

Incorporación de agentes antimicrobianos en formulaciones de adhesivos cianoacrílicos

Incorporation of antimicrobial agents into formulations of cyanoacrylate adhesives

Anna Karelia Collado Coello,^I Lissy Wong Hernández,^I Dionisio Zaldívar Silva^{II}

^I Centro de Biomateriales (BIOMAT). Universidad de La Habana (UH). La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Química. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En la actualidad, nuevas formulaciones de los adhesivos tisulares α -cianoacrílicos, se estudian para la reparación de tejidos blandos y duros, con vistas a mejorar sus propiedades, entre las que se encuentran: biodegradabilidad, biocompatibilidad ósea, flexibilidad (en las aplicaciones a tejidos blandos), facilidad de manipulación y la esterilidad. El adhesivo Tisuacryl, en su formulación contiene cianoacrilato de n-butilo, no tiene principio farmacológicamente activo y se comercializa sin pasar por un proceso previo de esterilización. Su conservación (≤ 5 °C) y su transportación debe estar garantizada por una cadena de frío a diferencia de productos homólogos en el mercado internacional que en su formulación contienen principios farmacológicamente activos, se conservan a temperatura ambiente y se comercializan estériles. La presente propuesta tiene como objetivo destacar la importancia dentro de una formulación cianoacrílica de un agente antimicrobiano, que actúa como inhibidor de la polimerización por vía aniónica, mejora las propiedades y amplía las posibilidades de uso del producto. Para abordar el tema, se realizó un análisis de la literatura actualizada incluyéndose revistas de alto impacto y sitios Web en Internet de un adhesivo comercial que contiene diyodometil-p-tolilsulfona como agente antimicrobiano e inhibidor de la reacción de polimerización por vía aniónica.

Palabras clave: antimicrobianos; formulaciones; cianoacrilatos; diyodometil-p-tolilsulfona.

ABSTRACT

New formulations for α -cyanoacrylate tissue adhesives for soft and hard tissue repair are currently under study with a view to improving their properties, among which are the following: biodegradability, bone biocompatibility, flexibility (in soft tissue applications), ease of application and sterility. The adhesive Tisuacryl contains n-butyl cyanoacrylate, does not have a pharmacologically active principle, and is sold without prior sterilization. Its preservation (≤ 5 °C) and transport depend on a temperature-controlled supply chain unlike similar internationally marketed products which contain pharmacologically active principles in their formulation, are preserved at ambient temperature and are sold sterile. The purpose of this proposal is to point out the importance of an antimicrobial agent within a cyanoacrylate formulation. This agent will act as an anionic polymerization inhibitor, improving the properties and diversifying the potential uses of the product. A review was conducted of updated bibliography on the topic, including high-impact journals and websites about a commercial adhesive containing diiodomethyl-p-tolylsulfone as antimicrobial agent and anionic polymerization inhibitor.

Key words: antimicrobials; formulations; cyanoacrylates; diiodomethyl-p-tolylsulfone.

INTRODUCCIÓN

Las propiedades adhesivas de los monómeros cianoacrílicos se descubren de manera casual durante una investigación sobre diferentes series de etilenos 1,1 -di sustituidos, en los laboratorios Eastman-Kodak. En la medición del índice de refracción del cianoacrilato de etilo los prismas del refractómetro quedaron muy fuertes adheridos.¹

Desde los años 50 se han solicitado innumerables patentes que abarcan diferentes métodos de síntesis de los cianoacrilatos y sus mejoras, el desarrollo de formulaciones adhesivas, el empleo de diversos métodos de esterilización, y las aplicaciones de las composiciones basadas en cianoacrilatos en diferentes campos de la industria y la medicina.¹

Una gran ventaja de los cianoacrilatos que los hace muy atractivos sobre otros adhesivos, es su capacidad de unir una gran variedad de substratos como son: metales, plásticos, gomas, vidrio, entre otros.

Los cianoacrilatos de alquilo han generado un gran interés como adhesivos quirúrgicos. Han sido empleados para reemplazar las suturas en cirugía ocular, vascular, para la piel, y en la reparación de tejidos blandos como bazo, hígado y pulmones. También han sido probados en forma de aerosoles como agentes hemostáticos en heridas superficiales y abrasiones.² De forma normal la adhesión ocurre en pocos segundos, la fortaleza final del enlace se logra a las 24 h, pero el 60 % de la fortaleza final puede ser lograda en 10 min.

Por tanto, el objetivo de este trabajo se centra en realizar una actualización de las formulaciones en base a cianoacrilatos que contienen uno o más agentes antimicrobianos de manera que sirva de base para nuestro trabajo posterior.

ANTECEDENTES DE LOS ADHESIVOS

Los cianoacrilatos de alquilo han generado un gran interés como adhesivos quirúrgicos. Han sido empleados para reemplazar las suturas en cirugía ocular, vascular, para la piel, y en la reparación de tejidos blandos como bazo, hígado y pulmones. También han sido probados en forma de aerosoles como agentes hemostáticos en heridas superficiales y abrasiones. De forma normal la adhesión ocurre en pocos segundos, la fortaleza final del enlace se logra a las 24 h, pero el 60 % de la fortaleza final puede ser lograda en 10 min.³

DESARROLLO DE FORMULACIONES ADHESIVAS

Una formulación de monómeros cianoacrilicos (adhesivo tisular) debe incluir los siguientes componentes: estabilizadores o inhibidores de radicales libres, estabilizadores o inhibidores aniónicos, plastificantes y espesantes.

