



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 425**

51 Int. Cl.:

A61L 31/00 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05806694 .5**

96 Fecha de presentación : **17.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1813294**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54

Título: **Preventivo de la adhesión y método de prevención de la adhesión.**

30

Prioridad: **18.11.2004 JP 2004-333835**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.07.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.07.2010

73

Titular/es: **Keio University**
15-45 Mita 2-chome
Minato-ku, Tokyo 108-8345, JP
Meiji Seika Kaisha Ltd.

72

Inventor/es: **Izumi, Yotaro;**
Kawamura, Masafumi y
Kobayashi, Koichi

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 343 425 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).

ES 2 343 425 T3

DESCRIPCIÓN

Preventivo de la adhesión y método de prevención de la adhesión.

5 Antecedentes de la invención

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un material de prevención de la adhesión y a un procedimiento para prevenir la adhesión, en particular a un material de prevención de la adhesión que puede prevenir eficazmente la adhesión de las superficies de los órganos, y que puede absorberse en el organismo con alta seguridad y fabricarse con facilidad y tiene alta utilidad práctica, así como a un procedimiento para prevenir la adhesión usando el material de prevención de la adhesión.

15 Antecedentes de la técnica

Los órganos están generalmente en un estado en el que pueden moverse libremente o separarse unos de otros incluso si la superficie de un órgano está en contacto proximal con la del otro órgano. Sin embargo, la adhesión entre órganos puede provocarse por la inflamación debida a una intervención o algunas otras causas, lo que produce deuteropatía tal como hipofunciones de órganos locales. Cuando se provoca la adhesión de los órganos, es necesario llevar a cabo una nueva intervención, lo que aumenta la carga en el paciente, y es muy difícil que se complete la intervención.

25 Los materiales de prevención de la adhesión se han propuesto con el fin de prevenir la adhesión de órganos.

Los materiales de prevención de la adhesión se clasifican en general en materiales no absorbentes y absorbentes.

30 Los materiales no absorbentes incluyen lámina de silicona, lámina de GoreTex, películas de prevención de la adhesión de órganos que comprenden una película de hidrogel de un polímero mixto que comprende poli(alcohol vinílico) y un polímero soluble en agua recomendado (véase la referencia de patente 1). Aunque estas láminas aíslan físicamente un sitio lesionado fijando la lámina al sitio, lo que da como resultado la no adhesión, no se absorben en el organismo y por tanto ofrecen el problema de que un material artificial permanece en el organismo.

35 Además, la propia película o lámina no absorbente así fijada puede provocar disfunción al adherirse a los órganos. En este caso, será imposible retirar la lámina así adherida a los órganos incluso mediante una nueva intervención.

Por tanto, se ha intentado desarrollar materiales de base absorbente que pueden absorberse en el organismo con alta seguridad.

40 Se han propuesto, como material de base absorbente, gelatina, adhesivo de fibrina, ácido hialurónico y sales del mismo, celulosa, así como un material de prevención de la adhesión que comprende complejos de poli- γ -glutamato formados mediante enlaces de hidrógeno del anión carboxilo del poli- γ -glutamato con quitosano o similares (véase la referencia de patente 2), un material médico esterilizable por radiación que comprende un polímero biodisponible y un compuesto de triazina multifuncional tal como isocianurato de trialilo contenido en el mismo (véase la referencia de patente 3), y similares.

45 Aunque los materiales de base absorbente pueden usarse repetidamente en el mismo sitio con alta seguridad, sólo unos pocos de los materiales se han reconocido como eficaces en experimentos en animales y por tanto es difícil decir que los materiales se hayan extendido clínicamente. Especialmente, puede encontrarse alta probabilidad de efectos secundarios en tales materiales que comprenden proteínas animales como componente principal, y un material a base de dos componentes tal como los materiales de prevención de la adhesión dados a conocer en las referencias de patente 2 y 3.

