

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 504**

51 Int. Cl.:
A61L 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04702483 .1**
96 Fecha de presentación: **15.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1635731**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Procedimiento de prevención de adhesiones quirúrgicas**

30 Prioridad:
17.01.2003 US 346240

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2012

73 Titular/es:
**SYNOVIS LIFE TECHNOLOGIES, INC.
2575 UNIVERSITY AVENUE
ST. PAUL, MN 55114-1024, US**

72 Inventor/es:
**ORAY, Nicholas B. y
MOORADIAN, Daniel L.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 504 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

Procedimiento de prevención de adhesiones quirúrgicas

Campo técnico

La presente invención se refiere a biomateriales para prevenir las adhesiones quirúrgicas durante la cirugía

5 Antecedentes de la invención

Las adhesiones, típicamente provocadas por la formación de tejido cicatrizal interno, son una de las principales causas de las complicaciones tras la cirugía. Se forman como resultado de la respuesta natural del cuerpo al trauma de la cirugía. El propio tejido corporal se repara de manera natural después de cualquier incisión, cauterización, sutura u otro medio de trauma. Las adhesiones típicamente se forman cuando dos o más superficies, tales como las superficies de tejidos diferenciados, se pegan en el sitio de la cirugía durante el proceso de curación natural. Las adhesiones pueden ocurrir después de virtualmente todos los tipos de cirugías e incluso a los cirujanos más cuidadosos y expertos les resulta muy difícil evitar la formación de adhesiones.

Por una variedad de razones, las adhesiones ocurren en un porcentaje muy alto de pacientes después de cirugías tales como cirugía abdominal y pélvica, y son particularmente problemáticas en ellas. Las adhesiones presentan un particular problema en lugares en el cuerpo en el que un cirujano corta o manipula tejidos que normalmente deberían quedar separados. Tales tejidos algunas veces se pegan, lo que provoca la formación de tejido cicatrizal fibroso. Cuando esto sucede, aparecen las complicaciones quirúrgicas. Las complicaciones más comunes incluyen obstrucción intestinal, infertilidad femenina, y dolor debilitante crónico. Además del dolor y las complicaciones físicas, las adhesiones llevan a mayores gastos médicos. Los costes incluyen las cirugías posteriores para quitar o separar las adhesiones, visitas al médico, medicación para el dolor y compensación por el tiempo laboral perdido. También, si un paciente se sometiera a una operación posterior en el mismo sitio quirúrgico, tal operación podría complicarse por las adhesiones existentes. Los cirujanos tienen que pasar una considerable cantidad de tiempo quitando las adhesiones antes de que un nuevo procedimiento pueda empezar. Esto también puede prolongar el tiempo de recuperación del paciente y aumentar el riesgo y coste de la cirugía.

Por lo tanto, la prevención de adhesiones es un objetivo importante de la práctica quirúrgica. Se han sugerido muchas técnicas para prevenir adhesiones, pero ninguna de ellas generalmente ha aguantado el riguroso examen clínico o tienen considerables limitaciones prácticas. Una de tales técnicas es realizar una operación para quitar las adhesiones. En los Estados Unidos, se realizan anualmente varios procedimientos para quitar adhesiones. Sin embargo, muchas veces estas operaciones no son efectivas porque las adhesiones simplemente se vuelven a formar.

Otro enfoque para prevenir adhesiones implica el uso de agentes tales como agentes antiinflamatorios, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes, y agentes fibrinolíticos para reducir la respuesta inflamatoria durante la cirugía. Los agentes antiinflamatorios serían útiles si se usaran en dosis grandes, pero ya que las dosis grandes pueden tener efectos negativos en otros órganos (inmunodepresión y curación retrasada de la herida), los efectos positivos de prevenir adhesiones tienden a ser superados por los efectos negativos. Además, los informes de sus resultados en la reducción de adhesiones no han sido muy esperanzadores. Véase Gere diZerega, MD, "Contemporary Adhesion Prevention", Center for Endometriosis Care Newsletter, Copyright 1999 (véase www.centerforendo.com/news/adhesions.htm).

