



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 264 353**

⑫ Número de solicitud: 200402573

⑬ Int. Cl.:
A61L 24/00 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **26.10.2004**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2006**

Fecha de la concesión: **02.10.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.11.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

⑲ Titular/es:
INSTITUTO OFTALMOLÓGICO DE ALICANTE, S.L.
Avda. de Denia, s/n - Edificio Vissum
03019 Alicante, ES

⑳ Inventor/es: **Alio Sanz, Jorge Luciano;**
Abad Collado, Marta y
Sánchez Torregrosa, Alejandra

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Bioadhesivo bicomponente para uso biomédico.**

㉓ Resumen:

Bioadhesivo bicomponente para uso biomédico.
La presente invención se refiere a nuevas formulaciones bioadhesivas bicomponentes con una parte sintética y una parte biológica autóloga de origen sanguíneo compuesto por plasma rico en plaquetas y en factores de crecimiento y su uso en biomedicina, preferentemente en cirugía oftálmica.

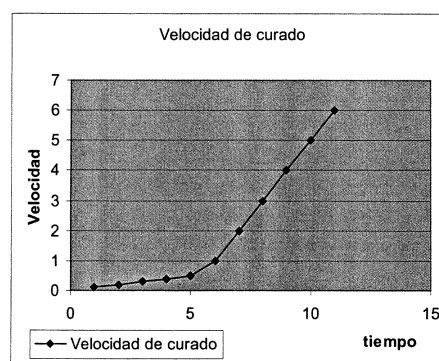


Fig. 1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Bioadhesivo bicomponente para uso biomédico.

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones bioadhesivas bicomponentes (formadas por dos componentes), una parte sintética y una parte biológica autóloga (procedente del propio organismo en el que pretende emplearse) de origen sanguíneo compuesta por plasma rico en plaquetas y en factores de crecimiento. Se encuadra dentro del campo técnico de los adhesivos destinados a sustituir a las suturas en cirugía.

Estado de la técnica

A través de la historia, la medicina ha necesitado materiales para cerrar heridas traumáticas y quirúrgicas y para ello se han buscado las características más inocuas que presenten la menor reacción posible y una cicatriz más estética. La mayoría de las suturas (reabsorbibles o no reabsorbibles, sintéticas, naturales y metálicas) han mostrado mayor o menor grado de reacción. Este hecho es debido a que cualquier técnica de sutura presenta un microtrauma y los tejidos deben responder de acuerdo a los procesos de reepitelización y cicatrización para la reparación de la herida. Generalmente, la sutura tradicional se realiza con material sintético o natural, como es el nailon crómico, seda o grapas.

En la actualidad son numerosos los intentos de sustitución de las suturas en el campo de la cirugía. La sustitución de las suturas tradicionales por técnicas de unión mediante adhesivos persigue una finalidad múltiple, ya que, por una parte se pretende conseguir un ahorro del tiempo quirúrgico para el cirujano, por otra, se intenta evitar el traumatismo adicional que conlleva la sutura, y finalmente, se persigue una unión tisular más uniforme, donde las fuerzas de tensión, que tienden a separar los bordes de la herida, se distribuyan de forma homogénea. Este último punto es especialmente importante en el caso de cirugías oculares corneales, ya que supondría la eliminación de astigmatismos residuales y demás complicaciones refractivas al permitir una distribución más homogénea del proceso de cicatrización corneal. El empleo de técnicas de adhesión en la unión de tejidos se ha empleado en cirugía vascular, otorrinolaringología, cirugía estética, cirugía plástica y reconstructiva, urología, ginecología, neurología, ortopedia y cirugía oftálmica, entre otras.

En todos los campos se han conseguido mejoras importantes en comparación con las suturas tradicionales.

Estas mejoras se ven reflejadas a continuación:

- Una vez formada la unión adhesiva no se producen deformaciones en la herida.
- Las tensiones se distribuyen homogéneamente.
- El proceso de unión es rápido.
- La unión es flexible y elástica.
- El adhesivo permite acceder a zonas internas de la herida, actuando como material de relleno.
- Disminuye el riesgo de contaminación microbiana al sellarse la herida o incisión en su totalidad y en menor tiempo debido a la aplicación de plaquetas y factores de crecimiento que promueven el cierre de la herida o incisión.
- Seguridad del material biológico, al ser un derivado autólogo, no proporcionará riesgo de rechazo, alergia o reacción de cuerpo extraño.
- Una vez realizada la unión adhesiva el exceso de adhesivo se desprende de la herida cicatrizada.
- La cicatriz es más estética.
- Ahorro de tiempo quirúrgico y costes sanitarios.
- Mejora del confort del paciente al eliminar la necesidad de retirar los puntos de sutura. No se requieren curas posteriores.

En la actualidad existen dos grandes ramas de adhesivos para uso médico: los adhesivos de cianoacrilato, de origen inorgánico, y los adhesivos de fibrina, de origen orgánico. Ambos son empleados, aunque no con asiduidad, en el campo de la biomedicina, desde hace mas de 15 años.

Recientemente, Sharma *et al* [*Ophthalmology* 2003. Feb; 110(2): 291-8. "Fibrin Glue versus N-butyl 2-cyanoacrylate in corneal perforations"] han comparado la eficacia de los adhesivos de cianoacrilato de butilo y de fibrina, encontrando que ambos son efectivos para el cierre de perforaciones corneales, y que los adhesivos de fibrina ade-

más de provocar menor grado de neovascularización corneal, también promueven una recuperación más rápida, pero necesitan de un tiempo considerable para curar y taponar la herida.

Por otro lado, en la patente ES2110370 [*Nuevas formulaciones adhesivas en base cianoacrílica, procedimiento para su preparación y aplicaciones*] se describe una formulación adhesiva de base cianoacrílica en la que un cianoacrilato de alquilo va acompañado de un compuesto carboxiacrilato de alquilo y que proporciona la suficiente fuerza adhesiva para la unión del músculo recto a la esclera en la cirugía oftálmica del estrabismo.

