útil de una hora para el producto ya preparado.

Resulta conveniente almacenar los dos compuestos acrílicos en dos contenedores independientes, protegidos de la exposición a la luz y a la

humedad, siendo el rango de temperaturas idóneo de conservación entre 5 y 15°C.

La mezcla de cianoacrilato con un 10-30 % en volumen de carboxiacrilato de alquilo, se efectúa, preferiblemente, en un envase de vidrio o polietileno.

La miscibilidad de los dos monómeros que se usan en la formulación adhesiva, resulta óptima, consiguiéndose una única fase.

Las nuevas formulaciones de la presente invención aportan claras ventajas frente a las suturas quirúrgicas tradicionales en Cirugía, las cuales pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Se consigue un sellado rápido, lo que disminuye el tiempo y coste quirúrgico.
2. La aplicación de estos productos así como su manejo resulta sencillo por poderse envasar en sistemas de aplicación convenientes.
3. Se trata de productos de difícil contaminación microbiana, y consecuentemente de fácil control de esterilidad.
4. Son capaces de cerrar tejidos en presencia de fluidos biológicos.
5. Producen uniones de alta eficacia, incluso en incisiones de considerable longitud.
6. Poseen una fuerza tensil de unión similar o superior a la de los tejidos que unen.
7. Desarrollan una unión de gran fortaleza en un corto tiempo (inferior a 1 minuto).
8. Mantienen la fortaleza de la unión adhesiva hasta que transcurre el proceso normal de cicatrizado, sin inhibirlo.
9. No provocan irritación ni emisión de calor al ser instilados sobre los tejidos biológicos.

Estas ventajas observadas en Cirugía en general se traducen, en Cirugía Oftálmica, en la resolución de la problemática de la unión de músculos extrínsecos oculares, donde la sutura resulta compleja en la mayoría de los casos. Se consiguen uniones de alta eficacia, rápidas en el tiempo, persistentes y sin interferencias en el proceso de cicatrizado.

Ensayos clínicos llevados a cabo con animales de experimentación, han evidenciado la eficacia de estos nuevos productos en los puntos anteriormente señalados, y asimismo, ha podido comprobarse que carecen de efectos necróticos o tóxicos siendo su tolerancia biológica macro y microscópica, muy semejante a la demostrada por la sutura, tras una semana y un mes después de realizarse las intervenciones quirúrgicas.

Las formulaciones adhesivas, así obtenidas, están dotadas de propiedades físicas, químicas, viscoelásticas y superficiales, que las hacen más adecuadas para su aplicación en Cirugía Oftálmica, con respecto a los adhesivos (sintéticos o de origen biológico) que han sido utilizadas o se están utilizando en la actualidad. Estas propiedades y características mejoradas, corresponden a:

1. Buena capacidad de mojado del sustrato tisular.
2. Adecuado tiempo de reticulación del producto adhesivo.
3. Desarrollo de uniones adhesivas de fortaleza considerable.
4. Buena tolerancia tisular.
5. Rigidez y transparencia óptimas en el producto polimerizado.
6. Tiempo de degradación y/o eliminación del producto modificable.

Empleando distintas proporciones de ambos compuestos, siempre en el rango adecuado de efectividad antes indicado, se consigue una modificación y una modulación importante de las propiedades adhesivas de la mezcla, de forma que:

1. Se controla la viscosidad de la formulación.
2. Se modifica el tiempo necesario para que se produzca la adhesión tisular.
3. Se refuerza, o contrariamente, se debilita la fortaleza de la unión adhesiva.
4. Se incrementa o disminuye la rigidez mecánica del producto polimerizado.
5. Se controla el tiempo que tarda en desprenderse el adhesivo aplicado de los tejidos.

Las ventajas técnicas que ofrecen las formulaciones de la presente invención frente a los adhesivos empleados hasta la fecha pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Su reticulación es suficientemente rápida pero controlada, y por tanto, no provoca alteración detectable de los tejidos implicados en la unión adhesiva.
2. La capacidad de adhesión de los nuevos compuestos, permite mantener firmemente unidos los tejidos durante todo el tiempo en el que transcurre el proceso de cicatrización.
3. El adhesivo reticulado sobre los tejidos, presenta un aspecto transparente, siendo su grado de rigidez aceptable, y no sufriendo, por tanto, ninguna lesión, aquellos tejidos que rodean o friccionan sobre la unión adhesiva.

