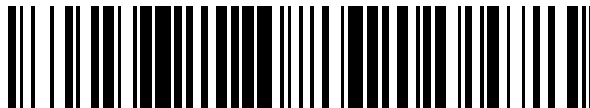


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 032**

51 Int. Cl.:
A61L 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06023095 .0**
- 96 Fecha de presentación: **28.07.2001**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1752170**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Producto médico-técnico, procedimiento para su fabricación y puesta a disposición para la cirugía**

30 Prioridad:
02.08.2000 DE 10037601
06.04.2001 DE 10117099

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2012

73 Titular/es:
AESULAP AG
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE

72 Inventor/es:
Frierich, Volker;
Odermatt, Erich K. y
Weis, Christine

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 387 032 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

Producto medico-técnico, procedimiento para su fabricación y puesta a disposición para la cirugía

5

[0001] La presente invención se refiere a un producto médico-técnico para la profilaxis de adherencia para la prevención postoperatoria de acreciones en el cuerpo, un procedimiento para su fabricación y su puesta a disposición para la cirugía.

10

[0002] Con cada intervención quirúrgica en la cavidad del cuerpo de un paciente existe el riesgo de formaciones de cicatrices no deseadas. La operación representa una traumatización del peritoneo, que lleva a una reacción inflamatoria con exudación de fibrina. Adherencias fibrinosas resultantes de ello pueden ser disueltas con actividad fibrinolítica suficiente dentro de la cavidad abdominal, de modo que no aparecen ningunas molestias persistentes en el paciente. Pero si la reacción enzimática en un paciente no es suficiente, para lisar las sedimentaciones de fibrina, surgen adherencias permanentes resistentes. Dichas acreciones pueden conducir en el paciente afectado a dolores, curación retardada de una herida o desórdenes en órganos abdominales.

15

[0003] Como ejemplos generalmente son mencionables intervenciones quirúrgicas y también laparoscopias en el área de la ginecología, donde las acreciones surgidas son frecuentemente causa de dolores abdominales y esterilidad.

20

[0004] En la cardiocirugía se realizan de manera creciente en los últimos años reoperaciones, recambio de válvulas artificiales o instalación de conductos de derivación aortocoronarios. Aquí las adherencias pericárdicas producidas por una intervención primaria, a causa de complicaciones de sangrado o lesiones de conductos de derivación aortocoronarios, presentan un riesgo notable para el paciente con índice de mortalidad alto.

25

[0005] En la nefrología pueden surgir adherencias peritoneales en la realización de la diálisis peritoneal ambulante de forma continua. Con acreciones en el área de intestino se observan frecuentemente alteraciones de paso.

30

[0006] Estas complicaciones conducen junto al sentimiento de enfermedad subjetivo del paciente, a un tratamiento medicinal alargado, dolores crónicos y costes aumentados.

35

[0007] Desde hace mucho tiempo la medicina intenta, a través de la mejora de medidas técnico-operativas y la técnica quirúrgica, evitar acreciones y las complicaciones ligadas a ellas. Sin embargo estas no son suficientes, de modo que son necesarias medidas aditivas eficaces para la profilaxis de adherencias postoperativas.

40

[0008] Para la profilaxis de adherencias peritoneales se propusieron una multitud de sustancias, como por ejemplo humor vítreo de ojos de ternero o aceite de oliva. Si bien con anticoagulantes y fibrinolíticos se pudo lograr una reducción de las acreciones, el riesgo de sangramientos postoperatorios sin embargo ha impedido una difusión en las clínicas. La aplicación local de antibióticos ha llevado en su mayoría a un refuerzo de las formaciones de adhesión. Las mayoría de las sustancias conocidas para la profilaxis de adherencia se utilizan con el objetivo de separar las lesiones del peritoneo durante la curación de los tejidos adyacentes.

45

[0009] La invención se establece la tarea de poner a disposición un producto médico-técnico para aplicación en intervenciones quirúrgicas, especialmente para evitar adherencias no deseadas, que supere las dificultades de los productos médico-técnicos del estado de la técnica, fabricarlo económicamente y de forma simple y que en la práctica sea fácil de manejar en métodos quirúrgicos habituales.

50

[0010] La tarea se resuelve a través de un producto médico-técnico para la profilaxis de adherencia para impedir la formación postoperatoria de acreciones en el cuerpo que comprende un PVA (alcohol de polivinilo) reticulado físico con un peso molecular de 15000 hasta 400000 g/mol. Con ventaja el producto de PVA médico-técnico según la invención se puede preveer como lámina, membrana, solución, espuma, gel o como aerosol o polvo.

55

[0011] PVA es especialmente adecuado a causa de su biotolerancia (biocompatibilidad) para una aplicación en el cuerpo de un paciente. PVA por ejemplo no se modifica in vivo, no conduce a ningunas reacciones inflamables y sólo se acumula en bajo alcance en órganos corporales. PVA es principalmente un polímero sintético biodegradable con una columna vertebral-carbono-carbono. Se conoce un mecanismo de degradación enzimático, que dura varios días. El grupo hidroxilo se oxida con ello a un grupo cetona e hidrolizado bajo hidrólisis del enlace carbono-carbono en cetonas de metilo y ácidos carboxílicos.

60

[0012] La secreción del PVA sin degradación se realiza principalmente por el riñón, con lo cual la velocidad de secreción depende del peso molecular. PVA con un peso molecular de menos de 15000 g/mol se secreta dentro de unas pocas horas del cuerpo, lo que ocurre demasiado rápido para la aplicación prevista en la profilaxis de adherencia.

65

[0013] Con ventaja particular el PVA insertado según la invención puede mostrar un peso molecular de 20000 hasta 400000 g/mol. En una forma de realización el PVA puede estar formado de una mezcla de componentes de bajo peso molecular y de alto peso molecular, con lo cual particularmente el componente de peso molecular alto es PVA.

5 [0014] Alcohol polivinílico es soluble en agua a causa de sus grupos hidroxilos. Con una modificación se pueden modificar la solubilidad y otras características químicas y físicas del polímero. La modificación de PVA puede ser realizada a través de modificación química, de modificación física o una combinación de modificaciones. Como ejemplos para modificación química son mencionables copolimerización, injerto o reticulación química. Como ejemplo para modificación física son mencionables reticulación física, conformación de estructuras moleculares orientadas, hidrogeles y formación de cristalito.