En la patente ES2169677 [*Composición adhesiva de base acrílica, procedimiento para su preparación y aplicación en cirugía*] se describe una formulación adhesiva para la unión de tejidos biológicos en cirugía, formada por un cianoacrilato de alquilo y acrilato de 6-hidroxihexilo, que tiene una aplicación particular para cirugía de la conjuntiva.

En la patente ES2194219 [*Procedimiento para la preparación de una cola de fibrina autóloga*] se describe el procedimiento para la preparación de una cota de fibrina autóloga para su uso quirúrgico, así como un sistema cerrado mediante la utilización de 3 bolsas de plástico diferentes conectadas entre sí mediante tubos sellados para su preparación.

Como ya se ha mencionado anteriormente, se han empleado técnicas de adhesión en la unión de tejidos seccionados en heridas superficiales, en la unión de prótesis óseas, en la cirugía del riñón y pulmón de animales, en la cirugía del oído medio, cirugía cardiovascular, ginecológica, genitourinaria, plástica, neurológica y otorrinolaringológica, entre otras.

Hewitt *et al* [*Ann Torca Surg* 2009;79:9609-92. *BioGlue Surgical Adhesive for Thoracic Aortic Repair During Coagulopathy: Efficacy and Histopathology*] ensayaron un nuevo adhesivo de fibrina de origen bovino y glutaraldehído (P010003) y observaron que se reducía notablemente el sangrado posquirúrgico (efecto hemostático) y que la respuesta inflamatoria fue mínima.

Bishara *et al* [*Angle Orthod* 2001;71:466-469. *Effect of Using a New Cyanoacrylate Adhesive on the Shear Bond Strength of Orthodontic Brackets*] compararon la eficacia de los adhesivos de cianoacrilato frente a los sistemas convencionales adhesivos para la fijación de los brackets dentales, y observaron que el sellado era mas rápido en el caso de los adhesivos de cianoacrilato.

Mark *et al* [*Arch Ophtalmol* 2003;121:1591-1595. *A Light-Activated Surgical Adhesive Technique for Sutureless Ophthalmic Surgery*] describen un nuevo adhesivo de naturaleza polimérica, que contiene verde de indocianina y que se activa con luz láser de 632 nm y que se acompaña de sellante proteínico de naturaleza bovina. Este adhesivo ha proporcionado buenos resultados en varios procedimientos quirúrgicos oftalmológicos.

Otros bioadhesivos con fines quirúrgicos y activables por un factor externo se pueden encontrar en las siguientes publicaciones:

Nakayama Y, Matsuda T. Photocurable Surgical Tissue Adhesive Glues Composed of Photoreactive Gelatina an Poly (ethylene glycol) Dyacrilate. *J biomed Mater Res (Appl Biomater)* 48:511-521, 1999.

Walsh *et al*. Laser-Cured Fibrinogen Glue to Repair Bieb Leaks in Rabbits. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116; 199-202.

Kaufman *et al*. Human Fibrin Tissue Adhesive for Sutúreles Lamellar Keratoplasty and Scleral Patch Adhesión. A pilot study. *Ophthalmology* 2003; 110:2168- 2172.

En el campo de la Cirugía Oftálmica los adhesivos se utilizan de forma muy restringida en cirugía del segmento anterior y posterior en las siguientes aplicaciones clínicas:

- Sellado de perforaciones traumáticas y úlceras corneales;
- Unión de membranas artificiales a la superficie anterior y posterior de la cámara ocular (epitelio y endotelio artificial);
- Adhesivos en prótesis que penetran en la córnea;
- Sellado de perforaciones conjuntivales;
- Realización de bucles esclerales sin sutura.

Los adhesivos de cianoacrilato son adhesivos sintéticos monocomponentes (formados por un componente), que polimerizan rápidamente en presencia de una base débil, como puede ser el agua de los tejidos. Los adhesivos de cianoacrilato más utilizados a nivel médico son los derivados de butilo, isobutilo y octilo. Estos adhesivos han sido estudiados y ensayados en numerosos campos de la cirugía, y muestran una extraordinaria adhesión a tejidos biológicos en pocos segundos. Sin embargo, presentan varios inconvenientes que limitan ampliamente su uso:

- Elevada reactividad frente a entornos o sustratos humectados; la polimerización genera una reacción exotérmica que provoca elevadas temperaturas en zonas locales y estas a su vez fenómenos de necrosis celular y tisular.

- Elevada rigidez del polímero reticulado, lo que provoca ulceraciones de los tejidos circundantes.
- El polímero formado es opaco y retícula en forma de agujas.
- Elevada toxicidad y lenta biodegradación. En un estudio llevado a cabo en conejos de experimentación, al cabo de 3-4 meses de ser instilados en ojos de conejos de experimentación, todavía quedan cantidades considerables de los mismos, lo que retrasa el proceso natural de cicatrización.

Una ventaja que presentan los adhesivos de fibrina es que carecen de dicha toxicidad, presentan una rápida biorreabsorbilidad y una adecuada biotolerancia, aunque dan lugar a uniones adhesivas que no poseen la fortaleza adecuada para mantener unidos dos sustratos tisulares en los que existen fuerzas de tensión opuestas a dichas uniones, o bien tensiones de cizalladura.

Adicionalmente los adhesivos de fibrina comerciales existentes en la actualidad presentan la problemática de posibles transmisiones del virus humano de inmunodeficiencia (HIV), así como otras enfermedades virales de transmisión sanguínea, por lo que en algunos países está prohibido su uso.

Descripción de la invención

En el estado anterior de la técnica se ha podido comprobar que a pesar de todas las ventajas que presentan las técnicas de adhesión frente a las suturas, el empleo de sustancias adhesivas en el ámbito biomédico no es una técnica practicada con asiduidad. Este hecho, en parte, se debe a que hasta la fecha no se ha descrito ningún adhesivo que une las ventajas de los adhesivos sintéticos y de los adhesivos biológicos, y minimice sus desventajas.

Los adhesivos sintéticos prestan un soporte estructural y mecánico, pero no facilitan la regeneración del tejido en la zona afectada. Por otro lado, los compuestos de origen biológico autólogo empleados actualmente pueden rehabilitar los tejidos dañados y alientan su regeneración, pero no logran reestablecer su fortaleza física. Las composiciones adhesivas objeto de la presente invención resuelven los problemas arriba mencionados mediante la presencia simultánea de dos efectos: adhesivo y regenerativo.