Un nuevo avance en el campo de prevención de adhesión es el desarrollo de barreras para usarse en procedimientos quirúrgicos. Un tipo de una barrera incluye soluciones líquidas que se colocan en los sitios de la cirugía con la ayuda de tejido separador en superficies de riesgo. Un ejemplo de una barrera líquida incluye los productos ADCON® de Gliatech, que se proporcionan en forma de geles y soluciones reabsorbibles diseñados para inhibir las adhesiones. Los productos ADCON® se aplican directamente al sitio de la cirugía. El cuerpo reabsorbe los propios geles y soluciones aproximadamente en cuatro semanas, y por lo tanto, no requieren la extracción quirúrgica. Véase el folleto de productos ADCON®, Gliatech, Inc., 1998. Sin embargo, un problema con las barreras líquidas es que tienden a absorberse demasiado rápido, así que su duración de acción no es suficiente para cubrir el periodo durante el que los adhesivos tienen más posibilidades de formarse.

Otro ejemplo de barrera a usarse en la prevención de adhesión es una barrera estructural tal como una lámina de material, que se introduce entre capas de tejido traumatizado durante la cirugía. Una barrera estructural ideal preferentemente persiste durante las primeras fases críticas de curación, no tiene efecto en la curación de la herida, es bioreabsorbible, y no estimula el crecimiento bacteriano.

Una barrera estructural bien conocida que se ha desarrollado para prevenir la formación de adhesión se proporciona bajo el nombre comercial Seprafilm™, fabricado por Genzyme Corporation. Los productos Seprafilm™ son capas transparentes que están diseñadas para actuar como una barrera temporal entre dos capas de tejidos durante los primeros días de curación de la herida, reduciendo de este modo la formación de adhesión. Más específicamente, los productos Seprafilm™ son barreras de adhesión estériles transparentes y bioreabsorbibles compuestas por dos polisacáridos aniónicos, concretamente hialuronato de sodio y carboximetilcelulosa. Juntos, estos dos polímeros se

modifican químicamente con un agente activador hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida. Los productos Seprafilm™ hidratan un gel en las 24-48 horas tras su colocación en el cuerpo y después lentamente se reabsorben de la cavidad abdominal en aproximadamente cinco días. Se excretan del cuerpo en 28 días. Véase el folleto de productos Seprafilm™, Genzyme Corporation, 2000.

- 5 Cuando se usan, los productos Seprafilm™ se colocan en un sitio deseado dentro del cuerpo, con ese sitio deseado estando lo más seco posible. Antes de colocar los productos Seprafilm™ en el cuerpo, el sitio de aplicación se aspira perfectamente del exceso de fluido. Los productos Seprafilm™ se mantienen en su envase hasta inmediatamente antes de su uso. En una forma, por ejemplo, la capa mide 12,7 cm por 15,24 cm, aunque también puede cortarse con tijeras para conseguir un tamaño y una forma deseada. Cuando se aplica, el cirujano evita el contacto con cualquier superficie del tejido hasta directamente en el sitio de la aplicación. Si hay contacto, se usa la aplicación moderada de irrigación convencional para desplazar suavemente la capa de la superficie no planeada del tejido. Una vez en el sitio apropiado de aplicación, el biomaterial se adhiere al tejido presionando cuidadosamente el biomaterial con un guante o instrumentos seco. El biomaterial permanece en su sitio de aplicación hasta que se disuelve en un gel. Véase el folleto de productos Seprafilm™, Genzyme Corporation, 2000.
- 10
- 15 Mientras los productos Seprafilm™ y otros han proporcionado varias ventajas en este campo, aún siguen teniendo inconvenientes. El principal inconveniente es que, mientras reducen la aparición de adhesiones, la cantidad reducida es menos que la ideal. Por ejemplo, Genzyme informa que los hallazgos clínicos han demostrado que cuando se usan en procedimientos abdominales, los productos Seprafilm™ han prevenido las adhesiones en el 51% de los pacientes, y que solamente el 15% de los pacientes tratados con los productos Seprafilm™ tuvieron adhesiones densas. Mientras la prevención de adhesiones por el 51% es útil, sigue siendo menos que la ideal. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de una composición y un procedimiento mejorado para reducir las adhesiones quirúrgicas, y particularmente composiciones que proporcionarán una óptima combinación de facilidad de uso, reducción de la adhesión, y aplicabilidad a una variedad de situaciones quirúrgicas. La presente invención se dirige a esta necesidad.
- 20

