

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 069**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 13167383 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2638922**

54 Título: **Adhesivos multicomponente, fabricación de los mismos, y aplicaciones de los mismos**

30 Prioridad:

01.06.2009 US 182771 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.07.2017

73 Titular/es:

**TECHNION RESEARCH & DEVELOPMENT
FOUNDATION LTD. (100.0%)**

**Technion City
32000 Haifa, IL**

72 Inventor/es:

**BIANCO-PELED, HAVAZELET y
KIMHI, OHAD**

74 Agente/Representante:

CAMPello ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 626 069 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

Adhesivos multicomponente, fabricación de los mismos, y aplicaciones de los mismos.

- 5 La presente invención se refiere a un adhesivo multicomponente y a un uso del mismo. La presente invención puede utilizarse opcionalmente para producir una barrera de adhesión.

Una dificultad común asociada a los procedimientos quirúrgicos es el sangrado intenso o fugas de otros fluidos y gases corporales, que son resultado, por ejemplo, de una reimplantación tisular incompleta. Se pueden usar
10 adhesivos quirúrgicos para ayudar a volver a conectar los tejidos y para ayudar a sellar las lesiones de los tejidos, y así controlar la extensión de las fugas no deseadas. Por ejemplo, se pueden usar adhesivos tisulares como selladores para minimizar la pérdida de sangre, aplicándolos sobre vasos sanguíneos lesionados.

Sin embargo, muchos adhesivos quirúrgicos y selladores actualmente disponibles todavía sufren graves
15 inconvenientes.

Algunos de los adhesivos sintéticos utilizados tienen baja biocompatibilidad, baja adherencia a superficies húmedas y una toxicidad potencial, y otros tienen baja resistencia mecánica, tendencia a hincharse y son costosos.

- 20 Los adhesivos biológicos, tales como adhesivos de fibrina, muestran propiedades mecánicas de unión al tejido deficientes, su adherencia a superficies húmedas es limitada, y son potencialmente inmunógenos, ya que están basados en proteínas.

Otra complicación común asociada a los procedimientos quirúrgicos es la adhesión postoperatoria, es decir,
25 crecimientos de tejido no deseados que se producen entre capas de tejidos adyacentes o entre tejidos y órganos internos. Las adhesiones a menudo son inducidas por el proceso de cicatrización, y cuando están presentes, pueden causar numerosas complicaciones posquirúrgicas, incluyendo dolor del paciente, obstrucción funcional y, a veces, reoperación difícil.

- 30 Para resolver estos problemas, se han utilizado barreras físicas para aislar el tejido traumatizado de los órganos circundantes. Se han desarrollado diversas películas poliméricas naturales y sintéticas, membranas y tejidos no tejidos como materiales de barrera física no absorbibles o absorbibles. Estas barreras son eficaces en la reducción de adherencias postoperatorias, sin embargo tienen limitaciones, incluyendo dificultad en el manejo por su falta de
35 flexibilidad, contacto flojo con el tejido aplicado, y necesidad de fijación sutural debido a su forma de tipo hoja.

Los materiales tales como hidratos de carbono y, en particular, alginatos, se pueden formar en capas y películas que pueden ser útiles como sustratos biocompatibles, para uso como dispositivos quirúrgicos. Sin embargo, no se
40 considera que dichas composiciones tengan propiedades adhesivas, y se usan comúnmente externamente como vendas de heridas o internamente como barreras de adhesión.

Por ejemplo, el documento US 6.638.917 B1 describe dispositivos para inserción en un cuerpo para reducir la
45 adhesión, que tienen una barrera de adhesión, incluyendo el dispositivo alginato reticulado iónicamente.

- Algunos de los dispositivos de acuerdo con el documento US 6.638.917 B1 se describen adicionalmente con cargas
50 de refuerzo, que se añaden al alginato que está reticulado fuera del cuerpo. Por lo tanto, aumentando al mismo tiempo la resistencia mecánica del dispositivo. Estos dispositivos requieren suturas, que pueden ser perjudiciales para el tejido.

El documento WO/1997/041900 A1 se refiere a un producto de hidrogel que comprende una estructura fibrosa
55 coherente impregnada con una solución acuosa de un material precursor de hidrogel, comprendiendo dichas fibras cationes que son capaces de reticular dicho material precursor para formar un hidrogel reforzado con fibra como el producto de hidrogel.

- De forma similar, el documento EP 1 607 412 A1 describe un compuesto de hidrogel/fibra que incluye fibras de un
60 material fibroso impregnado con una solución precursora que comprende al menos un monómero polimerizable, y opcionalmente también reticulable, de tal forma que tiene lugar al menos un hinchamiento parcial de las fibras; y polimerizar, y opcionalmente también reticular, el al menos un monómero después de la impregnación, la reticulación no iniciada únicamente por la liberación de cationes de las fibras del material fibroso.

Tanto el documento WO/1997/041900 A1 como el documento EP 1 607 412 A1 describen apósitos para heridas en forma de un hidrogel, que no es adhesivo, y está destinado para uso externo para favorecer la cicatrización de heridas.

5 El documento US 5.804.213 B1 se refiere a un apósito para heridas preenvasado que incluye sólidos particulados secos que se dispersan en un líquido y luego se aplican a una herida, formando los sólidos un gel. La dispersión real se realiza antes de la aplicación.