En la presente invención se combinan dos productos adhesivos, que proporcionan una nueva formulación bioadhesiva bifuncional, que a través de su parte sintética proporciona la fuerza de tensión necesaria para mantener los sustratos unidos, y que mediante la parte biológica autóloga refuerza la bioadhesión debido a la propiedad adhesiva intrínseca de las plaquetas y mejora los procesos de reepitelización, cicatrización y regeneración tisular. Al tratarse de un derivado sanguíneo de origen autólogo queda descartado cualquier problema de rechazo, alergia o reacción de cuerpo extraño.

La parte sintética del adhesivo es la encargada de suministrar el "tack" o pegajosidad inicial y además, proporcionar la fuerza adhesiva necesaria para mantener los sustratos (biológico-biológico, biológico-aloplástico, etc) adheridos y de este modo, cerrar la herida o incisión.

La parte biológica de este nuevo bioadhesivo bicomponente es el plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento, de origen autólogo (del propio paciente), que además de tener propiedades bioadhesivas por su naturaleza y composición, hecho que refuerza la bioadhesión de los sustratos, tiene como principal función la de actuar como un bioestimulador de la regeneración tisular acelerando de este modo el proceso de cicatrización de la herida.

Los factores de crecimiento, algunas veces llamados mitogénicos porque inducen a la célula a crecer y a pasar a la fase de mitosis, son pequeños polipéptidos localizados en el interior de las plaquetas (gránulos- α), de unos 50 a 100 aminoácidos de longitud y forman una familia de proteínas que actúan en baja concentración y corta vida media biológica, con actividad mitógena sobre las células mesenquimáticas de sangre, hueso, cartílago y tejido conectivo. Cuando están presentes en suficiente cantidad, estimulan a la célula para que entre en un ciclo de crecimiento y división, favoreciendo el crecimiento celular mediante potentes efectos sobre la migración, diferenciación y proliferación celular. Los factores de crecimiento actúan ligándose a los receptores que se encuentran en la superficie de la membrana. Cada factor de crecimiento se ligará al dominio extracelular de su receptor específico y no al de otros factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento forman parte de uno de los tres mecanismos que poseen las células para interrelacionarse (complejos que las unen (Ej. Desmosomas)), moléculas de bajo peso molecular y proteínas, siendo las principales los factores de crecimiento. El nombre de factor de crecimiento sería incorrecto debido a que la misión de estas moléculas no constituye sólo la promoción del crecimiento celular sino que poseen otras acciones importantes, así mantienen la supervivencia celular, inician la mitogénesis, estimulan la migración de las células y producen cambios en los fenotipos que influyen en la invasión celular o la apoptosis (muerte celular programada).

Todos los factores de crecimiento poseen receptores en las células, que permiten que transduzcan señales a su interior, estos son tirosino-quinastas o serina/treonina-quinastas.

Los factores de crecimiento se hallan agrupados en varias familias:

- *PDGF*: factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Implicado en la reparación celular, y en los mecanismos de proliferación celular. Estos factores favorecen la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) a través de la activación de los macrófagos mediante la inducción de la formación de nuevos capilares por parte de las células endoteliales.
- *TGF- β* : factor de crecimiento transformado tipo beta. Favorecen la formación de tejidos aumentando la tasa de proliferación de las células. Mejora la deposición de matriz extracelular, aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación.
- *FGF*: factor de crecimiento fibroblástico. Estimulan la angiogénesis por un mecanismo directo, al estimular la mitosis y migración de las células endoteliales en un proceso de reparación tisular.
- *VEGF*: factor de crecimiento endotelial vascular. Es un mitógeno selectivo para células endoteliales, su importancia queda de manifiesto por su acción angiogénica.
- *IGF-I*: factor de crecimiento insulínico. Es el más abundante en el tejido óseo, lo producen los osteoblastos y estimula la formación del hueso induciendo la proliferación celular, la diferenciación y la biosíntesis de colágeno. También se encuentra en cantidades importantes en las plaquetas, y cuando es liberado, es un agente quimiotáctico potente para las células vasculares endoteliales, originando un aumento de la neovascularización de la herida. Es capaz de estimular la actividad mitogénica y actúa como factor quimiotáctico.

La composición adhesiva o bioadhesivo bicomponente de la presente invención presenta numerosas ventajas frente a los bioadhesivos de uso quirúrgico conocidos. Al diluir o mezclar el adhesivo sintético junto al biológico se consigue una mezcla bioadhesiva que ofrece, entre otras, las siguientes ventajas:

- La capacidad adhesiva del nuevo bioadhesivo puede optimizarse para la aplicación deseada mediante el ajuste de las cantidades relativas de los componentes y elección del componente sintético adhesivo más adecuado.
- La capacidad regenerativa y bioestimuladora de la mezcla puede ajustarse a cada caso concreto mediante aumento o disminución de la proporción de factores de crecimiento y plaquetas.
- La polimerización de la mezcla es rápida, pero no inmediata, permitiendo ajustar el “tiempo abierto” del adhesivo a la aplicación deseada y a la destreza del cirujano.
- Los adhesivos reticulados presentan un aspecto transparente y no son rígidos, por lo que los tejidos circundantes a la unión adhesiva no sufren lesión de tipo ulcerosa.
- La biodegradación y biorreabsorbibilidad del adhesivo polimerizado transcurren en un periodo de tiempo inferior puesto que la cantidad de adhesivo sintético será aplicado en cantidades inferiores a las utilizadas cuando no está combinado con un adhesivo biológico y el adhesivo biológico será reabsorbido rápidamente por el organismo animal o humano.
- La toxicidad de la mezcla adhesiva es menor, ya que la parte adhesiva de origen biológico va a carecer de toxicidad puesto que se utiliza un autoinjerto (la sangre en sí es un tejido, y procede del propio paciente), y por tanto el organismo no lo va reconocer como sustancia extraña. A la vez, al utilizar la combinación adhesiva sintética/biológica, la parte biológica va a enmascarar parcialmente a la sustancia sintética frente al sistema inmune aminorando los efectos tóxicos de ésta.

