

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 518**

51 Int. Cl.:
A61L 24/00 (2006.01)
A61L 24/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07808494 .4**
96 Fecha de presentación: **21.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2062602**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **ADHESIVO BIOLÓGICO BIODEGRADABLE NO TÓXICO NOVEDOSO PARA SU USO EN CIRUGÍA ABDOMINAL.**

30 Prioridad:
22.08.2006 US 507623

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
CUETO GARCÍA, JORGE
BOSQUE DE MAGNOLIAS 87 COL. BOSQUES DE
LAS LOMAS
C.P. 11700 MEXICO D.F., MX

72 Inventor/es:
Cueto García, Jorge

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 518 T3

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

DESCRIPCIÓN

Adhesivo biológico biodegradable no tóxico novedoso para su uso en cirugía abdominal.

La presente invención se relaciona a una formulación adhesiva biológica de acuerdo con la reivindicación 1.

5 La invención se relaciona con un adhesivo biológico para uso quirúrgico en humanos. En particular, ésta invención se relaciona a una fórmula de un adhesivo biológico que biodegradable y no tóxica que ofrece protección temporal a las anastomosis del aparato digestivo v. gr.: y elimina al máximo las dehiscencias y sus graves consecuencias. La invención presente se relaciona además con un adhesivo para fijación temporal de las prótesis en plastías inguinales y para la oclusión de fístulas.

10 La capacidad de unir tejidos biológicos y/o proteger dichas uniones (v. gr.: "anastomosis") es una área de investigación muy importante para los investigadores biomédicos desde hace varias décadas.

15 Uno de los mayores problemas que aquejan a los pacientes y cirujanos a nivel mundial en las anastomosis del aparato digestivo (v. gr.) -y de otros aparatos y sistemas-, es la dehiscencia o falla de cicatrización de las anastomosis aún cuando se practiquen en el paciente indicado y en la forma adecuada. Algunas dehiscencias conllevan un alto índice de mortalidad (30-50%) y sus complicaciones requieren de reoperaciones urgentes y una prolongada hospitalización en la unidad de terapia intensiva con cuidados especiales como la nutrición parenteral, manejo respiratorio complicado, antibiótico-terapia prolongado, múltiples pruebas de laboratorio, etc.

20 En la actualidad, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo tanto en los países ricos como en aquellos en vías de desarrollo. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América uno de cada tres adultos es obeso y aproximadamente el 5% padece de obesidad mórbida, es decir el índice de masa corporal es superior a 35 Kg./m², y lo que es peor todavía 1 de cada 6 niños ya padece obesidad.¹⁻² Aunque existen una infinidad de tratamientos médicos, éstos sólo sirven en aquellos enfermos con grados menores de obesidad y en el corto plazo en pacientes con obesidad mórbida puesto que aunque inicialmente los pacientes bajan de peso, la observación a los 10 y 15 años después del tratamiento demuestra que el 98% de los pacientes ya han regresado a los niveles iniciales ("rebote"), o sea que continúan obesos.¹⁻⁴ La obesidad mórbida se reconoce en la actualidad como una enfermedad crónica, incurable y multifactorial, cuyos efectos se manifiestan en diferentes aparatos y sistemas que afectan no nada más la duración de la vida sino la calidad de la misma. La obesidad afecta al organismo a través de las llamadas co-morbilidades siendo las más importantes la diabetes mellitus II, la hipertensión arterial, los accidentes isquémicos del corazón y de la circulación cerebral, complicaciones pulmonares graves como la apnea del sueño, la enfermedad pulmonar del obeso, accidentes trombo-embólicos, reflujo gastroesofágico, múltiples afecciones musculoesqueléticas, trastornos de la fertilidad, incontinencia urinaria, dislipidemias, etc.¹⁻⁶ Más aún, existe evidencia objetiva que la obesidad es un factor predisponente para el desarrollo de varios tumores malignos tales como, por ejemplo, el cáncer de mama, cáncer colo-rectal, de la próstata, del endometrio, mielomas, leucemias, etc.¹⁻⁴

35 Desde la reunión mundial de 1991 en los Estados Unidos de América, en los Institutos Nacionales de Salud (NIH)⁴ se llegó al consenso de que la cirugía es el único método efectivo para el control de las complicaciones de la obesidad y con la introducción de la cirugía laparoscópica en todo el mundo el número de procedimientos de cirugía bariátrica ha aumentado en forma exponencial, pero en algunos sitios por razones de orden económico se sigue practicando en forma convencional o abierta, lo cual es también apropiado.¹⁻⁶

40 Las dos causas principales de mortalidad, de complicaciones mayores y de enormes costos de la derivación gastro-yeyunal también llamada "bypass gástrico" y las derivaciones bilio-pancreáticas, son la falla de cicatrización de las anastomosis llamada dehiscencia y el tromboembolismo pulmonar.⁵⁻⁸ La prevalencia de la primera varía del 1 al 5% en una revisión general siendo menor en algunos grupos con más experiencia.⁵⁻¹³ Se han estudiado los gastos ocasionados por la dehiscencia anastomótica que es tan grave con una mortalidad del 30 al 50% toda vez que se produce una peritonitis en pacientes que de por sí están complicados con problemas pulmonares, circulatorios, etc., y requieren reoperaciones inmediatas y urgentes, así como varias semanas de cuidados especiales en la unidad de terapia intensiva recibiendo nutrición parenteral, cuidados respiratorios especiales, antibióticos muy costosos, etc. Se ha estimado un costo aproximado - en los pacientes que sobreviven- es de \$100,000 U.S. dólares.¹² Si se practicaran 200,000 procedimientos anuales en el país mencionado y la prevalencia de dehiscencia fuera del 2% (que a nivel general es mayor), el gasto por estas complicaciones sería de más de 20 millones de dólares anuales sin contar costos indirectos de la familia, médico-legales y otros más.

50 La tan temida dehiscencia anastomótica ocurre también en la cirugía del colon y recto. Las complicaciones de la enfermedad diverticular son cada vez más frecuentes en los pacientes mayores de 50 años (considerando que la esperanza de vida sigue aumentando en todo el mundo), al igual que los accidentes isquémicos, los tumores malignos, los volvulus, etc. La prevalencia de las dehiscencias en las anastomosis del colon y recto, es mayor que en cirugía bariátrica estimándose que ocurren del 5 al 15% de los casos reportados en general, y la mortalidad en estos enfermos es mayor, y los gastos en la unidad de terapia intensiva son también muy altos por razones lógicas.¹⁴⁻²¹ Las dehiscencias colónicas además, disminuyen

la sobrevida en enfermos operados por cáncer.²² Cuando se operan estos pacientes en forma electiva o de urgencia es necesario extirpar un segmento de intestino y en estos enfermos ancianos debilitados, frecuentemente con peritonitis, no es posible practicar una anastomosis primaria sino que se practica una colostomía o ileostomía. Las colostomías salvan muchas vidas pero a nadie le gustan, requieren de cuidados especiales en todos los enfermos, y casi todos quieren ser reoperados para que se les reconecte el intestino y puedan vivir normalmente con riesgos y gastos adicionales.

Debido a que la cirugía endoscópica ya es internacionalmente aceptada tanto para el tratamiento de cáncer colónico¹⁶⁻²¹ como para enfermedad no maligna,¹⁷⁻²⁰ el número de estos procedimientos aumentará aún más, como ocurrió con la colecistectomía, cirugía antirreflujo, nefrectomía para donador renal y muchos otros procedimientos.

En el esófago la situación es tan o más grave que en el colon puesto que el órgano no tiene serosa y las fugas anastomóticas (por ejemplo, en resecciones por tumores, en enfermedades congénitas, en quemaduras cáusticas, en reoperaciones antirreflujo, etc.) producen mediastinitis con mortalidades muy altas.²³⁻²⁵

Como se mencionó anteriormente, las anastomosis sufren dehiscencias a pesar de estar bien indicadas, practicarse en la forma adecuada ya sea manualmente, con engrapadoras o con técnica mixta, sin que exista tensión, con buena irrigación sanguínea, con buen estado nutricional, sin peritonitis, electivas o urgentes. Es muy importante mencionar que las dehiscencias ocurren entre el segundo y décimo día posterior a la cirugía, pero el 98% de las dehiscencias ocurren entre el segundo y sexto día postoperatorio.^{26,27}

Entre el 2º y el 8º día postoperatorio, la anastomosis no tiene ninguna fuerza per se. En este tiempo la deposición del colágeno y los nuevos puentes proteicos entre ambos extremos no ha comenzado. Como resultado de esto, la anastomosis es frágil, está inflamada debido a la presencia de cuerpos extraños como son las suturas, las grapas, bacterias, coágulos y el trauma en sí mismo. Es precisamente durante este período crítico que las dehiscencias anastomóticas (fallas en la cicatrización) ocurren frecuentemente con las muy graves y serias y en ocasiones fatales consecuencias.

Las dehiscencias anastomóticas al igual que una úlcera duodenal perforada producen inicialmente la salida de secreciones gastro-intestinales que ocasionan una reacción inflamatoria intensa localizada inicialmente y luego difusa que constituye la peritonitis "química". Posteriormente la salida de más secreciones y de bacterias en un medio favorable, produce la peritonitis secundaria bacteriana causa muy frecuente de mortalidad.²⁷⁻²⁹

En el caso de peritonitis por perforación o dehiscencia colónica, la peritonitis es de tipo fecal desde su inicio y por lo tanto de mayor gravedad en enfermos que por su edad, otros padecimientos cardiopulmonares o metabólicos asociados, desnutrición, etc., son de por sí un mayor riesgo quirúrgico.¹⁷⁻²⁰

En el esófago ocurre algo semejante con la salida de gérmenes patógenos diversos en el mediastino y algunos grupos como el de Schardey de Alemania afirman en base a sus observaciones experimentales y clínicas que "...se puede prevenir que los gérmenes patógenos potencialmente asociados con las fugas anastomóticas entren en contacto ...y produzcan dichas dehiscencias..." mediante el uso de antibiótico-terapia intensiva, como lo demuestran sus resultados clínicos.²³⁻²⁴

Es bien sabido que el proceso de cicatrización en los mamíferos consta de varias fases. La primera empieza de inmediato con el evento traumático con fenómenos de coagulación, vasoconstricción, inflamación y sólo después de 7 - 8 días, se inicia la deposición del colágeno. El resultado final es la remodelación de la cicatriz con una gran fuerza tensil -que es la 3ª Fase- varias semanas después. Inicialmente en el área de la anastomosis gastrointestinal, existe un proceso inflamatorio agudo con coágulos, bacterias, secreciones digestivas, y en estos días no hay puentes de colágeno entre los extremos intestinales. Lo que mantiene unidos ambos extremos, son las suturas y/o las grapas, pero la unión no tiene ninguna solidez per se. Es precisamente en este período crítico que las dehiscencias ocurren. (Wasserberg N, Tzakis AG, Santiago SF, Ruiz Ph, Salgar ShK., Anastomotic healing in small bowel transplantation model in the rat, World J Surg 2004;28:69-73.). El adhesivo y el método aquí descritos, sellan y protegen la anastomosis durante estos días críticos y previenen la dehiscencia o falla en la cicatrización.