25 **Resumen de la invención**

La presente invención está dirigida a un biomaterial para reducir la formación de adhesión en el cuerpo después de un procedimiento quirúrgico, usando un biomaterial implantable remodelable que comprende un tejido de mamífero estéril, no reticulado, descelularizado y purificado que tiene un considerable porcentaje de sus grupos aminos disponibles alquilado. Un biomaterial particularmente preferente de la presente invención se describe en la Patente de Estados Unidos del mismo solicitante 6.312.474. Los solicitantes han descubierto que un biomaterial preparado de la manera descrita en la patente 6.312.474 reduce la incidencia de adhesiones cuando se usa para superficies de tejido separadas después de la cirugía.

30

Además, el biomaterial preferente proporciona el beneficio añadido de ser "remodelable", en el sentido de que sirve como un andamio para la recelularización del sitio del tejido y por ello, está incorporado estructuralmente en el huésped. De este modo proporciona estabilidad mecánica al huésped en comparación, por ejemplo, con el uso de una barrera líquida o en gel. Si se permite que se quede en el cuerpo conforme avanza el tiempo, las células del tejido huésped circundante son capaces de infiltrar el biomaterial y repoblar su superficie con células huéspedes. El uso de un biomaterial que es remodelable de esta manera es único, particularmente en comparación con las barreras de tejido conocidas en la técnica, ya que no es ni temporal ni permanente, en el sentido convencional. Como se usa en el presente documento con respecto a este biomaterial, la palabra "remodelar" e inflexiones de la misma se referirán a un material que, una vez implantado in vivo, se adapta para que el cuerpo lo absorba conforme avanza el tiempo, mientras también sirve como un andamio para la recelularización del sitio del tejido.

35

40

La invención proporciona un biomaterial como el descrito en el presente documento para su uso en la prevención de adhesiones quirúrgicas post-operativas entre superficies colindantes colocando el biomaterial entre superficies colindantes colocando el biomaterial entre las superficies colindantes en el curso de la cirugía. El biomaterial colocado sirve como una barrera remodelable que mantiene las superficies del tejido separadas durante los primeros días de la curación de la herida después de la cirugía, mientras sigue sirviendo como un andamio para la recelularización a largo plazo del sitio del tejido. El biomaterial puede usarse para cualquier cirugía adecuada en la que las adhesiones supongan un riesgo. Las superficies colindantes, a su vez, pueden seleccionarse del grupo consistente en dos o más partes de superficie del mismo tejido y/o superficies de cada uno de los dos o más tejidos diferenciados, y/o las superficies de un tejido y material implantado. El significado de la palabra "tejido" como se emplea en la presente solicitud debería interpretarse en términos generales para cubrir cualquier parte u órgano del cuerpo.

45

50

Descripción detallada

55 El biomaterial de la presente invención comprende un tejido de mamífero no reticulado, descelularizado y purificado que tiene un considerable porcentaje de sus grupos aminos disponibles alquilado. El tejido puede obtenerse se cualquier fuente adecuada, particularmente incluyendo fuentes mamíferas, por ejemplo, en la forma de tejido conector colágeno con fibras entrecruzadas tridimensionales. A su vez, el material se ha alquilado preferentemente mediante el uso de un agente alquilante seleccionado del grupo consistente en compuestos 1,2-epoxi-R en los que

R es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono. Los agentes alquilantes preferentes incluyen óxido de propileno y éter de glicidilo metilo.

5 Tales tejidos generalmente incluyen membranas serosas y fibrosas. En una realización particularmente preferente, la fuente del tejido se selecciona del pericardio, peritoneo, fascia lata, duramadre, dermis y submucosa del intestino delgado. En una realización más preferente, el tejido es pericardio bovino.