10 [0015] Una reticulación química del PVA bruto puede generalmente ser realizada sobre los grupos alcohólicos en una reacción de adición con diisocianato o en una reacción de condensación con un ácido multifuncional. Una insolubilidad reversible por reticulación es preferible para la secreción biológica del PVA. De importancia particular para la puesta a disposición del producto según la invención para la medicina es que bajo las condiciones fisiológicas en el cuerpo del paciente no surgen ningunas sustancias tóxicas o insalubres. Por este motivo es preferible según la invención una reticulación hidrolizable, particularmente mediante ácidos carboxílicos polivalentes, por ejemplo en forma de anhídridos. También se puede usar una reticulación escindible enzimática. La reticulación se puede realizar con un diisocianato metabolizable, que lleva un enlace escindible, como por ejemplo un ligamento de éster. De esta manera no pueden surgir puentes de uretano, que no se descomponen o solamente después de mucho tiempo en el cuerpo.

20 [0016] Según la invención preferiblemente se pueden proporcionar como reticulantes ácidos dicarbónicos polivalentes y/o sus derivados. La eterificación de los grupos alcohólicos en el PVA con ácidos dicarbónicos se caracteriza como reacción de reticulación reversible. Como reticulante se pueden usar particularmente anhídridos de ácidos carboxílicos. Como ejemplos de reticulantes de este tipo son mencionables anhídrido de ácido succínico o anhídrido de ácido oxálico. Anhídrido de ácido succínico es más reactivo que el ácido succínico, puesto que se libera la energía de apertura de anillo.

25 [0017] También son posibles otros reticulantes con al menos dos grupos útiles. Además se pueden utilizar como reticulantes compuestos con ligamentos dobles. Como ejemplos para ello son mencionables imidas y acrilatos.

30 [0018] Cuando la reacción de reticulación es hecha en solución, un agente de reticulación de cadena corta es más ventajoso, puesto que la probabilidad de una reacción intramolecular con sólo una cadena de polímero es más pequeña. De esta manera según la invención son preferibles ácido oxálico y sus derivados a causa de que la cadena de molécula es más corta.

35 [0019] Según la invención PVA se reticula físicamente con un peso molecular de 15000 hasta 400000 g/mol. Con ventaja se puede realizar la reticulación física por formación de cristalita. Con una tal reticulación física esta formada una red tridimensional de moléculas de PVA, que se mantiene unida por cristalita como puntos de reticulación físicos.

40 [0020] Para la conformación de una reticulación física se puede congelar una solución acuosa de PVA desde 6 hasta 48 horas a -20 °C y después descongelarla a 25 °C durante 2 hasta 6 horas, de modo que se forma la reticulación deseada. Según la invención la representación de hidrogeles de PVA se puede realizar sobre un ciclo de congelación/descongelación, que con ventaja puede ser repetido particularmente varias veces. En la reticulación física por ciclos de congelación/descongelación se puede asociar a temperaturas diferentes fases diferentes. Particularmente se pueden producir nanopartículas por ciclos de congelación/descongelación.

45 [0021] Las cadenas de PVA pueden ser modificadas también, en cuanto sólo pocos grupos hidroxilos del PVA, preferiblemente se unen con grupos de éster y/o grupos de éter con restos suplementarios. Para una modificación de este tipo sirven particularmente ácidos grasos y/o alcoholes con una longitud de cadena de C2 a C16. También se pueden enlazar aminoácidos o péptidos. Son suficientes 1 hasta 10, particularmente 1 hasta 2 radicales por molécula de PVA. A través de la modificación se puede lograr, que de una solución de PVA con calentamiento sobre temperatura del cuerpo surja una gelificación. Si una solución de PVA por ejemplo es aplicada a temperatura ambiente, p. ej. por pulverizado, con calentamiento sobre temperatura del cuerpo (37 °C) se forma en seguida una película, que provoca la profilaxis de adherencia deseada.

55 [0022] En otra forma de realización el PVA puede existir en mezcla con un componente de alto peso molecular, que no es ningún PVA. Un componente de alto peso molecular de este tipo puede existir en una cantidad de 0,5 a 4 % en peso, particularmente 1 hasta 2 % en peso. El componente de molécula elevada puede ser aplicado como bicapa sobre PVA. Una estructura de capas de este tipo se puede formar por ejemplo por pulverización del componente de alto peso molecular sobre una membrana de PVA. Además se puede preveer el componente de alto peso molecular no formado de PVA para la ingesta de medicamentos suplementarios.

60 [0023] Con ventaja se puede añadir al PVA según la invención como componente de alto peso molecular un polímero de azúcar. Particularmente se puede seleccionar el polímero de azúcar del grupo consistente en celulosa de carboximetil, dextrano, hidroximetilcelulosa, almidón de hidroxietilo, quitosano y/o heparina.

65 [0024] Según una forma de realización de la presente invención el producto para la profilaxis de adherencia puede existir en forma de una lámina de al menos una capa. Películas de PVA se pueden producir industrialmente por extrusión. Particularmente películas de PVA pueden ser producidas por medio de un procedimiento de fundición.

Especialmente membranas delgadas y homogéneas de aproximadamente 5 hasta 7 μm de espesor se pueden producir por medio del procedimiento de fundición centrífuga.

5 [0025] Según la invención la lámina se puede formar de sólo una capa. En otra forma de realización de la invención la lámina puede estar formada de dos capas, una llamada bicapa. Como ejemplos para una bicapa de este tipo son dos capas a base de PVA o una combinación de PVA y otro componente seleccionado del grupo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas y sus derivados. Preferiblemente una bicapa puede estar formada de PVA y CMC (carboximetilcelulosa). En otra forma de realización de la invención la lámina puede estar formada de tres capas, una llamada tricapa. Ejemplos para ello son combinaciones de tipo sándwich de PVA y CMC, aproximadamente con la
10 secuencia de capas CMC/PVA/CMC, PVA/CMC/PVA, CMC/PVA/PVA o CMC/CMC/PVA, igualmente combinaciones de PVA, CMC y otro componente seleccionado del grupo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas y sus derivados.