En el caso de fístulas que pueden ser consecuencia de dehiscencias anastomóticas o de trauma transoperatorio, éstas son una complicación muy grave, molesta y cara, de varios procedimientos quirúrgicos y algunas enfermedades de diversos aparatos y sistemas como el digestivo, respiratorio, urinario, etc. Cuando no se acompañan de obstrucción o se complican con supuración activa, se puede intentar la oclusión con diferentes compuestos o selladores biomédicos con resultados variables.³⁰⁻³³

En las plastías por hernias parietales inguinales, incisionales mayores de 2 centímetros se coloca una malla o prótesis para lograr el efecto deseado o sea "sin tensión" que es el "estándar de oro" en la actualidad.³⁴⁻³⁷ La fijación de dichas prótesis se hace de diferentes maneras para evitar su desplazamiento tanto en cirugía abierta como laparoscópica por medio de suturas o grapas. El costo de las grapas en dispositivos estériles es muy caro y al igual que las suturas pueden incorporar, atrapar o comprimir a nervios pequeños, o producir osteocondritis y dolor postoperatorio. La neuritis

postoperatoria es una de las complicaciones más frecuentes e importantes en las plastías inguinales y, por desgracia, causa frecuente de reoperaciones y demandas legales. El efecto de la fijación en este caso es también temporal puesto que después de 4 a 5 días las prótesis son incluidas por el tejido conectivo local y ya no se desplazan.³⁷ Una inspección severa en los congresos y literatura actual nos muestra el gran interés que existe para encontrar un método de fijación efectivo y seguro en estos casos. De hecho, continuamente se describen novedosos métodos y alternativas.^{38,39}

La patente US 6,046,178 describe un compuesto para "tratamiento de herida" que incluye un almidón hidroxilado, como lo es la maltodextrina, para tratar heridas abiertas o huecos en la piel, como en el caso de quemaduras, úlceras, y otros tipos de lesiones cutáneas. El almidón hidroxilado se combina con agua y un gel del tipo de la glicerina para formar una emulsión. El almidón hidroxilado se mezcla con proteínas de la herida y finalmente se forma una película que se adhiere al fondo o base del defecto. Esta película es semipermeable al aire y líquidos. La patente US 6,046,178 ni muestra ni sugiere una goma o adhesivo para uso quirúrgico para proteger y reforzar temporalmente las anastomosis del aparato digestivo (o bien de otros órganos o sistemas), ni para ocluir fístulas ni para fijar temporalmente prótesis en las plastías parietales.

La patente US 5,985,312 describe el uso de metales compuestos como el óxido de zinc para incrementar la bio-adhesividad de polímeros usados en aparatos o sistemas para la administración de ciertos fármacos como v. gr.: microesferas, tabletas, cápsulas, que contienen un fármaco o un agente diagnóstico. La patente US 5,985,312 no menciona que un adhesivo polímero tipo polisacárido para uso en la práctica quirúrgica para proteger y reforzar temporalmente las anastomosis del aparato digestivo (y/o de otros órganos y sistemas).

La patente US 4,600,574 revela un adhesivo tisular en el que un material biocompatible como un polisacárido se combina con una solución que contiene fibrinógeno y Factor XIII. Debido a la presencia de la fibrina, este adhesivo tiene las desventajas que se describen subsecuentemente.

La patente US 5,496,872 revela un adhesivo no tóxico, biodegradable para uso quirúrgico. Este compuesto contiene a una mezcla que posee cuando menos dos diferentes funciones que pueden ser usados en combinación con polipéptidos y/o polisacáridos biodegradables, sintéticos o naturales.

El documento WO 99/58168 se relaciona a un método de prevención o reducción de la incidencia de adherencias post-operatorias en o asociados con una cavidad del cuerpo, el cual comprende introducir dentro de la cavidad del cuerpo una composición que contiene una solución acuosa o suspensión o fórmula de que contiene la dextrina de polisacárido.

La formulación de un adhesivo biológico es definida en la reivindicación 1 de la presente invención.

De esta manera, es parte fundamental de este invento, el proveer un adhesivo o pegamento tisular con un método que protege y/o estimula la cicatrización normal de los tejidos. Esta técnica resuelve en parte algunos de los problemas asociados con las dehiscencias anastomóticas y además fija temporalmente las prótesis usadas en las plastías inguinales y parietales. Adicionalmente se incluye un compuesto para su uso con este método.

En otro aspecto adicional de este invento, se indica una fórmula del adhesivo biológico que se comprende una dextrina como agente de dispersión, cuando menos un agente que incrementa la adhesividad y al menos un antibiótico, en donde la fórmula contiene 80-97% de su peso por la dextrina (dispersión), y la dextrina o sea el elemento de dispersión, contiene 45-75% de sólidos, esto en base al peso total de la fórmula. En otro aspecto adicional de este invento, se indica una fórmula del adhesivo biológico que se compone principalmente de una dextrina como agente de dispersión, cuando menos un agente que incrementa la adhesividad y al menos un antibiótico, en donde la fórmula contiene 80-97% de su peso por la dextrina (dispersión), y la dextrina o sea el elemento de dispersión, contiene 45-75% de sólidos, esto en base al peso total de la fórmula.

En otro aspecto adicional de este invento, se indica una fórmula del adhesivo biológico que se comprende una dextrina como agente de dispersión, cuando menos un agente que incrementa la adhesividad y al menos un antibiótico, en donde la fórmula contiene 80-97% de su peso por la dextrina (dispersión), y la dextrina o sea el elemento de dispersión, contiene 45-75% de sólidos, esto en base al peso total de la fórmula, y la fórmula posee una viscosidad de 12-25 Pa.s (12,000-25,000 cp), de preferencia de 15-18 Pa.s (15,000-18,000 cp).

Se han hecho esfuerzos para desarrollar polímeros sintéticos, tales como, por ejemplo, los cianoacrilatos como adhesivos y selladores biomédicos. Una clase de adhesivo tisular se divulga en la patente de los Estados Unidos de América No. 3,667,472 de Halpern, la cual se relaciona con el uso quirúrgico de adhesivos mono-médicos del agente alquilante de C₂-C₄ alfa-cianoacrilato. Este adhesivo tisular a base de cianoacrilato se polimeriza al contacto con agua o sangre para formar una capa sólida, cristalizada por encima del tejido. Sin embargo, una desventaja de esta clase de adhesivos es que está contraindicado para su aplicación en órganos internos o en cirugía vascular, y por ende en las anastomosis, por su toxicidad y efectos oncogénicos lo cual ha sido bien demostrado.³⁰⁻³¹

La toxicidad conocida asociada con los adhesivos sintéticos ha conducido a los investigadores al desarrollo de adhesivos biológicamente derivados como materiales de unión. Una clase de adhesivo o pegamento biológicamente derivado es un adhesivo a base de fibrina. Los adhesivos tisulares de fibrina comerciales se derivan del plasma humano y plantean de esta manera riesgos de salud potenciales. La fibrina (y sus derivados) se ha utilizado en la formulación de adhesivos biomédicos en forma limitada con resultados variables desde el punto de vista experimental y no se pueden hacer estudios prospectivos en humanos por razones lógicas. Su uso para la protección de las anastomosis ha tenido al parecer resultados favorables en unos cuantos reportes y es el único adhesivo de uso más o menos aceptado pero no es popular ni rutinario.^{31,32,41-43} Sin embargo, la fibrina tiene varios inconvenientes: existe el riesgo de transmisión viral como cualquier crio precipitado, se requieren procesos de extracción de sangre, los costos son altos, requieren de aplicadores especiales y hay el riesgo de reacciones alérgicas. Otra desventaja que presentan los adhesivos a base de fibrina es que la fuerza de adhesión es relativamente débil comparada a los adhesivos a base de colágeno y su costo elevado.

Más recientemente, se han ideado productos de combinación para usarse como adhesivos y selladores de tejido. Se ha descrito el uso de una combinación de tres sustancias preparadas por separado, el crio precipitado de fibrinógeno humano, trombina en presencia del ion calcio, y el concentrado del factor XIII, para obtener un pegamento para usarse en aplicaciones biomédicas. Sin embargo, este tipo de productos y sistemas de adhesivos disponibles no evitan los problemas de salud que surgen por el uso de productos derivados del plasma sanguíneo. Se han hecho intentos para aislar una contraparte análoga del componente que contiene el fibrinógeno [ver, por ejemplo, Feldman, M. C., et al., Arch Otolaryngol-Head and Neck Surg (1988) 114:182-185; Feldman, M.C., et al., Arch Ophthalmol (1987) 105:963-967; Feldman, M.C., et al., M J Otolog (1988) 9:302-305; Silberstein L. E., et al, Transfusion (1988) 28:319-321]. No obstante, el uso de preparaciones del fibrinógeno análogo tiene también limitaciones obvias.

En resumen, existe una necesidad aguda en la práctica quirúrgica diaria por una formulación biomédica útil como adhesivo o sellador que permita de manera rápida y segura reforzar temporalmente las anastomosis del aparato digestivo y de otros aparatos y sistemas. Particularmente, existe una necesidad por un adhesivo biológico que permita la protección temporal efectiva de la anastomosis entre el segundo y sexto día posterior a la cirugía, que no sea tóxico y no presente reacciones graves, adversas y que reduzca al mínimo las demandas en recursos y tiempo quirúrgicos, y que demuestre incompatibilidad superior. Además, existe una necesidad por adhesivos biodegradables que ofrezcan conveniencia y permanencia mejorada sobre las formulaciones actualmente disponibles, y que promuevan el tratamiento más seguro que dé por resultado seguridad y comodidad al paciente, así como tiempos más cortos bajo supervisión médica. Adicionalmente, tales composiciones de preferencia ofrecerán la resistencia de adherencia mejorada donde se aplique, pero sin afectar las funciones fisiológicas originales del aparato digestivo y de otros aparatos y sistemas. Óptimamente dicha formulación debiera ser barata en estos tiempos actuales de "cost-containment".

Una necesidad más en el estado de la técnica consiste en que el mismo adhesivo biomédico utilizado para reforzar temporalmente las anastomosis del aparato digestivo y de otros aparatos y sistemas, pueda ser útil también para fijar prótesis usadas en hernias parietales.