50 Además, en la referencia de patente 4 se ha propuesto un material que absorbe gran cantidad de agua y biodegradable compuesto de un polímero de poli- γ -glutamato reticulado por radiación que tiene un grado de gelificación del 40 - 90%. La referencia de patente 4 se centra en las condiciones de fabricación, las propiedades de absorción de agua y la biodegradabilidad del material que absorbe gran cantidad de agua y biodegradable. Sin embargo, la referencia de patente 4 no da a conocer el uso del material que absorbe gran cantidad de agua como material de prevención de la adhesión.

60 Referencia de patente 1: patente japonesa n.º 2840729,

Referencia de patente 2: publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 276572/1999,

65 Referencia de patente 3: publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 695/2003,

Referencia de patente 4: publicación de patente japonesa examinada n.º 72267/1995.

Descripción de la invención

Problema que va a solucionarse mediante la invención

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un material de prevención de la adhesión que puede prevenir eficazmente la adhesión de las superficies de los órganos, y que puede absorberse en el organismo con alta seguridad y fabricarse con facilidad y tiene alta utilidad práctica, así como un procedimiento para prevenir la adhesión usando el material de prevención de la adhesión.

Medios para solucionar el problema

10 Los presentes inventores han llevado a cabo formalmente una investigación con el fin de solucionar el problema anterior, y encontraron como resultado que un ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación de rayos gamma es útil como componente eficaz de un material de prevención de la adhesión. Específicamente, se
15 ha encontrado que el ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación de rayos gamma tiene una viscosidad como para no ser arrastrado fácilmente por el agua circundante, de manera que no sólo se previene eficazmente la adhesión de la superficie de órganos locales, por ejemplo, órganos locales tras una intervención, sino que tampoco se induce ningún efecto secundario. También se ha encontrado que la hemorragia, que es de una pequeña cantidad, puede detenerse con alta posibilidad.

20 La presente invención se basa en tales hallazgos tal como se describió anteriormente.

La presente invención según la reivindicación 1 es un material de prevención de la adhesión que comprende un ácido poli- γ -glutámico reticulado que absorbe agua como componente eficaz, en el que el ácido poli-gamma-glutámico reticulado que absorbe agua se prepara reticulando el ácido poli-gamma-glutámico mediante radiación de rayos
25 gamma.

La presente invención según la reivindicación 2 es el material de prevención de la adhesión según la reivindicación 1, en el que el ácido poli- γ -glutámico reticulado que absorbe agua está en forma de polvo que tiene un coeficiente de absorción de agua en el intervalo de 800 - 2000.
30

La presente invención según la reivindicación 3 es un procedimiento para prevenir la adhesión de un órgano, que comprende una etapa de: poner en contacto el material de prevención de la adhesión según la reivindicación 1 ó 2 con la superficie de un órgano local.
35

La presente invención según la reivindicación 4 es el procedimiento según la reivindicación 3, en el que la superficie del órgano local está en estado húmedo.

Efectos de la invención

40 Según la presente invención, se proporcionan un material de prevención de la adhesión que puede prevenir eficazmente la adhesión de las superficies de los órganos, y que puede absorberse en el organismo con alta seguridad (por ejemplo, sin efectos secundarios) y producirse con facilidad y tiene alta utilidad práctica, así como un procedimiento para prevenir la adhesión usando el material de prevención de la adhesión.
45

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el estado de adhesión en el grupo no tratado en el ejemplo 1.

50 La figura 2 muestra el estado de la prevención de la adhesión en el grupo tratado con el ácido poli- γ -glutámico reticulado que absorbe agua en el ejemplo 1.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

55 Un material de prevención de la adhesión según la presente invención comprende un ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación de rayos gamma como componente eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación de rayos gamma” significa la molécula de polímero hidrófilo, ácido poli- γ -glutámico, que adopta
60 una estructura de matriz mediante formación por reticulación por rayos gamma y tiene la capacidad de mantener agua en la estructura. En otras palabras, es un denominado hidrogel en el que puede retenerse agua dentro de la red tridimensional construida mediante la reticulación del ácido poli- γ -glutámico. La propiedad de absorción de agua del ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación de rayos gamma es tan favorable como para retener agua varios miles de veces su peso.
65