10 El documento JP 2145505 A describe un paquete de láminas extraíbles para su aplicación a la piel que incluye un soporte, por ejemplo, tejido no tejido, gel reticulable (ácido algínico y un polímero soluble en agua tal como polivinilpirrolidona, y un agente de reticulación, por ejemplo cloruro de calcio).

15 Por lo tanto, las referencias citadas anteriormente se refieren a composiciones de carbohidratos que incluyen un soporte sólido y tienen capas reticuladas que se crearon *ex situ*, requieren el empleo de medios tales como sutura para unir las composiciones *in situ*, o se usan externamente en piel.

Se describen algunas composiciones de carbohidratos solubles en agua que tienen malas propiedades adhesivas.

20 Por ejemplo, el documento WO 07/066837 A1 describe una película blanqueadora de dientes adherida preparada *in situ*, a partir de agentes solubles en agua que incluyen, por ejemplo, alginato y una fuente de ión calcio, que forman juntos una película insoluble en agua sobre la superficie de los dientes en la cavidad oral a través de la gelificación *in situ*. Sin embargo, con el fin de mejorar la adherencia a los dientes, se incluye un compuesto adicional con uno de los agentes. De hecho, se afirma que una desventaja de los sistemas de alginato convencionales es la mala adhesión.

25 De forma similar, el documento US 6.193.994 B1 describe una composición dental preparada *in situ*, que se indica para permitir que un fármaco permanezca en una bolsa periodontal durante un tiempo prolongado. Se dice que la composición se prepara haciendo una mezcla de microesferas que contienen un fármaco y un polímero soluble en agua tal como un polisacárido, haciendo que la mezcla se convierta en una película o banda y/o recubrir la película o
30 banda con una solución acuosa catiónica tal como calcio o bario.

Sin embargo, la longevidad de la composición se debe a la complejación del polímero con el catión que disminuye la solubilidad de la composición en agua y reduce la velocidad de hinchamiento de la composición.

35 Dichas composiciones, aunque tal vez adecuadas para usos tales como tratamiento dental, carecen de resistencia mecánica y adherencia, típicamente requeridas en composiciones para usos tales como la colocación dentro de un paciente durante un procedimiento quirúrgico para su adhesión a un tejido.

40 Se conoce un adhesivo multicomponente a partir de BITTON R ET AL: "Phloroglucinol-based biomimetic adhesives for medical applications", ACTA BIOMATERIALIA, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 5, n.º 5, 22 de octubre 2008 (2008-10-22), páginas 1582-1587. Se prepara una formulación adhesiva disolviendo una mezcla de floroglucinol, es decir, un derivado de fenol, alginato y iones de calcio en agua mili-Q. Los iones de calcio se añaden bien mezclando la mezcla con la sal insoluble CaCO₃ o con la solución de Ca-EGTA. El pegamento se cura por adición de GDL hidrolizando lentamente.

45 Se conoce otro adhesivo multicomponente a partir del documento WO 2009/060438 A2. El adhesivo comprende un pregel, un compuesto activador y un soporte sólido. El pregel comprende al menos un compuesto a base de fenol y al menos un polímero miscible en agua. El pregel y el compuesto activador pueden obtenerse en forma seca.

50 El objeto de la presente invención es proporcionar adhesivos tisulares sencillos, no tóxicos, fuertes, fuertemente adhesivos y económicos, adecuados, por ejemplo, para sostener el cierre de la incisión quirúrgica interna.

Este problema técnico se resuelve mediante un adhesivo multicomponente que comprende las características de la reivindicación 1. En las reivindicaciones adicionales se indican realizaciones ventajosas.

55 La presente invención puede proporcionar una barrera física que se adhiere, preferiblemente de manera fuerte y eficaz, a un tejido, reduciendo o obviando de este modo la necesidad de fijación sutural, al tiempo que proporciona el aislamiento deseado de órganos y tejidos cercanos.

Por ejemplo, en las cirugías en las que se usa un adhesivo tisular como sellador para minimizar las fugas, será beneficioso que dicho sellador pueda también funcionar como una barrera de adhesión tisular.

El adhesivo puede aplicarse en el sitio que requiere reparación tisular, sellado tisular u otros tratamientos. Los materiales y métodos de aplicación pueden implicar el uso de materiales adicionales distintos del pegamento.

Debe observarse que los términos "adhesivo" y "pegamento" se usan a continuación en presente documento en el mismo contexto para describir materiales capaces de adherirse a las superficies. El término particular "sellador" se define como materiales capaces de adherirse a una superficie evitando al mismo tiempo fugas de fluido desde la superficie. La expresión "barrera antiadhesión" se utiliza en el texto para describir materiales capaces de reducir las adherencias postoperatorias. Además, los materiales descritos en esta invención también se pueden usar como recubrimientos, es decir, materiales capaces de adherirse a una superficie mientras forman una capa sobre la misma.

El término "curado" se define como un proceso de reticulación y endurecimiento de un material reticulable, durante el cual el material gana resistencia.

El término "reticulación" se define como la formación de enlaces que enlazan un polímero con otros polímeros. Los enlaces pueden ser enlaces covalentes o enlaces físicos tales como enlaces iónicos. Los polímeros pueden ser polímeros sintéticos o polímeros naturales de mezclas de los mismos.