15 [0026] En estructuras de tipo sándwich las capas formadas de PVA, CMC y eventualmente otros componentes, pueden estar unidas juntas, por ejemplo por adhesión o soldadura. Como adhesivos son mencionables agua, soluciones acuosas de PVA o CMC. La soldadura puede tener lugar por la aplicación de calor, preferiblemente en forma de soldadura por puntos, o ultrasonido.

20 [0027] Si la segunda capa unida a la capa de PVA se encuentra conectada en forma de un material de poros abiertos, por ejemplo en la forma preferida de una napa particularmente obtenida por liofilización, entonces la estructura de tipo sándwich o bicapa no necesita ser fijada especialmente al tejido del paciente, puesto que la estructura abierta provoca una autoadherencia.

25 [0028] Un producto en forma de capa para la profilaxis de adherencia puede existir en forma no prensada. En otra forma de realización un producto en forma de capa para la profilaxis de adherencia puede existir en forma prensada. Por la compresión se puede aplicar particularmente una estructuración superficial, por ejemplo una acuñación.

30 [0029] Según la invención la lámina puede mostrar una estructuración al menos unilateral. Una estructura de este tipo puede ser formada por ejemplo por derrame sobre una superficie estructurada o por acuñamiento. Preferiblemente una estructuración se puede preveer en formas geométricas. Una estructura de superficie de este tipo puede ser diversamente configurada en ambos lados del producto en forma de capas.

35 [0030] Según otra forma de realización de la presente invención el producto para la profilaxis de adherencia puede existir en forma de una espuma o un precursor de espuma. En una forma de realización especial se puede preveer al menos una capa en forma de una espuma o un precursor de espuma.

[0031] Según otra forma de realización de la presente invención el producto para la profilaxis de adherencia puede existir en forma de una solución. Preferiblemente la solución puede ser pulverizada.

40 [0032] Según aún otra forma de realización de la presente invención el producto para la profilaxis de adherencia puede existir en forma de un gel. Particularmente puede existir en forma de un microgel. Preferiblemente puede existir en forma de un hidrogel sólido. Microgeles pueden ser pulverizados con gases propelentes idóneos, de modo que de esta manera se pueden usar como geles en spray para la profilaxis de adherencia.

45 [0033] De forma particularmente preferible el PVA puede existir según la invención en forma de micropartículas con diámetros del tamaño de nanómetro, llamadas nanopartículas. Las nanopartículas se pueden proporcionar en formas diferentes como producto médico-técnico. Como ejemplos son mencionables las aplicaciones arriba citadas como gel, lámina o aerosol. También es posible prever micropartículas, particularmente nanopartículas, sobre la superficie de una lámina.

50 [0034] El producto médico-técnico según la invención se caracteriza con ventaja por que es puesto a disposición en forma hinchada con medios acuosos. Con polímeros ligeramente reticulados, secos, el hinchamiento tiene lugar en medios acuosos o disolventes idóneos, con lo cual el hinchamiento comienza en la superficie y progresa en el interior. La velocidad de hinchamiento con ello no es influida por los coeficientes de difusión del medio de hinchamiento, sino a través de la velocidad de difusión de los segmentos de los polímeros. Cuanto más progresa el hinchamiento, se hacen
55 más fuertemente perceptibles las fuerzas de retroceso elásticas de las cadenas poliméricas reticuladas. Los geles presentan características viscoelásticas. El hinchamiento se realiza hasta un valor máximo. Al contrario de los polímeros no reticulados, de los que se pueden producir soluciones acuosas en concentración variable, polímeros químicamente reticulados no se disuelven.

60 [0035] El producto según la invención para la profilaxis de adherencia puede haber tomado en forma de una membrana secada en flujo laminar, una cantidad de líquido por hinchazón, como por ejemplo agua, del 20 % del peso del producto. A través de la toma de líquido en la hinchazón surge un gel, que ejercita funciones de resistencia de fricción. El producto para la profilaxis de adherencia puede consistir en forma de un hidrogel al 80% de agua. Para la aplicación según la invención en la profilaxis de adherencia puede asumir con ello la función de mesotelio.
65

[0036] Para la aplicación en la profilaxis de adherencia se desea que tanto las membranas como también los geles no sean rígidos. La rigidez de los geles se da a través de su módulo de elasticidad, que es directamente proporcional a la concentración de cadenas de red elásticas. Geles reticulados covalentemente presentan una dimensionalidad de $d = 3$. El módulo de elasticidad crece con concentración ascendente según la fórmula $E = K \cdot C^{9/4}$.

5 [0037] Geles reticulados covalente y físicamente se distinguen en la dependencia de grado de concentración y de polimerización de los módulos. Principalmente redes físicas se pueden imaginar como un plato de espaguetis, que se enganchan entre sí. En ambos casos el módulo se controla a través de la concentración en puntos de red. En redes enlazadas covalentemente para ello solo es responsable el grado de hinchazón y por consiguiente la concentración del reticulante en el gel. El grado de polimerización es infinitamente alto y tampoco puede ser modificado por cizallamiento. Esto es muy importante en movimientos corporales normales, ya que el grado de polimerización permanece inalterado. En redes covalentes no es posible ningún deslizamiento de las cadenas. En redes físicas son disueltos y nuevamente enlazados bajo cizallamiento los puntos de red. Un polímero sólo físicamente reticulado puede ser nuevamente lavado bajo condiciones determinadas de una superficie y así ser adecuado en la cirugía particularmente para un tiempo de permanencia pequeño y corta duración de función en el cuerpo. Una ventaja particular de polímeros reticulados covalentemente es que sus características pueden ser ajustadas según se desee.

[0038] Alcohol polivinílico en forma de un hidrogel es un material gomoso, con lo cual su elasticidad se puede ajustar sobre puntos de red definidos de tal manera que se aproxima mucho a tejido corporal blando o músculos. Simultáneamente el PVA presenta una alta resistencia a la tracción.