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “ácido poli- γ -glutámico” significa un polímero de ácido glutámico, en el que los ácidos D y L-glutámico se unen en la posición γ para formar un polímero soluble en agua ácido que tiene un peso molecular en el intervalo de 200.000 - 2.000.000. El ácido poli- γ -glutámico incluye una sal

del mismo con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo y similares. Además, el ácido poli- γ -glutámico incluye los compuestos sólo del ácido D-glutámico o los compuestos sólo del ácido L-glutámico. El ácido poli- γ -glutámico es un componente principal de una sustancia viscosa en la soja fermentada y se usa comúnmente para la alimentación, confirmando la seguridad para los organismos. Además, se biodegrada en el suelo y por tanto no tiene riesgo de contaminación medioambiental. Por tanto, se ha reconocido como útil para la retención de humedad de la piel y se usa actualmente para cosméticos.

El ácido poli- γ -glutámico puede prepararse mediante cualquier método sin ninguna limitación, e incluye los producidos mediante microorganismos bacillus tales como *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus natto* y similares (véase Biosci. Biotech., 56, 1031-1035 (1992); publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 174397/1989) y los obtenidos mediante síntesis química o similares. Además, el ácido poli- γ -glutámico obtenido puede purificarse mediante cualquier método sin ninguna limitación, y la purificación puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el método descrito en la publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 316286/1995.

El ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado se prepara reticulando el ácido poli- γ -glutámico mediante radiación de rayos γ .

La polimerización mediante radiación de rayos γ puede llevarse a cabo según el método descrito en la publicación de patente japonesa examinada n.º 72267/1995. Es decir, el ácido poli- γ -glutámico como materia prima se disuelve en agua o un disolvente mixto de agua y un disolvente soluble en agua de manera que la concentración del ácido poli- γ -glutámico esté en el intervalo del 1,5 - 6% en peso, y la radiación se aplica a la disolución resultante, tras lo cual puede separarse el producto reticulado. La dosis de radiación en este caso puede fijarse de manera apropiada generalmente en el intervalo de 1,0 - 50 Mrad (10 - 500 kGy), preferiblemente en el intervalo de 1,5 - 40 Mrad (15 - 400 kGy) y más preferiblemente en el intervalo de 2 - 30 Mrad (20 - 300 kGy).

El ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación gamma usado para la presente invención tiene una alta capacidad de absorción de agua. La capacidad de absorción de agua puede representarse mediante el coeficiente de absorción de agua como índice.

El coeficiente de absorción de agua es un valor (g/g) obtenido dividiendo el peso del agua absorbida (g) entre el peso de una muestra (es decir, el peso del ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado) (g) como en el ejemplo de referencia 1 descrito posteriormente. Se prefiere el coeficiente de absorción de agua en el intervalo de 500 - 2500 g/g, preferiblemente en el intervalo de 800 - 2000 g/g, más preferiblemente en el intervalo de 900 - 1200 g/g, dado que el ácido poli- γ -glutámico reticulado que absorbe agua puede aplicarse incluso a la superficie del órgano local en estado húmedo.

El ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado mediante radiación gamma descrito anteriormente tiene la propiedad de espesar el gel que se forma mezclando ligeramente con un dedo el producto reticulado pulverizado por ejemplo sobre una placa Petri con una pequeña cantidad de agua destilada.

El material de prevención de la adhesión de la presente invención, que comprende el ácido poli- γ -glutámico reticulado que absorbe agua como componente eficaz, puede comprender otros componentes tales como un agente estabilizante, un antioxidante, un agente colorante, si es necesario, sin un límite particular para el contenido del ácido poli- γ -glutámico reticulado que absorbe agua.

Además, el material de prevención de la adhesión de la presente invención no está limitado particularmente para la forma del mismo e incluye, por ejemplo, en forma de polvo, disolución, sol, gel (gelatina), lámina y similares, que está preferiblemente en forma de sólido hasta cierto punto, más preferiblemente en forma de polvo con respecto a su propiedad de manipulación.

En relación con esto, el material de prevención de la adhesión de la presente invención también puede usarse como mezcla con los otros ingredientes eficaces para la prevención de la adhesión, tal como adhesivo de fibrina o hialuronato de sodio. También puede usarse en combinación incrustándolo en la superficie de la otra lámina de material de prevención de la adhesión.