Para una mejor comprensión de la invención y para mostrar cómo puede llevarse a efecto, se hará ahora referencia, meramente a modo de ejemplo, a los dibujos adjuntos.

Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se hace hincapié en que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de análisis ilustrativa de realizaciones seleccionadas de la presente invención solamente, y se presentan en la causa de proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendible de los principios y aspectos conceptuales de las realizaciones de la invención. A este respecto, no se intenta mostrar detalles estructurales con más detalle de lo que es necesario para una comprensión fundamental de las realizaciones; haciendo evidente la descripción tomada con los dibujos para los expertos en la técnica cómo pueden realizarse en la práctica las diversas formas de la invención. En los dibujos adjuntos:

La figura 1 muestra la S.R (relación de sellado) obtenida sellando incisiones con la ayuda de una realización que comprende un pregel y un parche de celulosa que contiene un agente de reticulación, que se evalúa usando un sistema de flujo descrito a continuación;

la figura 2 muestra la S. R obtenida sellando líneas de sutura de parches de ePTFE cosidos a vasos sanguíneos, con una realización similar, que se evalúa usando el sistema de flujo descrito, y

la figura 3 muestra una S. R obtenida sellando líneas de sutura de anastomosis de extremo a extremo de injertos de ePTFE a una aorta bovina *ex vivo*, con una realización similar, que se evalúa usando el sistema de flujo descrito.

La figura 4 representa un gráfico del tiempo con respecto al sellado, determinado como el tiempo de cese de la hemorragia en minutos desde el momento del desenganche y la circulación se restaura hasta que se detiene el sangrado, obtenido sellando *in vivo* ambas arteriotomías cosidas por dos suturas interrumpidas con una realización similar y un tratamiento estándar de oro; y anastomosis de extremo a extremo de injertos de ePTFE a arterias carótidas y femorales porcinas con la realización y el tratamiento estándar de oro.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición de materia de un adhesivo quirúrgico bioabsorbible y un método de aplicación del mismo. El adhesivo quirúrgico puede estar adaptado para uso interno y ser capaz de adherirse a superficies y tejidos tanto húmedos como secos.

En el presente documento se desvela un método para producir un adhesivo tisular que se adhiere a las superficies y también puede hacerse inerte posterior al curado para reducir o prevenir la adhesión indeseada tal como adherencias posquirúrgicas al tejido adyacente.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un método de aplicación *in situ* de un adhesivo multicomponente a un sujeto, comprendiendo el método: aplicar un pregel no curado a una primera superficie dentro del sujeto, comprendiendo el pregel al menos un polímero reticulable miscible en agua; poner en contacto posteriormente el pregel no curado con uno o más agentes de reticulación; permitiendo posteriormente que el pregel no curado

aplicado se cure y se adhiera cada vez más a la primera superficie durante el curado.

La fuente de los agentes de reticulación puede ser bien un soporte sólido, o bien el propio pregel no curado, como se describirá más adelante.

5

Sin embargo, se hace hincapié en que cuando el pregel no curado es una fuente de agentes de reticulación, los agentes se unen necesariamente en una forma inactiva insoluble en agua, de tal forma que mientras no haya reacción de forma inactiva que de como resultado la liberación del agente de reticulación, el gel permanece sin curar y por lo tanto puede ser esencialmente no adhesivo debido a la falta de resistencia cohesiva. En algunas realizaciones, se puede añadir una composición que incluye un compuesto activador al pregel no curado, el término "activador" que se refiere a la capacidad del compuesto activador para liberar un agente de reticulación de su forma insoluble, de tal forma que el agente de reticulación hace que el pregel no curado se cure. Como resultado de la obtención de la fuerza cohesiva, la composición resultante de la adición del compuesto activador está fuertemente unida a la primera superficie.

15

Mientras que la pulverización del agente de reticulación tal como iones de calcio encima de un polímero soluble en agua tal como alginato, requiere usar concentraciones de iones relativamente bajas, para impedir el desarrollo de una "piel", dando lugar a largos tiempos de curado a menos que la capa de alginato sea muy fina, mediante el uso de activadores se obtienen geles curados relativamente homogéneos, que pueden ser relativamente fuertes.

20

Debe apreciarse que un soporte sólido está preferiblemente integrado con el adhesivo añadiéndolo al polímero soluble en agua antes del curado del polímero, para proporcionar resistencia mecánica adicional al adhesivo. El soporte sólido es preferiblemente adecuado para implantación, por ejemplo, aplicación en un sujeto durante la cirugía.

25

En algunas realizaciones, los polímeros solubles en agua son polisacáridos, que pueden curarse fácilmente *in situ*. Por ejemplo, el alginato ($C_6H_8O_6$) es un copolímero lineal, soluble en agua, con bloques homopoliméricos de ácido α -L-gulurónico (G) y sus residuos de ácido β -D-manurónico (M) del epímero C-5, unidos covalentemente en diferentes secuencias o bloques. Los monómeros pueden aparecer en bloques homopoliméricos de residuos G consecutivos (bloques G), residuos M consecutivos (bloques M), alternancia de residuos M y G (bloques MG) o bloques organizados aleatoriamente.