Teniendo en cuenta los defectos de la técnica anterior, es un objeto de la invención presente proporcionar una formulación adhesiva basada en dextrina, segura y eficaz, que tiene las características y propiedades siguientes:

- i) Las dextrinas no son tóxicas para los seres humanos.
- ii) Reducen al máximo las microfugas de líquidos. Debido a que la dextrina posee propiedades especiales de sellar las estructuras porosas, su uso como adhesivo provee una mejora sobre los agentes conocidos.
- iii) Pegante. Debido a sus propiedades adhesivas, los adhesivos de la invención presente conectan tejidos mediante la formación de un enlace o uniones mecánicas, químicos y/o electrostáticos entre ellos y las superficies del tejido y los espacios microscópicos de las suturas o las grapas.^{44,47}
- iv) Resistentes al ataque bacteriano. Las dextrinas poseen propiedades antibacterianas que se utilizan para la protección de anastomosis donde se citan las "microfugas" entre los espacios microscópicos de las suturas o las grapas, de líquido con bacterias.
- v) Biodegradables y seguros. Aunque la resistencia adherente de las dextrinas puede persistir por muchas semanas en el ambiente externo, el cuerpo humano tiene la capacidad de metabolizarlas y convertirlas en carbohidratos simples que se eliminan o absorben sin ninguna consecuencia nociva. La agencia F.D.A. de los E.U.A. y el Consejo Nacional de Investigación, han indicado las ventajas para su aprobación de aquellos adhesivos biológicos en cuya producción se requiera un mínimo de solventes y cuando el polímero sea biodegradable.

Por consiguiente, es un objeto de la invención presente proporcionar composiciones basadas en dextrina como adhesivos biológicos efectivos, seguros, con resistencia adherente apropiada para aplicaciones biomédicas, particularmente aquellas que involucran tejidos suaves. Más específicamente, la invención presente está dirigida a composiciones útiles en

proteger temporalmente a las anastomosis para eliminar al máximo las dehiscencias, y que sirva además como adhesivo para prótesis en plastías inguinales y obturación de cierto tipo de fistulas.

5 Este invento describe que la fórmula está basada en la dextrina además de agentes adicionales que le confieren características deseables especiales para evitar adherencias con los órganos y estructuras circundantes. También se puede incluir una interfase de celulosa o colágeno para evitar las adherencias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Varias características y ventajas de este invento pueden ser demostradas mejor si se visualizan acompañándose de algunos dibujos y presentaciones histológicas. Por ejemplo:

10 La Figura 1 es una gráfica que muestra el resultado de la presión hidráulica necesaria para producir fuga en una línea de sutura (Prueba ANOVA).

La Figura 2 es una microfotografía del corte microscópico del intestino de ratas que murieron a los tres días del grupo 1, en donde se colocó un parche pero sin ninguna sutura ni adhesivo.

La Figura 3 es una microfotografía del corte microscópico del intestino de ratas que sobrevivió 3 semanas del grupo 1, en donde se colocó un parche pero sin ninguna sutura ni adhesivo.

15 La Figura 4 es una microfotografía del corte microscópico del intestino de ratas del grupo 2, en donde se colocó un parche y el adhesivo biológico del presente invento.

La Figura 5 es una fotografía que ilustra la evaluación macroscópica de la lesión duodenal en un perro después de tres semanas.

20 La Figura 6 es una microfotografía que ilustra la evaluación microscópica de la lesión duodenal en el perro después de tres semanas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 Como se emplea en la presente, el término "dehiscencia" se refiere a cualquier defecto o falla en la cicatrización de las anastomosis gastrointestinales, respiratorias, urinarias, etc., que deriva en la fuga de líquidos y bacterias a través de dicho defecto, con consecuencias muy graves y frecuentemente letales. Lo anterior no debe considerarse como limitativa sino ilustrativa de algunas de las aplicaciones del adhesivo biológico de la presente invención para eliminar al máximo las dehiscencias por fallas anastomóticas.

Los términos "formulación adhesiva" y "adhesivo" se utilizan de manera indistinta y significan cualquier adhesivo biológico que ofrece protección.

30 La formulación adhesiva de la invención presente es biodegradable, no tóxica, segura y eficaz, y tiene la capacidad de ofrecer una protección temporal requerida a las anastomosis por varios días, particularmente en los días "críticos" a fin de favorecer la cicatrización. Se debe entender que la formulación adhesiva del presente invento no es un sustituto de la buena técnica quirúrgica, sino un elemento adicional de protección.

35 En un aspecto de la presente invención, la formulación adhesiva está constituida principalmente por un producto natural, fácil de usar y barato, el cual ha demostrado tener propiedades muy útiles en experimentos realizados en especies animales menores y mayores, siendo bien tolerada y biológicamente degradada por lo general y dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas y concentración de sus componentes adicionales, después del 10º día postoperatorio sin ningún efecto colateral o indeseable.

40 En otro aspecto de la invención, se considera que la formulación adhesiva puede utilizarse con los mismos resultados para fijación temporal en las prótesis de plastías parietales como las inguinales. Además, se puede utilizar el adhesivo, para facilitar el cierre en algunas fistulas digestivas o de otros aparatos y sistemas si no hay obstrucción o supuración activa.

45 De acuerdo con lo anterior, el adhesivo biológico de la invención presente posee las características y propiedades, tales como, por ejemplo, permite la protección temporal efectiva de la anastomosis entre el 2º y 10º días posteriores a la cirugía, no es tóxico y no presenta reacciones adversas ni riesgo de transmisión de agentes infecciosos, reduce al mínimo las demandas en recursos y tiempo quirúrgicos, y demuestra biocompatibilidad superior. Además, el adhesivo biológico de la invención presente ofrece conveniencia y permanencia mejorada sobre las formulaciones actualmente disponibles, y promueve el tratamiento más seguro que mejore la seguridad del paciente y tiempos más cortos bajo supervisión médica. Adicionalmente, la resistencia de adhesión del adhesivo de la invención presente no afecta las

funciones fisiológicas normales del aparato digestivo y de otros aparatos y sistemas, donde se aplique.

Una ventaja de consideración del invento es que el adhesivo biológico puede proteger de manera efectiva las anastomosis durante el período crítico entre el 2º y el 8º días postoperatorios. Es durante este período crítico, que las anastomosis son frágiles porque no se ha producido la deposición de colágeno ni el desarrollo de puentes proteicos entre los extremos del intestino que ocurren durante la 3ª fase de la cicatrización.

Otra característica importante y muy deseable es que el adhesivo biológico del invento no es tóxico, permitiendo de esta forma su uso interno como adhesivo biológico en las anastomosis, sin que se deba preocupar nadie por efectos colaterales o indeseables como por ejemplo en el caso del uso de otros adhesivos biológicos basados en la fibrina y sus derivados, que aparte de ser caros y complicados al usarse. El adhesivo biológico de este invento es muy barato.

Como tal, un adhesivo biológico es aquel material o fórmula de origen primordialmente natural que tiene la propiedad de adherirse a los tejidos y/o estructuras vivas (llamada "bioadherencia") por un período determinado de tiempo. Para que esta "bioadherencia" sea efectiva, debe existir un contacto íntimo entre este material adherente y el tejido receptor. De preferencia, el material adherente debe hacer contacto no sólo con la superficie del tejido y/o estructura viva, sino penetrar además en los huecos o ranuras del tejido receptor para que entonces se formen enlaces o uniones mecánicos, químicos y/o electrostáticos. Desde luego la propiedad adherente del material se verá afectada por determinados factores tales como las condiciones fisicoquímicas del medio donde es aplicado.⁴⁴⁻⁴⁷

El adhesivo biológico de la presente invención comprende dextrina, un agente modificador de adhesividad y un compuesto antibiótico. Cada uno de los componentes del adhesivo biológico está presente en cantidades adecuadas para proporcionar las características y propiedades anteriormente mencionadas.

El término "dextrina" como se utiliza en la presente invención significa un polímero de glucosa que se produce por la hidrólisis de almidón y el cual consta de unidades de glucosa enlazadas juntas por medio de enlaces a-1,4 o a-1,6. Como se sabe, las dextrinas son polisacáridos (polímeros dextro rotatorios) hidrosolubles, de diverso peso molecular y estructura química, derivados de la hidrólisis parcial del almidón. En los sistemas biológicos esta conversión se produce por la acción enzimática de las α -glucosidasas o dextrinasas, pero industrialmente la conversión se lleva a cabo por medio de ácidos, calentamiento o ambos. Las dextrinas no son susceptibles de fermentación, y poseen propiedades antibacterianas. Existen dextrinas con un nivel de conversión alto a bajo y, en general las primeras tienen mayor hidrosolubilidad mientras que con mayor concentración de sólidos (por ejemplo, bórax) es mayor la adhesividad. Las dextrinas también ocurren naturalmente en algunos vegetales durante el proceso de germinación y maduración. Las dextrinas también se pueden clasificar como dextrinas blancas (mayor viscosidad), amarillas (mayor adhesividad) y "goma británica", esta última con un grado alto de conversión.

Las dextrinas que se recomiendan en este invento son aquellas con una viscosidad de 12 - 33 Pa.s (12,000-33,000 cp) (por ejemplo, 15 - 32 Pa.s (15,000-32,000 cp), o 12 - 25 Pa.s (12,000-25,000 cp), o 15 - 25 Pa.s (15,000-25,000 cp), o 15 - 18 Pa.s (15,000-18,000 cp), o 30 - 32 Pa.s (30,000-32,000 cp)). En la fórmula preferida este invento, una dextrina del tipo de las maltodextrinas se usa en diferentes concentraciones: (1) maltodextrina con una viscosidad de 12 -18 Pa.s (12,000-18,000 cp) (o bien de 15 -18 Pa.s (15,000-18,000 cp)), en especial de 12 -16, Pa.s (12,000-16,000 cp), en donde la fórmula resultante es una suspensión que es fácil de aplicar y tiene las propiedades mencionadas anteriormente, y otra (2) una maltodextrina con una viscosidad más alta (v.gr., 30 -32 Pa.s (30,000-32,000 cp)), en donde la fórmula resultante es una pasta. En estas fórmulas de diferente viscosidad, se encuentran el elemento solvente (v. gr.: agua), y un agente que incrementa la adhesividad (v. gr.: bórax o bien, óxido de zinc). Se encontró que el antibiótico tiene muy poco efecto sobre la viscosidad.

En la fórmula mencionada anteriormente, (1) el adhesivo necesita de 10 a 12 minutos para pegar (basados en pruebas en animales) y entonces produce la adhesión esperada. En otra fórmula (2) mencionada anteriormente, la fórmula adhesiva tiene una mayor concentración de óxido de zinc y/o bórax y se requiere entonces de 5-6 minutos para pegar (basados en pruebas en animales), pero debido a sus características se aplica como una pasta y puede producir adherencias a tejido adiposo vecino. Como se ha mencionado, los tiempos de pegado se basan en experimentos animales y esto es medido determinando la presión de fuga, o "bursting pressure" de una línea de sutura. Obviamente en el uso en humanos la fórmula tendría todo el tiempo necesario para pegar puesto que el enfermo sería suturado y la fórmula permanecería en su lugar por varios días protegiendo las anastomosis, fijando las prótesis, o bien, ocluyendo una fistula y después sería metabolizada.

En estas fórmulas la dextrina es usada en forma de suspensión o pasta con un diluyente como es el agua. Esta suspensión o pasta tiene un contenido de sólidos variable: v.gr.: 45-75 %, , del 55-70, o bien del 60-68%.

La adición de algunos sólidos a la dextrina por ejemplo bórax, hidróxido de sodio, modifica ciertas propiedades de las dextrinas tales como, por ejemplo, viscosidad, tiempo de secado y adhesividad.