Cuando se efectúa una unión tisular con las formulaciones de la invención, los factores más importantes a considerar son el contenido acuoso de los tejidos implicados en la unión adhesiva, así como la cantidad y proporciones de los componentes en la mezcla adhesiva.

Se ha comprobado experimentalmente, que las nuevas formulaciones adhesivas descritas en esta memoria, son adecuadamente toleradas por tejidos oculares como la conjuntiva y la tenon, la esclera y el músculo. No obstante, debe evitarse siempre una humidificación excesiva de la zona

por líquido lacrimal, sangre circulante, o bien, por el empleo de colirios en el transcurso de la intervención quirúrgica. Estas precauciones son necesarias, al menos, durante el momento en el que se aplica el producto adhesivo y durante el tiempo preciso para que transcurra su reticulación. De cualquier manera, se ha comprobado que una simple fricción de los tejidos con un hemostato resulta suficiente para evitar el exceso acuoso.

Con respecto a la cantidad de adhesivo que debe utilizarse, se sugiere que sea la mínima para que se consiga un mojado adecuado de los tejidos o zonas tisulares a adherir. Cantidades mayores, o un exceso de adhesivo, suponen una doble problemática: por una parte se producen fallos de adhesión, y por otra, se impide un correcto acercamiento de los tejidos, necesario para que tenga lugar el proceso de cicatrización.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no pretenden limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1

Síntesis y elucidación estructural del carboxiacrilato de etilo

En un matraz esmerilado de dos bocas y 250 ml de capacidad, se adicionan bajo suministro constante de nitrógeno gaseoso (2 bar), 18 g (0,144 mol) de cianoacrilato de etilo. Se acopla, en este momento, al sistema, un refrigerante de reflujo, un embudo de adición conteniendo 14,4 ml (0,173 mol) de ácido clorhídrico concentrado, y un equipo de calefacción y agitación electromagnética).

La adición del ácido clorhídrico se efectúa gota a gota desde el embudo de adición. Cuando ésta finaliza, se suministra a la mezcla calor a través de un baño de silicona. Se observa que una vez añadido el ácido clorhídrico, la mezcla adquiere un aspecto menos transparente debido al cloruro amónico que se dispersa en el seno de la reacción. Cuando la temperatura que se alcanza en el sistema es cercana a 80°C, se mantienen las condiciones de reacción durante otros 25 minutos.

Transcurrido este tiempo, se deja enfriar el matraz a temperatura ambiente alejándolo de la fuente de calor, y se le añaden unos 100 ml de agua destilada, formándose una emulsión. Se le adicionan, asimismo, unos 50 ml de acetato de etilo, y todo ello se lleva a un embudo de decantación donde se separa y se desecha la fase acuosa.

La fase orgánica que queda en el embudo se lava sucesivas veces por adición de pequeños volúmenes de agua, se seca posteriormente sobre sulfato de sodio anhidro, durante al menos 30 minutos, se filtra, y se destila el acetato de etilo a presión reducida, obteniéndose el 2-carboxiacrilato de etilo.

El rendimiento del proceso es del 91 %.

El carboxiacrilato de etilo es un producto líquido a temperatura ambiente, transparente y prácticamente incoloro, cuyo espectro de IR presenta bandas de absorción asignables a los grupos; ácido carboxílico (3468, 1690 cm^{-1}), éster (1733 cm^{-1}), y metileno olefínico (3075, 1614 y 991 cm^{-1}).

Su espectro de RMN ^1H muestra dos señales

singlete a 7,1 y 6,7 ppm, asignables a los dos protones del metileno; una señal de intensidad doble y multiplicidad cuadruplete a 4,61 ppm, correspondiente a los dos protones sobre el C-1 del resto etilo; y por último, un triplete centrado a 1,35 ppm, asignable a los otros tres protones alquílicos de la molécula.