30

La reticulación (gelificación) de alginatos se basa en su afinidad hacia ciertos cationes multivalentes y su capacidad para unir los iones de forma selectiva y cooperativa, un proceso que conduce a la formación de geles de alginato reticulados iónicamente. Los ejemplos para los tipos de alginato utilizados son Protanal LF 200 S (FMC Biopolymers) con un contenido de G de ~70 % y Protanal HF 120 RBS con un contenido de G de -50 % (FMC Biopolymers).

35

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un adhesivo quirúrgico multicomponente especialmente adecuado para uso interno en un sujeto. El adhesivo puede ser bioabsorbible.

40

De acuerdo con una realización, se proporciona un adhesivo de doble componente para la preparación de un adhesivo que comprende un pregel hecho de un polisacárido reticulable, tal como alginato, e iones multivalentes proporcionados en una forma inactiva, es decir, son esencialmente incapaces de reticular el polisacárido antes de la aplicación, y se activan tras el contacto con un compuesto activador. Después del contacto con el compuesto activador, el agente de reticulación se hace activo, es decir, capaz de reticular el polisacárido, proporcionando de este modo un gel curado. Durante el proceso de curado, el polisacárido se adhiere cada vez más a la superficie.

45

Opcionalmente, puede proporcionarse un colorante u otros componentes para controlar las propiedades físico-químicas del pregel (sales, conservantes, etc.) a cualquiera de los componentes del adhesivo.

50

Opcionalmente, las sustancias farmacéuticas tales como fármacos, antioxidantes, factores de crecimiento, proteínas/péptidos terapéuticos u otras moléculas terapéuticas para la cicatrización de heridas, anticancerosos, antiarrítmicos o para otros fines se incorporan dentro del vehículo líquido o sólido para liberarse en la zona a tratar.

55

Se hace hincapié en que el vehículo sólido es preferiblemente bioabsorbible.

Tendrá lugar que incrustando, mezclando, fusionando o incluso poniendo un vehículo encima de una capa de polisacárido sobre una superficie tal como un órgano en un sujeto, el propio vehículo se unirá al pregel.

Algunas realizaciones son adecuadas para la fabricación de adhesivos capaces de utilizarse como selladores para prevenir fugas de fluidos de tejidos u órganos internos, así como de injertos/implantes sintéticos.

Los adhesivos multicomponente descritos anteriormente y los adhesivos fabricados de los mismos pueden utilizarse para la administración local de fármacos u otros materiales terapéuticos en tejidos.

Métodos de aplicación

Se utilizan varios métodos para aplicar adhesivo en el sitio que requiere reparación tisular o sellado tisular.

10

Un pregel seco que contiene una forma inactiva de un agente de reticulación, por ejemplo, una sal insoluble de iones multivalentes (por ejemplo, CaCO_3 o CaEGTA) y una solución de compuesto activador (por ejemplo, de la D-gluco-d-lactona (GDL) que se hidroliza lentamente) se coloca sobre la superficie. La composición se endurece con el tiempo debido a la hidratación y la disolución de la sal multivalente.

15

Opcionalmente se puede usar un soporte sólido. El vehículo sólido puede ser una malla o puede ser opcionalmente un parche de estructura fibrosa. Por ejemplo, el vehículo sólido puede estar hecho de celulosa regenerada oxidada, polímero soluble en agua hidrófilo seco, tal como polietilenglicol, alcohol polivinílico, alginato o dextrano.

20 Una vez que el pregel se cura, pierde su capacidad de adherencia, por lo tanto, actúa como una barrera que puede impedir la adhesión postquirúrgica.

Capacidades de sellado

25 Las capacidades de sellado se evalúan *in vitro* usando un sistema de flujo pulsante. El sistema está compuesto por un ordenador, un controlador, una bomba, un transductor de presión y válvulas solenoides. Como modelo para la arteria humana, se elige una aorta de cerdo. En experimentos realizados en el sistema, cada aorta se conectó al sistema por conectores plásticos. Se realizaron punciones en la aorta para simular una fuga. Se simularon diferentes fugas, simplemente perforando la aorta con una aguja quirúrgica de 20 mm y 0,5 cc (seis orificios), una incisión diagonal cosida de una longitud de 10 mm cosida por hilo de Prolene (4-0, aguja de 20 mm 0,5 cc, 2 mm entre puntadas) y finalmente una incisión no cosida de 10 mm.

30

Cada fuga se caracterizó por el caudal antes y después de la aplicación del sellador. También se probaron diferentes presiones que variaron de 70/120 mmHg hasta 70/350 mmHg. Con el fin de obtener estadísticas adecuadas cada experimento se repitió seis veces o más.

35

Ejemplo 1

La capacidad de sellado del sellador descrito anteriormente se evaluó utilizando usando el sistema de flujo descrito.

40 Se suturó una incisión de 1,5 cm con un hilo quirúrgico y una aguja, y luego se aplicó una solución a base de alginato (25-45 mg/ml) colocando un parche de celulosa regenerada que contenía calcio. Se midió el caudal a través de la línea de sutura antes y después de la aplicación del sellador (Q_0 y Q_f , respectivamente). Se definió una relación de sellado como *relación de sellado* = $1 - Q_f/Q_0$, por ejemplo, una relación de sellado de 1 representa un sellado completo. Se obtuvieron relaciones de sellado de hasta 0,85 como se puede ver, por ejemplo, en la figura 1.