10 Los biomateriales de la presente invención pueden prepararse, tratarse, probarse y empaquetarse de acuerdo con los procedimientos sustancialmente similares a los procedimientos descritos en la Patente de Estados Unidos del mismo solicitante 6.312.474. Tal biomaterial puede proporcionarse en cualquier forma adecuada, y puede adaptarse para usarse en una variedad de aplicaciones quirúrgicas. En una realización, el biomaterial está empaquetado en uno o más tamaños genéricos, que el cirujano seleccionará y recortará en el tamaño y la forma deseada. En una realización alternativa, el biomaterial está empaquetado en una pluralidad de tamaños y/o formas, y preferentemente también está etiquetado para un tipo particular de cirugía para que el cirujano no necesite recortarlo más. Por ejemplo, el biomaterial puede proporcionarse en forma de láminas o tiras planas o texturizadas (por ejemplo, rugosas, onduladas, ásperas). El biomaterial puede empaquetarse usando medios convencionales, de manera que el tejido y los contenidos del envase permanezcan estériles y no-pirogénicos siempre y cuando el envase no se abra y/o dañe. Preferentemente, el biomaterial se conserva en un lugar empaquetado y seco.

15 El biomaterial de la presente invención como el descrito en el presente documento se coloca entre las superficies colindantes en el curso de la cirugía. El biomaterial se coloca en su lugar entre superficies colindantes por cualquier medio adecuado. Normalmente, el biomaterial se coloca de una manera que separa los tejidos del cuerpo que la cirugía ha traumatizado del resto de los tejidos más sanos del cuerpo. Alternativamente, el biomaterial se coloca de una manera que separa dos tejidos traumatizados del cuerpo. En estas y otras realizaciones, la separación de esta manera reduce la formación de adhesiones entre las superficies del tejido.

20 Una vez que el biomaterial está adecuadamente colocado en el sitio deseado, el cirujano puede extenderlo más allá de la incisión o área traumatizada para facilitar su cobertura alrededor de los contornos del tejido. Después se deja que el biomaterial contacte y de este modo se mantenga en posición dentro del sitio deseado (por ejemplo, mantenido por la tensión de la superficie). El biomaterial se ajusta bien a los tejidos húmedos y puede usarse en presencia de sangre. Alternativamente, el biomaterial puede suturarse y/o graparse en su sitio, o retenerse usando cualquier otro materiales (tales como adhesivos) o procedimientos adecuados. El sitio quirúrgico después se cierra de acuerdo con la técnica convencional del cirujano. El biomaterial no requiere ninguna modificación de una técnica quirúrgica y no afecta negativamente en la curación de la herida.

25 Mientras debería señalarse que este biomaterial podría usarse para cualquier tipo de cirugía con el fin de prevenir la formación de adhesiones, es especialmente útil para cirugías seleccionadas de cirugía peritoneal, del pericardio, obstétrica, ginecológica, neuroquirúrgica, artroscópica, ortopédica, plástica, reconstructiva, muscular o de tendón.

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

35 **Ejemplo 1**

Se realizó un estudio para evaluar el uso del biomaterial anterior como una barrera anti-adhesión para prevenir las adhesiones abdominales o pélvicas, así como sus propiedades remodeladoras y antiinflamatorias. Como se ve más abajo, el biomaterial proporciona una combinación óptima de propiedades anti-adhesión, antiinflamatorias y remodeladoras.

40 El biomaterial se preparó para este estudio usando los procedimientos generales descritos en la Patente de Estados Unidos del mismo solicitante 6.312.474. El biomaterial también tenía el tamaño y la forma para láminas planas que tenían las dimensiones de 6 cm x 8 cm y cada una se esterilizó mediante procedimientos convencionales de haz de electrones.