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre la utilización en formulaciones cianoacrilicos de los agentes antimicrobianos que pueden a su vez actuar como inhibidores de la polimerización prematura del producto por vía aniónica, mediante la consulta de artículos científicos especializados en esta temática publicados en diferentes bases de datos de la Web of Science y de diferentes editoriales como Elsevier Science, Springer Verlag y John Wiley y Taylor & Francis, así como patentes sobre el tema, con el objetivo de valorar la introducción de un agente antimicrobiano en la formulación del adhesivo tisular desarrollado en el Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana.

Los inhibidores aniónicos más usados para estabilizar los monómeros cianoacrílicos han sido el pentóxido de difósforo, el ácido fosfórico y el dióxido de azufre; mientras que a nivel de polimerización radicálica se emplean la hidroquinona, el catecol y sus derivados. La elección del inhibidor idóneo y de las cantidades óptimas a utilizar, dependen del éster cianoacrílico de que se trate y de la aplicación a la que se destine el adhesivo. Combinaciones de los mismos son añadidos en diferentes proporciones durante los pasos de despolimerización y purificación en la síntesis de los monómeros.⁴

El inhibidor de radicales libres más utilizado, es la hidroquinona, aunque se han utilizado así mismos inhibidores de tipo fenólico como p-metoxifenol, catecol, pirocatecol, etc. En condiciones normales, la concentración de inhibidores de este tipo no es crítica, ya que un exceso no afecta a la polimerización aniónica y, por tanto, no afecta la capacidad adhesiva de la composición. En lo normal, se emplean concentraciones entre el 0,001 y 1 % en peso con respecto al cianoacrilato presente en la formulación.

Algunos estudios concluyen que la hidroquinona se descompone ante las radiaciones, produciéndose benzoquinona, elemento tóxico y por tanto no admitido en formulaciones para uso clínico. Por este motivo, algunos fabricantes han decidido su sustitución por antioxidantes como butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.⁵

Las formulaciones adhesivas basadas en cianoacrilatos de alquilo, en dependencia de su aplicación final pueden contener, además, aditivos como colorantes, agentes bactericidas, espesantes, plastificantes, entrecruzantes, entre otros.⁴

La utilización de agentes antimicrobianos en una formulación implica que:

- No cause la polimerización prematura de la formulación cuando se desea que sea estable en largos períodos de tiempo.
- No debe tener ningún efecto perjudicial en la resistencia mecánica de la formulación.
- Debe ser capaz de ser liberado de la película polimérica en cantidades suficientes para que sea efectivo.

A los adhesivos cianoacrílicos para aplicación clínica se añaden agentes bactericidas y bacteriostáticos, a pesar de que existen estudios que afirman que el adhesivo por sí mismo posee estas propiedades. Esta propiedad ha sido cuestionada en varias ocasiones y muchos fabricantes de cianoacrilatos para uso médico han preferido la adición de agentes bactericidas o bacteriostáticos en la composición. Ejemplo de estos aditivos puede ser el yodo povidona.

El uso de diyodometil-p-tolilsulfona como agente antimicrobiano es deseable por los fabricantes de formulaciones en base a cianoacrilatos, dado que es un agente antimicrobiano de amplio espectro. Por ejemplo, mezclas de diyodometil-p-tolilsulfona, tal como Amical-48 y polímeros adhesivos termo fundidos acrílicos se describen en patente o invención⁵ para utilizar en grapas de incisión quirúrgica que tienen propiedades antimicrobianas. Los autores de la invención declararon que dichas mezclas inhiben el crecimiento de varios microrganismos, incluidos *Streptococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Bacillus subtilis*.⁶

En las formulaciones diseñadas para uso clínico se evita el uso innecesario de aditivos pues los mismos pueden afectar la tolerancia, ya sea por alteración o necrosis de los tejidos donde se aplica el adhesivo o por la introducción de elementos tóxicos.

Otro aspecto importante a tener en cuenta al desarrollar formulaciones de cianoacrilatos de alquilo para su uso en cirugía es la necesidad de esterilizarlos. Existen varios trabajos que evidencian el efecto negativo de las diferentes técnicas de esterilización sobre la estabilidad del monómero,⁵⁻⁷ aumentándose su viscosidad y disminuyéndose su vida útil, por lo que algunos fabricantes prefieren realizar el envasado en condiciones asépticas. La otra variante es lograr una relación de inhibidores que garantice la estabilidad del producto ante las altas temperaturas o las radiaciones que normalmente se emplean en un proceso de esterilización.