El material de prevención de la adhesión de la presente invención es altamente seguro porque impide eficazmente la adhesión de las superficies de órganos locales, así como promueve la curación de una lesión en la superficie de los órganos locales y se absorbe en el organismo sin efectos secundarios. Además, puede detener la hemorragia, que es de pequeña cantidad, con alta posibilidad, y tal efecto hemostático no se ha encontrado en el material de prevención de la adhesión convencional.

Por tanto, el material de prevención de la adhesión de la presente invención puede usarse para prevenir la adhesión de superficies de órganos locales tras una intervención, y por tanto la presente invención también proporciona un procedimiento para prevenir la adhesión de tales órganos.

En otras palabras, el procedimiento para prevenir la adhesión de órganos según la presente invención comprende poner en contacto el material de prevención de la adhesión con las superficies de órganos locales. En relación con

ES 2 343 425 T3

esto, el término “contacto” significa en el presente documento el contacto cubriendo o pulverizando el material de prevención de la adhesión sobre la superficie del órgano local.

5 La expresión “la superficie del órgano local” significa en el presente documento toda o una parte de la superficie de un órgano en el que se provoca inflamación por intervenciones tales como intervención quirúrgica o alguna etiología y por tanto se requiere prevenir la adhesión. El sitio o tipo de los órganos es preferiblemente, pero sin limitarse a, los órganos diferentes de la superficie del organismo (piel) de mamíferos incluyendo el ser humano, animales de experimentación tales como ratones, ratas, conejos, y similares, y animales domésticos. Los órganos incluyen, por ejemplo, órganos digestivos tales como estómago, intestino delgado e intestino grueso, órganos genitales tales como útero y ovario, órganos respiratorios tales como corazón y pulmón, órganos locomotores tales como músculo, hueso y ligamento, órganos de los sentidos tales como ojo, y similares.

15 El tipo de intervención quirúrgica de los órganos no está limitado. Además, la superficie del órgano local puede ser una diana directa de la intervención quirúrgica, o una parte lesionada que no es la diana directa de la intervención quirúrgica pero que se lesiona como resultado de la intervención quirúrgica.

20 La superficie del órgano local tampoco se limita a estados particulares. El material de prevención de la adhesión de la presente invención es soluble en agua y por tanto puede aplicarse a la superficie sin ser arrastrado incluso en estado húmedo.

25 En el procedimiento para prevenir la adhesión de órganos según la presente invención, la forma del material de prevención de la adhesión y el porcentaje del componente eficaz en el procedimiento para poner en contacto el material de prevención de la adhesión con la superficie del órgano local pueden determinarse apropiadamente dependiendo de los tipos de órganos y los estados de las partes de la herida. Puesto que el material de prevención de la adhesión según la presente invención no muestra efectos secundarios y es altamente seguro, la cantidad de material de prevención de la adhesión puesto en contacto con la superficie de los órganos locales puede fijarse en una extensión de cobertura de la superficie.

30 En el caso del material de prevención de la adhesión en forma de gel, el efecto del método para prevenir la adhesión de órganos de la presente invención se juzga observando visualmente la existencia de adhesión tras una semana de recubrir la superficie de órganos locales (por ejemplo, en estado húmedo) con el material de prevención de la adhesión. En general, el material de prevención de la adhesión se vuelve invisible a simple vista en el plazo de aproximadamente 48 horas tras recubrirse con esto. En relación con esto, si la adhesión no se ha provocado en este momento, puede juzgarse que la adhesión se previene eficazmente, aunque depende de los tipos de los órganos o las condiciones de la superficie de los órganos.

Ejemplos

40 La presente invención se describe más específicamente con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

Absorción de agua

45 En primer lugar, se determinó el coeficiente de absorción de agua del ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (denominado PGA-XL a continuación en el presente documento).