[0039] Según la invención se puede elegir el peso molecular del PVA o la mezcla de tal manera que se puede secretar esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA por el riñón. Eventualmente PVA se puede eliminar después de una hidrólisis o después de revocación de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA sobre el riñón.

[0040] Preferiblemente según la invención el grado de reticulación del producto médico-técnico de PVA puede ser ajustado de tal manera que su duración funcional en el campo operativo sea de 5 hasta 21 días, particularmente 5 hasta 14 días. Para la profilaxis de adherencia se desea que el material permanezca al menos 5 días en la cavidad peritoneal. Un control del tiempo de eliminación puede ocurrir a través de un ajuste de parámetros, que influyen en la eliminación de PVA. Como factores influyentes son mencionables por ejemplo reticulación química, reticulación física del material de PVA, grosor de la capa, composición de mezcla y adición de aditivos así como polímeros de azúcar.

[0041] Con ventaja la disolución macroscópica del producto médico-técnico según la invención puede ser bajo condiciones fisiológicas de 7 hasta 60 días. El tiempo de permanencia del PVA en el cuerpo depende también del radio hidrodinámico de las moléculas del polímero. El PVA conforme a la invención puede mostrar con ventaja un radio hidrodinámico de 5 nm hasta 15 nm, particularmente de 5 nm.

[0042] El PVA reticulado puede con ventaja particular mostrar un comportamiento de humectación ventajoso en ambiente fisiológico. El producto médico-técnico según la invención para la profilaxis de adherencia se puede destacar especialmente por que el PVA reticulado presenta una estructura, que en ambiente fisiológico permite un intercambio de material de pequeñas moléculas, pero impide esencialmente una yuxtaposición de sustancias fisiológicas, como particularmente sangre y células.

[0043] A este efecto pueden ser adaptadas características estructurales del producto médico-técnico como la estructura de superficie, estructura porosa y la densidad de red de una membrana de PVA de manera que para moléculas pequeñas como por ejemplo agua, glucosa o sustancias nutritivas es permeable, pero sin embargo por otra parte se puede evitar la yuxtaposición de partículas grandes, como por ejemplo sangre, de células corporales, macrófagos o microorganismos, como por ejemplo bacterias patógenas.

[0044] Soluciones del PVA y mezclas pueden mostrar un comportamiento de LCST (temperatura inferior crítica de disolución). Debajo de esta temperatura crítica existe el PVA disuelto. Por encima de esta temperatura no tiene lugar el polímero de PVA. Mediante modificaciones se puede controlar el comportamiento de fases. Como ejemplos de modificaciones de este tipo son mencionables la fijación de radicales cortos con una longitud de cadena de C2 a C16, p. ej. radicales de dodecilo, o ácidos grasos de cadena corta, carbohidratos, aminoácidos, péptidos o mezclas, es decir, mezclar con otros polímeros. De esa manera una solución de PVA con temperatura ambiente después de la aplicación en el paciente, p. ej. por pulverización, puede formar sobre el tejido corporal con una temperatura corporal de 37 °C rápidamente una película.

[0045] La presente invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de un producto médico-técnico para la profilaxis de adherencia, que se caracteriza por el hecho de que está formado de un PVA reticulado físicamente con un peso molecular de 15000 hasta 400000 g/mol, con lo cual el peso molecular del PVA o la mezcla se selecciona de tal manera que se puede eliminar eventualmente después de revocación de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA por el riñón.

65

[0046] Con ventaja particular el producto médico-técnico es liofilizado. Por liofilización se puede llevar el PVA según la invención en una estructura esponjosa. Una estructura de este tipo mejora las características de manejo del producto médico-técnico.

5 [0047] Según la invención PVA se reticula físicamente, particularmente por formación de cristalita. Con ventaja la reticulación física puede ser realizada por ciclos de congelación/descongelación que particularmente se repiten múltiples veces. Preferiblemente por los ciclos de congelación/descongelación se pueden producir nanopartículas.

10 [0048] Para la fabricación de partículas de PVA se homogeneiza una emulsión de agua/aceite y esta emulsión se congela. No es necesaria una adición de agente tensioactivo. El tamaño de las partículas resultantes depende de la duración y del número de revoluciones ajustado (rotaciones por minuto) en el homogeneizador y naturalmente de la concentración de PVA. El tamaño de las partículas de PVA se puede ajustar en el área nanómetros desde micrómetros hasta milímetros. El número de ciclos de congelación/descongelación determina el grado de cristalinidad y con esto el comportamiento de la hinchazón. Después de los ciclos de congelación estas nanopartículas de PVA o micropartículas pueden ser separadas mediante filtración y ser secadas. Partículas de este tipo se pueden pulverizar como aerosol por ejemplo. Con ventaja se pueden por consiguiente utilizar en la profilaxis de adherencia.

15 [0049] En otra forma de realización de la invención el PVA puede ser reticulado químicamente, particularmente ser reticulado en una mezcla de medios de disolución. Aquí puede ser preferible una reticulación reversible bajo condiciones fisiológicas. Preferiblemente se puede realizar una reticulación química mediante ácidos carboxílicos polivalentes, particularmente sus derivados.

20 [0050] Según el procedimiento según la invención el comportamiento de disolución, particularmente la duración de función puede ser ajustada del PVA físicamente reticulado, con un peso molecular en el área de 15000 hasta 400000 g/mol a través de la mezcla con componentes de alto peso molecular, particularmente PVA y/o polímeros de azúcar, sobre el grado deseado.

25 [0051] Con ventaja la reticulación se puede realizar hasta un grado de reticulación deseado. Según la invención el comportamiento de disolución, particularmente la duración de función puede ser ajustada a través del grado de reticulación.

30 [0052] Según la invención se prefieren reacciones de esterificación, que transcurren catalizados de ácido y con ello dependientes del pH. Un parámetro de procedimiento importante es la concentración de PVA en la solución de reacción acuosa. Por ejemplo para un PVA con un peso molecular de 22000 g/mol es necesaria una concentración en solución acuosa de al menos 6 % en peso. La reacción de condensación transcurre más rápido, cuanto más alta sea la temperatura. El tiempo de formación del gel depende del aumento de la viscosidad. El tiempo de formación del gel disminuye a la mitad, cuando la temperatura subo a 10 °C. Por otra parte el tiempo de formación del gel aumenta por varias horas, cuando se aumenta el pH, por ejemplo de 9 a 42 horas con cambio de pH de 1,2 a 2,9.