El porcentaje de componentes de la mezcla bioadhesiva, así como, la dosificación de la misma será fijada por el especialista a la vista de varios factores: tipo y características tisulares, superficie a unir, estado de la herida, etc.

En una realización particular, la composición o bioadhesivo bicomponente de la presente invención puede aplicarse tópicamente en una cantidad aproximada de 0.25 ml/cm² de superficie tisular.

La parte sintética de la combinación bioadhesiva descrita en la presente invención puede ser cualquier sustancia o formulación adhesiva capaz de suministrar la suficiente fuerza de tensión para mantener unidos los sustratos. En función de las características de los sustratos titulares y de la fuerza adhesiva necesaria para la aplicación biomédica en cuestión, se elegirá uno u otro componente/formulación adhesivo sintético para la preparación de la mezcla bioadhesiva sintética/biológica.

A continuación se muestra una lista parcial de composiciones sintéticas adhesivas que sin ser limitantes, ilustran y dan ejemplo de los tipos de adhesivos y formulaciones adhesivas de síntesis que se podrían emplear en esta mezcla:

ES 2 264 353 B1

1) *Mezcla bioadhesiva para tejidos moderada o altamente hidratados. Composiciones adhesivas de base cianoacrilica de baja exotermicidad (activables por H₂O)*

Monómeros de cianoacrilato de alquilo de formula general (1):



donde R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂₅ o un grupo -(CH₂)_n-O-R₂, donde R₂ es un grupo alquilo C₁-C₂₅ y n es un número entero comprendido entre 1 y 25, ambos incluidos.

Los monómeros cianoacrilícos están diluidos en sustancias orgánicas plastificantes como cianoacetatos de alquilo C₁-C₂₅, aunque también se contemplan sustancias de estructura tipo éster en general: maleatos de alquilo y dialquilo C₁-C₂₅, adipatos de alquilo y dialquilo C₁-C₂₅, etc. en relaciones de volumen desde el 5 al 95% respecto al monómero cianoacrilíco, de modo que ya en sí mismas constituyen una novedosa serie de formulaciones adhesivas de alta flexibilidad y baja exotermicidad de curado, y en las que se pueden ajustar las propiedades adhesivas requeridas (fortaleza adhesiva, flexibilidad, exotermicidad y velocidad de curado, espicularidad y dureza del polímero formado, entre otras) mediante ajuste de las cantidades de cianoacrilato de alquilo y sustancia plastificante, para la aplicación deseada.

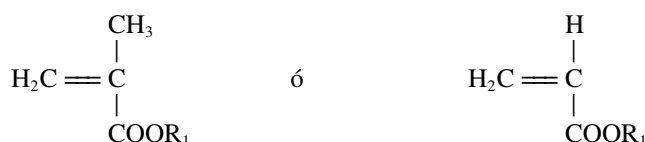
El ejemplo anterior, forma parte de la presente invención como nueva formulación adhesiva en base cianoacrilica, de baja exotermicidad de curado y alta flexibilidad. Este tipo de composiciones adhesivas cianoacrilicas cura por un mecanismo aniónico en presencia de una base débil, tal como puede ser el agua o una amina, por esta razón, estas formulaciones adhesivas cianoacrilicas son especialmente apropiadas para los tejidos biológicos altamente hidratados donde la propia agua que posee el tejido, junto a la humedad ambiental, será la encargada de iniciar la reacción de polimerización. A diferencia de los adhesivos de cianoacrilato de alquilo, que dan lugar a polímeros rígidos y espiculares, estas nuevas formulaciones adhesivas proporcionan polímeros más flexibles, transparentes y blandos.

2) *Mezcla bioadhesiva para tejidos poco hidratados. Composiciones acrílicas termoactivables (que se activan mediante aplicación de un foco de calor)*

Composiciones adhesivas basadas en uno o varios monómeros acrílicos y/o metacrílicos, de carácter hidrofílico y solubles en agua, que presenten en su estructura grupos funcionales de elevada polaridad (hidroxilo, carbonilo, acetilo, halógeno, amino, etc.) y que sean capaces de solubilizar pequeñas cantidades de compuestos poliméricos polares de peso molecular moderado o disoluciones acuosas de los mismos (Ej. polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, etc.), de modo que el polímero constituya una fase dispersa en una matriz de monómero/s y que en presencia de un iniciador, y un cocatalizador en los casos necesarios, sean capaces de curar mediante aplicación de un foco de calor puntual y controlado, cuya temperatura no superará los 60°C y adherir con suficiente fuerza de tensión entre sí dos tejidos, siendo de origen biológico como mínimo alguno de ellos y dando lugar a la formación de un material polimérico entrecruzado *in situ*.

Este ejemplo forma parte de la presente invención y constituye un adhesivo sintético que se activa mediante aplicación de un foco de calor (adhesivo termoactivable), el cual también se protege mediante la presente invención.

Los monómeros de la mezcla adhesiva son metacrílicos o acrílicos, con la siguiente estructura:



donde R₁ es una cadena alquílica o alcofílica de 1 a 20 carbonos con 1-19 grupos funcionales cuyos átomos sean electronegativos y proporcionen polaridad a la molécula (OH, NH₂, Cl, SH₂, etc.).

Los monómeros son solubles o parcialmente solubles en agua y se combinan entre sí en diferentes proporciones (1-99%) a fin de ajustar las propiedades finales del adhesivo curado en el tejido biológico a las condiciones requeridas para cada aplicación biomédica: tiempo de curado, flexibilidad, exotermicidad, transparencia, etc.

El monómero y/o mezcla de monómeros solubles entre sí, son capaces de disolver pequeñas cantidades de polímeros de moderada polaridad y peso molecular promedio moderado que se encuentren en forma pulverulenta o granulosa, o bien disoluciones acuosas de los mismos. Ejemplos de estos polímeros son polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, polimetilmetacrilato de metilo, etc. La mezcla de polímero sólido y monómero/s líquidos permite ajustar la viscosidad de la mezcla adhesiva, y esta estará entre un intervalo de 10 - 2500 cPois (MPa*s), para que el mojado de superficie a adherir sea máximo y la aplicación del producto óptima.

