

**SINTESIS Y CARACTERIZACION DE CIANOACRILATOS DE ALQUILO CON PROPIEDADES ADHESIVAS. INTRODUCCION AL ESTUDIO DE SU COMPORTAMIENTO TERMICO.**

**Elizabeth Rosado Balmayor, Amisel Almirall La Serna y Rubén Álvarez Brito**  
Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, Avenida Universidad entre G y Ronda, CP 10 600, Caja Postal 6130, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: [rosado@biomat.uh.cu](mailto:rosado@biomat.uh.cu)

**RESUMEN**

Las técnicas de síntesis de los ésteres cianoacrílicos, muy utilizados como adhesivos debido a las favorables propiedades que presentan, ha sido objeto de muchas investigaciones cuyas conclusiones, en ocasiones, resultan controvertidas. El método reconocido como más eficaz para la obtención del cianoacrilato de n-butilo fue sometido a evaluación, estableciéndose los principales rasgos y características del mismo, de donde se introdujeron algunas modificaciones y se ajustaron algunos parámetros, resultando un procedimiento más sencillo con mejores rendimientos y buena pureza del producto final. La técnica desarrollada fue extendida a la obtención de una familia de monómeros cianoacrílicos con diferentes cadenas laterales, partiendo de los correspondientes alcoholes, seleccionados según el número de átomos de carbono de la cadena alquílica. Los monómeros obtenidos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas FTIR y RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , verificando además la pureza de los mismos. Se desarrolló también un

estudio preliminar del comportamiento térmico de dichos monómeros utilizando la técnica de calorimetría de barrido diferencial (DSC), determinando los correspondientes calores de polimerización.

**Palabras claves:** cianoacrilatos de alquilo, adhesivos, síntesis, polimerización radical.

## INTRODUCCIÓN

La propiedad de los cianoacrilatos de alquilo de formar enlaces con una amplia variedad de sustratos a temperatura ambiente, explicada sobre la base de la facilidad de estas estructuras vinílicas de polimerizar por vía aniónica sin adición de catalizadores (1), constituye la explicación fundamental de su alto poder adhesivo. Este comportamiento se observa simplemente extendiendo una fina capa de la generalidad de los ésteres cianoacrílicos entre dos adherentes, resultando una fuerte unión entre la superficie de éstos. Por este motivo, estos compuestos han sido ampliamente utilizados como adhesivos, primeramente en vidrios, metales y otros materiales sintéticos, y más recientemente en la medicina (2-3). En este último campo y gracias a otras características, como su fácil manipulación, biodegradabilidad, buenas propiedades hemostáticas y un carácter bacteriostático bien establecido, han propiciado la preparación de adhesivos quirúrgicos basándose en cianoacrilatos de alquilo(4-5). Así, los primeros ésteres cianoacrílicos utilizados en la cirugía para el cierre de heridas fueron los metílicos y etílicos (6). En ambos casos se logra un buen selle de las heridas, pero provocan como elemento adverso una reacción inflamatoria, explicada por el efecto de los productos de la degradación del

polímero formado una vez que se aplica el monómero sobre los tejidos. La búsqueda de otros ésteres cianoacrílicos con cadenas alquílicas más largas con el fin de lograr una degradación más lenta de sus polímeros y, por lo tanto, una acumulación menor de productos tóxicos (7-8), llevó al 2-cianoacrilato de n-butilo que se ha convertido en la base más universal de todos los adhesivos quirúrgicos actuales (9). No obstante, el empleo del 2-cianoacrilato de n-octilo como adhesivo quirúrgico ha sido reportado con excelentes resultados, gracias a una velocidad de degradación aún menor, toda vez que está establecido que dicha velocidad, parámetro que determina la permanencia del polímero sobre los tejidos, es menor a medida que se alarga la cadena alquílica lateral (1).

En cuanto a la preparación de los monómeros cianoacrílicos, muchos han sido los estudios realizados para lograr las mejores técnicas de síntesis. El primer procedimiento para la preparación de estos compuestos, reportado por Ardis en 1949 (10-11), consiste en la reacción de la sal sódica del halometil éster o éter, del cual es recuperado el correspondiente monómero por descomposición térmica, dando lugar además a un ácido carboxílico. Sin embargo, la mayor parte de la literatura relacionada con la preparación de estos monómeros, coincide en utilizar una ruta diferente a partir de la condensación del alquil cianoacetato con formaldehído para obtener el poli(alquil cianoacrilato). Esta reacción tiene lugar en presencia de catalizadores básicos y agentes deshidratantes. El polímero resultante es entonces sometido a pirolisis, obteniendo el monómero como producto de la despolimerización. Coover (10) estudió este mecanismo, conocido como reacción de Knoevenagel, optimizando el procedimiento, reconocido como el más empleado hasta nuestros días, con los mejores resultados en rendimiento y pureza. De este

método de obtención se han derivado dos rutas. Una utiliza un disolvente polar, una amina secundaria, benceno, y un agente de transferencia de calor. En la otra ruta, se emplea un disolvente de baja polaridad, el clorhidrato de una amina secundaria y ácido acético. Ambas rutas presentan como paso final común, la despolimerización térmica(12-13).