45

Ejemplo 2

La capacidad de sellado del alginato curado *in situ* con la ayuda de un parche de celulosa regenerada oxidada se evaluó utilizando el sistema de flujo descrito. Se suturó una incisión de 1,5 cm con un hilo quirúrgico y una aguja, se aplicó una solución de alginato (35 mg/ml) y se curó colocando un parche de celulosa regenerado que se empapó previamente con solución de CaCl_2 y se secó antes de su uso. Se midió el caudal a través de la línea de sutura antes y después de la aplicación de pegamento (Q_0 y Q_f , respectivamente). Se obtuvo una relación de sellado de 0,85 como se puede ver en la figura 1.

50

55 La Figura 1 representa una S. R obtenida sellando incisiones con la composición descrita anteriormente [n = 6].

Ejemplo 3

La capacidad de sellado del sellador descrito anteriormente se evaluó utilizando usando el sistema de flujo descrito.

Se evaluó un injerto de PTFE de 6 mm utilizando el sistema de flujo descrito.

Un injerto de PTFE de 6 mm se cosió de un extremo a otro en una incisión longitudinal de orificio de 10 mm en la 5 arteria con hilo quirúrgico y aguja.

Se aplicó y una solución a base de alginato (25-45 mg/ml de alginato) y se curó colocando un parche de celulosa regenerada que contenía calcio.

10 Se midió el caudal a través de la línea de sutura antes y después de la aplicación del sellador (Q_0 y Q_f , respectivamente).

Se midió una relación de sellado de hasta 0,62. Se consiguió una relación de sellado de hasta 0,62 como se puede ver, por ejemplo, en la figura 3.

15

La figura 2 es una S.R obtenida sellando parches de ePTFE cosidos, usando la composición descrita anteriormente [n = 6].

Ejemplo 4

20

La capacidad de sellado del alginato curado *in situ* con la ayuda de un parche de celulosa regenerada oxidada se evaluó utilizando el sistema de flujo descrito.

Un injerto de PTFE de 6 mm se cosió a un corte longitudinal de 10 mm en la arteria (extremo a lado) con hilo 25 quirúrgico y aguja.

Se aplicó una solución de alginato (35 mg/ml) y se curó colocando un parche de celulosa regenerado que se empapó previamente con solución de $CaCl_2$ y se secó antes de su uso.

30 Se midió el caudal a través de la línea de sutura antes y después de la aplicación de pegamento (Q_0 y Q_f , respectivamente). Se obtuvo una relación de sellado de 0,62 como se puede ver en la figura 3.

La figura 3 muestra una S. R. obtenida sellando una anastomosis de extremo a lado de injertos de ePTFE a una aorta bovina *ex vivo* con la composición descrita anteriormente [n = 6].

35

Ejemplo 5

La capacidad de sellado del sellador descrito anteriormente se evaluó *in vivo* en las arterias carótida y femoral de 40 cerdos. Se utilizaron dos procedimientos quirúrgicos:

- 1) arteriotomía de 8-10 mm, cosida con dos puntadas separadas
- 2) anastomosis de extremo a lado con injerto de ePTFE, unido a la arteria por sutura continua.

Los animales fueron heparinizados, y el flujo de sangre a través de los puntos de sutura antes de la aplicación del 45 sellador fue intenso.

Se realizaron dos ensayos en cada modelo quirúrgico. El sellador fue capaz de lograr un sellado al 100 % inmediatamente después de reanudar el flujo de sangre al recipiente, en los cuatro experimentos.

50 Ejemplo 6

Se estudió el rendimiento de los adhesivos que comprendían un pregel que comprendía 35-40 mg/ml de una solución de alginato y un vehículo sólido de un agente de reticulación (una solución de cloruro de calcio en celulosa regenerada oxidada) ensayando su capacidad para sellar una fuga de sangre de las arterias carótida y femoral 55 porcinas. Se utilizaron dos procedimientos quirúrgicos *in vivo*:

- 1) arteriotomía de 8-10 mm (incisión arterial), cosida con dos puntadas interrumpidas
- 2) anastomosis de extremo a lado con injerto de ePTFE, unido a la arteria por sutura continua.

Los animales fueron heparinizados, y el sangrado a través de los puntos de sutura antes de la aplicación del sellador fue de moderado a grave.

5 El adhesivo se aplicó sobre la línea de sutura de cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente, y se dejó curar. El adhesivo fue capaz de lograr un 100 % de sellado en menos de 1 minuto después de reanudar el flujo de sangre al recipiente, en todos los experimentos.

10 La capacidad de sellado *in vivo* se demuestra en la figura 4, en la que el tiempo con respecto al sellado se determina como el tiempo de cese de la hemorragia en minutos desde el momento del desenganche y la circulación se restaura hasta que se detiene el sangrado, obtenido sellando *in vivo* ambas arteriotomías cosidas por dos suturas interrumpidas con una realización [n= 4] y un tratamiento estándar de oro [n = 5]; y anastomosis de extremo a extremo de injertos de ePTFE a arterias carótidas y femorales porcinas con la realización [n = 8] y el tratamiento estándar de oro [n = 7].