La composición adhesiva líquida será termoactivable, formará un producto sólido por acción del calor aplicado y para ello llevará incluida en su formulación cantidades no superiores al 1% de iniciadores radicalarios y cocatalizadores en los casos necesarios.

5 Como ejemplos de iniciadores radicalarios que se emplean en este tipo de composiciones adhesivas se citan las siguientes: peróxido de benzoilo/N,N-dimetilanilina, persulfato amónico/metabisulfito de sodio, persulfato potásico/ácido ascórbico, etc.

10 La presente invención contempla todas aquellas sustancias químicas que en presencia de calor sean capaces de formar radicales en una concentración tal que no sea inhibida la polimerización o curado de los monómeros por la presencia de oxígeno ambiental o agua de los tejidos donde se aplique el producto, o por los propios inhibidores que acompañan a los monómeros para garantizar su estabilidad a largo plazo.

15 En tejidos de difícil adhesión, debido a su especial posición y estructura, las composiciones adhesivas incluyen en su formulación otros aditivos promotores de la adhesión (ejemplo: siloxanos) y también agentes de entrecruzamiento (monómeros acrílicos y/o metacrílicos polifuncionales) que aumentaran la fortaleza de la unión adhesiva al mismo tiempo que disminuirán el tiempo de curado o tiempo abierto del adhesivo.

20 La formulación adhesiva se guarda en frío (<4°C) y en presencia de cantidades catalíticas de inhibidores radicalarios (ejemplo: 100 ppm hidroquinona, 100 ppm de éter monoetílico de la hidroquinona, etc.) para garantizar su conservación.

25 La parte biológica de la combinación bioadhesiva descrita por la presente invención puede ser cualquier sustancia que esté compuesta por plaquetas y/o factores de crecimiento, da igual la concentración de éstas, capaz de suministrar la suficiente fuerza de tensión para mantener unidos los sustratos e inducir regeneración tisular. En función de las características de los sustratos titulares y de la fuerza adhesiva necesaria para la aplicación biomédica en cuestión se elegirá uno u otra concentración del adhesivo biológico para la preparación de la mezcla bioadhesiva sintética/biológica.

Ejemplos de realización de la invención

30 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar adicionalmente las composiciones adhesivas de esta invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Como comprenderán los expertos en la técnica, muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse a la invención descrita en esta memoria, que caen dentro del espíritu y el alcance de esta invención.

Ejemplo 1

Composición adhesiva de base acrílica

40 - *Composición adhesiva termoactiva 1*

45 En un pequeño recipiente de polipropileno se mezclan los monómeros y el polímero (600 mg 2-Hidroxietilmetacrilato, 400 mg dis. Polimetilmetacrilato de metilo en metacrilato de metilo (1:16 w/w), 100 mg 3-Glicidoxipropiltrimetoxisilano), y se agita con un agitador hasta completa miscibilidad de las fases y completa solubilidad del polímero sólido en la disolución de monómeros líquidos. Esta mezcla se puede mantener en frío durante meses, y minutos previos a su uso se añaden los iniciadores radicalarios y cocatalizadores (20 mg Peróxido de benzoilo, 30 mg N,N-dimetilanilina), bien en forma de sólido por pesada o bien en disolución acuosa mediante micropipeta en el caso de monómeros hidrófilos que sean solubles en agua.

50 - *Composición adhesiva termoactiva 2*

55 En un pequeño recipiente de polipropileno se mezclan los monómeros y el polímero (500 mg Vinilpirrolidona, 200 mg dis. 25% Polivinilpirrolidona en solución fosfato tamponada (PBS), 300 mg Hidroxipropilacrilato, 100 mg Etilenglicildimetacrilato), y se agita con un agitador hasta completa miscibilidad de las fases y completa solubilidad del polímero sólido en la disolución de monómeros líquidos. Esta mezcla se puede mantener en frío durante meses, y minutos previos a su uso se añaden los iniciadores radicalarios y cocatalizadores (50 µL dis. Persulfato amónico al 10%, 50 µL dis. Metabisulfito Sódico al 10%), bien en forma de sólido por pesada o bien en disolución acuosa mediante micropipeta en el caso de monómeros hidrófilos que sean solubles en agua.

60 Al añadir los iniciadores la mezcla monomérica comienza a reticular de modo progresivo lentamente, de modo que va adquiriendo mayor viscosidad. Al aplicar un foco de calor puntual se provoca que la pendiente de la velocidad de polimerización aumente con el tiempo y de este modo se puede activar y curar completamente la unión adhesiva en el momento deseado, tal y como se aprecia en la figura 1, en la que se muestra un gráfico que ilustra la velocidad de polimerización o de curado frente al tiempo de exposición a un foco de calor puntual, y de este modo se puede activar y curar completamente la unión adhesiva en el momento deseado.

ES 2 264 353 B1

- Composición adhesiva cianoacrilica 1

En un pequeño recipiente de polipropileno se mezclan 0.4 mL de cianoacrilato de butilo y 0.6 mL de cianoacetato de butilo. Se añade un 0.0020-0.0025% de aditivo colorante biocompatible violeta de genciana (mezcla de violeta cristal $C_{25}H_{30}ClN_3$ PM 407.99 g/mol y violeta de metilo $C_{24}H_{28}ClN_3$ PM 393.96 g/mol). Esta mezcla adhesiva inorgánica es especialmente adecuada para tejidos altamente hidratados y la adhesión se da instantáneamente al entrar en contacto la mezcla adhesiva con el agua de los tejidos o restos sanguinolentos de la herida.

Ejemplo 2

Composición adhesiva de base plaquetaria

Se obtiene el plasma autólogo con plaquetas y factores de crecimiento por venopunción y centrifugación. Se realiza una extracción de sangre de 10-20 ml, y se coloca en tubos estériles de citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. Se mezclan suavemente dando la vuelta al tubo 2 ó 3 veces. Se centrifuga, quedando así separada la fracción de plasma y la serie eritrocitaria (ver figura 2). Las plaquetas o el concentrado de plaquetas se activa mediante cloruro cálcico (estéril) para promover la agregación plaquetaria y calor (37°C) formando un coágulo que se mezclará con el bioadhesivo sintético (ver figura 3). En un intervalo entre 3 y 5 minutos se forma el coágulo a temperatura ambiente. Dependiendo de la cantidad de plaquetas y de la temperatura la velocidad de formación del coágulo variará. Si se equilibra con la temperatura corporal (37°C) se consigue la formación del coágulo en un tiempo menor, en un intervalo entre 1 y 2 minutos.