35 [0053] En una forma de realización la reacción de reticulación se puede realizar en productos prefabricados, particularmente películas de PVA. A partir de PVA en solución acuosa se pueden producir películas homogéneas mediante fundición centrifugada. Si dichas películas se llevan después del secado a una mezcla de disolvente de 90 % de acetona y 10 % de agua, el agua permite hinchar la membrana del PVA, sin disolverla. En una membrana de PVA previamente hinchada de tal manera puede entrar fácilmente un agente de reticulación químico y ser lavado nuevamente después de la reacción prevista.

40 [0054] Además la invención se refiere a la puesta a disposición del producto médico-técnico como es descrito anteriormente para la aplicación en la profilaxis de adhesiones en intervenciones quirúrgicas en la medicina humana y medicina veterinaria. El producto según la invención a base de PVA se puede poner a disposición o preparar para la aplicación según las necesidades médicas y el modo de empleo deseado de formas diferentes. Por ejemplo en forma de una membrana, una solución, una espuma, un gel o un aerosol. El producto se puede colorear en parte o completamente. El producto médico-técnico según la invención se puede preveer como revestimiento sobre materiales quirúrgicos como por ejemplo implantes.

45 [0055] Con ventaja el producto médico-técnico se puede determinar en forma de una membrana para la separación física de capas tisulares en el cuerpo.

50 [0056] En otra forma de realización el producto médico-técnico se puede determinar en forma de una membrana de múltiples capas o lámina para la separación física de capas tisulares en el cuerpo, con lo cual preferiblemente un lado se forma de tal manera, que se evitan adhesiones de tejido y el otro se forma de tal manera, particularmente por estructuración de la superficie, que son favorecidas adhesiones de tejido. De esta manera se puede suprimir en la intervención quirúrgica un cosido de la lámina o membrana para la fijación al cuerpo.

55 [0057] En otra forma de realización el producto médico-técnico se puede determinar en forma de una solución para la separación física de capas tisulares del cuerpo.

60

65

[0058] En otra forma de realización el producto médico-técnico se puede determinar en forma de una espuma para la separación física de capas tisulares en el cuerpo.

5 [0059] En aún otra forma de realización el producto médico-técnico se puede determinar en forma de un gel, particularmente un gel en spray para la separación física de capas tisulares en el cuerpo.

[0060] En aún otra forma de realización el producto médico-técnico se puede determinar en forma de nanopartículas para la separación física de capas tisulares.

10 [0061] En otra forma de realización el producto médico-técnico se puede determinar como aerosol para la separación física de capas tisulares.

15 [0062] En una forma de realización especial el producto médico-técnico se puede determinar con un componente biocompatible separado en interacción para la separación física de capas tisulares. Como ejemplo se puede citar una interacción de PVA con componentes iónicos, con lo cual en su combinación se forma un gel en el campo operativo sobre puentes de iones, que sirve para la profilaxis de adherencia.

20 [0063] Otras características y detalles de la invención resultan de la descripción sucesiva de formas de ejecución preferidas en forma de ejemplos. Con ello las características individuales pueden ser realizadas respectivamente por sí solas o varias en combinación entre sí. Los ejemplos sirven únicamente para la aclaración de la presente invención, que de ninguna manera debe ser delimitada por ellos.

[0064] Fabricación de membranas e hidrogeles de PVA

25 **Ejemplo 1.**

Procedimiento de derrame

30 [0065] El PVA se pesa en un cristal Schott atornillable recargado con agua desionizada y se disuelve en un armario de secado a 90 °C. De esta manera el procedimiento es muy rápido y se puede evitar la formación de espuma (una desgasificación no es necesaria). Las soluciones se filtran mediante una jeringa desechable a través de filtros estériles (0,45 µm diámetro de poros), se derraman sobre teflón y se secan en el flujo laminar. El espesor de membrana deseado se puede controlar con la cantidad llenada. Las soluciones de PVA acuosas de 4-20 % son las más adecuadas. Las membranas se pueden recortar al tamaño adecuado.

35 [0066] Cuando se desea una superficie estructurada, en el teflón se puede preformar una estructura seleccionada, que después se transmite sobre el producto.

40 **Ejemplo 2.**

Viscosidad de PVA

45 [0067] El parámetro decisivo para la elaboración de sustancias disueltas de alto peso molecular es la viscosidad. Soluciones de PVA de 8-10 % se pueden filtrar y también fácilmente manejables. La filtración de las soluciones sobre los filtros de 0,4 µm es posible hasta una viscosidad de 25 mPas, para viscosidades más altas se deben usar filtros con diámetro de poros más grande. El derramar no presenta problemas hasta 50 mPas, para viscosidades más altas se debe derramar muy lentamente y burbujas de aire que puede aparecer eventualmente deben ser pinchadas con una aguja o ser transportadas al borde con una corredera que se arrastra sobre la superficie.

50 **Ejemplo 3.**

Características de membrana

55 [0068] Las membranas son lisas y transparentes, sin embargo pueden acoger la estructura de la base en caso de que se desee y por eso parecer lechosas. Por medio de un acondicionamiento (e.d. absorción de agua) en la cámara climática esto puede ser nuevamente revocado o ajustado. Las membranas son homogéneas y no muestran poros hasta una ampliación de 1500 veces. En el REM no se descubren agujeros, para poner nítida la imagen, se deben enfocar granos de polvo o similares.