El presente trabajo tiene como primer objetivo verificar el método sintético desarrollado por Coover para el caso del cianoacrilato de n-butilo, ajustando las condiciones de reacción de las dos rutas propuestas para definir la que ofrece los mejores resultados. El segundo objetivo es ajustar y extender el método de síntesis resultante de este estudio a una familia de monómeros cianoacrílicos, partiendo de los alcoholes correspondientes de cadena alquílica mayor, empleando técnicas espectroscópicas para caracterizar los productos obtenidos. Por último, llevar a cabo algunas experiencias para evaluar el comportamiento térmico de estos monómeros.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

**Síntesis del cianoacrilato de n-butilo.** Se hicieron reaccionar en diferentes proporciones el cianoacetato de n-butilo y el p-formaldehído siguiendo el esquema de Knoevenagel en nueve experiencias para seleccionar las mejores condiciones de reacción. Estas reacciones se realizaron en presencia de clorhidropiperidina como catalizador empleando como disolventes tolueno, xileno y metanol. Las temperaturas de reacción se variaron entre 70 y 110 °C, fijándose un tiempo de reacción de dos horas. La extracción del azeótropo se realizó mediante un sistema de destilación fraccionada. De este proceso

resulta un oligómero que es despolimerizado pirolíticamente en presencia de inhibidores específicos, obteniéndose finalmente el correspondiente monómero. Un grupo de las experiencias fueron desarrolladas en atmósfera de dióxido de azufre y en el otro, todo el equipo para la pirólisis fue lavado inmediatamente antes con una solución de ácido p-toluensulfónico. El monómero así obtenido fue purificado mediante destilación a presión reducida, y almacenado con estabilizadores para evitar, tanto la polimerización radical como la aniónica.

**Síntesis de los monómeros cianoacrílicos.** Los ésteres cianoacrílicos de diferentes cadenas laterales fueron obtenidos mediante la trans-esterificación del cianoacetato de etilo con varios alcoholes seleccionados atendiendo a su cadena carbonada desde 4 hasta 8 átomos de carbono, incluyendo además el n-undecanol que tiene 11 átomos de carbono. Estos alcoholes de partida se hicieron reaccionar a 90 °C con las cantidades estequiométricas de cianoacetato de etilo, utilizando tolueno como disolvente, extrayendo el azeótropo etanol-tolueno formado a medida que la reacción avanza. El análisis mediante cromatografía gaseosa del azeótropo permite seguir la reacción hasta altos grados de conversión, para lo cual se empleó un cromatógrafo de gases PU 4400 con detector FID y columna capilar BD-1 de 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y 0,25 µm de espesor de fase. La purificación posterior del cianoacetato obtenido se lleva a cabo mediante destilación fraccionada a presión reducida. Se empleó un cromatógrafo de gases PU 4400 provisto de un detector FID y una columna capilar BD-1 de 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y 0,25 µm de espesor de fase.

Los monómeros cianoacrílicos fueron sintetizados siguiendo el procedimiento ya descrito para el cianoacrilato de n-butilo, con las condiciones seleccionadas que dieron los mejores resultados. Así, los cianoacetatos obtenidos a partir del grupo de alcoholes se hicieron reaccionar con p-formaldehído en presencia del catalizador y utilizando tolueno como disolvente a 90 °C, durante dos horas. De este proceso se obtienen los correspondientes oligómeros que fueron sometidos posteriormente mediante pirólisis, a la despolimerización en presencia de inhibidores adecuados. Los monómeros así obtenidos fueron purificados mediante destilación a presión reducida y almacenados con los estabilizadores adecuados.

**Caracterización de los compuestos obtenidos.** La pureza de los ésteres cianoacéticos y la caracterización de los monómeros obtenidos fueron establecidas mediante la utilización de un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), Genesis II de UNICAM en el intervalo 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ . Para complementar la correcta caracterización de los compuestos sintetizados se realizaron espectros de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en un espectrofotómetro de pulsos a Transformada de Fourier Bruker AC 250 F, empleando la técnica de DEPT 135<sup>0</sup> en el caso de los cianoacrilatos de alquilo, corroborando las estructuras moleculares de los diferentes compuestos.

**Estudio termoanalítico de los monómeros cianoacrílicos.** Para los estudios termoanalíticos de los cianoacrilatos de alquilo se trabajó con un equipo de análisis térmico TA 3000 Mettler, acoplado a la celda térmica DSC 20 y con una microbalanza analítica Mettler M3D de una exactitud de hasta 0,001 mg. El iniciador utilizado para la

polimerización radical fue el peróxido de benzoilo, trabajando en el intervalo de temperaturas entre 25 a 150 °C, a una velocidad de calentamiento de 5 grados/min.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### **Síntesis del cianoacrilato de n-butilo. Estudio de las condiciones de reacción.**

Los rendimientos de las nueve experiencias realizadas a partir de las dos rutas propuestas por Coover (10) para la síntesis del cianoacrilato de n-butilo a partir de cianoacetato de n-butilo y p-formaldehído, se presentan en la Tabla 1. En estudios anteriores había sido establecido que dos horas son suficientes para que la reacción de condensación tenga lugar. Los rendimientos de monómero crudo para las diferentes condiciones empleadas se presentan en la Tabla 1.