15 **Ejemplo 7**

20 Se ensayó el adhesivo descrito en el Ejemplo 6. El adhesivo se resorbe en el tejido corporal en unas pocas semanas después de la aplicación. Como se demostró en siete cerdos ensayados en la semana 4 después de la aplicación, se encontró de ninguna a una cantidad residual mínima de la composición descrita anteriormente en cinco individuos, y se observaron cantidades residuales moderadas de la composición descrita anteriormente en dos individuos. La presencia de la composición descrita anteriormente en el tejido no produjo ninguna reacción tisular anormal y no interfirió con la función normal de los tejidos y órganos.

25 Los ejemplos descritos anteriormente presentan diversas realizaciones seleccionadas de un adhesivo multicomponente para la preparación de adhesivos y métodos de preparación de los adhesivos. Se observa que se prevén realizaciones adicionales que también están dentro del alcance de las reivindicaciones.

30 En las reivindicaciones, la palabra "comprender", y variaciones de la misma, tales como "comprende", "que comprende" y similares, indican que los componentes enumerados están incluidos, pero no generalmente a la exclusión de otros componentes.

REIVINDICACIONES

1. Un adhesivo multicomponente que comprende:
- 5 a) un pregel no curado que consiste en:
- al menos un polímero reticulable miscible en agua seleccionado de al menos una de una forma naturalmente existente de un carbohidrato, una forma de carbohidrato preparada sintéticamente y una sal de un polisacárido,
- 10 al menos una sal insoluble en agua de un agente de reticulación, y opcionalmente sólidos suspendidos no solubles,
- y
- b) una composición que comprende al menos un compuesto activador capaz de desencadenar la disolución de la sal del agente de reticulación en el pregel,
- 15 en el que el pregel no curado aplicado a una primera superficie es capaz de curarse y adherirse cada vez más a la primera superficie después de añadir la composición que comprende el compuesto activador al pregel no curado y en el que tanto el pregel como la composición que comprende al menos un compuesto activador son secos, en el que el curado y la adherencia a la primera superficie se producen tras añadir un líquido acuoso capaz de disolver la sal en el pregel no curado y/o la composición que comprende al menos un compuesto activador.
- 20
2. Adhesivo multicomponente de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos sólidos suspendidos están en forma de partículas que comprenden fibras.
- 25 3. Adhesivo multicomponente de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho al menos un agente de reticulación comprende materiales cargados multivalentes fabricados a partir de la disolución de uno o más de un grupo que comprende polielectrolitos, sales orgánicas y sales inorgánicas.
4. Adhesivo multicomponente de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dichos materiales cargados multivalentes son sales de iones divalentes.
- 30
5. Adhesivo multicomponente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además uno o más materiales terapéuticos seleccionados de uno o más de un grupo que comprende fármacos, proteínas terapéuticas, factores de crecimiento y hormonas.
- 35
6. Adhesivo multicomponente de la reivindicación 5, en el que los materiales terapéuticos se seleccionan del grupo que comprende: fármacos contra el cáncer y fármacos antiarrítmicos.
7. Adhesivo multicomponente de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto activador se selecciona de un grupo que comprende sales de D-gluco-d-lactona (GDL) y ácido acético.
- 40
8. Adhesivo multicomponente de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el pregel curado es capaz de ser una barrera antiadhesión a una segunda superficie. en el que dicha segunda superficie se selecciona de un grupo de superficie de tejido, superficie de injerto sintético y superficie de órgano.
- 45
9. Uso de un adhesivo multicomponente de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un adhesivo para el tratamiento de un sujeto, comprendiendo el tratamiento:
- 50 aplicar el pregel no curado que incluye dicha sal insoluble en agua de agente de reticulación a una primera superficie dentro del sujeto; añadir una composición que comprende un compuesto activador al pregel no curado; añadir un líquido acuoso, capaz de disolver la sal, al pregel no curado y/o la composición que comprende el compuesto activador;
- 55 permitiendo posteriormente que el pregel no curado aplicado se cure y se adhiera cada vez más a la primera superficie.
10. El uso de la reivindicación 9, que comprende además una o más de las acciones seleccionadas de un

grupo que comprende: incrustar un soporte sólido biocompatible en el pregel no curado; colocar el soporte sólido biocompatible sobre el pregel no curado, y empapar dicho soporte sólido biocompatible con dicho pregel no curado.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que el soporte sólido biocompatible es bioabsorbible.