APLICACIONES DE LAS FORMULACIONES CIANOACRÍLICAS

Los esteres cianoacrílicos han sido utilizados en la Estomatología como sellantes de fosas y fisuras, en la elaboración de materiales de restauración, como relleno de canales radiculares y protector de la pulpa dental, como apósito periodontal y en cirugía gingival, entre otras aplicaciones.⁸⁻¹⁰

Las ventajas generales del uso de los adhesivos en cirugía oral podrían resumirse según lo siguiente:

Son fáciles de aplicar en Traumatología de la mucosa oral, no es necesario el uso de anestesia para unir los bordes del tejido.
Puede ser empleado como apósito periodontal.
Permite el cepillado de la zona operada y la ingestión de alimentos de inmediato después de la intervención.
Garantiza el sellado hermético de la zona intervenida.
Favorece la no exfoliación de biomateriales colocados en los defectos óseos.
En los injertos gingivales, se protege el sitio donante de manera perfecta, favoreciéndose la cicatrización también en el sitio donado. En profesionales entrenados se disminuye de forma considerable el tiempo quirúrgico.
El material ha sido empleado en heridas de dimensiones superiores a los 70 mm, en las que se han realizado puntos intercalados para disminuir tensiones en los bordes. En este caso puede eliminarse más del 50 % de la sutura.

CONSIDERACIONES FINALES

Con lo expuesto hasta aquí, existe la necesidad continua de proporcionar composiciones adhesivas en bases cianoacrílicas mejoradas, las cuales sean estables y eviten el uso innecesario de aditivos, aportando valor agregado a las mismas. En este sentido, la Universidad de La Habana y dentro de ella el Centro de Biomateriales trabajan en la incorporación a la formulación del adhesivo tisular Tisuacryl, de un agente antimicrobiano como lo es el diyodometil-p-tolilsulfona con el objetivo de aumentarle a dicho producto su valor agregado y ampliarle su uso a diferentes sectores como las Fuerzas Armadas Revolucionarias y medicina del deporte.^{11,12}

APOYO FINANCIERO

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wells A. Cyanoacrylate resins -The instant adhesives. A monograph of their applications and technology. Henry Lee Ed. Los Angeles, USA: Pasadena Technology Press; 1981. p. 1-4.
2. Olivera Caraballo D. Encapsulación del CIGB-500 en una matriz de policiano acrilato de n-butilo. Schooler google. Tesis doctoral. Cuba. 2016 [citado junio de 2016]. Disponible en: scriptorium.uh.cu
3. Rubio Flores D. Estudio de la capacidad de inhibición del crecimiento bacteriano de los adhesivos frente a gérmenes de la cavidad oral. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2013.

4. Bordoloi Binoy K, Bhende Shubhangi R. US 6.214.332. Formulación de monómero de cianoacrilato que contiene diyodometil-p-tolilsulfona. Virginia, Estados Unidos: Ethicon, I NC. West; 2012.
5. Rueda Cabezas RA. Comparación macroscópica de tres métodos (cianoacrilato, adhesivo yodoforo y sutura de nylon) para cierre primario de heridas en piel de gatas, en el Distrito de Quito. Tesis de licenciatura. Quito, Ecuador: Universidad de las Américas; 2016.
6. McDonnell PF. Sterilized cyanoacrylate adhesive composition, and a method of making such a composition. Espacenet. 1996 [citado junio de 2016]. Disponible en: <https://www.google.ch/search>
7. ARTISYN™ Instructions for Use. West Virginia, Estados Unidos: Somerville, NJ: Ethicon, Inc; 2012.
8. González González JM. Cianoacrilato: Definición y propiedades. Toxicidad y efectos secundarios. Aplicaciones en medicina y odontología. Av Odontoestomatol. Abr 2012;28(2):95-102. ISSN 0213-1285.
9. Stylopoulos N, Hoppin AG, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass enhances energy expenditure and extends lifespan in diet-induced obese rats. *Obesity*. 2011;17(10):1839-47.
10. Roque R, García A, Guerra RM, Leal A, Roque F, Cruz A, et al. Utilización del Tisuacryl en la anastomosis del esófago con otros segmentos del tubo digestivo. *Rev. Cubana Cir.* 2006 [citado 13 Agosto 2007];45(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo>.
11. Pérez MC, Cachimaille Y, Gálvez SF, Uranga R, Marrero MA, Guerra RM, et al. Ensayo clínico fase III. Empleo del adhesivo tisular Tisuacryl en el cierre de heridas del complejo buco-facial. *Rev CENIC. Ciencias Biológicas*. 2006;37(3):131-5.
12. Roque González R, García Gutiérrez A, Guerra Bretaña RM, Leal Mursulí A, Roque Zambrana R, Cruz Gómez A, et al. Adhesivos tisulares en cirugía. *Rev. Cubana Cirugía*. 2006 [citado 13 Agosto 2007];45(3-4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo>

Recibidos: 5 de noviembre de 2016.

Aprobado: 5 de diciembre de 2016.

Anna Karelia Collado Coello. Centro de Biomateriales (BIOMAT). Universidad de la Habana (UH). La Habana, Cuba.
Correo electrónico: akcollado@biomat.uh.cu