Partiendo de un tiempo constante de dos horas para la reacción con clorhidrato de piperidina como catalizador, resulta a simple vista que las mejores condiciones para la obtención del cianoacrilato de n-butilo corresponden a una temperatura de 90 °C, usando tolueno como disolvente y una relación estequiométrica entre el formaldehído y el éster cianoacético.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la obtención del cianoacrilato de n-butilo.

Experimento No.	Disolvente	Temperatura °C	formaldehído/éster cianoacetico mol/mol	Rendimiento de monómero crudo
--------------------	------------	-------------------	--	----------------------------------

				%
1	Metanol	70-85	1	58
2	Metanol	70-85	1	70
3	Metanol	70-85	1	62
4	Xileno	90	1	70
5	Xileno	95	1	79
6	Xileno	110	1	82
7	Tolueno	85	1	74
8	Tolueno	90	0,95	86
9	Tolueno	90	1,05	82

Los procesos de depolimerización para obtener los monómeros, realizados aplicando una fuente de calor al sistema fueron llevados a cabo divididos en dos grupos de experiencias atendiendo al tipo de sistema de estabilización del monómero que resulta del proceso. En el primer grupo se hizo pasar una corriente de dióxido de azufre durante el mismo y en el otro se endulzó todo el interior de la aparatara donde toma lugar la reacción con una solución de ácido p-toluensulfónico, previo al proceso de despolimerización. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se endulzó el equipo con ácido p-toluensulfónico, procedimiento que también resulta más cómodo y sencillo desde el punto de vista práctico.

### **Síntesis de la serie de monómeros cianoacrílicos.**

**1. Obtención de los ésteres cianoacéticos.** Los cianoacetatos de alquilo fueron obtenidos de los alcoholes correspondientes mediante reacciones de trans-esterificación, empleando un exceso de éstos para favorecer los rendimientos del producto final. Para el



estudio del comportamiento de esta reacción, cada síntesis fue repetida tres veces para corroborar la reproducibilidad de los resultados obtenidos. Las reacciones fueron seguidas mediante muestreo del azeótropo etanol-tolueno formado y la subsiguiente identificación de estos dos componentes por la técnica de la cromatografía gaseosa con los patrones correspondientes.

Para establecer la pureza de los ésteres obtenidos, dos fracciones del destilado a presión reducida fueron sometidos fueron analizadas por espectroscopia FTIR. La Figura 1 a) y b) muestra los espectros característicos del alcohol en la primera fracción y el perfectamente asignable al éster en la segunda.

Se observa que no aparecen señales del alcohol utilizado como reactivo en exceso durante la síntesis. Procede destacar el aumento de intensidad de la banda característica al balanceo del grupo  $\text{CH}_2$  en la medida que aumenta la cadena carbonada del grupo alquilo, observable para  $n > 4$ . La Tabla 2 presenta la asignación de las bandas obtenidas en los espectros infrarrojos para los ésteres cianoacéticos obtenidos.

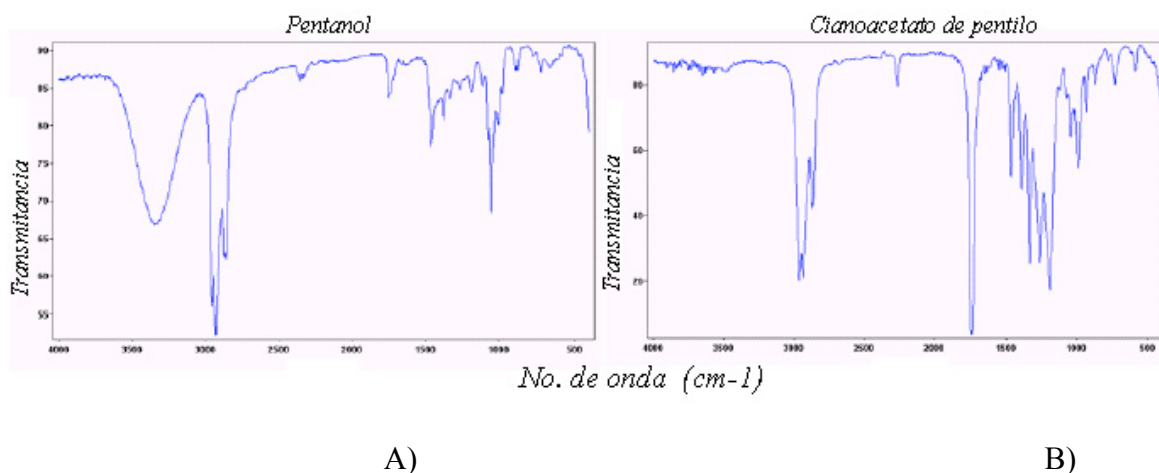


Figura 1. Espectros IR correspondientes a la obtención del cianoacetato de n-pentilo: A) primera fracción del destilado, y B) segunda fracción del destilado.