Cuando dichas plaquetas se activan, se inicia la agregación plaquetaria y el contenido de estos gránulos es liberado (los factores de crecimiento). La administración en forma de un coágulo provee de un soporte adhesivo que confina a la secreción proteica *in situ* y promueve el cierre. Finalmente se produce un aumento de la tasa de regeneración tisular y del proceso de cicatrización.

La exposición que sigue es una lista parcial de los usos específicos de las composiciones adhesivas y de revestimiento de la invención. Las diversas formulaciones útiles son simplemente ejemplares de los amplios intervalos posibles de cada componente de las composiciones-objeto de la invención:

Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un bioadhesivo bicomponente para aplicaciones biomédicas que comprende:

- a) una parte adhesiva sintética;
- b) una parte adhesiva biológica autóloga.

Según un segundo aspecto en el bioadhesivo bicomponente la parte adhesiva sintética puede ser cualquier formulación adhesiva con capacidad de unir dos sustratos biológicos entre sí o un sustrato biológico a un sustrato inerte, como una prótesis, activable por un factor externo.

Según otro aspecto importante en el bioadhesivo bicomponente la parte adhesiva sintética se selecciona del grupo formado por:

- Formulaciones de base cianoacrilica diluidas en compuestos plastificantes activables por humedad.
- Formulaciones acrílicas activables por calor.
- Formulaciones acrílicas activables por Radiación Ultravioleta.
- Adhesivos de poliuretano activables por agua.
- Resinas acrílicas activables por luz azul.

Según otro aspecto importante en el bioadhesivo bicomponente la parte adhesiva biológica se selecciona del grupo formado por:

- Derivados autólogos que comprenden plaquetas.
- Preparados no autólogos que comprenden plaquetas.
- Concentrados plaquetarios.
- Factores de crecimiento.
- Concentrados de factores de crecimiento.

ES 2 264 353 B1

Según un aspecto importante la invención se refiere a un Bioadhesivo en el que la parte adhesiva biológica autóloga comprende preferentemente plasma rico en factores de crecimiento y plaquetas, en un intervalo comprendido entre el 5% y el 99% en volumen con respecto a la parte adhesiva sintética.

- 5 Según un aspecto adicional la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente en cirugía y medicina como sustituto de la sutura tradicional.

Según un aspecto importante la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente en reparación y reconstrucción ortopédicas como sustrato para adherir huesos, tendones, ligamentos, meniscos o músculos entre
10 sí, o cualquiera de ellos a materiales protésicos aloplásticos. Una formulación útil es 75% (v/v) de cianoacrilato de etilo/cianoacetato de etilo 7:3 en volumen, y 25% (v/v) de concentrado de plaquetas y factores de crecimiento (1X, 2X, 4X, 6X, 8X, 10X, 20X,...unidades/ μ l (dependiendo del tipo de tejido) la concentración normal plaquetaria sanguínea del paciente).

15 Según un aspecto importante la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente en odontología como sustrato para adherir a una estructura dental retenedores, puentes, coronas o una carga para afianzar, reparar y restaurar piezas dentales. Una formulación útil es 85% (p/p) de adhesivo acrílico termoactivo, 5% (p/p) siloxano y 10% (p/p) de plasma rico en plaquetas superconcentrado (ej: 20X o 40X).

20 Según un aspecto adicional la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente en oftalmología para curar perforaciones, laceraciones o incisiones, tanto si han sido inducidas quirúrgicamente como si están relacionadas con traumatismos en el ojo o sobre la superficie del mismo. Una formulación útil es 75% (v/v) de bioadhesivo autólogo P.R.G.F (Plasma Rico en Factores de Crecimiento) y 25% (v/v) de cianoacrilato de octilo diluido en plastificante cianoacetato de octilo 1:1 (v/v).

25 Según un aspecto importante la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente como adhesivo oftálmico para volver a fijar la retina a la parte posterior del ojo por aplicación directa del adhesivo a la retina y estructura subyacente y/o a través de la modificación directa del humor vítreo o el espacio ocupado por el humor vítreo que descansa sobre la retina, y/o por la fijación de materiales aloplásticos a la superficie externa del ojo (p. ej.,
30 para deformaciones de la esclerótica) para modificar las dimensiones y la forma de la cámara posterior e influir en la reparación de la retina, o en la reparación de roturas de retina que resultan de lesiones traumáticas o no traumáticas. Una formulación útil es 75% (v/v) de bioadhesivo autólogo P.R.G.F y 25% (v/v) de cianoacrilato de etilo diluido en cianoacetato de etilo 7:3 (v/v).

35 Según un aspecto adicional la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente como adhesivo oftálmico para la reparación o fijación de lentes (sintéticas o naturales) a tejidos adyacentes para implantes, para la reparación de la cápsula del cristalino o las porciones internas del cristalino, y la fijación de otras estructuras a sustratos internos o externos del ojo que necesitan reparación o reconstrucción, tales como materiales aloplásticos, tejidos, musculatura episclerótica, lentes de contacto y similares. Una formulación útil es 50% (v/v) de
40 bioadhesivo autólogo P.R.G.F y 50% (v/v) de cianoacrilato de butilo diluido en plastificante cianoacetato de butilo 1:1 (v/v).

Según un aspecto adicional la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente Aplicación como adhesivo oftálmico para la reparación, construcción, reconstrucción y/o fijación de partes componentes de la córnea
45 (epitelio, endotelio, fibroblastos, estroma de colágeno) en queratoplastias. Una formulación útil es 85% (p/p) de adhesivo acrílico termoactivo, 5% (p/p) siloxano y 10% (p/p) de plasma rico en plaquetas superconcentrado (ej: 20X o 40X).