Las dextrinas se han utilizado comercialmente de diversas formas por varias décadas como adhesivos para pegado de papel, en los sobres, paquetería y a pesar del contacto diario, frecuente con la piel y aparato digestivo humano, no se conocen efectos tóxicos que es muy importante en nuestra presentación. De hecho un tipo de dextrinas tal como, por ejemplo, las malto-dextrinas, se utilizan para la fabricación de cerveza.

5 La selección de la dextrina como el componente principal de la formulación del adhesivo o pegamento biológico de la presente invención útil y seguro para la protección temporal de las anastomosis gastrointestinales, respiratorias, urinarias, y para fijar las prótesis en las operaciones de hernias parietales entre otros usos clínicos, está basada en varios meses de ensayos extensos con diversos productos, en infinidad de materiales inorgánicos y posteriormente de manera experimental en especies animales menores y luego mayores, y bajo un estricto protocolo de investigación. Como se mencionó anteriormente, la selección de las dextrinas se basa además en las siguientes propiedades y/o características:

No Tóxicas para Humanos

15 Después de varias décadas de uso comercialmente como adhesivo en sobres, con el contacto diario, directo y la exposición a la piel, la mucosa y los labios, etc., no se sabe de efectos secundarios o tóxicos. Además una investigación literaria extensa no revela ninguna toxicidad. Alimentos de alto-residuo como carbohidratos complejos, que incluyen a las dextrinas y compuestos similares son ingeridos diariamente por los seres humanos sin ninguna toxicidad y un compuesto relacionado (malto-dextrinas) se utiliza en la producción de la cerveza. Se usan también en la fabricación de cápsulas, etc.

20 Recientemente, se han utilizado en humanos las dextrinas sulfatadas por un grupo de investigadores en el Hospital Hammersmith, de Londres, por vía intraperitoneal con éxito en pacientes con Sarcoma de Kaposi por tener la facultad de inhibir la angiogénesis en dicho tumor. Se tuvo una respuesta favorable en los enfermos sin efectos indeseables por su uso, o sea que fueron bien toleradas, aún en enfermos graves como los mencionados.⁴⁸

25 El uso de las icodextrinas es común en diálisis peritoneal en concentraciones del 4 al 7%.^{49,50} Un ejemplo del uso de icodextrinas se divulga en la patente de los Estados Unidos de América No. 6,770,148 expedida el 3 de agosto de 2004, y que se titula "Solución para diálisis peritoneal que contiene icodextrinas modificadas". Otros grupos recientemente han utilizado icodextrinas intraperitoneales en mujeres con problemas de reproducción y al parecer disminuyen las adherencias pélvicas y no se observaron efectos colaterales ni tóxicos, sólo se reportaron algunas reacciones alérgicas menores.^{51,52}

Las ciclodextrinas tienen propiedades especiales que les permiten mejorar la estabilidad, solubilidad y bioestabilidad por la disponibilidad para la absorción oral de algunos fármacos y para ello son utilizadas. Las ciclodextrinas son degradadas enzimáticamente en el aparato digestivo, principalmente en el colon y no se les conocen efectos tóxicos. Debido a las propiedades mencionadas, su uso por vía intravenosa se investiga actualmente con gran interés.⁵³

30 Las maltodextrinas también se emplean por vía oral en soluciones para rehidratación por la W.H.O., y para fabricación de píldoras, etc. No se les conoce toxicidad alguna.⁵⁴

Finalmente no se debe olvidar que un compuesto muy relacionado desde el punto de vista bioquímico que es un almidón modificado, se usa frecuentemente como solución coloido-osmótica intravenosa en situaciones urgentes en humanos.⁵⁵

35 Durante nuestros experimentos se usó maltodextrinas principalmente. Las maltodextrinas, se obtienen de productos vegetales y en su producción industrial se mezclan con bórax (2-4 %), y se han usado comercialmente como gomas por décadas. Sin embargo, dado que otras dextrinas tienen propiedades físicas semejantes, el aplicante considera que éstas también pudieran ser utilizadas con los mismos fines de este invento. De hecho varias de ellas se utilizan ampliamente en medicina con éxito con diferentes aplicaciones. Las maltodextrinas son no-tóxicas y se usan comercialmente en la producción de alimentos. Se ingieren diariamente y son metabolizadas a glucosa que es absorbida en el aparato digestivo.

Resistentes al Ataque Bacteriano

45 Las dextrinas poseen propiedades antibacterianas. Esta propiedad es de importancia particular en el adhesivo biológico para la protección de anastomosis donde se citan las "microfugas" entre los espacios microscópicos de las suturas o las grapas, de líquido con bacterias donde los gérmenes entran en contacto con los órganos y estructuras intratorácicos o intraperitoneales, o con cuerpos extraños como una prótesis con consecuencias muy graves.

Alta Penetración en Huecos o Ranuras

50 Su aplicación en substratos porosos tales como papel, cartón, ha demostrado su alta capacidad de penetrar huecos o ranuras sobre y a través de la superficie donde se aplica. Por lo tanto, su aplicación en ranuras o huecos del tejido receptor es importante si recordamos nuevamente los defectos microscópicos presentes en las anastomosis (denominados

"microfugas" de líquidos y bacterias presentes en la luz del aparato digestivo).

Alta Resistencia a la Humedad

Los adhesivos basados en dextrina exhiben una alta resistencia en medios ambientes con humedad elevada. Esta característica es importante debido a que será aplicada en una cavidad interna y actúan normalmente como adhesivos a la temperatura del cuerpo humano.

Biodegradables

Aunque en el medio ambiente externo la resistencia o fuerza de adhesión puede persistir por muchas semanas, su fuerza o resistencia de adhesión en el cuerpo humano es temporal por la capacidad de metabolizarse, y los productos resultantes son carbohidratos simples que se eliminan o absorben sin ninguna consecuencia nociva. Al aumentar la viscosidad, aumentando los óxidos de metal sin embargo, el adhesivo de la invención presente puede observarse adherido a los bordes intestinales hasta 3 semanas después. En este caso, si no se usara la interfase, se pueden generar algunas adherencias a las asas intestinales vecinas.

Muy Baratas

El costo del adhesivo de conformidad con la invención es de aproximadamente \$ 2,000.00 pesos, m.n., (\$ 200 USD) por 60 Kg.

Las dextrinas preferidas para utilizarse en la formulación del adhesivo biológico de la presente invención (mezcladas con un diluyente aceptado como el agua) son aquellas que exhiben una viscosidad de 12 – 33 Pa.s (12,000-33,000 cp), 15 – 32 Pa.s (15,000-32,000 cp), 15 -25 Pa.s (15,000-25,000 cp), 15 – 18 Pa.s (15,000-18,000 cp). Aunque también se pueden utilizar aquellas que presentan una viscosidad de 13-32 Pa.S (13,000- 32,000 cp.), centipoise con un alto contenido de óxido de zinc. Estas dextrinas (que industrialmente tienen alto contenido de bórax y en este invento de óxido de zinc para incrementar la adhesividad y tiempo de pegado) requieren de unos 2 a 3 minutos más para su aplicación pues es una pasta. La dextrina diluida en agua (con un contenido de sólidos de p. ej.: 45-75% , o de 55-70%, o bien del 60-68 %) está presente en la formulación del adhesivo biológico en una cantidad que varía de entre 80% y 97% (o bien 90-97%, o 80-95%) o de preferencia del 92-96% del peso total de la fórmula.

En la forma menos viscosa, (12 -16 Pa.s (12,000-16,000 cp)) el contenido de sólidos de la mezcla dextrina y agua, es del 60-63% y tiene un pH de 8-9 con un tiempo de pegado de 10-14 minutos. Esta fórmula trabaja bien en la temperatura ambiente (20-30° C), no requiere ni de refrigeración ni calentamiento y es activa por más de 6 meses en un cuarto de almacén seco. Las fórmulas más concentradas, con una viscosidad de 30 - 33 Pa.s (30,000-33,000 cp), es una pasta con todas las propiedades mencionadas en los renglones previos pero con un tiempo de pegado de 4 - 6 minutos.

El agente modificador de la adhesividad empleado en el adhesivo biológico de la presente invención, se selecciona a partir de un polvo de óxido metálico insoluble. Como se conoce en la técnica, el uso de bórax puede modificar las características físicas de las dextrinas tales como, por ejemplo, la viscosidad, la adhesividad, la solubilidad en el agua, etc. Sin embargo, el uso de bórax en la formulación adhesiva de la presente invención produce efectos adversos tal como adherencias cuando se utiliza en la superficie de los guantes estériles del cirujano en las operaciones y quizá en los órganos intraperitoneales. Se sabe que diversos compuestos metálicos (calcio, hierro, titanio, zirconio, cobre, zinc) pueden ser incorporados en los polímeros para aumentar la capacidad de estos para adherirse a los tejidos. Estos compuestos metálicos preferentemente deben ser insolubles en agua y tener una carga ionizable en la superficie del medio acuoso donde son usados. La incorporación al polímero puede ser mezclado con dicho polímero o cubriéndolo ("coating").^{46,47} Se sabe también que algunos polímeros que contienen compuestos metálicos se adhieren activamente a tejidos tales como mesenterio, tejido graso y conectivo fenómeno que hemos observado con dextrinas muy viscosas (30 Pa.s (30,000 cp) o mayor) cuando se deposita el adhesivo biológico libre en la cavidad peritoneal sin un parche o interfase de material biodegradable.

Se ha encontrado que el óxido de zinc en polvo es un agente modificador de adhesividad adecuado para el adhesivo biológico basado en dextrina de la presente invención. El óxido de zinc cuenta con la aprobación de la FDA como aditivo farmacéuticamente aceptable y puede ser ingerido por humanos sin ningún efecto colateral adverso y además, el óxido de zinc debido a sus propiedades emolientes, absorbentes, entre otras, se utiliza cotidianamente en un sinnúmero de aplicaciones tales como heridas, úlceras de decúbito, la erupción del pañal en los bebés, etc. Como se mencionó anteriormente, el óxido de zinc al integrarse al polímero (dextrina) aumenta su adhesividad biológica, disminuye el período de secado con lo cual mejora las propiedades de la emulsión del adhesivo biológico para proteger temporalmente las anastomosis o fijar una prótesis en plástias parietales diversas. Con una mayor viscosidad, por ejemplo 30 Pa.s (30,000 cp) o mayor, el adhesivo biológico está en la forma de una pasta la cual debe ser aplicada, por ejemplo, con un aplicador de algodón. El ion zinc, finalmente como es bien sabido, es muy importante en el metabolismo humano y en el proceso de

cicatrización.

El agente modificador de la adhesividad está presente en el adhesivo biológico de la invención presente en una cantidad adecuada para modificar la resistencia adherente del adhesivo de tal forma que permita que el adhesivo biológico permanezca temporalmente en la anastomosis. Además, la cantidad adecuada presente del agente modificador de adhesividad en el adhesivo biológico es tal que ayuda en el proceso de cicatrización de la anastomosis. El agente modificador de adhesividad está presente en la formulación del adhesivo biológico en una cantidad que varía de hasta 19% en peso de la formulación total, (o bien 4-8% peso) y muy preferiblemente el agente modificador de adhesividad está presente en una cantidad de 2% a 6% en peso de la formulación total. Igualmente el uso del óxido de zinc es muy barato y su costo es semejante al de la dextrina.