Tabla 2. Caracterización estructural de los ésteres cianoacéticos de alquilo(n) obtenidos según la espectroscopia infrarroja. (n = 5, 6, 7, 8, 11).

Grupos	Bandas	Observaciones
>CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2850-2960 (f)	Tres bandas, vibración de valencia de C-H
- C≡N	2200-2260 (v)	Valencia C ≡ N, cuando es conjugado es mas fuerte y hacia el extremo inferior de la zona. En ocasiones es muy débil o no se presenta.
C=O	1750 (f)	Vibración de valencia C = O
>CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1430-1470 (m)	Deformaciones C-H
C-O-C	1070-1300 (f)	Generalmente dos bandas fuertes de valencia C-O.
>CH <sub>2</sub>	~720 (d)	“Balanceo” >CH <sub>2</sub> para n>4

Para la caracterización de los ésteres cianoacéticos también se utilizó la espectroscopia RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C . Ésta confirma la formación de los compuestos deseados con buena pureza. Los resultados espectrales se ejemplifican en la Figura 2. A) y B) para el caso del cianoacetato de n-pentilo. Para mayor claridad en la Tablas 3 se tabulan las señales de los espectros protónicos y de carbono 13.

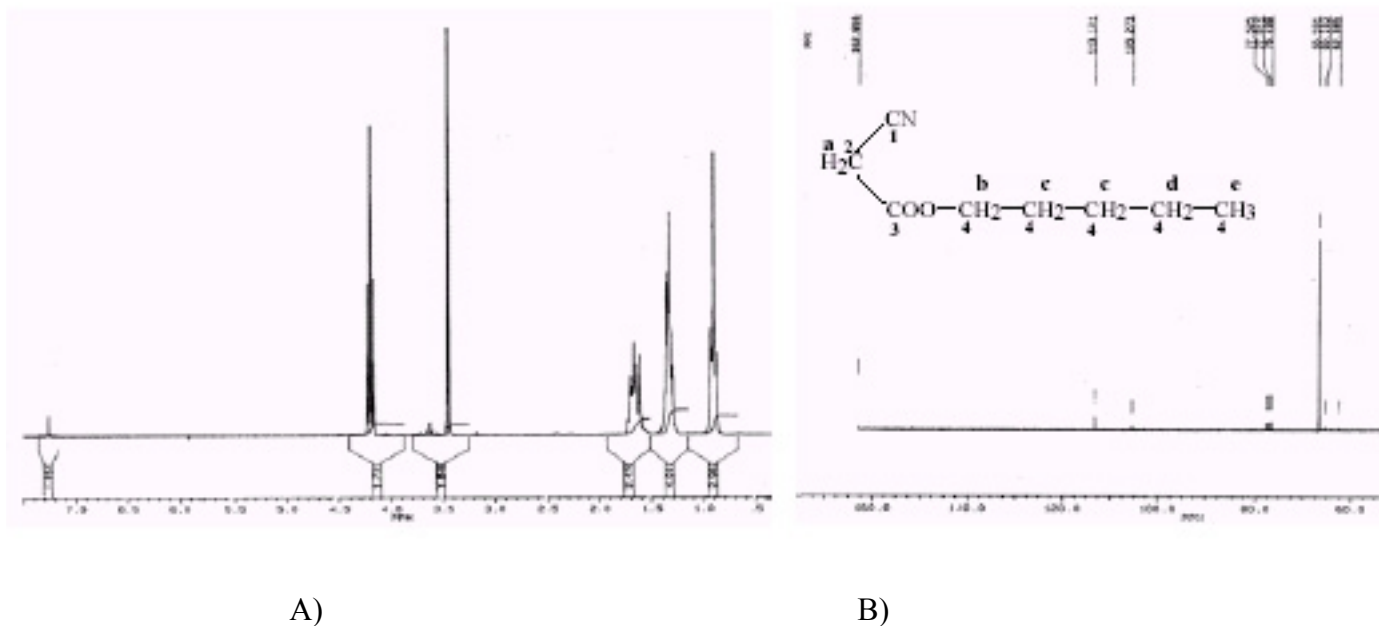


Figura 2. Espectros de RMN de los ésteres cianoacéticos: A) RMN  $^1\text{H}$  correspondiente a la obtención del cianoacetato de n-pentilo, y B) RMN  $^{13}\text{C}$  correspondiente a la obtención del cianoacetato de n-pentilo.

Tabla 3. Relación de las señales espectrales con la estructura del compuesto.  
Espectros de RMN.

Protón	$\delta/\text{ppm}$	Multiplicidad	Integración	Carbono	$\delta/\text{ppm}$
Ha	3,45	s	1,84	C <sub>1</sub>	113,101
Hb	4,20	t	1,73	C <sub>2</sub>	66,591
Hc	1,35	m	4,04	C <sub>3</sub>	162,956
Hd	1,70	m	2,27	C <sub>4</sub>	27,671; 27,464, 24,393; 22,160, 13,526
He	0,90	t	2,98		

El análisis de los resultados espectrales para cada compuesto obtenido permite establecer dos características clara. En primer término, la intensidad de la señal en el intervalo de 1,25 a 1,40 ppm, asignable a Hc en los espectros RMN  $^1\text{H}$ , se incrementa a medida que aumenta la cadena alquílica de los compuestos estudiados. Por otra parte, las señales en el intervalo de 13 a 32 ppm, asignables a C<sub>4</sub> en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ,

aumentan en cantidad a medida que se incrementa el número de carbonos en las cadenas alquílicas, donde incluso llega a presentarse un solapamiento de señales en este intervalo para el caso del cianoacetato de n-octilo.