60 **Ejemplo 4.**

Acondicionamiento de membrana

65 [0069] Las membranas de PVA se vuelven relativamente ásperas por fases largas de secado en el aire. Un acondicionamiento bajo condiciones de calor y humedad definidas es imprescindible. La cámara climática se ajusta a 37 °C y a una humedad de aire de 100 %. Bajo la influencia de la humedad las membranas se vuelven rápidamente muy

blandas y flexibles. Para encontrar condiciones de acondicionamiento óptimas, se cortaron de diferentes composiciones de muestras de tiras de prueba (4x1 cm) y se alojaron en la cámara climática durante diferentes tiempos. Exámenes de las características mecánicas mostraron, que la fuerza de desgarro disminuye dentro de los primeros tres días en la cámara climática. Después de aproximadamente 7 días las membranas están saturadas y la fuerza de desgarro se establece en una meseta ("plateau"). La fuerza de desgarro se encuentra entonces en el área de la mitad del valor inicial. Una detección de errores con 20 muestras de tres cargas da después de 3 días de acondicionamiento un margen de error de 10 N/mm² (delta = 10 n/mm²). La dilatación de las muestras aumenta notablemente con la absorción del agua. El margen de error, igualmente después de 3 días de cámara climática, se encuentra a 30 % (delta = 30 %). El acondicionamiento aumenta la dilatación de las muestras hasta 500 %. Esto significa, que las membranas en el período relevante superan sin formación de desgarro los movimientos y con las dilataciones ligadas a ellos, que surgen a través de movimientos corporales e intestinales normales. Ya después de un día de alojamiento en la cámara climática aumenta la dilatabilidad de las películas más que el doble, la meseta ("plateau") se encuentra (como también en la medición de la fuerza de desgarro) después de aproximadamente 6 hasta 7 días.

15 **Ejemplo 5.**

Aditivos

20 [0070] Una adición de PVA de alto peso molecular de poco porcentaje se expresa notablemente en las mediciones de dilatación. Incluso la adición de 0,5 a 1 % en peso de PVA de alto peso molecular aumenta la dilatabilidad de las membranas hasta un 100 %. Un refuerzo se puede lograr por lo tanto con la mezcla de diferentes PVAs con pesos moleculares diferentes.

25 **Ejemplo 6.**

Comportamiento de reabsorción

30 [0071] La absorbabilidad de las membranas con diferentes espesores (de 0,06 mm hasta 0,16 mm) fue examinada a 37 °C en solución acuosa. La disolución dependiente de tiempo de las diferentes membranas se puede controlar por la variación de la composición y el espesor. Membranas, que sólo consisten en PVA relativamente corto (Mw = 20000 g/mol), son estables a partir de un espesor de 0,12 mm durante un período de 4 semanas. Películas más delgadas se descomponen más rápido, primero se deshacen en fragmentos más grandes, pero que no pueden ofrecer ninguna protección completa contra adhesiones. Para mezclas homólogas, por lo tanto mezclas de PVA con un componente de alto peso molecular, las membranas con el espesor $\geq 0,1$ mm son estables durante un período de 4 semanas. Tanto las películas de PVA puras como también las mezclas aparecen transparentes en la solución.

35 **Ejemplo 7.**

Influencia de aditivos sobre la reabsorción

40 [0072] Si se añade carboximetilcelulosa (abreviado CMC) u otros hidratos de carbono, se modifica la velocidad de reabsorción y el mecanismo de desintegración. Las películas se hinchan más y aparecen más turbias, no se descomponen en fragmentos más grandes. Se forman agujeros más pequeños sobre la superficie de la membrana, que se hacen cada vez más grandes. Incluso la adición de 0,25 % en peso de CMC cambia el comportamiento de desintegración de las membranas.

45 **Ejemplo 8.**

Esterilización

50 [0073] Como métodos de esterilización fueron comprobados radiación gamma, esterilización EtOx y esterilización de plasma. Un riesgo en la esterilización consiste en que en el material se pueden formar radicales, que pueden conducir entonces a enlaces estables de carbono-carbono dentro de la membrana. Una consecuencia de eso sería una insolubilidad del material y con ello una reabsorción completamente modificada. Nuevos ligamentos de este tipo en el material se expresan sin embargo dramáticamente en la viscosidad. Para la comprobación las membranas esterilizadas fueron por eso nuevamente disueltas y medidas en el viscosímetro. Las viscosidades de las membranas después de la esterilización gamma están debajo de los valores iniciales, lo que se puede explicar con que las películas contienen agua y por consiguiente falsean un poco el peso. La radiación Co60 estaba en el área de 26,2 a 30,4 kGy. La esterilización de plasma comprende aún pasos de secado en el vacío, por esta razón se obtiene aquí una concordancia muy buena de la viscosidad con la solución de salida al 8 %. Una reticulación no se reconoce en ningún caso (comprobación de varias cargas). Todos los modelos de esterilización eran estériles, es decir, los tres métodos pueden ser utilizados.

60 **Ejemplo 9.**

65

Biotolerancia

5 [0074] La biocompatibilidad de las membranas examinadas es excelente, p.ej. la certificación de toxicidad sistémica aguda en ratones no muestra ninguna diferencia respecto a las soluciones de control inyectadas. Las inyecciones fueron realizadas en parte de manera intravenosa y en parte de manera intraperitoneal. Los animales fueron observados después de 4, 24, 48 y 72 horas después de la inyección. Lo mismo vale también p.ej. para las certificaciones de citotoxicidad con fibroblastos de ratón, que igualmente mostraron buenos resultados. No fue hallada ninguna variación de la morfología celular o indicación de efecto tóxico. El material no es citotóxico y no presenta toxicidad sistémica aguda.

10

Ejemplo 10.**Hidrogeles**

15 [0075] Hidrogeles de PVA se pueden producir mediante procesos de congelación/descongelación. Soluciones de PVA al 20 % se congelan en una placa de Petri a 20 grados. Este procedimiento se puede realizar en varios ciclos: congelar 12 horas y descongelar nuevamente 2 horas en estado cubierto. Los hidrogeles de PVA resultantes son estables en forma y adhesivos. Cuanto más alto el peso molecular del PVA, más estable en forma es el gel resultante.

20

Ejemplo 11.**Nanopartículas**

25 [0076] Según los ciclos de congelación/descongelación citados en ejemplo 10 se pueden producir también partículas de PVA. PVA o mezclas de PVA (pesos moleculares diferentes) se solucionan en agua o tampón de fosfato de pH 7,4. La solución acuosa se lleva en una parte de volumen de 2 hasta 20 % en un excedente grande de aceite silicónico. Esta mezcla se homogeneiza durante 5 minutos a 10000 revoluciones por minuto a una emulsión de agua/aceite. Después de 1 hasta 10 ciclos de congelación a -20 °C las partículas de PVA son extraídas con acetona en relación de volumen 1:10. Las partículas de PVA se filtran, se lavan con acetona y se secan en el vacío. La forma de las nanopartículas es casi redonda, con superficie algo tosca. Nanopartículas de hidrogel de PVA tienen un tamaño medio de 680 ± 40 nm.