Debido a que hay pruebas y evidencias sólidas, tanto clínica como experimental, que la invasión bacteriana extensa interfiere generalmente con el proceso de cicatrización, la formulación adhesiva de la presente invención incluye preferiblemente un compuesto antibiótico para evitar los problemas asociados por invasión bacteriana y por consecuencia promover los efectos de cicatrización de las anastomosis proporcionados por medio del óxido de zinc contenido en el adhesivo temporal de la presente invención. El inventor de la presente invención ha encontrado que el agente antibiótico preferido es de uso tópico, tal como la kanamicina.

Se conoc desde hace muchos años, que el uso de la kanamicina intraperitoneal tópica en dosis de 2-3 gramos aplicada en el sitio de contaminación bacteriana máxima (por ejemplo, en un apéndice perforado) durante la cirugía⁵⁶⁻⁵⁸ resulta ser un antibiótico efectivo y seguro. Recientemente se ha reportado su uso exitoso en forma tópica en las grandes incisiones de la cirugía bariátrica –que como se sabe son de riesgo alto para infección-, sin efectos adversos.^{59,60} La kanamicina empleada clínicamente por vía intramuscular, en dosis de 1 a 2 g/ día por 7 a 10 días, ha demostrado con el tiempo ser un antibiótico efectivo y seguro. No obstante, para los efectos antibióticos requeridos en la formulación adhesiva de la presente invención, el agente antibiótico se emplea en cantidades que no interfieren con el proceso de cicatrización. Preferiblemente, el agente antibiótico está presente en cantidades de entre 0.1 y 1% en peso de la formulación total (por ejemplo, de 100 a 125 miligramos). En una modalidad particularmente preferible de la invención, el agente antibiótico está presente en cantidades de entre 0.2 y 0.5% en peso de la formulación total (por ejemplo, de 200 a 500 miligramos dosis de aplicación tópica).

Otros antibióticos también pueden ser usados con el mismo fin de este invento, tales como el cefazolin u otras cefalosporinas de 1ª ó 2ª generación. Estos antibióticos populares y baratos se usan en forma tópica o subcutánea para prevenir abscesos incisionales. Ann R Coll Surg Engl. 1978 May;60(3):243-5.). La Gentamicina, la Clindamicina y la Vancomicina también han sido usados con éxito en forma tópica y con colágeno en forma externa. (Phinney, R.B., Schwartz, S.D., Lee, D.A., Mondino, B.J.: Collagen shield delivery of gentamycin and vancomycin. *Archives of Ophthalmology*, 1988. 106 pp. 1599-1604).

También se pueden agregar a la fórmula otros agentes farmacéuticamente activos y aceptables. Por ejemplo: se pueden agregar factores de crecimiento, v. gr.: aquellas sustancias que en pequeñas cantidades se introducen en la herida para estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos – la angiogénesis-, que es básica para el desarrollo de nuevos tejidos como el colágeno. Estos factores del crecimiento se originan sobre todo de los macrófagos presentes en la herida lo mismo que varias citoquinas en la fase inicial del proceso de cicatrización y algunos como el plaquetario 1 (PDGF), el vascular (VEGF), el GF queratinocitario, (en las heridas externas), etc. (te Velde EA, Voest EE, van Gorp JM, Verhemm A, Hagendoorn J, Gebbink MF, et al., Adverse effects of the antiangiogenic agent angiostatin on the healing of experimental colonic anastomosis. Ann Surg Oncol 2002;9:303-9; Bennet NT, Schultz GS, Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg 1993;166:74-81).

La Arginina es otro ejemplo importante de un factor adicional activo. La Arginina es un aminoácido que juega un papel muy importante en la división celular, en la cicatrización de las heridas, mejorando la inmunocompetencia, etc. Es utilizado por los tejidos para formar óxido nitroso, una sustancia vasodilatadora que desempeña un papel importante en la cicatrización de las heridas. (Rizk M, Witte MB, Barbul A. Nitric oxide and wound healing. World J Surg 2004;28:301-6).

L.P. Fielding y cols., reportaron en el British Medical Journal los resultados de un estudio multicéntrico grande en cirugía colorectal por cáncer en el cual se documentó la presencia de las “minifugas” (“mini-leaks”), -las cuales ocurren más frecuentemente de lo que se pensaba anteriormente en estas anastomosis – y de las cuales aquellas importantes clínicamente tenían una mortalidad 3 veces mayor y estancias hospitalarias más prolongadas.^{62,63} Otros reportes han demostrado que aunque la anastomosis estaba adecuada al ser “evaluada” durante la cirugía, o sea que no mostraba fugas de aire ni líquido al ser distendida, (la llamada impermeabilidad desde un punto de vista físico), eso no significa que esté totalmente sellada y que impida el paso de bacterias, otras células, secreciones, hacia la cavidad peritoneal (impermeabilidad biológica) como lo demostró A. Zaporozhets.⁶⁴ De hecho, algunas minifugas que no son relevantes clínicamente, se demuestran con enemas radio-opacos que se

administran dentro de los primeros 7 días postoperatorios y no producen peritonitis. Esto explica por otra parte, el que algunos pacientes evolucionan de manera tórpida en el postoperatorio, otros desarrollan abscesos pericólicos tardíos, y en otros más se forma un proceso adherencial intenso en el sitio de las anastomosis.

De acuerdo con el método descrito en el presente invento, una vez que la anastomosis se ha terminado y se ha evaluado con la distensión, el adhesivo biológico de este invento, se aplica en toda la superficie de la anastomosis, v. gr.: con un aplicador de algodón o una gasa. Puede entonces aplicarse un parche con una interfase de un material absorbible ya sea celulosa, o colágeno, etc., para tratar de evitar adherencias con las estructuras vecinas. Estos compuestos que constituyen la interfase se usan en cirugía general, neurocirugía, cirugía ortopédica y similares como hemostáticos. Aunque en experimentos crónicos en animales este método es exitoso y sella defectos intestinales no suturados, se sugiere que en su uso clínico en humanos una vez terminada satisfactoriamente la anastomosis y evaluada, el adhesivo biológico se aplique directamente en toda la línea de sutura para sellar, proteger y estimular la cicatrización, durante el período crítico de varios días cuando dicha anastomosis está mantenida únicamente por las suturas y/o grapas y presenta un fenómeno inflamatorio agudo sin deposición de colágeno, sin solidez alguna per se, de forma tal de prevenir las temidas dehiscencias y/o las minifugas. Esta es una ventaja muy importante del adhesivo y método descritos en el presente invento. Un método semejante se puede aplicar para la fijación temporal de las prótesis en las plastías inguinales.

Tanto el adhesivo biológico como la interfase que cubre al mismo, desaparecen en 3 a 6 días aunque pueden encontrarse varios días más si se utiliza el adhesivo con mayor viscosidad. Esto es particularmente útil tanto en las anastomosis como en las plastías inguinales.

Los autores recomiendan que después de aplicar el adhesivo biológico se "selle" la anastomosis con tejido adiposo vecino como es la rutina de muchos cirujanos, puesto que el adhesivo biológico descrito se adhiere intensamente a dicho tejido graso.

En otra modalidad de la invención presente, algunas fístulas consecuencia de dehiscencias anastomóticas tratadas conservadoramente o sea sin cirugía, o recurrentes en el caso del bypass gástrico, pueden también ser cerradas desde su orificio de origen por procedimientos endoscópicos utilizando el adhesivo biológico de la presente invención en lugar de reoperar al enfermo.

La descripción completa y total del adhesivo, el método, sus aplicaciones y de otras patentes se incluyen en el presente documento para tener un marco de referencia.

EJEMPLO

El ejemplo siguiente se proporciona únicamente para ilustrar la invención reclamada, y no se pretende limitar el alcance de la invención.

El adhesivo biológico de la presente invención se preparó de la manera siguiente: Se añaden en un matraz aproximadamente 93-94% en peso de dextrina, 1-2%, bórax (empleado industrialmente en la producción de maltodextrinas) 0.4-0.5% formaldehído (usado industrialmente para hacer a la dextrina más resistente a la humedad y resistir la colonización bacteriana) 5% del agente que incrementa la adhesividad y 0.5% del peso del antibiótico. Ni el formaldehído ni el bórax son recomendados por los autores sino que típicamente se encuentran en las dextrinas producidas industrialmente. Se mezclan vigorosamente durante 15 minutos utilizando un agitador mecánico hasta formar una emulsión homogénea o una pasta. En caso de no formarse una emulsión homogénea, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre 23 a 30° C con el objeto de reducir la viscosidad de la dextrina y permitir que el agente modificador de adhesividad y agente antibiótico sean emulsificados en la dextrina.

EVIDENCIA EXPERIMENTAL EN SOPORTE DE LA INVENCION

PROTOCOLO APROBADO POR LA ESCUELA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD ANÁHUAC:

FASE 1

En la primera fase se utilizaron ratas de 250 a 300g en experimentos agudos, en los cuales después de practicar una incisión abdominal media se exteriorizaron las asas de intestino y se aislaron segmentos de 10cm con suturas de seda 4-0. Después, se procedió a hacer una incisión de tres milímetros en el borde anti mesentérico que se suturó con un solo punto de seda 6-0 y por los extremos del asa cerrada se introdujo un catéter No. 16 conectado en "Y" a un manómetro por el cual se inyectaba suero fisiológico con una jeringa, cuyo método es semejante al descrito por Arnold et al.⁶¹ La figura 1 muestra gráficamente el resultado de la presión hidráulica necesaria para producir fuga en el área suturada de cada grupo 1, 2 y 3. En el grupo 1 se determinó que la presión hidráulica necesaria para producir fuga en el área suturada, fue de 3 a 5cm. de agua mientras que en el grupo 2 en el cual se había agregado un parche de celulosa o de colágeno de 3mm², la presión

hidráulica necesaria para producir dicha fuga fue de 5 a 8cm. de agua. En el grupo 3 se agregó al parche el adhesivo biológico de la presente invención, el cual se dejó secar por 15 minutos y las presiones que se requirieron para producir la fuga de líquido fueron de 18 a 45cm. de agua lo cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa $p: 0.005$. (prueba ANOVA). En cada grupo se hicieron 28 mediciones.

5 En conclusión, en esta fase No. 1 se determinó entonces que el adhesivo biológico de la presente invención tiene un efecto protector sobre la línea de sutura que se manifestó por requerir una presión hidráulica mucho mayor para producir la fuga en el grupo 3 comparándolo con los grupos 1 y 2.