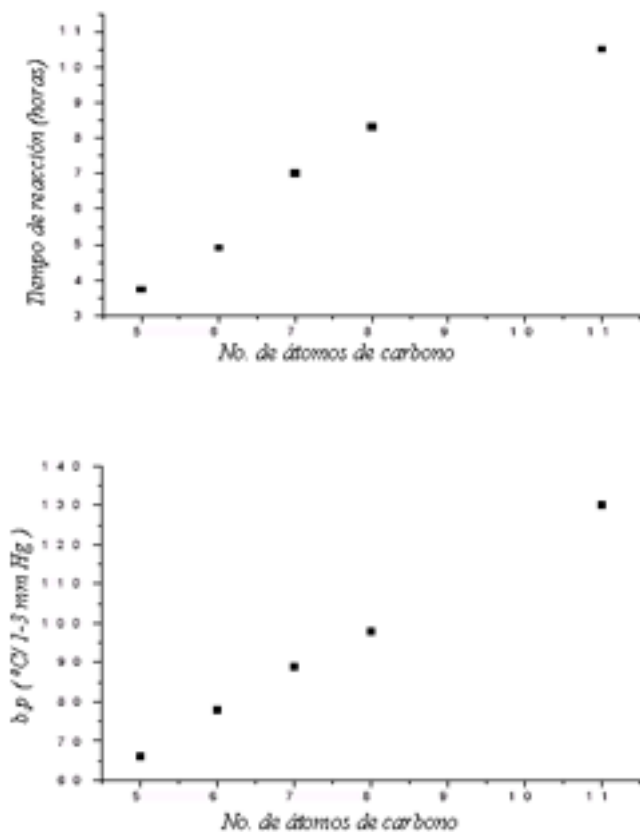


Figura 3. Representación de los tiempos de reacción de la transesterificación y de los puntos de ebullición a presión reducida de los ésteres en función del número de átomos de carbono de la cadena alquílica.

En la Figura 3 se presentan los tiempos de la reacción de la transesterificación y los puntos de ebullición a presión reducida de los ésteres obtenidos, según el número de átomos de carbono de la cadena alquílica. La transesterificación con los alcoholes de diferentes cadenas alquílicas resultó semejante al caso de la síntesis del cianoacetato de n-butilo con rendimientos entre 75 y 80%.

**2. Obtención de los monómeros cianoacrílicos.** Para la síntesis de los diferentes monómeros cianoacrílicos se aplicó el procedimiento reconocido como mejor para el cianoacrilato de n-butilo a los diferentes ésteres cianoacéticos antes preparados. Los monómeros cianoacrílicos obtenidos fueron caracterizados mediante los métodos espectroscópicos FTIR y RMN. Las Figuras 4 y 5 presentan el espectro del cianoacrilato de n-hexilo a modo de ejemplo representativo. En las Tablas 4 y 5 se resumen los resultados espectrales, relacionando cada señal del espectro con la estructura del compuesto en cuestión.

