

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 067**

51 Int. Cl.:
D06N 7/00 (2006.01)
C08J 7/04 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09734983 .1**
96 Fecha de presentación: **30.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2288744**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2011**

54 Título: **Asociación de una película y de un hidrogel a base de quitosano y sus aplicaciones en cirugía**

30 Prioridad:
31.03.2008 EP 08290311

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2012

73 Titular/es:
**ANALYTIC BIOSURGICAL SOLUTIONS - ABISS
(100.0%)
14 Rue de la Télématique
42000 Saint Etienne, FR**

72 Inventor/es:
**DUCREUX, LAURE y
BERAUD, JEAN-MARC**

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 391 067 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

Asociación de una película y de un hidrogel a base de quitosano y sus aplicaciones en cirugía.

- 5 La presente solicitud se refiere a los materiales que tienen unas cualidades de refuerzo y parcialmente biodegradables, utilizados muy particularmente como prótesis. Más particularmente, la presente solicitud se refiere a un soporte textil que comprende en una de sus caras una película y un hidrogel a base de quitosano, de forma que el hidrogel esté presente sólo en una de las dos caras del material.
- 10 En efecto, en el campo de los dispositivos médicos o quirúrgicos implantables, es deseable recurrir a biomateriales de origen natural, que sean biocompatibles, biorreabsorbibles y bioasimilables por el organismo. Además, unos materiales para dicha utilización deben idealmente prevenir asimismo las adherencias post-operatorias, en particular al final de las intervenciones quirúrgicas abdomino-torácicas y pelvianas.
- 15 En respuesta a esta necesidad de un material compuesto que pueda desempeñar al mismo tiempo un papel de refuerzo y eventualmente de barrera física mecánica entre los tejidos, y que tenga unas propiedades de anti-adherencia durante la cicatrización, se han propuesto esencialmente unas membranas anti-adherentes a base de ácido hialurónico, de colágeno o de celulosa. Sin embargo, se menciona en la bibliografía que estos materiales, cuando se utilizan para la prevención de las adherencias post-quirúrgicas, no generan una total satisfacción, en particular por las razones siguientes:
- 20
- algunos de estos materiales tienen una toxicidad residual (en particular en el caso de una reticulación química a base de aldehídos);
- 25
- la biodegradabilidad no es suficientemente controlable para poder ser puesta en consonancia con el mantenimiento de su función de barrera física entre los tejidos;
 - la resistencia mecánica de algunos de estos materiales es demasiado baja y no pueden resistir a las tensiones impuestas después del implante;
- 30
- para los materiales a base de colágeno, no se pueden poner en forma de disoluciones filtrables sobre unos filtros, cuya porosidad es suficientemente baja para permitir la retención de contaminantes biológicos.

35 Otro polímero que se ha utilizado con el fin de crear unos biomateriales es el quitosano. Se trata de un biopolímero que se describe como biocompatible, biorreabsorbible y bioactivo. En efecto, según la bibliografía, el quitosano se conoce como que posee las propiedades biológicas siguientes: biodegradable, biocompatible, no tóxico, hemocompatible, citocompatible, hemostático, efecto cicatrizante, actividades bacterioestáticas y fungiestáticas.

40 Además, el quitosano favorece la adhesión y la proliferación celular y se conoce por su bioestimulación en el proceso de reconstrucción de los tejidos. Por otra parte, no se ha informado de ninguna infección o alergia relacionada con el quitosano.

45 Es posible asimismo hacer variar el tiempo de reabsorción del quitosano, jugando con sus propiedades fisicoquímicas.

Por otra parte, el quitosano es de una utilización relativamente fácil y puede ser producido en diferentes formas físicas, en particular unas disoluciones, unas películas, unas fibras, unos hidrogeles, unas microparticulas.

50 Sin embargo, a pesar de poseer las propiedades biológicas deseadas para una utilización en unos implantes quirúrgicos, su aplicación ha mostrado ciertas dificultades.