Por lo que se refiere a su espectro de RMN¹³C, aparecen seis señales asignables a un carbono metílico (18,9 ppm), dos carbonos metilénicos (132,2 y 30,2 ppm), y tres carbonos cuaternarios (185,2; 171,3 y 127,1 ppm).

Todos estos datos espectroscópicos son concordantes con la estructura propuesta para el 2-carboxiacrilato de etilo.

Ejemplo 2

Adhesión in vivo del músculo recto superior ocular a una nueva zona escleral con cianoacrilato y carboxiacrilato de etilo (20 %)

En un conejo anestesiado se practica una disección del músculo recto superior o inferior ocular, para ser insertado posteriormente en una nueva posición sobre la esclera aplicando la nueva mezcla adhesiva y siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

Se separa el tejido conjuntival junto con la tenon, desde la zona limbar hasta llegar al músculo recto, y se localiza en la esclera una nueva posición, generalmente retroinsertada unos milímetros (4 mm, marcados con tinta china) respecto a la posición inicial. Sobre esta zona escleral elegida, se practica con la ayuda de un pequeño bisturí, un raspado ligero del tejido, con el propósito de aumentar la superficie de contacto con el adhesivo, y se deposita una gota de la formulación adhesiva a través de una cánula de diámetro 0,1 mm. Inmediatamente después, se coloca el extremo del músculo diseccionado sobre ella. Se mantiene en la nueva posición ejerciendo una ligera presión durante unos segundos, con lo que se consigue una correcta unión de los dos tejidos.

Se espera un minuto, antes de realizar ninguna tracción posterior a la aplicación del adhesivo, para comprobar efectivamente que la adhesión es firme, y reaplicar entonces la conjuntiva junto con la tenon que se llevan hasta su posición original. Se deposita una mínima cantidad del adhesivo en el mismo punto donde se inició la separación de estos tejidos, adhiriéndose nuevamente a la zona limbar.

REIVINDICACIONES

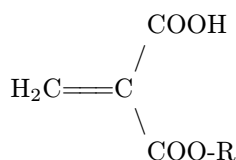
1. Nuevas formulaciones adhesivas de base cianoacrilica, **caracterizadas** porque comprenden:

- a) cianoacrilatos de alquilo C₁-C₈;
- b) carboxiacrilatos de alquilo C₁-C₈; en una proporción del 10 al 30 % en volumen con respecto al componente (a);

envasándose preferentemente la formulación en dos contenedores independientes, protegidos de la exposición a la luz y a la humedad.

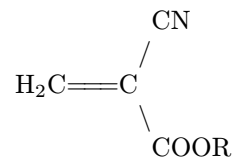
2. Procedimiento para la preparación de las formulaciones de la reivindicación 1, **caracterizado** porque se mezcla el cianoacrilato de alquilo (a) con un 10-30 % en volumen del carboxiacrilato de alquilo (b), como máximo una hora antes de ser aplicada sobre los tejidos vivos y preferentemente en un envase de vidrio o polietileno.

3. Nuevos carboxilatos de alquilo, útiles para formulaciones adhesivas, **caracterizados** porque presentan la siguiente fórmula:



donde R es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

4. Procedimiento para la preparación de los nuevos carboxilatos de alquilo de la reivindicación 3, **caracterizado** porque comprende la adición de ácido clorhídrico concentrado al cianoacrilato análogo de fórmula



(R = alquilo C₁-C₈), en una proporción equimolar, en atmósfera inerte de argón o nitrógeno y bajo agitación, seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 60-80°C durante 15-50 minutos.

5. Aplicación de las nuevas formulaciones de la reivindicación 1 en Cirugía para el sellado tisular, como sustitutivo de la sutura tradicional.

6. Aplicación de las nuevas formulaciones de la reivindicación 1 en Cirugía Oftálmica, para la unión de los distintos músculos oculares a la esclera.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 110 370
⑫ N.º solicitud: 9601398
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 21.06.96
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: A61L 25/00, C09J 4/04, C07C 69/73

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	FR-2022366-A (EASTMAN KODAK CO.) 31.07.1970	1,2,5,6
A	US-3940362-A (OVERHULTS WENDELL) 24.02.1976	
A	EP-617973-A (TRI POINT MEDICAL) 05.10.1994	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe 12.09.97	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------