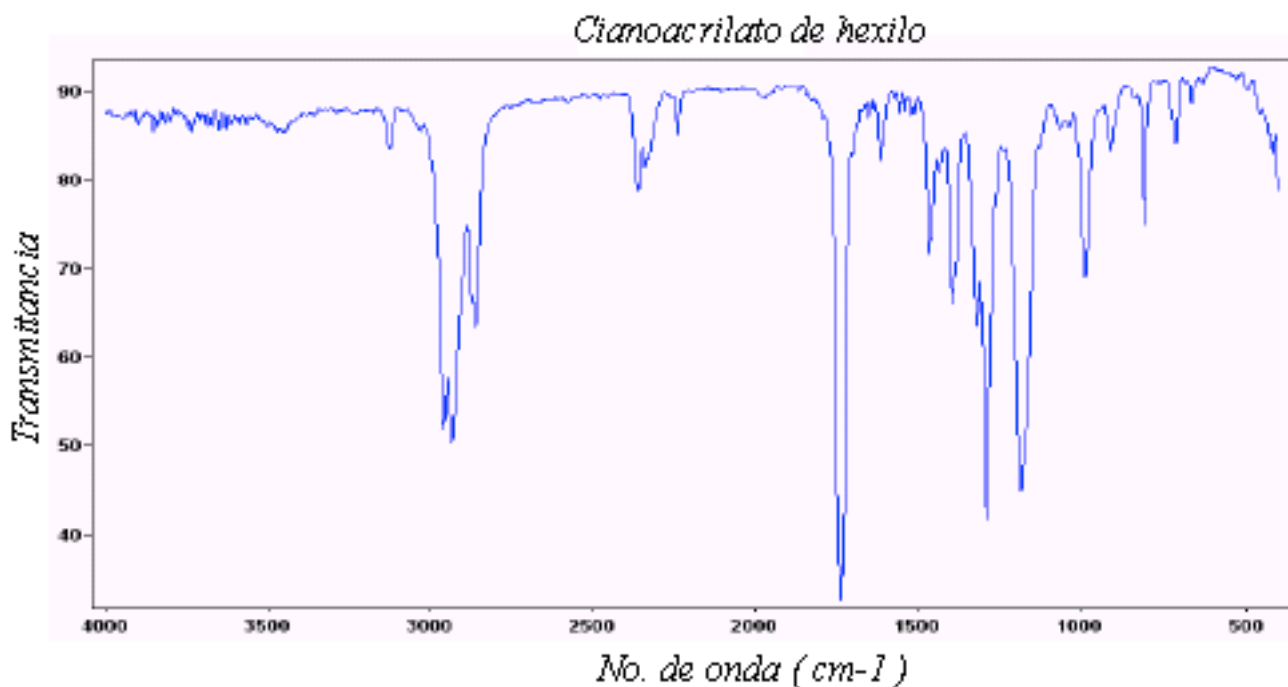


Figura 4. Espectro IR representativo del cianoacrilato de n-hexilo.

Tabla 4. Caracterización estructural de los monómeros cianoacrilicos obtenidos (n = 5, 6, 7, 8, 11).

Grupos	Bandas	Observaciones
$>C = CH_2$	3095-3075 (m)	Puede no aparecer por quedar solapadas por las vibraciones de grupos CH más intensas.
$>CH_2$ $-CH_3$	2850-2960 (f)	Tres bandas, vibración de valencia de C-H
$-C \equiv N$	2200-2260 (v)	Valencia $C \equiv N$ , cuando es conjugado es mas fuerte y

		hacia el extremo inferior de la zona. En ocasiones es muy débil o no se presenta.
C = O	1750 (f)	Vibración de valencia C = O
>C = C<	1620-1680 (v)	Varían en intensidad de acuerdo a la simetría de la sustitución.
>CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1430-1470 (m)	Deformaciones C-H
C-O-C	1070-1300 (f)	Generalmente dos bandas fuertes de valencia C-O.
>CH <sub>2</sub>	~720 (d)	“Balanceo” >CH <sub>2</sub> para n > 4

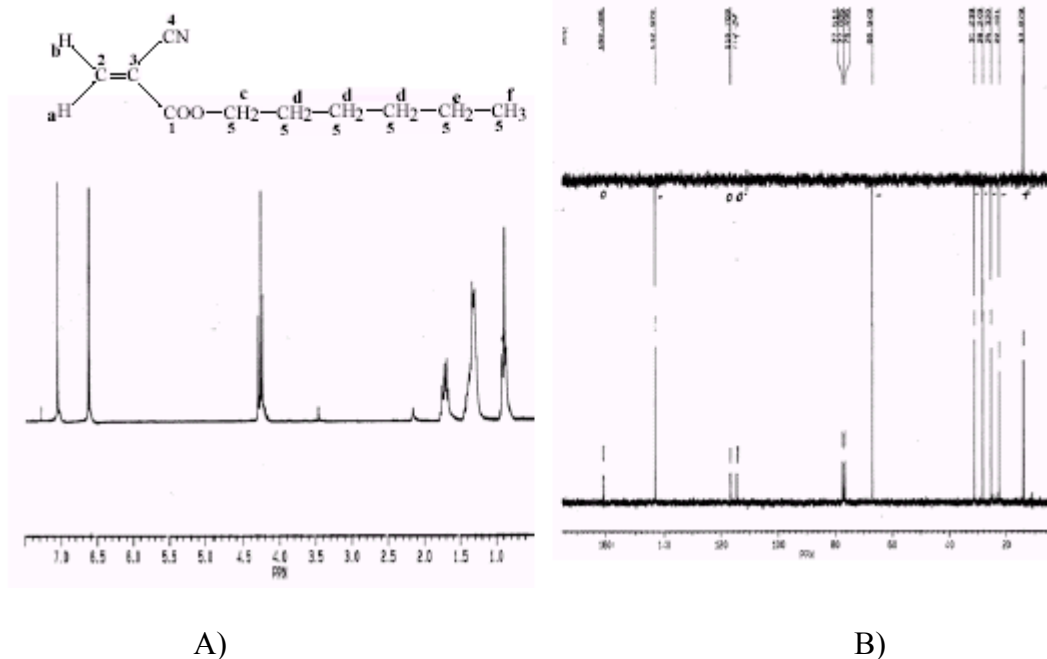


Figura 5. Espectros de RMN representativo del cianoacrilato de n-hexilo: A) RMN <sup>1</sup>H, y B) RMN <sup>13</sup>C, con uso de DEPT 135°.

Tabla 5. Relación de las señales espectrales con la estructura del compuesto. Espectros de RMN.