45 Se realizó una cirugía de histerectomía unilateral a conejos hembras adultos que tenían un peso de aproximadamente 2,5-4,5 kg. Un total de cinco (5) animales fueron sometidos a histerectomía sin implantación del biomaterial y sirvieron como controles. En diez (10) animales adicionales, el biomaterial se colocó sobre el sitio de la histerectomía y se mantuvo en su lugar mediante una sutura colocada en cada extremo. En todos los casos, el abdomen se cerró y los animales se controlaron durante un periodo de 14, 15 ó 29 días como se indica en la Tabla 1 más abajo. No hubo complicaciones post-operativas en ninguno de los animales usados en este estudio. Después del periodo de 14, 15 ó 29 días, el sitio de la histerectomía se volvió a abrir y se evaluó. Después de la evaluación, el sitio se explantó del animal y se procesó más para análisis histológico, por ejemplo usando la tinción H&E. El volumen a granel de los implantes se recuperó después de 14 ó 15 días pero dos (2) se dejaron en su lugar durante 29 días con el fin de recoger información en relación a la remodelación del biomaterial en el punto del tiempo de un mes.

55 El principal fin de este estudio fue confirmar el uso del biomaterial como una barrera anti-adhesiva. Con el fin de tomar esta determinación, ya fuera el día 14, 15 ó 29, el sitio de la histerectomía se volvió a abrir y se realizó una evaluación de los lugares y la severidad de las adhesiones en cada animal. También se hizo un registro con vídeo

digital de esta evaluación. Las adhesiones vistas se contabilizaron y anotaron en términos de severidad de acuerdo con el sistema establecido por el Adhesion Scoring Group, publicado en 1994. Las adhesiones se anotaron del siguiente modo: Categoría 0 = ninguna, Categoría 1 = adhesión vaporosa, avascular, Categoría 2 = adhesiones densas y/o vasculares, y Categoría 3 = adhesiones cohesivas.

5 Con respecto a los cinco (5) animales de control, las adhesiones fueron un resultado predecible de la cirugía de histerectomía. Como se ve en la Tabla 1, los animales de control, cuando se evaluaron después de los días 14, 15 ó 29 mostraron adhesiones frecuentemente de Categoría 2 ó 3 para el intestino, vejiga y útero. Sin embargo, de los diez (10) animales que fueron sometidos a histerectomía después de la implantación del biomaterial como una barrera anti-adhesión, se observó que solamente cinco (5) tuvieron adhesiones después de 15 ó 29 días. De estos, 10 solamente dos mostraron adhesiones de Categoría 3 y uno de estos fue peculiar en el sentido de que el biomaterial se adhirió directamente al aspecto peritoneal de la incisión abdominal. Un sexto animal mostró una única adhesión a una parte del muñón uterino que no había sido cubierto completamente por el biomaterial en el momento de la implantación. De esta manera, puede verse que el biomaterial es efectivo en la prevención de adhesiones en la cirugía de histerectomía, especialmente aquellas del tipo más severo.

15 Un segundo fin de este estudio fue determinar hasta qué punto el biomaterial puede causar una inflamación en el tejido huésped circundante. Después de evaluar las adhesiones en el sitio de la histerectomía, los sitios de histerectomía en los animales tratados con biomaterial se explantaron. Los explantes incluyeron el biomaterial junto con las adhesiones unidas cuando fue posible. Los explantes se fotografiaron después. Las fotografías revelaron que el biomaterial era claramente distinguible de tejido huésped circundante. Las fotografías también revelaron que 20 el punto de contacto biomaterial/huésped estaba en gran parte libre de inflamación. En otras palabras, el punto de contacto mostró poca o ninguna tumefacción o rojez. El tejido huésped también mostró una apariencia generalmente lisa y firme que fue continua con la aparición del propio biomaterial. Así mismo, no se observó fragmentación o degradación del implante. Esto fue consistente con la ausencia relativa de inflamación en el punto de contacto biomaterial/huésped.

25 Los explantes se dividieron después en cuatro partes para exponer el sitio de histerectomía subyacente así como el biomaterial en sección transversal y después se tintaron con H&E. Después de hacer esto, el punto de contacto entre el biomaterial y el tejido huésped fue de nuevo bastante claro. También se vio la evidencia de la curación del huésped en el sitio de la lesión. Se observaron una mayor celularidad y vascularidad y estas podrían esperarse como una parte de la respuesta normal de curación. También, el número de células inflamatorias severas (es decir, 30 leucocitos polimorfonucleares) y/o crónicas (monocitos, macrófagos) fue relativamente pequeño. Se observó una ocasional célula gigante como cuerpo extraño generalmente asociada con la inflamación crónica, y esto bien puede haber estado relacionado con la presencia del resto del material de sutura en lugar de con el propio biomaterial. De este modo, puede verse que el biomaterial no provoca considerables respuestas inflamatorias en el tejido huésped.