FASE 2:

10 En experimentos subagudos y utilizando técnica estéril en ratas de 250 a 300g también, se procedió a practicar una incisión vertical en línea media de 2 a 3cm y se exteriorizó un asa de intestino a la cual se le practicó una incisión de tres milímetros en el borde anti mesentérico. En el grupo 1 se colocó un parche de celulosa o de colágeno de 3mm^2 pero sin ninguna sutura ni adhesivo. En el grupo 2 se utilizó un parche de celulosa o de colágeno de 3mm^2 al cual se aplicó una cantidad adecuada del adhesivo de la presente invención sobre la superficie que fue colocada sobre la incisión. Posteriormente se procedió a suturar la incisión abdominal utilizando polidioxanona 4-0 en dos capas. Las ratas fueron regresadas a su jaula y se observaron a las sobrevivientes por tres semanas. La sobrevida en el grupo 1 fue del 52% mientras que en el grupo 2 fue del 75%.

15 El propósito en esta fase No. 2 fue observar la reacción tisular macro y microscópica en el tejido intestinal, además de la sobrevida. Como se puede apreciar a partir de las microfotografías mostradas en las Figuras 2 y 3, en el caso de ratas del grupo 1 que murieron en los primeros tres días por peritonitis, se observaron los fenómenos ya conocidos de reacción inflamatoria, infiltrado celular intenso e incluso el defecto intestinal (ver Figura 2). En las necropsias de las ratas sobrevivientes en el mismo grupo, se observaron desde el punto de vista macroscópico múltiples adherencias a la pared abdominal, a las asas vecinas y en dos casos abscesos parietales grandes e histológicamente la presencia de células gigantes (Ver Figura 3). Por otra parte en las ratas sobrevivientes del grupo 2, se observó sorprendentemente que no existían adherencias desde el punto de vista macroscópico y fue impresionante observar en la superficie serosa que era muy difícil determinar el sitio donde había habido una laceración y el parche con el adhesivo de la presente invención dado que la serosa cicatrizó normalmente. Microscópicamente (ver Figura 3), en estos animales no se observó reacción inflamatoria ni la presencia de células gigantes lo cual nos hace concluir que el adhesivo de la invención es muy bien tolerado y desaparece después de varios días. En cuanto al parche de colágeno y/o de celulosa que utilizan a diario en cirugía general, cirugía ortopédica, cirugía neurológica, etc., es bien sabido que su reabsorción ocurre en los primeros 3 a 5 días después de su aplicación.

20 Como resultado de la observación experimental en esta fase No. 2, se concluyó que el adhesivo biológico de la presente invención es muy bien aceptado por los tejidos intestinales de la rata observándose en ocasiones que fue imposible determinar con certeza el sitio exacto de la aplicación del parche con adhesivo en la lesión no suturada.

FASE 3:

35 Teniendo como base los resultados obtenidos en las Fases No. 1 y 2, se procedió entonces extender dicha investigación en perros con técnica estéril y se decidió llevar a cabo estas observaciones en el duodeno, a cinco centímetros de la entrada del conducto pancreático. Se aplicó 1g intramuscular preoperatorio de una cefalosporina de segunda generación. La técnica consistió en practicar una incisión de 6cm vertical, en la línea media justo debajo del apéndice xifoides y mediante tracción cuidadosa gástrica se procedió a exteriorizar el duodeno. Se produjo entonces una laceración de 5 a 6mm^2 en el borde anti mesentérico con bisturí y una pinza hemostática fina. Luego se aplicó el adhesivo de la invención utilizando un parche de celulosa o colágeno de 3cm^2 y el duodeno fue regresado a su posición normal después de 12 minutos, o sea que la laceración no se suturó, únicamente se le aplicó el adhesivo con el parche o interfase. Posteriormente con técnica estéril, se procedió a suturar la aponeurosis con polidioxanona 2-0 sutura continua en dos capas separadas incluyendo tejido subcutáneo.

40 Los animales fueron observados durante 3 semanas y fueron sacrificados con una dosis intravenosa de pentotal sódico. En dos ocasiones la necropsia se efectuó a los dos meses. En la necropsia se procedió a determinar si existían adherencias macroscópicas en el sitio de la lesión y colocación del parche y se resecaron segmentos de duodeno para la evaluación microscópica. De un total de 28 perros, 3 murieron en las primeras 72 horas, los dos primeros y otro con una laceración que se extendió al regresar el duodeno a la cavidad peritoneal. La evaluación macroscópica demostró en cuatro animales sobrevivientes mínimas adherencias a tejido graso vecino pero en el resto de los animales en el sitio de la lesión sólo se observó una pequeña cicatriz (ver Figura 5). Las secciones microscópicas, mostradas en la Figura 6, al igual que en la fase 2 previa en las ratas, reveló una cicatrización normal sin evidencia de tejido inflamatorio ni células gigantes.

FASE 4:

Tanto en ratas como en perros y usando técnica estéril los defectos parchados no suturados y algunos suturados con el adhesivo, tanto en el duodeno y yeyuno fueron evaluadas con presión hidráulica a los 8 días y los resultados fueron semejantes: El adhesivo biológico de la invención sella, protege y refuerza los defectos parchados y los suturados.

5 En conclusión, el adhesivo biológico temporal de la presente invención i) protege a las líneas de sutura basados en que se requiere una mayor presión hidráulica en la Fase 1 para producir la fuga de líquido por la línea de sutura, y ii) produce una mayor sobrevida en las ratas en la Fase 2 y en los perros en la Fase 3 que sufrían de una lesión muy grave en el duodeno donde se sabe que existen secreciones pancreáticas e intestinales que en el transcurso de unas horas digieren la celulosa y/o el colágeno usadas en el parche; por lo que se concluye que el adhesivo de la presente invención produce el sello necesario por sus propiedades adhesivas y esto en cambio determina la sobrevida de la mayor parte de los perros. 10 Tanto en la Fase 2 como en la Fase 3, los hallazgos macroscópicos y microscópicos fueron semejantes: el adhesivo biológico es muy bien tolerado por los tejidos intestinales, y prácticamente no existen adherencias externas e histológicamente no se detectaron rastros de inflamación ni células gigantes. En la Fase 2 fue prácticamente imposible en ocasiones determinar el sitio de la lesión en el intestino de la rata, y en los perros en la Fase 3 sólo existía una pequeña cicatriz. Microscópicamente no existía reacción inflamatoria a cuerpo extraño que nos hace pensar que el adhesivo de la presente invención es biodegradado en los 5 a 8 días después de la aplicación que coincide con el período crítico de cicatrización intestinal en el caso de las anastomosis.

20 Finalmente, tanto en ratas y en perros se procedió a utilizar el dispositivo experimental de las Fases 1 y 3 a los 8 días de operados los animales, con iguales resultados: se requirieron presiones mayores para producir fugas en la línea de sutura en ese momento del período postoperatorio.

Los ejemplos anteriores se pueden repetir con resultados similares exitosos substituyendo algunos de los reactivos que en forma genérica o específica se señalan, y/o las condiciones descritas en el presente invento en los ejemplos utilizados.

REFERENCIAS:

- 25 ¹ P. Schauer. Gastric bypass for severe obesity: Approaches and outcomes. Surgery for Obesity and related Diseases, 2005 1-3, 297-300.
- ² H. Buchwald. Consensus Conference Statement: Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. Surgery for Obesity and related Diseases, 2005, 1-3, 371-381.
- 30 ³ C. Jensen y cols. The costs of non-surgical and surgical weight loss interventions: Is an ounce of prevention really worth a pound of cure?. Surgery for Obesity and related Diseases, 2005,1-3, 353-357.
- ⁴ National Institutes of Health consensus statement on "Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity", 1991, March, Washington D.C.
- ⁵ M. Gagner et al., Chapter 26, Section III. Laparoscopic Roux-en-Y Bypass for morbid obesity, in: "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- 35 ⁶ R. E. Brolin. Postoperative complications in the context of risk: benefit, Surgery for Obesity and related Diseases, 2005, 1-3, 343-347.
- ⁷ R. Gonzalez et al. Anastomotic Leaks after Laparoscopic Gastric Bypass. Obesity Surgery, 2004, 14-10, 1299-1307.
- ⁸ R.S. Baker et al. The Science of Stapling and Leaks, Obesity Surgery, 2004,14-10, 1290 – 1298.
- 40 ⁹ A. Csendes et al. Conservative Management of Anastomotic Leaks after 557 Open Gastric Bypasses, Obesity Surgery, 2005, 15-9, 1252 – 1256.
- ¹⁰ Truong S et al. Results after endoscopic treatment of postoperative upper gastrointestinal fistulas and leaks using combined Vicryl plug and fibrin glue. Surg. Endosc. 2004 Jul;18(7):1105-8.
- ¹¹ J. A. Sapala et al., Anastomotic Leak Prophylaxis Using a Vapor-Heated Fibrin Sealant: Report on 738 Gastric Bypass Patients, Obesity Surgery, 2004,14, (1), 35.
- 45 ¹² S.A. Shikora, The Use of Staple-Line Reinforcement During Laparoscopic Gastric Bypass, Obesity Surgery, 2004, 14- 10, 1313 – 1320.

- ¹³ G.Meng et al. Use of Fibrin Sealant in Laparoscopic Gastric Bypass for the Morbidly Obese, *Obesity Surgery*, 2004, 14-10, 1321–1327.
- ¹⁴ Plasencia et al. Laparoscopic Colectomy, Chapter 41, Section VI, Large Bowel Surgery, en: "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- 5 ¹⁵ M. Franklin et al., Colonic Resection in the Treatment of Colorectal Carcinoma: Multicentric Study with Prospective Comparison of the Traditional and Laparoscopic Methods, Chapter 42, Section VI, Large Bowel Surgery en "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- ¹⁶ Appendix: Conclusions of the Consensus of the European Association for Endoscopic Surgery Experts Opinion Conference on Colonic Cancer by Elective Surgery, Chapter 43, Section VI, Large Bowel Surgery, in: "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- 10 ¹⁷ T. Birdas et al. Laparoscopic Colectomy for Benign Disease, Chapter 44 Section VI Large Bowel Surgery, en: "Laparoscopic Surgery" 2003 Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- ¹⁸ R. Hartmann et al., Laparoscopic Surgery for Diverticular Disease, Chapter 45 Section VI, Large Bowel Surgery, en: "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- 15 ¹⁹ E. Gòmez et al. Laparoscopic Management of Colonic Emergencies, Chapter 47, Section VI, Large Bowel Surgery, en "Laparoscopic Surgery" 2003 Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- ²⁰ M. Franklin et al. Complications of Laparoscopic Colorectal Surgery, Chapter 93, Section XVII, Complications of Laparoscopic Surgery, in "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- 20 ²¹ H. Nelson, et al. A comparison of Laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer" *The New England Journal of Medicine*, May 2004:13.
- ²² Walker K. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer; *Ann Surg*, 2004, 240(2): 255-259.
- ²³ H.M. Schardey et al. "The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. " *Annals of Surgery*, 1997 Feb; 225(2): 72-80.
- 25 ²⁴ H. Schardey et al., Risk factors and pathogenic microorganisms in patients with insufficient esophagojejunostomy after gastrectomy, *Zentralbl Chir.* 1998;123(1):46-52.
- ²⁵ J Cueto, A Weber. "Laparoscopic reoperations in the esophageal hiatus": Cemalettin Topuzly, Yaman Tekant. "Proceedings: Joint Euro Asian, Congress of Endoscopic surgery" 5th Annual Congress of The European Association for Endoscopic Surgery, Monduzzi Editore, pag. 133. Estambul, Turquía, 17 al 21 de Junio de 1997.
- 30 ²⁶ J Cueto, O Rojas, D Garteiz, M Rodríguez, A Weber; "The efficacy of laparoscopic surgery in the diagnosis and treatment of peritonitis: Experience with 107 cases in Mexico City". *Surgical Endoscopy*, 1997 ;11(4):366-370.
- ²⁷ J Cueto. "Peritonitis Séptica". *Anales Médicos. Medical Association of The American British Cowdray Hospital*, September 1978; 23: 130-142.
- 35 ²⁸ J. Cueto, A Weber y F Serrano. Laparoscopic treatment of perforated duodenal ulcer *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*, 1993; 3(3): 216-218.
- ²⁹ J. Cueto et al. The Laparoscopic Treatment of a Perforated Peptic Ulcer, Chapter 21, Section III, Gastric Surgery, en: "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- ³⁰ T. W. Kraus et al. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues and sealants in hepatobiliary surgery, *Journal of the American College of Surgeons*, March 2005.
- 40 ³¹ L. Ninan et al. Adhesive strength of marine mussel extracts on porcine skin, *Biomaterials*, 2003, 24,4091-4099.
- ³² KD Lillemoe. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2004 Nov; 8(7): 766-72; discussion 772-4.
- ³³ J. Cueto, J Sánchez, O Toussaint, G Diehl and W Wolpert. "Cateterización percutánea y corrección de una fístula duodenal lateral." *Revista Mexicana de Radiología*, 1985; 39(2): 84-87.