Protón	δ/ppm	Multiplicidad	Integración	Carbono	δ/ppm	DEPT 135°
Ha	7,00	s	0,90	C <sub>1</sub>	160,48	0
Hb	6,60	s	0,85	C <sub>2</sub>	142,97	-
Hc	4,30	t	2,20	C <sub>3</sub>	114,38	0
Hd	1,30	m	6,20	C <sub>4</sub>	116,77	0
He	1.70	m	2,00	C <sub>5</sub>	66,95; 31,24,	-, -,

Hf	0,90	t	3,09		28,25; 25,32, 22,40; 13,88	- , - , - , +
----	------	---	------	--	-------------------------------	------------------

Las diferencias observadas entre los espectros de los diferentes monómeros se deben al incremento del número de átomos de carbono de la cadena alquímica lateral.

Todo los monómeros cianoacrílicos fueron obtenidos con buena pureza y rendimientos entre 75 y 80%.

En este punto procede señalar que el paso crítico de la síntesis de los monómeros cianoacrílicos a partir de los correspondientes ésteres cianoacéticos es la despolimerización, proceso cuidadoso por cuanto la velocidad de formación del monómero exige un calentamiento constante muy bien controlado, sin contar que encierra los riesgos inherentes a los sistemas al vacío sometidos al calor. Cualquier variación de la aplicación de calor, promueve reacciones colaterales indeseables que reducen bruscamente los rendimientos del producto.

En la Figura 6 se presentan los puntos de ebullición a presión reducida de los monómeros cianoacrílicos obtenidos que siguen una relación directa con el aumento del número de átomos de carbono de la cadena alquímica lateral.

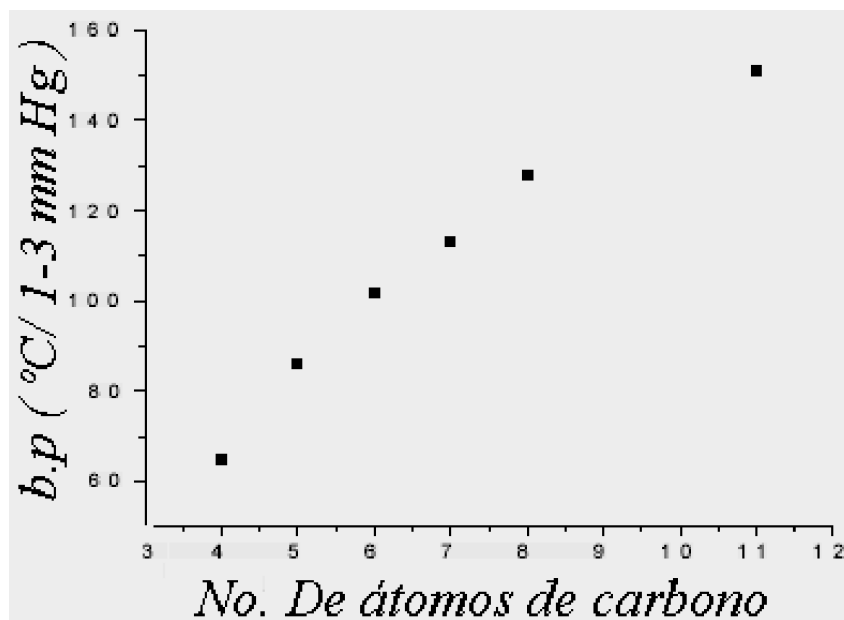


Figura 6. Representación de los puntos de ebullición de los monómeros cianoacrilícos. Puntos de ebullición en función del número de átomos de carbono.

**Estudio termoanalítico de los monómeros cianoacrilícos.** El comportamiento térmico de la polimerización de la familia de monómeros cianoacrilícos obtenida, fue seguida mediante la utilización de un calorímetro de barrido diferencial (DSC), donde se situaban las muestras con peróxido de benzoílo como iniciador. En la Figura 7 se muestra, a modo de ejemplo tipo, la curva calorimétrica de la polimerización del cianoacrilato de n-octilo. En la Tabla 6 se presentan los calores de reacción y las energías de activación aparentes obtenidos para cada reacción según el monómero empleado, comparando en los casos posibles, con los datos de la literatura relacionada (14).

Tabla 6. Resultados de la polimerización térmica de los monómeros cianoacrilícos.

Monómero	Temperatura Inicial °C	Temperatura Final °C	Velocidad de calentamiento grado/min	ΔH (kJ/mol)		E <sub>A</sub> Aparente (kJ/mol)
				Obtenido	Reportado	
Cianoacrilato de n-butilo	25	150	5	76,4	-	119,4



Cianoacrilato de n-pentilo	40	140	5	69,0	60,6	70,6
Cianoacrilato de n-hexilo	25	150	5	67,0	69,0	65,2
Cianoacrilato de n-heptilo	40	134	5	52,1	-	151,3
Cianoacrilato de n-octilo	40	140	5	60,5	68,1	150,8
Cianoacrilato de n-undecilo	40	140	5	75,2	-	206,5