35 Un fin final de este estudio fue evaluar las propiedades remodeladoras del biomaterial. Por sí mismo y antes de la implantación, el biomaterial de la presente invención es acelular y generalmente está compuesto por una mezcla de colágeno amorfo y fibrilar de porosidad limitada. Parece que una vez implantado, el biomaterial permite al tejido huésped repoblar su superficie con más células huéspedes complejas. Con el fin de determinar esto, las secciones de los explantes del día 14 y 15 se tintaron con hematoxilina y eosina (tinción H&E) y se examinaron. La tinción reveló que el tejido huésped circundante (por ejemplo, fibroblastos y/o células mesoteliales) habían repoblado la 40 superficie del biomaterial. Lo que es más importante, cada una de las superficies del biomaterial pareció tener una completa (o casi completa) capa de células huéspedes que en algunos casos fue una única capa gruesa.

Esta repoblación de célula huésped fue más pronunciada en los bordes laterales del biomaterial en las que la separación natural de los paquetes de colágeno ofreció menos resistencia a la migración celular. Mientras no fue posible identificar estas células histológicamente, probablemente fueron células mesoteliales que repoblaron la 45 superficie del biomaterial mediante migración directa desde los tejidos circundantes. También, las células mesoteliales poseen propiedades fibrinolíticas similares a las de las células endoteliales vasculares y esto puede haber contribuido a la relativa falta de adhesiones observadas en el biomaterial. Esta faceta puede usarse para explicar, y mejorar el uso del biomaterial para el fin descrito en el presente documento.

50 Finalmente, dos (2) de los implantes de biomaterial se dejaron en su lugar durante 29 días con el fin de recoger más información en relación con la remodelación del biomaterial en un punto de tiempo de un mes. En este punto, se observó que el tejido huésped se separó por el biomaterial acelular por una zona transicional caracterizada por la remodelación activa del biomaterial. En esta zona, las bandas alternantes de colágeno del implante (distinguidos por su acelularidad relativa) se intercalaron con nuevo tejido huésped. La angiogénesis del implante (es decir, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos dentro del propio implante) fue un consistente hallazgo en los implantes del 55 día 29 (así como en los implantes del día 14 y 15). De este modo, puede deducirse que el biomaterial de la presente invención tuvo propiedades remodeladoras, especialmente después de haberse dejado en el cuerpo durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo 29 días.

60 Los resultados del estudio anterior sugieren que el biomaterial de la presente invención posee una única combinación de propiedades anti-adhesión, antiinflamatorias y remodeladoras. Con respecto a las propiedades anti-adhesión, mientras se descubrió que la diferencia en la frecuencia de la formación de adhesión en los animales

5 control y los animales tratados con biomaterial no fue estadísticamente significativa, hubo sin embargo una clara tendencia en los datos que sostienen la hipótesis de que el uso del biomaterial como una barrera física en cirugía abdominal puede reducir la formación de adhesiones. Esto se confirmó mediante el análisis que solamente se centró en adhesiones de Categoría 3 (es decir, adhesiones cohesivas), que son las que tienen más probabilidades de ser clínicamente relevantes. La frecuencia de las adhesiones de Categoría 3 fue significativamente más alta en el grupo de control (100%) que en el grupo que usó el biomaterial (20%).