Según un aspecto importante la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente como adhesivo
50 médico para fabricar una formulación adhesiva de hermeticidad, para cerrar herméticamente heridas o incisiones y las zonas adyacentes a ellas que han sido punzadas por dispositivos quirúrgicos de cierre asociados y reducir sustancialmente el escape de fluido a través de las mismas. Una formulación útil es 75% (v/v) de bioadhesivo autólogo P.R.G.F y 25% (v/v) de cianoacrilato de etilo diluido en cianoacetato de etilo 7:3 (v/v).

55 Según un aspecto importante la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente como adhesivo médico para la fijación de injertos de tejidos o injertos aloplásticos a tejidos blandos, para reparar heridas o como prótesis y para fomentar la sutura de heridas en tejidos blandos, tales como el hígado, bazo, estómago, esófago, intestino, cerebro, piel, pulmones y estructuras anatómicas similares a sus subcomponentes después de enfermedad o
60 lesión traumática o no traumática. El bioadhesivo se utiliza también en asociación con métodos de cierre quirúrgico, como suturas, cosidos y grapas para ayudar a cerrar herméticamente aberturas. Una formulación útil es 85% (p/p) de adhesivo acrílico termoactivo, 5% (p/p) siloxano y 10% (p/p) de plasma rico en plaquetas superconcentrado (ej: 20X o 40X).

Según un aspecto adicional la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente como adhesivo
65 veterinario para reparaciones de tejidos conjuntivos, óseos y/o heridas de tejidos blandos en animales. Una formulación útil es 85% (p/p) de adhesivo acrílico termoactivo, 5% (p/p) siloxano y 10% (p/p) de plasma rico en plaquetas superconcentrado (ej: 20X o 40X).

ES 2 264 353 B1

Según un aspecto importante la invención se refiere a la aplicación del bioadhesivo bicomponente como adhesivo médico para implantar fármacos, hormonas, factores biológicos, medicaciones o dispositivos de vigilancia fisiológicos y/o metabólicos, antibióticos, células aisladas, láminas de células y similares, en tejidos intactos y/o en los lugares de procesos quirúrgicos y médicos, terapéuticos o reparadores, mediante la fijación de tales agentes directamente al
5 polímero adhesivo o la fijación de cápsulas que contienen tales agentes.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Bioadhesivo para aplicaciones biomédicas **caracterizado** porque comprende:

- a) una parte adhesiva sintética; y
- b) una parte adhesiva biológica autóloga del propio paciente.

2. Bioadhesivo según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la parte adhesiva sintética puede ser cualquier formulación adhesiva con capacidad de unir dos sustratos biológicos entre sí o un sustrato biológico a un sustrato inerte activable por un factor externo.

3. Bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque la parte adhesiva sintética se selecciona del grupo formado por:

- Formulaciones de base cianoacrílica diluidas en compuestos plastificantes activables por humedad
- Formulaciones acrílicas activables por calor
- Formulaciones acrílicas activables por radiación Ultravioleta
- Adhesivos de poliuretano activables por agua
- Resinas acrílicas activables por luz azul.

4. Bioadhesivo según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la parte adhesiva biológica se selecciona del grupo formado por:

- Derivados autólogos que comprenden plaquetas.
- Concentrados plaquetarios.
- Factores de crecimiento.
- Concentrados de factores de crecimiento.

5. Bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque la parte adhesiva biológica autóloga comprende preferentemente plasma rico en factores de crecimiento y plaquetas, en un intervalo comprendido entre el 5% y el 99% en volumen con respecto a la parte adhesiva sintética.

6. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para cirugía y medicina como sustituto de la sutura tradicional.

7. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para reparación y reconstrucción ortopédicas como sustrato para adherir huesos, tendones, ligamentos, meniscos o músculos entre sí o cualquiera de ellos a materiales protésicos aloplásticos.

8. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para odontología como sustrato para adherir a una estructura dental retenedores, puentes, coronas o una carga para afianzar, reparar y restaurar piezas dentales.

9. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para cerrar herméticamente heridas o incisiones y las zonas adyacentes a ellas que han sido punzadas por dispositivos quirúrgicos de cierre asociados.

10. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para la fijación de injertos de tejidos o injertos aloplásticos a tejidos blandos.

11. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para reparar heridas y fomentar la sutura de heridas en tejidos blandos.

12. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para reparaciones de tejidos conjuntivos, óseos y/o heridas de tejidos blandos en animales.

13. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo oftálmico.

ES 2 264 353 B1

14. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para curación de perforaciones, laceraciones o incisiones, tanto si han sido inducidas quirúrgicamente como si están relacionadas con traumatismos en el ojo o sobre la superficie del mismo.

5 15. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para fijación de la retina a la parte posterior del ojo.

10 16. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para modificación de las dimensiones y la forma de la cámara posterior del ojo.

17. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para influir en la reparación de la retina, o en la reparación de roturas de retina que resultan de lesiones traumáticas o no traumáticas.

15 18. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para la reparación o fijación de lentes sintéticas o naturales a tejidos adyacentes para implantes.

20 19. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para la reparación de la cápsula del cristalino o de las porciones internas del cristalino.

20. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para la fijación de otras estructuras a sustratos internos o externos del ojo que necesitan reparación o reconstrucción.

25 21. Aplicación del bioadhesivo según la reivindicación 12 para la fabricación de un adhesivo oftálmico para la reparación, construcción, reconstrucción y/o fijación de partes componentes de la cornea en queratoplastias.

22. Aplicación del bioadhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un adhesivo para implantar componentes seleccionados del grupo formado por:

- 30 - fármacos
- hormonas
- factores biológicos
- 35 - dispositivos de vigilancia fisiológicos y/o metabólicos
- antibióticos
- 40 - células aisladas
- láminas de células.