5

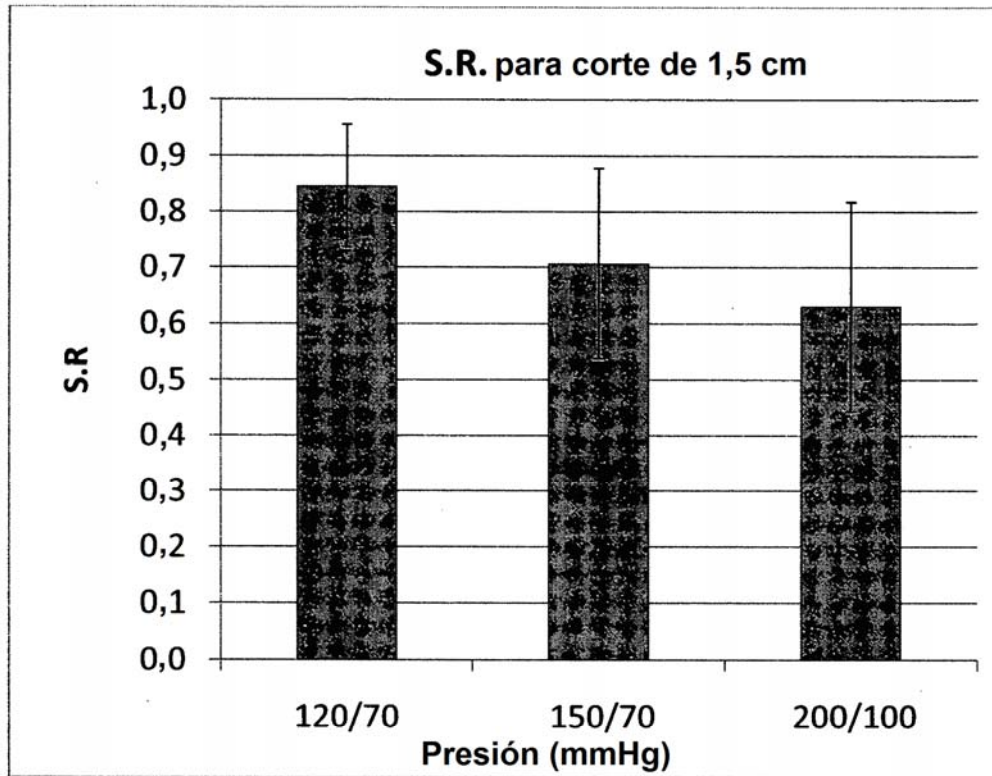


Figura 1

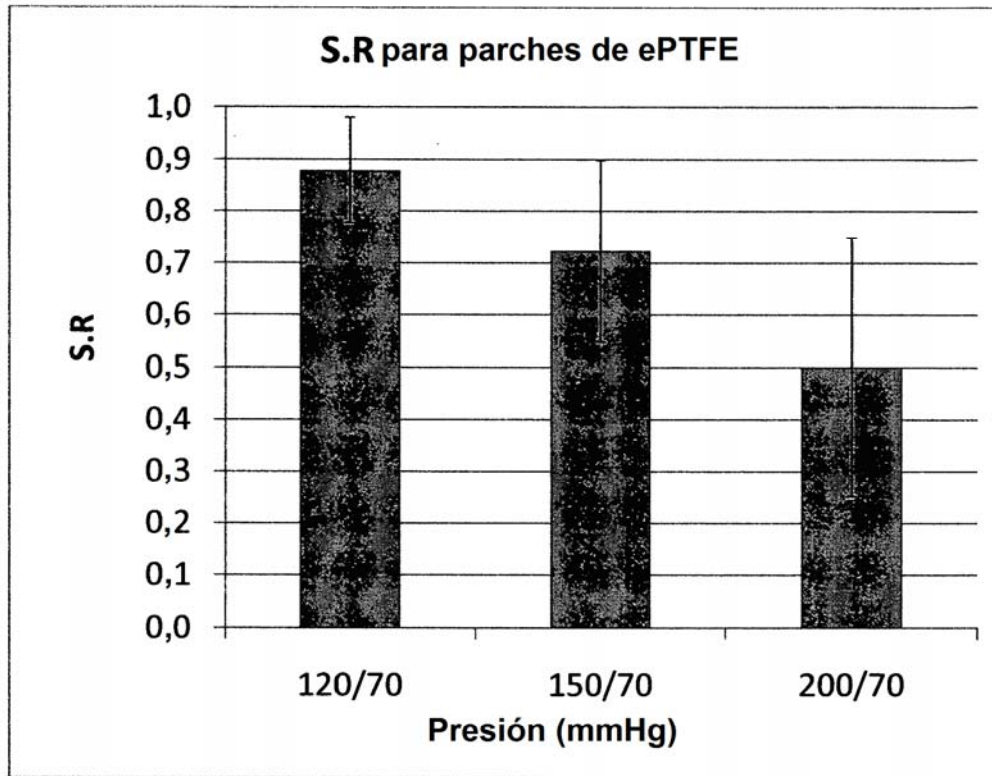


Figura 2