- ³⁴ E. Felix. Laparoscopic Inguinal Hernioplasty, Chapter 62 Section IX, Hernia Surgery, en: "Laparoscopic Surgery" 2003 Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- ³⁵ E. Felix et al. Complications of Laparoscopic Inguinal Hernia Repair, Chapter 94 Section XVII, Complications of Laparoscopic Surgery, en "Laparoscopic Surgery" 2003, Eds. J. Cueto, M. Jacobs, M. Gagner, Ed. McGraw-Hill, New York.
- 5 ³⁶ N Katkhouda. A new technique for Laparoscopic hernia repair using fibrin sealant. *Surg. Technol. Int.* 2004; 12:120-6.
- ³⁷ M. Kapischke et al. Precoating of alloplastic materials with living human fibroblasts: a feasibility study *Surgical Endoscopy*, 2005, 19-6. 791–797.
- ³⁸ D.J. Mandley, J.F. Birch, S.L. Williams, P.J. Trotter, F. Wilkinson and G.A. Davies. "Photon activated biological adhesives in surgery", *International Journal of Adhesion and Adhesives* 2000, 20(2), 97-102.
- 10 ³⁹ J.F. Birch, D.J. Mandley, S.L. Williams, David R. Worrall, P.J. Trotter, F. Wilkinson and P.R. Bell. "Methylene blue based protein solder for vascular anastomosis: an in vitro burst pressure study", *Lasers in Surgery and Medicine* 2000, 26, 323-329.
- ⁴⁰ U.S. Patent No. 3,667,472 issued to Benjamin D. Halpern on June 6, 1972, titled "Adhesive for Living Tissue".
- ⁴¹ W Johnston et al. Fibrin glue v sutured bolster: lessons learned during 100 Laparoscopic partial nephrectomies. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):47-52.
- 15 ⁴² C. Buchta. Impact of manufacturing, irradiation and filtration steps to bacterial contamination of autologous fibrin sealant. *Biologicals.* 2004, Sep; 32(3): 165-9.
- ⁴³ M Kawamura. The sealing effect of fibrin glue against alveolar air leakage evaluated up to 48 h; comparison between different methods of application. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Jul;28(1):39-42.
- ⁴⁴ UNI-BOND 1100D MATERIAL SAFETY DATA SHEET, Uniplast, Inc., UNI-BOND 1100D DATE PREPARED: July 8, 2000.
- 20 ⁴⁵ CRC Handbook of food additives, T.E. Furia Ed., 1968, Cleveland, Ohio.
- ⁴⁶ Dimmitriu, Severian. *Polymeric Biomaterials Second Edition Revised Expanded*; Chapter 1: Polysaccharides as biomaterials, New York, NY, USA: Marcel Dekker Incorporated, 2001. pp 3- 30.
- ⁴⁷ Clinical Indications for Surgical Tissue Adhesives. William D. Spotnitz, Sandra Burks, and David Mercer, Clinical Applications of tissue adhesives, Kai Wise, Donald; Trantolo, Debra J.; Tissue Engineering and Biodegradable Equivalents: Scientific and Clinical Applications, (Eds.) Journal of Controlled Release Volume 92, Issue 3, October 30, 2003, Pages 399-400, Marcel Dekker Incorporated, New York, 2002, pp. 652-660.
- 25 ⁴⁸ M. Thornton, Anti-Kaposi's Sarcoma and Antiangiogenic Activities of Sulfated Dextrins Antimicrob Agents *Chemother.* 1999 Oct;43(10):2528-33.
- ⁴⁹ KATHRYN J WIGGINS, MARKUS RUMPSFELD, SOPHIE BLIZZARD and DAVID W JOHNSON. Predictors of a favourable response to icodextrin in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure, *Nephrology*, February 2005, Volume 10, Page 33.
- 30 ⁵⁰ E.M. Peers, C.B. Brown and Adept Adhesion Study Group Effectiveness of 4% Icodextrin in a Pivotal Adhesion Reduction Trial in the USA • *ABSTRACT Fertility and Sterility, Volume 84, Supplement 1, September 2005, Page S155.*
- ⁵¹ Satish Jayawardene MRCP^a, Nikant Sabharwal MRCN^a and Katrina Cooney RCN^a, Allergic reactions to the polymeric glucose-based peritoneal dialysis fluid icodextrin in patients with renal failure; David Goldsmith FRCP^a; *The Lancet* , Volume 355, Issue 9207, 11 March 2000, Page 897.
- 35 ⁵² Petrousjka van den Tol PhD, Sander ten Raa MD, Helma van Grevenstein MD, -Richard Marquet PhD, Casper van Eijck PhD and Hans Jeekel PhD; Icodextrin reduces postoperative adhesion formation in rats without affecting peritoneal metastasis; *Surgery*, Volume 137, Issue 3 , March 2005, Pages 348-354.
- 40 ⁵³ S. Almeida Prieto, J. Blanco Méndez and F.J. Otero Espinar; Starch–dextrin mixtures as base excipients for extrusion–spheronization pellets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 59, Issue 3 , April 2005, Pages 511-521.
- ⁵⁴ el-Mougi M, Hendawi A, Koura H, Hegazi E, Fontaine O, Pierce NE. Efficacy of standard glucose-based and reduced-osmolarity maltodextrin-based oral rehydration solutions: effect of sugar malabsorption. Bull World Health Organ. 1996;74(5):471-7.
- 45

- ⁵⁵ Cornelius Jungheinrich, MD^{*}, Roland Scharpf, PhD^{*}, Manfred Wargenau, PhD. The Pharmacokinetics and Tolerability of an Intravenous Infusion of the New Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in Mild-to-Severe Renal Impairment, *Anesthesia Analgesia* 2002; 95:544-551.
- 5 ⁵⁶ Nelson JL, Kuzman JH, Cohn I Jr. Intraperitoneal lavage and kanamycin for the contaminated abdomen. *Surg Clin North Am.* 1975 Dec;55(6):1391-5.
- ⁵⁷ Yelon JA, Green JD, Evans JT. Efficacy of an intraperitoneal antibiotic to reduce the incidence of infection in the trauma patient: a prospective, randomized study. *J Am Coll Surg.* 1996 Jun;182(6):509-14.
- ⁵⁸ Gorman T, Eisele G, Bailie GR. Intraperitoneal antibiotics effectively treat non-dialysis-related infections. *Perit Dial Int.* 1995 Jul-Sep;15(6):283-4.
- 10 ⁵⁹ J. W. Alexander. Invited Commentary, Wound Infections in the Morbidly Obese, *Obesity Surgery*, 2005, 15-9, 1276– 1277.
- ⁶⁰ J. W. Alexander et al. Prevention of Deep Wound Infection in Morbidly Obese Patients by Infusion of an Antibiotic into the Subcutaneous Space at the Time of Wound Closure. *Obesity Surgery*, 2004, 14-7, 970-974.
- ⁶¹ W. Arnold et al. A Comparison of Burst Pressure Between Buttressed Versus Non-Buttressed Staple-Lines in an animal Model, *Obesity Surgery*, 2005, 15-2, 164-171.
- 15 ⁶² Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G., Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *British Medical Journal* 1980:411-414.
- ⁶³ L. P. Fielding, S. Stewart Brown, R. Hittinger, L. Blesovsky. Covering Stoma for Elective Anterior Resection of the Rectum: An Outmoded Operation? *The American Journal of Surgery* 1984;147:524=530.
- 20 ⁶⁴ Zaporozhets A, Physical and biologic impermeability of intestinal sutures in the first twenty four hours after operations on the gastrointestinal tract. *Surgery* 1992;112:940=945.

REIVINDICACIONES

1. Una fórmula adhesiva biológica adecuada para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, dicha fórmula
- 5 caracterizada por comprender dextrina como una dispersión, por lo menos un agente que modifica la adhesividad basado en un óxido de metal para incrementar la viscosidad y la resistencia o fuerza de adherencia, y por lo menos un antibiótico,
- en donde dicha fórmula contiene 80-97% en peso de la dispersión de dextrina, y dicha la dispersión de dextrina contiene de 45 a 75% de sólidos, basado en el peso total de la fórmula.
- 10 2. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la fórmula consta esencialmente de dextrina, y por lo menos un agente que modifica la adhesividad, y por lo menos un antibiótico.
3. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la dispersión es una dispersión de dextrina en agua.
- 15 4. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la fórmula contiene de 92 a 96% en peso de la dispersión, con base en el peso total de la fórmula.
- 20 5. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la dispersión de dextrina tiene un contenido de sólidos de 60 a 68%.
6. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la dextrina tiene una viscosidad de 12-33 Pa.s (12,000-33,000 cp.), preferiblemente dicha dextrina tiene una viscosidad de 12-25 Pa.s (12,000-25,000 cp.), y más preferiblemente dicha dextrina tiene una viscosidad de 15-18 Pa.s (15,000 – 18,000 cp.).
- 25 7. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la dextrina es una maltodextrina, y en donde por lo menos un antibiótico es kanamicina.
- 30 8. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque al menos un agente que modifica la adhesividad es un óxido de metal insoluble, preferiblemente por lo menos un agente que modifica la adhesividad es el óxido de zinc.
9. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque al menos un agente que modifica la adhesividad es un compuesto de calcio, hierro, titanio, zirconio, cobalto o zinc.
- 35 10. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la fórmula contiene de 4 a 8% en peso de por lo menos un agente que modifica la adhesividad, basado en el peso total de la fórmula.
- 40 11. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la fórmula contiene de 0.1–1% en peso de por lo menos un antibiótico, basado en el peso total de la fórmula, preferiblemente dicha fórmula contiene de 0.2-0.5% en peso de por lo menos un antibiótico, basado en el peso total de la fórmula.
- 45 12. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la fórmula contiene hasta 19% en peso de por lo menos un agente que modifica la adhesividad y 0.1-1% en peso de por lo menos un antibiótico, basado en el peso total de la fórmula; preferiblemente en donde la fórmula contiene de 4 a 8% en peso de por lo menos un agente que modifica la adhesividad, basado en el peso total de la fórmula.
13. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 12 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque al menos un agente que modifica la adhesividad es óxido de zinc, y por lo menos un antibiótico es kanamicina.