TABLA 1: FORMACIÓN DE ADHESIÓN DESPUÉS DE HISTEROCTOMÍA DE CONEJO EN ANIMALES DE CONTROL Y EN ANIMALES TRATADOS CON TEJIDO

CONTROL	TIEMPO	ADHESIONES	DESCRIPCIÓN
USDA #B1	14 días	+	Adhesión de "grasa" de vejiga a la incisión, y mesenterio al muñón del cuerno uterino (no se registró Categoría)
USDA #B2	14 días	+	Adhesión de grasa de vejiga a la línea de sutura, de vejiga al muñón uterino, y mesenterio al muñón uterino (todos Categoría 3)
USDA #39	29 días	+	Adhesión al intestino delgado (Categoría 3), Adhesión a ovario (Categoría 3), Adhesión a vejiga (Categoría 1)
USDA #47	15 días	+	Adhesión al intestino delgado (Categoría 3), Adhesión a la serosa de vejiga (Categoría 2)
USDA #53	29 días	+	Adhesión a grasa (menor), Adhesión a ovario (Categoría 2)
	Total	5/5 = 100%	
TRATADOS			
USDA #B3	14 días	-	Nota: el implante NO cubrió completamente el muñón uterino. Como resultado, hubo una pequeña adhesión a la parte no cubierta del muñón uterino. El implante estuvo limpio de adhesiones.
USDA #B4	14 días	+	Adhesión de vejiga al implante (Categoría 3), vejiga a mesenterio (Categoría 1)
USDA #41	15 días	+	Adhesión de implante a la incisión (Categoría 3)
USDA #41	15 días	-	
USDA #42	15 días	-	
USDA #48	15 días	-	
USDA #49	15 días	+	Adhesión a la serosa de vejiga (sin categoría)
USDA #50	15 días	-	
USDA #51	29 días	+	Adhesión a la vejiga (Categoría 1-2), Adhesión a ciego (Categoría 2) adhesión de fibra fina al intestino grueso.
USDA #52	29 días	+	Adhesión al mesenterio (Categoría 2), adhesión del intestino delgado a la serosa (Categoría 2).
	Total	5/10 = 50%	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un biomaterial para su uso en la prevención de adhesiones quirúrgicas post-operatorias entre superficies colindantes colocando el biomaterial entre las superficies colindantes en el curso de la cirugía, en el que el biomaterial comprende un tejido de mamífero estéril, no reticulado, descelularizado y purificado que tiene un considerable porcentaje de sus grupos aminos disponibles alquilado.
2. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que el biomaterial se selecciona del grupo que consiste en membranas serosas y no serosas.
3. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 2 en el que el biomaterial se selecciona del grupo que consiste en pericardio, peritoneo, fascia lata, duramadre, dermis y submucosa del intestino delgado.
- 10 4. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 3 en el que el biomaterial comprende pericardio bovino.
5. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que el biomaterial se ha alquilado por un agente alquilante seleccionado del grupo que consiste en compuestos 1,2-epoxi-R en el que R es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono.
6. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 5 en el que el agente alquilante es óxido de propileno.
- 15 7. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 5 en el que el agente alquilante es éter de glicidilo metilo.
8. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que el biomaterial se proporciona en forma de láminas o tiras planas o texturizadas.
9. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que la cirugía se selecciona de cirugía peritoneal, del pericardio, obstétrica, ginecológica, neuroquirúrgica, artroscópica, ortopédica, plástica, reconstructiva, muscular o de tendón.
- 20 10. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que el biomaterial se sutura en su lugar entre las superficies.
11. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en que el biomaterial se grapa en su lugar entre las superficies.
- 25 12. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que se deja que el material se adhiera en su lugar entre las superficies.
13. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que las superficie colindantes se seleccionan del grupo que consiste en dos partes de superficie del mismo tejido, superficies de cada uno de los dos o más tejidos diferenciados, y las superficie de un tejido y material implantado.
- 30 14. El biomaterial para su uso como en la reivindicación 1 en el que el biomaterial se selecciona del grupo que consiste en membranas serosas y fibrosas, y en el que el biomaterial se ha alquilado por un agente alquilante seleccionado del grupo que consiste en compuestos 1,2-epoxi-R en el que R es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono, y la cirugía se selecciona de cirugía peritoneal, del pericardio, obstétrica, ginecológica, neuroquirúrgica, artroscópica, ortopédica, plástica, reconstructiva, muscular o de tendón.