50 Se proporcionaron como muestras cuatro PGA-XL: PGA-XL (0203-15K), PGA-XL (0203-20K) y PGA-XL (0203-25K) que se prepararon reticulando el ácido poli- γ -glutámico (nombre comercial: Meiji Bio PGA, Meiji Seika Kaisha, Ltd.) usando irradiación con rayos γ con una dosis de 15 kGy, 20 kGy y 25 kGy respectivamente; y PGA-XL en polvo (020531M, nombre comercial: Meiji Bio PGA-XL, Meiji Seika Kaisha, Ltd.) reticulado mediante irradiación con rayos γ con una dosis de 20 kGy.

55 Se pesaron con precisión aproximadamente 0,1 g de cada muestra y se colocaron en un vaso de precipitados de un litro, y se añadió 1 litro de agua desionizada al mismo. Se cubrió la parte superior del vaso de precipitados con una lámina de aluminio y se dejó reposar durante la noche en una cámara de baja temperatura a 5°C con el fin de evitar la influencia de la temperatura.

60 Se recubrió un vaso de precipitados de dos litros con cuatro capas de gasas (Farmacopea Japonesa; tipo I), sobre las que se vertió el contenido del vaso de precipitados de un litro. Tras verter todo el contenido, el gel, si permanecía en el vaso de precipitados de un litro, se quitó raspando con una espátula y se colocó sobre las gasas. Tras dejar reposar durante 1 hora, se colocó el gel que permanecía sobre las gasas en un vaso de precipitados de 500 ml, del que se había medido preliminarmente el peso de tara. También se quitó raspando con una espátula el gel adherido a las gasas colocándose en el vaso de precipitados de 500 ml. Se restó el peso de tara del vaso de precipitados de 500 ml del peso total del vaso de precipitados en este momento para obtener el valor como absorción de agua. Además, se calculó el coeficiente de absorción de agua a partir de la siguiente ecuación. Los tipos de las muestras, los pesos de las muestras, las dosis de los rayos γ y los coeficientes de absorción de agua se enumeran en la tabla 1.

ES 2 343 425 T3

Coeficiente de absorción de agua (g/g) = Absorción de agua (g)/Pesos de las muestras (g)

TABLA 1

Muestra	N.º de fabricación	Peso de la muestra	Dosis de irradiación	Coeficiente de absorción de agua
PGA-XL	0203.15K	3 g	15 kGy	807
PGA-XL	0203.20K	3 g	20 kGy	2112
PGA-XL	0203.25K	3 g	25 kGy	1260
PGA-XL	020531M	3 g	20 kGy	1090

Se ha deducido de los resultados de la tabla 1 que puede proporcionarse una variedad del ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado que tiene coeficientes de absorción de agua y dosis diferentes.

Ejemplo 1

Efecto de prevención de la adhesión

Posteriormente, se midieron los efectos de prevención de la adhesión para el ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención) y los controles, un ácido poli- γ -glutámico no reticulado (PGA no reticulado) y hialuronato de sodio.

Como ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención), se usó 020531M entre los PGA-XL en el ejemplo de referencia 1. El ácido poli- γ -glutámico usado como materia prima para la preparación de PGA-XL en el ejemplo de referencia 1 se usó directamente como ácido poli- γ -glutámico no reticulado (PGA no reticulado). Como hialuronato de sodio, se usó el disponible de Meiji Seika Kaisha, Ltd. (peso molecular: 1.200.000).

Se dividieron en cuatro grupos ratas Donryu (macho, de 5 - 7 semanas de edad) de manera que cada grupo se componía de 6 - 9 ratas. Para cada grupo, se sometió a laparotomía a las ratas con anestesia general (incisión en la línea media abdominal) para cortar la pared abdominal justo por encima del ileociego del intestino grueso en un tamaño de aproximadamente 1 x 2 cm. Entonces se retiró el ileociego de la cavidad abdominal, y se frotó la superficie de la membrana serosa del ileociego con gasa hasta la aparición de pequeños puntos de hemorragia. Además, se calentó la superficie con un secador durante aproximadamente 20 segundos y entonces se secó en el aire del ambiente durante aproximadamente 10 minutos.