30

Ejemplo 12.**Mejoramiento de la adhesión de tejido**

35

[0077] Se realizaron exámenes para la adhesión de tejido de membranas de PVA secadas en el flujo laminar o de hidrogeles de PVA fabricados estables en forma por ciclos de congelación/descongelación.

40

[0078] El comportamiento de adherencia de los productos de PVA se puede mejorar por corrugación de la superficie. Esto puede ser logrado por derrame del PVA sobre bases con superficies definidas. Para ello se puede usar una base acanalada. Igualmente se pueden montar posteriormente en la superficie de PVA alteraciones, por ejemplo con agujas en la zona micrométrica o por la introducción a presión de un patrón.

45

[0079] La adhesión de tejido puede ser mejorada también con una formación de gradiente de reticulación. Esto se puede lograr con un ajuste de diferentes temperaturas ya durante la formación de gel. También se puede mejorar la adhesión a través de modificación química del PVA. La hidrofilia de la superficie de membrana se puede reforzar por la introducción de grupos útiles como grupos de carboxilos. Además la hidrofilia de la membrana de PVA se puede influir a través del tipo de la base, sobre la que fue derramada. Así un derrame sobre superficies polares como vidrio alcanza una hidrofilia fortalecida.

50

[0080] Con hidrogeles de PVA fabricados por los ciclos de congelación/descongelación se puede producir una estructura de esponja por liofilización en el liofilizador. Un estructura esponjosa de este tipo mejora el manejo y la adhesión sobre tejido húmedo, sin perjudicar la eficacia. A través de otros procesos de trabajo, como compresión, se puede adaptar el comportamiento de la estructura esponjosa al tejido.

55

[0081] Membranas de PVA fabricadas por evaporización de disolvente pueden ser pulverizadas con solución de PVA y seguidamente ser liofilizadas. La doble capa formada lleva por un lado la ventaja de una membrana compacta y por otro de una estructura esponjosa bioadhesiva.

60

[0082] Hidrogeles de PVA fabricados mediante ciclos de congelación/descongelación pueden ser expuestos a un gradiente de temperatura, de modo que son formadas características bioadhesivas en el material. Las características ventajosas resultan a través de densidad diversa de los puntos de red físicos a causa del gradiente.

65

[0083] Soluciones de PVA pueden ser pulverizadas mediante boquillas y ser elaboradas así como una napa, que se puede utilizar con ventaja en la profilaxis de adherencia.

Ejemplo 13.**Revestimiento de PVA**

5 [0084] En la cirugía son usadas redes textiles de polipropilenos como implantes, que vienen con frecuencia en contacto directo con el abdomen visceral, con lo cual se pueden dar acreciones en caso de traumatismo del tejido corporal. Un revestimiento de la red de PP prefabricada con una capa de PVA anti-adhesiva según la invención puede contrarrestar tales acreciones. La capa debería permanecer en el lugar hasta la curación del tejido, aproximadamente 7 días, y luego ser reabsorbida.

10 [0085] El revestimiento de las redes se realiza por la inmersión en una solución de PVA. El grosor de la capa sobre la red de PP se puede controlar a través de la concentración de la solución de PVA o del tiempo de inmersión.

15 [0086] Una capa muy delgada en la gama nanométrica se alcanza por la inmersión de la red en una solución de PVA al 1 % a aproximadamente 80 °C. Para el procedimiento de recubrimiento el peso molecular del PVA no juega un papel decisivo. Sin embargo el tiempo de reabsorción en el cuerpo está ligado directamente al peso molecular. Por eso para recubrimientos muy delgados es preferible introducir PVA de alto peso molecular de aproximadamente 200000 g/mol de peso molecular, para que la capa no se deshaga nuevamente en seguida y por tanto no pueda ofrecer ninguna protección contra adhesiones. Un revestimiento muy delgado no modifica las características de material de la red y la capa de PVA es transparente.

20 [0087] Para una capa más espesa en la zona micrométrica se sumerge la red a revestir una o varias veces en una solución de PVA al 3 hasta 10 % y se congela. En uno hasta cinco ciclos de congelación/descongelación, según la resistencia deseada, se forma así un hidrogel de PVA. El hidrogel de PVA es elástico y tampoco modifica en capa más espesa las características de material de la red. El tiempo de reabsorción se alarga por esta reticulación física de manera decisiva. Cuanto más alto el peso molecular, más estable es el hidrogel. Para el ajuste preciso del tiempo de reabsorción puede ser utilizada también una mezcla de PVA de bajo peso molecular y PVA de alto peso molecular. La capa de PVA es transparente.

25 Resultado de la profilaxis

[0088] Aplicación en intervención quirúrgica en la experimentación con animales

Ejemplo 14.

35 [0089] Como modelo animal se usa el intestino ciego de conejos.

[0090] La superficie del intestino ciego (Caucum) es frota con una compresa de gasa durante 15 min. El peritoneo visceral, que está frente al resto del conjunto intestinal, se frotó durante 5 minutos. Fueron examinados la proporción porcentual de la superficie de acreción entre la superficie herida en el peritoneo parietal y el peritoneo visceral sobre la superficie de intestino ciego, la tenacidad de la acreción y el estado histológico en el área del defecto de pared abdominal.

45 [0091] Como profilaxis de adherencia se usan:

una película de PVA de 8 % de solución secado en el flujo laminar, en un espesor de 0,09 a 0,1 mm (AAF1), un hidrogel de PVA de PVA1/PVA2 en la proporción de peso 60:40 en un espesor de 0,15 mm producido por ciclos de congelación/descongelación, así como una película de anti-adhesión usual en el comercio como referencia.