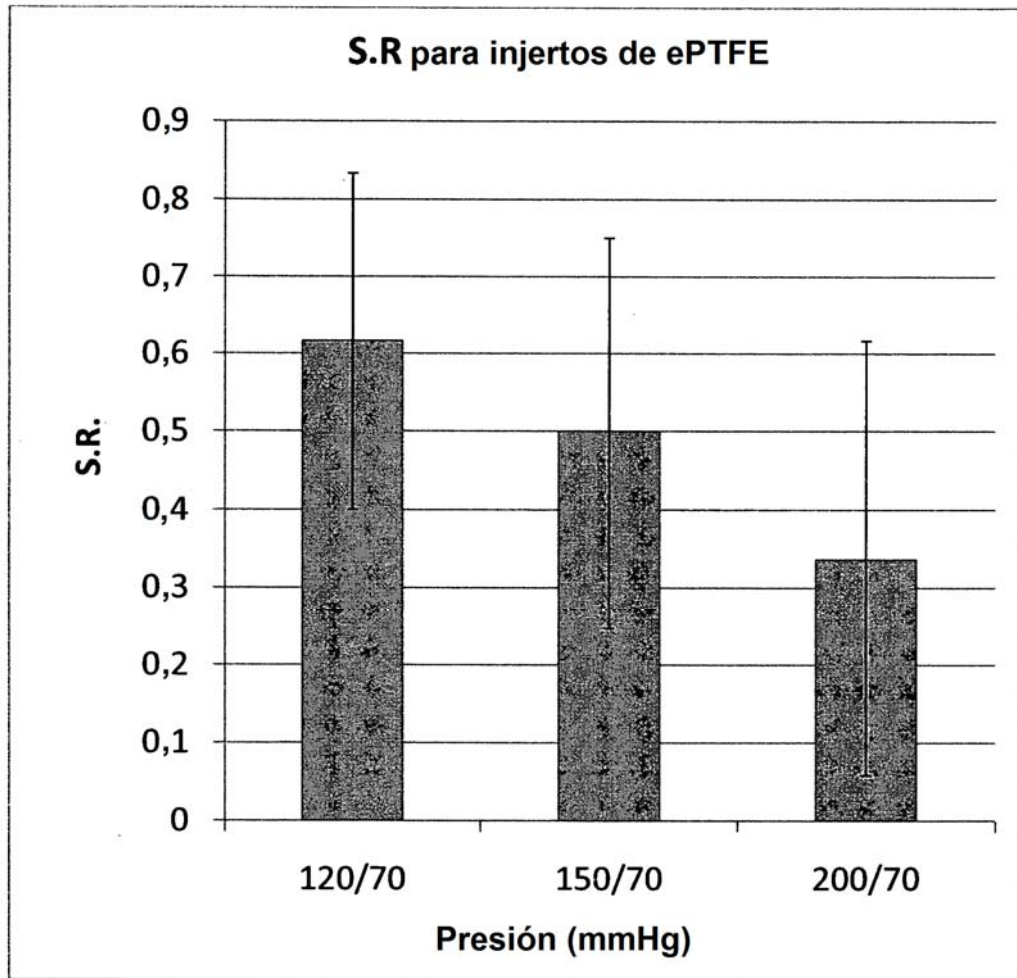


Figura 3

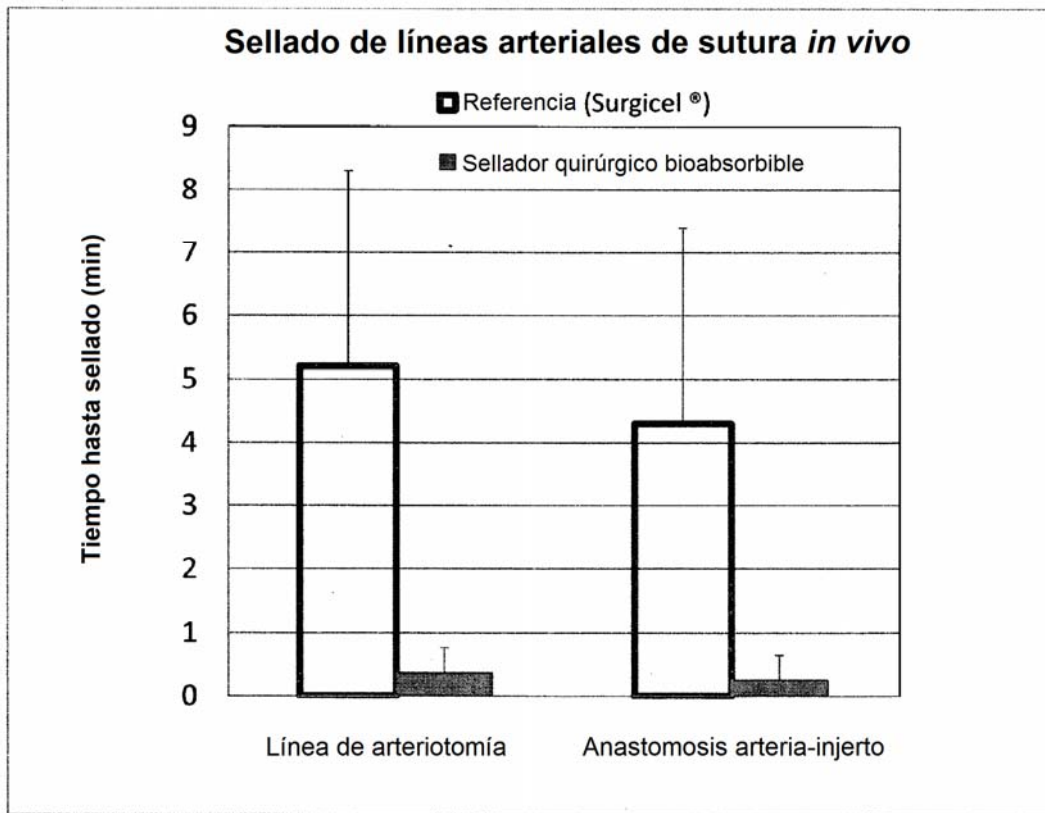


Figura 4