14. Una fórmula adhesiva de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en proteger y sellar la anastomosis y líneas de sutura en las cavidades internas del cuerpo, caracterizada además porque la fórmula además comprende una interfase de celulosa o colágeno.

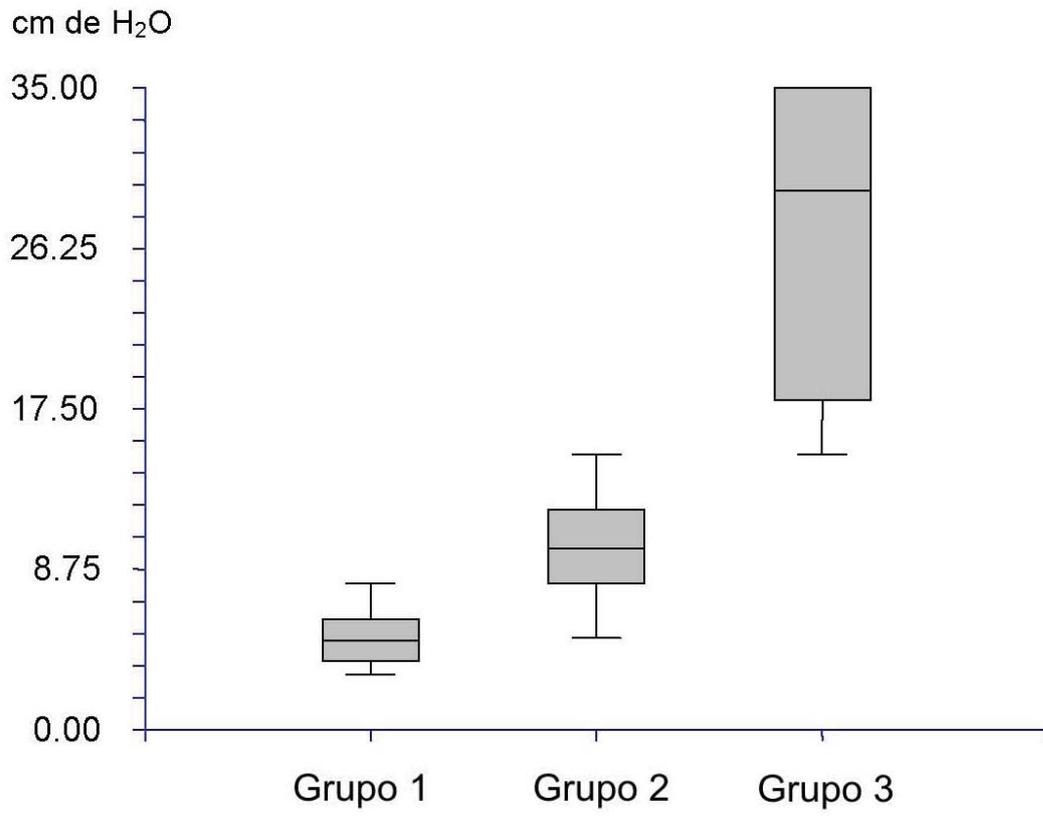


FIG 1

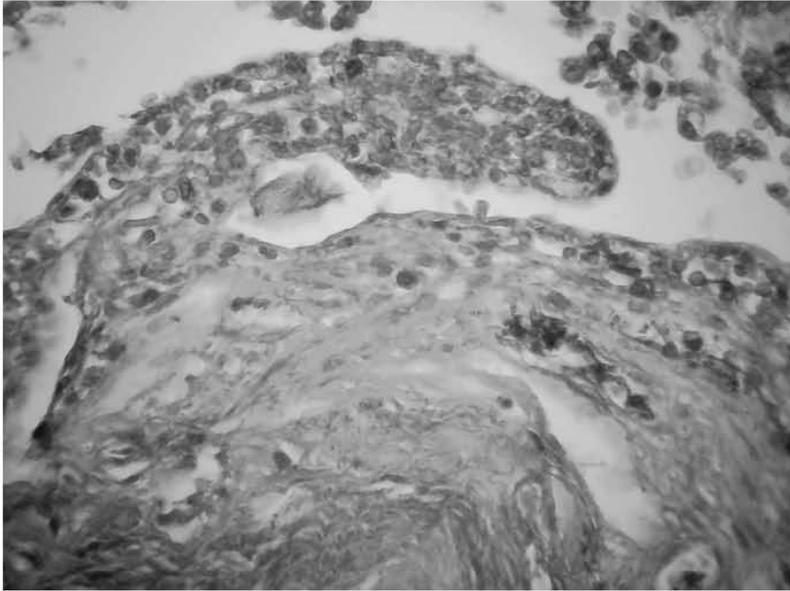


FIG 2

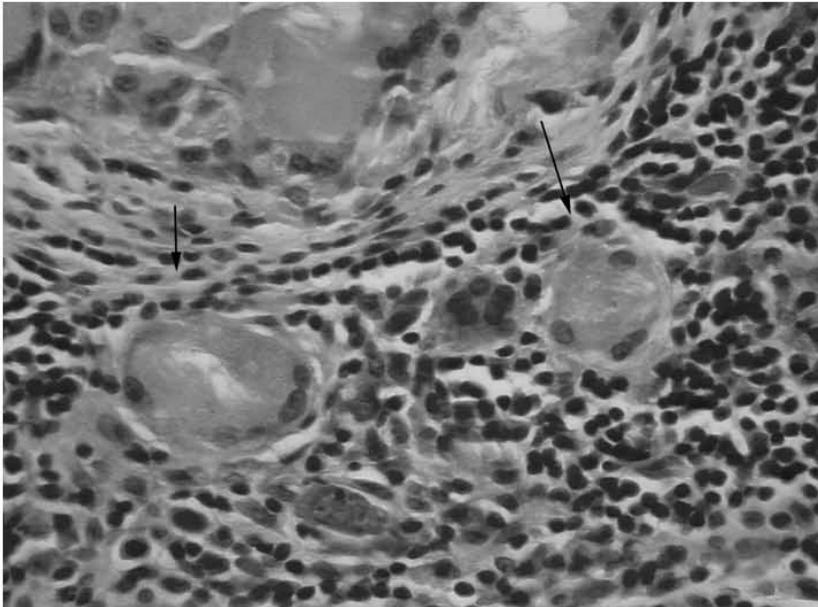


FIG 3

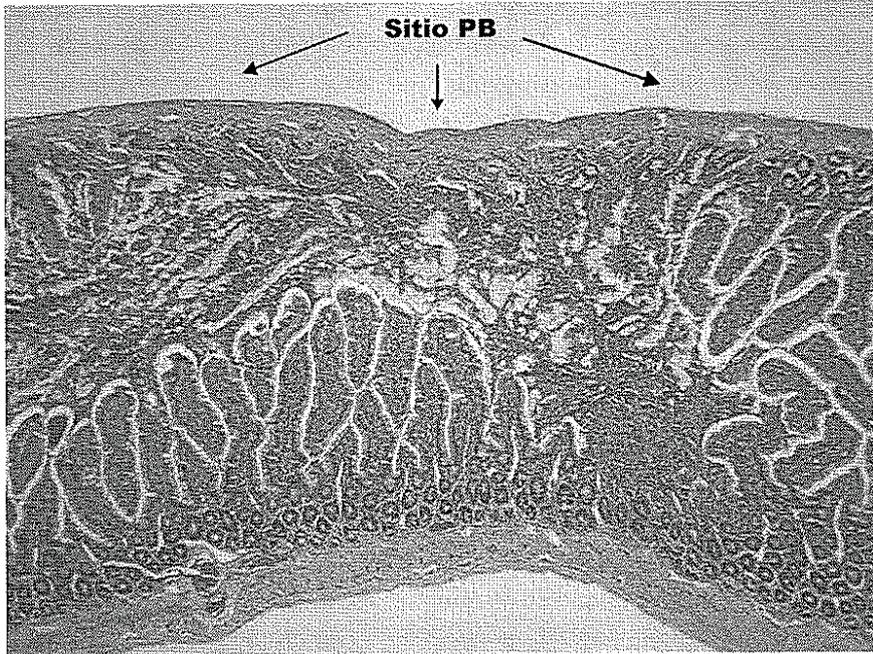


FIG 4



FIG 5

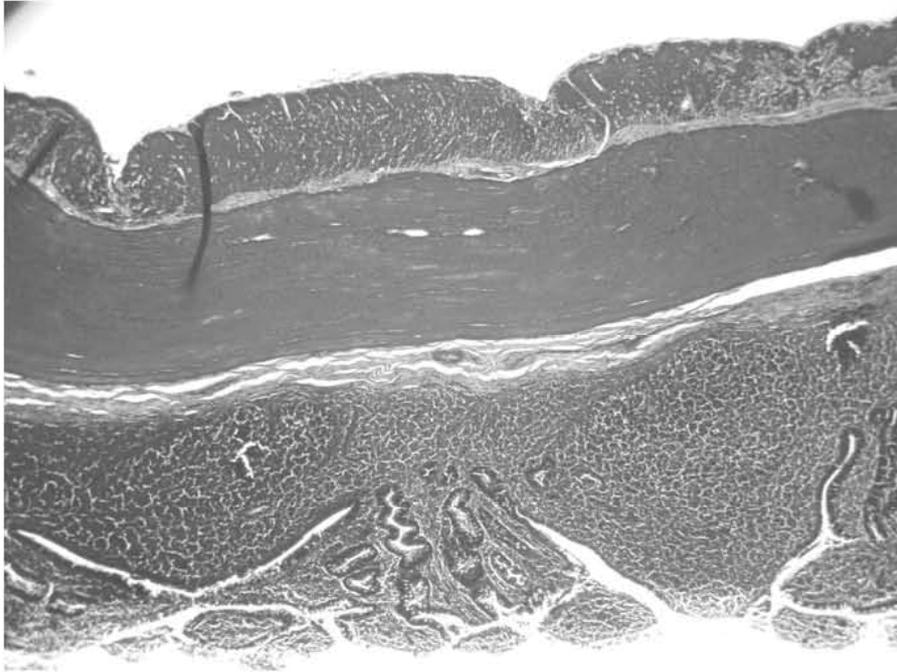


FIG 6