45

50

55

60

65

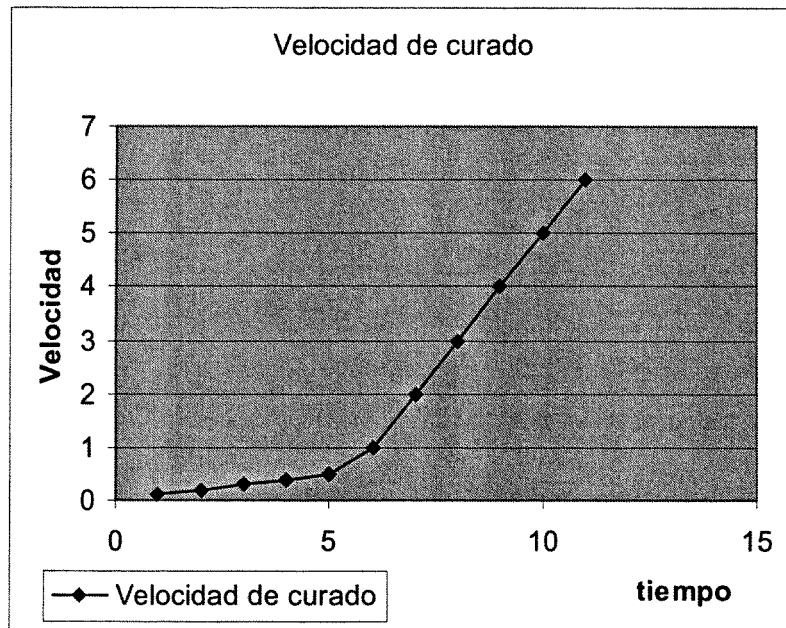


Fig. 1

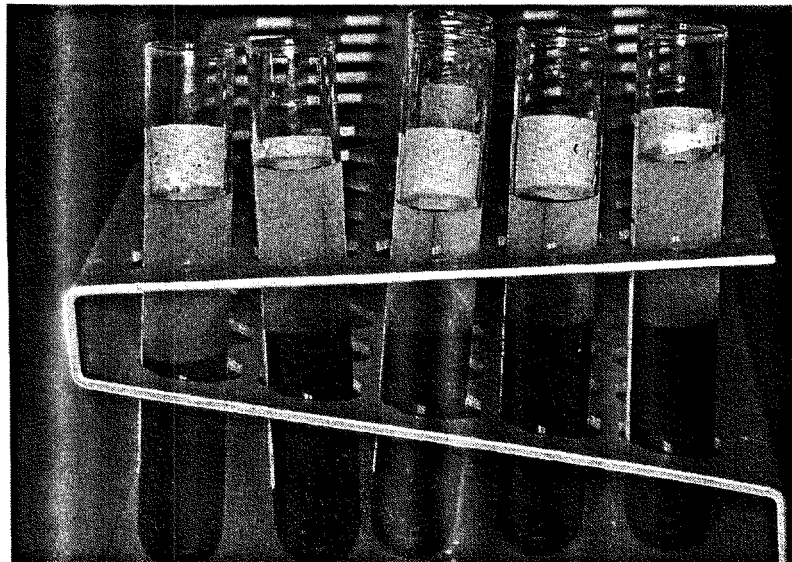


Fig. 2

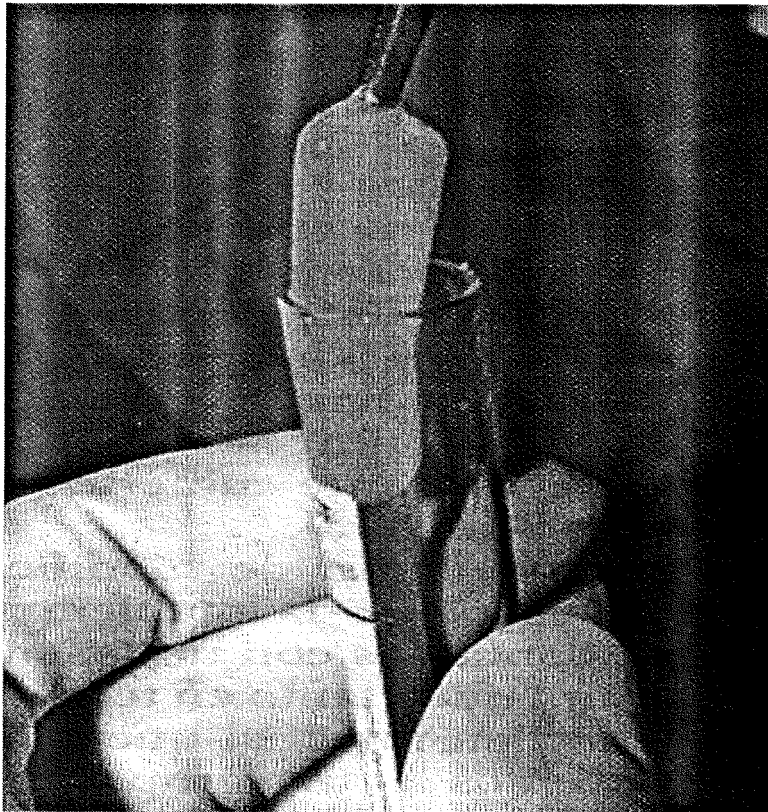


Fig. 3



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 264 353

⑫ Nº de solicitud: 200402573

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 26.10.2004

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: A61L 24/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 20020159985 A1 (BAUGH, R.F. et al.) 31.10.2002, todo el documento.	1-22
A	WO 0062828 A1 (MEDTRONIC, INC.) 26.10.2000, todo el documento.	1-22
A	WO 9407548 A1 (INOTEB) 14.04.1994, todo el documento.	1-22
A	ES 2194219 T3 (TARANTINO, F.) 18.01.1998, todo el documento.	1-22
A	ES 2169677 A1 (UNIVERSIDAD DE ALICANTE), todo el documento.	1-22
A	ES 2110370 A1 (UNIVERSIDAD DE ALICANTE), todo el documento.	1-22
A	SHARMA, A. et al.: "Fibrin Glue Versus N-Butyl-2-Cyanoacrylate in Corneal Perforations", Ophthalmology (2003), vol. 110 (2), pp.: 291-298, todo el documento.	1-22
A	BLOOM, J.N. et al.: "A Ligth-Activated Surgical Adhesive Technique for Sutureless Ophthalmic Surgery", Arch. Ophthalmol. (2003), vol. 121, pp.: 1591-1595, todo el documento.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

20.01.2006

Examinador

A. Maquedano Herrero

Página

1/1