En cuanto al ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención) y el ácido poli- γ -glutámico no reticulado, se recubrió con 0,2 g de los mismos la parte de la membrana serosa frotada con la gasa y la parte en la que se habían cortado el peritoneo y la pared abdominal. En cuanto al ácido hialurónico, se preparó una disolución acuosa al 0,4% del mismo, y se pulverizó una cantidad de aproximadamente 2 ml de la disolución alrededor de la parte afectada de manera que se extendiera sobre la cavidad abdominal. Entonces, se pusieron en contacto entre sí la parte lesionada y la parte en la que se habían cortado el peritoneo y la pared abdominal y se cerró el abdomen.

Tras aproximadamente una semana, se observó el grado de adhesión en cada grupo mediante laparotomía, y se evaluó la adhesión en base a grados que consistían de “ninguno” cuando no se observaba adhesión, “bajo” cuando podía realizarse disección roma, “moderado” cuando podía realizarse disección cortante, y “alto” cuando se observaba adhesión en tal magnitud que los órganos se lesionaban mediante disección.

Los resultados de la prueba de disección se muestran en la tabla 2, en la que también se muestran los resultados del grupo no tratado. Además, el estado del grupo no tratado tras la laparotomía después de una semana se muestra en la figura 1, y el estado del grupo de ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado se muestra en la figura 2.

ES 2 343 425 T3

TABLA 2

Muestra	Grado de adhesión	Ninguno	Bajo	Moderado	Alto	Total
Hialuronato de sodio		0	1	2	3	6
PGA-XL (la presente invención)		9	0	0	0	9
PGA no reticulado		3	4	0	0	7
Grupo no tratado		0	0	0	6	6

Tal como se muestra en la tabla 2, se observó un grado alto de adhesión en todos los individuos en el grupo no tratado (véase la figura 1), y se observó también en la mitad de los individuos en el grupo de hialuronato de sodio. Además, se observó un grado bajo de adhesión en cuatro ratas en el grupo de PGA no reticulado. En contraste con estas observaciones, no se observó adhesión en ningún animal individual en el grupo de ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención) (véase la figura 2). No se observó ninguna adhesión en partes diferentes de la parte tratada en la cavidad abdominal.

Además, cuando se recubrió el ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención), se confirmó que la existencia del recubrimiento se volvía ambigua en el sitio de recubrimiento en el tiempo de 48 horas desde el tratamiento y por tanto el recubrimiento se absorbió en el organismo.

Ejemplo 2

Efecto de prevención de la adhesión; comparación con los productos convencionales

Se midieron los efectos de prevención de la adhesión del ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención) y el ácido poli- γ -glutámico no reticulado, hialuronato de sodio, Septrafilm e Interceed como controles tal como sigue. También se midió el efecto de prevención de la adhesión del grupo no tratado.

Como ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención), se usó 020531M entre los PGA-XL en el ejemplo de referencia 1. El ácido poli- γ -glutámico usado como materia prima para la preparación de PGA-XL en el ejemplo de referencia 1 se usó directamente como ácido poli- γ -glutámico no reticulado (PGA no reticulado). Como hialuronato de sodio, se usó el disponible de Meiji Seika Kaisha, Ltd. (peso molecular: 1.200.000). Como Septrafilm, se usó el disponible de Genzyme, EE.UU., y como Interceed, se usó el disponible de Ethicon, EE.UU.

Se dividieron en seis grupos ratas Donryu (macho, de 5 - 7 semanas de edad) de manera que cada grupo se componía de 10 - 16 ratas. Para cada grupo, se sometió a laparotomía a las ratas con anestesia general (incisión en la línea media abdominal) para cortar la pared abdominal justo por encima del ileociego del intestino grueso en un tamaño de aproximadamente 1 x 2 cm. Entonces se retiró el ileociego de la cavidad abdominal, y se frotó la superficie de la membrana serosa del ileociego con gasa hasta la aparición de pequeños puntos de hemorragia. Además, se calentó la superficie con un secador durante aproximadamente 20 segundos y entonces se secó en el aire del ambiente durante aproximadamente 10 minutos.