50 [0092] El hidrogel según la invención comprende con PVA1, PVA de relativamente cadena corta con un peso molecular de aprox. 20000 g/mol y con PVA2, PVA de relativamente cadena larga con un peso molecular de aprox. 200000 g/mol. El hidrogel fue producido a partir de solución acuosa al 20 % con realización de los procesos de congelación/descongelación 3 veces. El hidrogel estable en forma consiste en aproximadamente 80 % en agua.

55 [0093] El grupo de control de 12 animales no tratado profilácticamente mostraba adhesión al 100 % de medida de superficies. Las muestras AAF1 y AAF2 muestran una eficacia mejor que la conocida película anti-adhesión.

60 [0094] En profilaxis con AAF1 de 12 animales, 8 animales son libres de adhesión, 4 animales muestran adhesiones con medida de superficies de 50, 15, 2 o 10 %. Con profilaxis con AAF2 de 12 animales, 6 animales muestran adhesiones con poca medida de superficies de 3 hasta 10 %. Un análisis estadístico de los datos en la prueba de análisis de varianza de un factor (ANOVA) muestra una diferencia significativa respecto al grupo de control. En comparación con película de anti-adhesión conocida, AAF1 y AAF2 reducen las superficies de adhesión. AAF1 y AAF2 no se distinguen significativamente el uno del otro, sin embargo las diferencias son significativas con respecto a la película conocida.

65

[0095] En los grupos de animales, que fueron tratados con AAF1 y AAF2, las acreciones, si aparecen, son estructuras de tejido conjuntivo delicadas y fácilmente eliminables. Las láminas de PVA son por lo tanto eficaces para la profilaxis de adherencia.

5 **Ejemplo 15.**

[0096] Como modelo animal se usa el modelo de cuerno uterino en conejos, que es un sistema de adhesión establecido con gran experiencia en la bibliografía.

10 [0097] La serosa al cuerno uterino se raspó sobre una longitud de 5 cm con un bisturí nuevo. Así fueron generados sangrados puntuales. En total se operaron 12 liebres. 8 animales fueron tratados profilácticamente con AAF2 y 4 animales servían como grupo de control. Todos los animales mantuvieron su peso o lo aumentaron ligeramente y no mostraban ninguna señal de toxicidad aguda. De los 8 animales tratados con profilaxis de adherencia, 7 no mostraban ninguna adhesión, uno mostraba ligeras acreciones en aproximadamente el 25 % de la superficie. A través de la
15 profilaxis de adherencia de PVA se alcanza reducción notable de las adhesiones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Producto médico-técnico para la profilaxis de adherencia para la prevención postoperatoria de intercrecimientos en el cuerpo que comprende un PVA (alcohol de polivinilo) con un peso molecular de 15 000 hasta 400 000 g/mol, que es físicamente reticulado.
2. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la reticulación física se realiza por la formación de cristalita.
- 10 3. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el PVA presenta un peso molecular de 20 000 hasta 400 000 g/mol.
- 15 4. Producto según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, **caracterizado por el hecho de que** el PVA se forma de una mezcla de componentes de bajo peso molecular y alto peso molecular, de los cuales uno es al menos un PVA, con lo cual el componente de alto peso molecular es particularmente PVA de alto peso molecular.
- 20 5. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el PVA existe en mezcla con un componente de alto peso molecular, que no es un PVA.
6. Producto según la reivindicación 5, **caracterizado por el hecho de que** el componente de alto peso molecular existe en una cantidad de 0,5 a 4 % en peso, particularmente 1 hasta 2 % en peso.
- 25 7. Producto según la reivindicación 5 o 6, **caracterizado por el hecho de que** al PVA como componente de alto peso molecular se le añade un polímero de azúcar.
8. Producto según la reivindicación 7, **caracterizado por el hecho de que** el polímero de azúcar es seleccionado del grupo consistente en carboximetilcelulosa, dextrano y/o hidroximetilcelulosa.
- 30 9. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** existe en forma de micropartículas, particularmente nanopartículas.
10. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** es puesto a disposición en forma hinchada con medios acuosos.
- 35 11. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el peso molecular del PVA o de la mezcla es elegido de tal manera, que se puede secretar por el riñón eventualmente después de una hidrólisis o revocación de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA.
- 40 12. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** su tiempo de funcionamiento en el campo operacional es de 5 hasta 21 días, particularmente 5 hasta 14 días.
13. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** su resolución macroscópica bajo condiciones fisiológicas dura 7 hasta 60 días.
- 45 14. Producto según una de las reivindicaciones 1 hasta 13 para la aplicación en la profilaxis de adhesiones en intervenciones quirúrgicas en la medicina humana y medicina veterinaria.
- 50 15. Producto según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que** el producto médico-técnico se determina en forma de nanopartículas para la separación física de capas tisulares.
16. Producto según la reivindicación 14 o 15, **caracterizado por el hecho de que** el producto médico-técnico se determina como aerosol para la separación física de capas tisulares.
- 55 17. Procedimiento para la fabricación de un producto médico-técnico para la profilaxis de adherencia, **caracterizado por el hecho de que** el PVA (alcohol de polivinilo) se reticula físicamente con un peso molecular de 15 000 hasta 400 000 g/mol, con lo cual el peso molecular del PVA o de la mezcla se elige de tal manera que se puede secretar por el riñón eventualmente después de revocamiento de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA.
- 60 18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado por el hecho de que** el PVA se reticula físicamente por la formación de cristalita.
19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 o 18, **caracterizado por el hecho de que** la reticulación física se efectúa mediante ciclos de congelación/descongelación, que particularmente se repiten múltiples veces.
- 65 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 hasta 19, **caracterizado por el hecho de que** se producen nanopartículas mediante ciclos de congelación/descongelación.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 hasta 20, **caracterizado por el hecho de que** el producto médico-técnico se liofiliza.
- 5 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 hasta 21, **caracterizado por el hecho de que** el comportamiento de disolución, particularmente la duración de función de PVA físicamente reticulado mediante mezcla con componentes de alto peso molecular, particularmente PVA y/o polímeros de azúcar se ajusta hasta el grado deseado.
- 10 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 hasta 22, **caracterizado por el hecho de que** el comportamiento de disolución, particularmente la duración de función se ajusta a través del grado de reticulación.