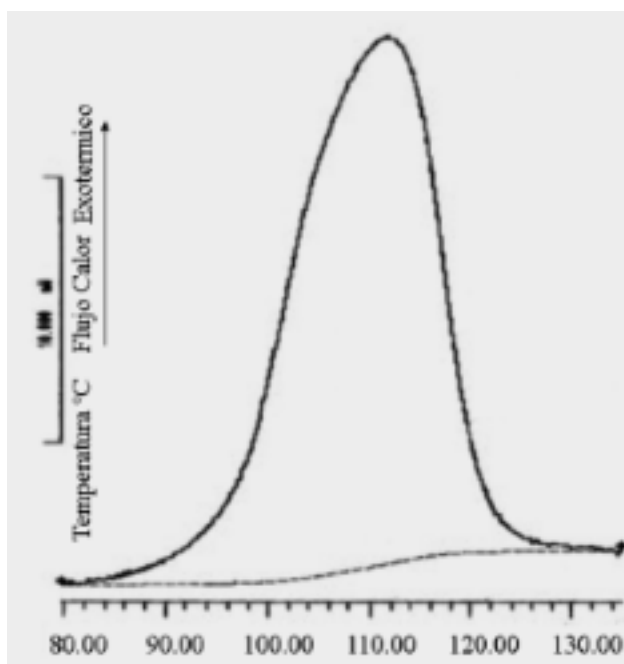


Figura 7. Curva calorimétrica obtenida para el cianoacrilato de n-octilo, representativo del comportamiento del resto de los monómeros estudiados.

De la Tabla 6 se aprecia coincidencia entre los resultados obtenidos para las polimerizaciones de tres monómeros cianoacrílicos y los que aparecen reportados por otros autores. Resulta interesante que los calores de reacción no parecen tener dependencia con la cadena lateral de los ésteres monoméricos, aunque también este resultado puede ser explicado sobre la base de considerar que el error inherente al método oculte cualquier relación entre la entalpía de reacción con la longitud de la cadena lateral alquímica.

Por último, también procede señalar que la comparación de los calores de polimerización encontrados con los reportados para algunos monómeros vinílicos de cierto grado de semejanza estructural, como el ácido acrílico, el ácido metacrílico e incluso con monómeros muy estudiados, algo más diferentes, como el cloruro de vinilo y el estireno, no aprecia diferencias notables, por lo que pudiera decirse que la transformación monómero-polímero de los monómeros cianoacrílicos no se aleja del modelo establecido para los monómeros vinílicos en general.

### CONCLUSION

Se ha establecido un procedimiento más sencillo, con mejores resultados para la obtención del cianoacrilato de n-butilo mediante la condensación de Knoevenagel. Se demostró que este procedimiento es extensible a los ésteres monoméricos cianoacrílicos con diferentes longitudes de la cadena alquílica, obteniendo una familia de monómeros con buena pureza que fueron caracterizados. En el estudio realizado, también los productos intermedios de la síntesis fueron debidamente caracterizados.

El estudio cinético desarrollado utilizando la técnica calorimétrica permitió hallar los calores de polimerización de una serie homóloga de monómeros cianoacrílicos, demostrando un comportamiento semejante al resto de los monómeros vinílicos.

## REFERENCIAS

1. Lee H. "Cyanoacrylate Resins – The Instant Adhesives". A Monograph of Their Applications and Technology. P1-3, p 20-21, p 22-26. 1986
2. Schoenberg J.E. "Adhesives and sealants. Engineered Materials Handbook" **3**, p126, 19
3. Trott A.T. "Cyanoacrylate tissue Adhesives. An advance in wound care", JAMA, **277(19)**, 1559 (1997)
4. Toriumi D. M. y O'Grady K. "Surgical tissue adhesives in otolaryngology head and neck surgery", Otolaryngologic clinics of North America, **27(1)**, 203 (1994)
5. Toriumi, D.M., Raslan, W., Friedman, M. y Tardy, E. "Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: An experimental study", Laryngoscope, **101(4)**, 339 (1991)
6. Leonard F., Kulkarni R.K., Brandes G., Nelson J. y Cameron J.J. "Synthesis and degradation of poly (alkyl  $\alpha$ -cyanoacrylates)", J. Appl. Polym. Sci., **10**, 259 (1966)
7. Leonard, F., Hodge, J.W., Houston, S. y Ousterhout, D.K. "alfa-Cyanoacrylate adhesive bond strengths with proteinaceous and nonproteinaceous substrates", J. Biomed. Mater. Res., **20**, 205 (1986)
8. Papatheofanis F. y Barmada R. "The principles and aplications of surgical adhesive", Surgery Annual., **25**, Part 1, 49 (1993)
9. Courtney P.J. y Verosky Ch. "The latest generation of adhesives products offer manufacturers a range of properties to meet their aplication requirements", Medical Device and Diagnostic Industry Magazine, 1999
10. Coover H.W Jr y McIntire J.M. "Handbook of Adhesives", P 569-580, 1977
11. Millet G.H., Cianoacrylate Adhesives, p 4-58 (1988)

12. Kulkarni L y Nelson B.J., Appl. Polym. Sci., **10( 2)**, 259 (1966)
13. Yin-Chao T, Suong-Hyu H y Yoshito I., Biomaterials, **11**, 73 (1990)
14. Hodgman D.Ch. “Handbook of Chemistry and Physics”, Chemical Rubber Publishing Co, United States of America, 1962.