En cuanto al ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención) y el ácido poli- γ -glutámico no reticulado, se recubrió con 0,2 g de la muestra la parte de la membrana serosa frotada con la gasa y la parte en la que se habían cortado el peritoneo y la pared abdominal. En cuanto al hialuronato de sodio, se preparó una disolución acuosa al 0,4% del mismo, y se pulverizó una cantidad de aproximadamente 2 ml de la disolución alrededor de la parte afectada de manera que se extendiera sobre la cavidad abdominal. Se aplicaron el Septrafilm y el Interceed tras cortarse en un tamaño suficiente como para recubrir la parte afectada. Entonces, se pusieron en contacto entre sí la parte lesionada y la parte en la que se habían cortado el peritoneo y la pared abdominal y se cerró el abdomen.

Tras aproximadamente una semana, se observó el grado de adhesión en cada grupo mediante laparotomía. Se puntuó el grado de adhesión y se evaluó para su comparación tal como sigue. Los resultados se enumeran en la tabla 3.

ES 2 343 425 T3

- Puntuación: 0, sin adhesión;
- 1, baja adhesión cuando podía realizarse disección roma;
- 2, 50% o menos de disección cortante;
- 3, 50% o más de disección cortante;
- 4, la membrana serosa del ciego se lesionó tras la disección;
- 5, todas las capas del ciego se lesionaron tras la disección.

TABLA 3

Grupo \ Puntuación	No tratado	PGA no reticulado	PGA-XL (la presente invención)	Hialuronato de sodio	Seprafilm	Interceed
0	0	9	15	0	0	0
1	1	5	1	0	3	1
2	0	2	0	5	8	5
3	6	0	0	3	1	3
4	3	0	0	4	0	1
5	2	0	0	0	0	0
Media	3,4±1,1	0,6±0,7*	0,1±0,3*	3,0±0,9	1,8±0,6**	2,4±0,8***

* $p < 0,05$ (frente a todos los grupos diferentes del grupo no tratado);

** $p < 0,05$ (frente al grupo no tratado y hialuronato de sodio);

*** $p < 0,05$ (frente al grupo no tratado).

Tal como se muestra en la tabla 3, se observó también la adhesión de grado bajo a moderado en los grupos de Seprafilm e Interceed. Se observó también la adhesión de grado bajo en el grupo de ácido poli- γ -glutámico no reticulado (PGA no reticulado).

En contraste, se observó sólo un caso de adhesión de grado bajo en el grupo de ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (PGA-XL; la presente invención).

Ejemplo de preparación

Procedimiento para preparar un ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado

Se estudiaron las condiciones de preparación del ácido poli- γ -glutámico que absorbe agua reticulado (denominado PGA-XL a continuación en el presente documento) dependiendo de las dosis de rayos γ . Se usó como muestra un ácido poli- γ -glutámico no reticulado (PGA no reticulado; P.M.: 320.000; n.º de fabricación: 90630). En relación con esto, se midió el peso molecular mediante el método generalmente usado de cromatografía de permeación en gel-dispersión de luz (GPC) usando pululano como patrón.

Se sometieron las disoluciones al 3% y 5% de la muestra a la irradiación con rayos gamma. Se disolvió cualquiera de las disoluciones de muestra en una disolución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato de sodio, y, si era necesario, se ajustó la disolución a pH 7,0 con una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio.

Se irradió cada una de las disoluciones de muestra en viales de vidrio con rayos γ en cada condición de irradiación de las secciones de prueba (1 - 14) en la tabla 4 en la delegación de Komazawa del Instituto de Investigación en Tecnología Industrial Metropolitano de Tokio. Entonces, se liofilizaron las disoluciones de muestra a una presión reducida de 0,08 Torr durante 72 horas.

Además, se determinó el coeficiente de absorción de agua del PGA-XL obtenido mediante el mismo método que en el ejemplo de referencia 1 (absorción de agua).

ES 2 343 425 T3

TABLA 4

Sección de prueba	Dosis (kGy) (18 horas)	Concentración de PGA no reticulado (%)	Cantidad de muestra (ml)
1	5,5	3	25
2		5	25
3	9,5	3	25
4		5	25
5		3	50
6		5	50
7	20	3	25
8		5	25
9		3	50
10		5	50
11	26,1	3	25
12		5	25
13	34,2	3	25
14		5	25

Cuando se completó la producción, se solidificaron las disoluciones de muestra en las secciones de prueba 7 - 14 formando productos reticulados. Además, se midió el coeficiente de absorción de agua para los productos reticulados en seis secciones de prueba entre aquellos productos así obtenidos, y se obtuvieron los valores mostrados en la tabla 5. Además, cuando se llevó a cabo la prueba de prevención de la adhesión con ratas Donryu para las secciones de prueba 7 y 10, no se observó adhesión entre los órganos, y se confirmó que las muestras en estas secciones de pruebas son eficaces para prevenir la adhesión.

TABLA 5

Sección de prueba	Concentración de PGA no reticulado (%)	Dosis (kGy)	Coeficiente de absorción de agua
7	3	20	2497
11		26,1	2196
13		34,2	1030
8	5	20	580
12		26,1	2348
14		34,2	1522

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, se proporcionan un material de prevención de la adhesión que puede prevenir eficazmente la adhesión de las superficies de los órganos, y que puede absorberse en el organismo con alta seguridad (por ejemplo, sin efectos secundarios) y producirse con facilidad y tiene alta utilidad práctica, así como un procedimiento para prevenir la adhesión usando el material de prevención de la adhesión.

ES 2 343 425 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Material de prevención de la adhesión que comprende un ácido poli-gamma-glutámico reticulado absorbente de agua como ingrediente eficaz, en el que el ácido poli-gamma-glutámico reticulado absorbente de agua se prepara reticulando el ácido poli-gamma-glutámico mediante radiación de rayos gamma.

10 2. Material de prevención de la adhesión según la reivindicación 1, en el que el ácido poli-gamma-glutámico reticulado absorbente de agua está en forma de polvo que tiene un coeficiente de absorción de agua en el intervalo de 800 - 2000.

15 3. Procedimiento para prevenir la adhesión de un órgano, que comprende una etapa de: poner en contacto el material de prevención de la adhesión según la reivindicación 1 ó 2 con la superficie de un órgano local.

20 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la superficie del órgano local está en estado húmedo.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

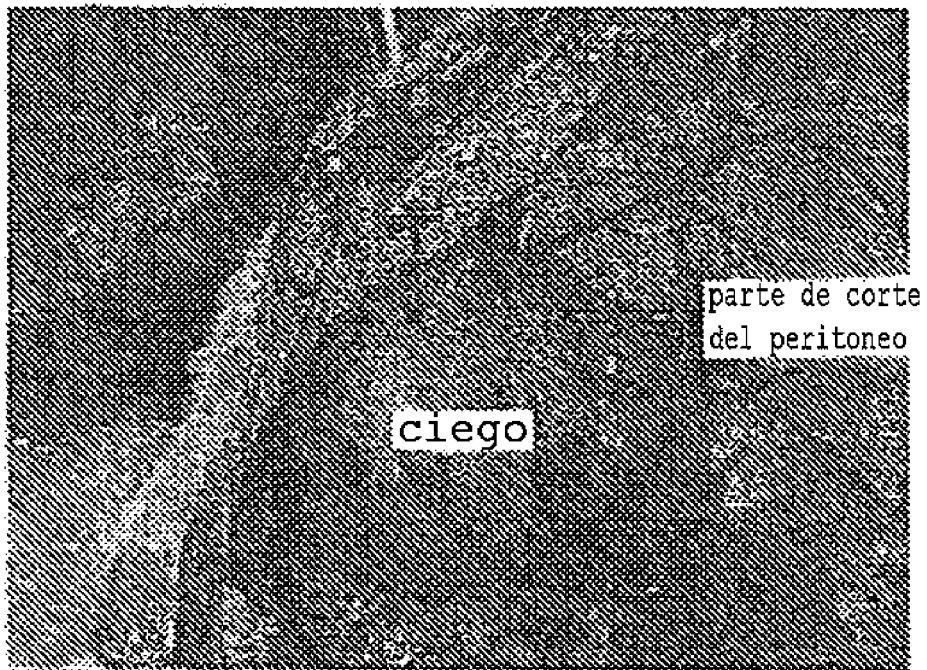


Fig. 1



Fig. 2