La solicitud de patente FR 2 848 118, por ejemplo, propone una prótesis compuesta que comprende un material textil de refuerzo asociado a un hidrogel de quitosano. Sin embargo, un inconveniente importante de esta realización es que el hidrogel, aunque depositado en una sola de las dos caras del material textil, tiende a invadir las dos caras.

55 En efecto, generalmente es deseable en este campo utilizar unos tejidos de punto finos de poros anchos, con el fin de limitar la introducción de cuerpos extraños en el cuerpo. Ahora bien, en el caso de dichos tejidos de punto, el hidrogel tiende a penetrar totalmente en los poros del tejido de punto y se encuentra por lo tanto sobre las dos caras del tejido de punto. Este es un inconveniente importante en el caso, por ejemplo, del tratamiento de las eventraciones, en el que es esencial que la cara del tejido de punto en contacto con las vísceras impida cualquier colonización celular. El uso de tejidos de punto más gruesos o con unos poros más finos no es deseable para una implantación quirúrgica.

60

La solicitud de patente FR 2 837 829 describe un soporte a base de fibras orgánicas y/o inorgánicas recubierto sobre por lo menos una de sus caras por una película de quitosano, obtenido mediante revestimiento. Un inconveniente importante de esta realización es la masa demasiado baja de quitosano depositada. Además, no se trata de un hidrogel, sino de una película cuyas propiedades son menos ventajosas en términos de obstáculo a las adherencias

65

post-operatorias.

5 Un problema que se plantea resolver la presente invención es por lo tanto la realización de un soporte textil que esté recubierto en una de sus caras únicamente de un hidrogel a base de quitosano. Dicha composición se obtiene asociando una película a base de quitosano, y un hidrogel a base de quitosano, de un derivado de quitosano o de un complejo de quitosano.

En el marco de la presente descripción, los términos siguientes tienen más particularmente el significado siguiente:

10 Un "material compuesto" se debe entender en su sentido más amplio como que cubre cualquier asociación de diferentes sustancias naturales o artificiales, pudiendo el aspecto compuesto venir de la asociación de diferentes capas de sustancias diferentes.

15 Por "quitosano" se entiende un polisacárido compuesto por la distribución aleatoria de D-glucosamina unida en β -(1-4) (unidad desacetilada) y de N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada). Se puede producir mediante desacetilación química (en medio alcalino) o enzimática de la quitina: existe también en el estado natural.

20 Por "derivado de quitosano" se designa cualquier polímero de quitosano que ha sufrido una reacción que pretende modificar los grupos químicos del quitosano para cambiar sus funcionalidades, por ejemplo metilación, halogenación, etc.

25 El "grado de acetilación" (DA) es el porcentaje de unidades acetiladas con respecto al número de unidades totales, se puede determinar mediante espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (IR-TF) o mediante RMN del protón.

Por "beta-glucano" (o β -glucano) se designa el β -(1,3)-glucano, el β -(1,4)-glucano, el β -(1,6)-glucano, así como cualquier mezcla de estos diferentes tipos.

30 Por "hidrogel" se entiende un gel obtenido en medio acuoso.

Por "película o hidrogel a base de X" se entiende que el constituyente mayoritario (por lo tanto a más del 50%) de la película o del hidrogel (en masa) es el compuesto X, sin incluir el agua. Por ejemplo, un hidrogel a base de quitosano que comprende por lo menos el 85% de agua significa que la masa de quitosano representa más de la mitad de la masa del hidrogel "seco" (es decir después de la sustracción de la masa de agua).

35 Por "medio acuoso" (o disolución acuosa), se entiende una fase líquida que contiene varias especies químicas, de las cuales el agua (H₂O) es el componente ultramayoritario (disolvente), siendo las otras especies ultraminoritarias (disolución).

40 La presente invención da a conocer una composición que comprende la asociación de una película a base de quitosano y de un hidrogel a base de quitosano, de un derivado de quitosano o de un complejo de quitosano.

45 Una película a base de quitosano según la invención comprende menos del 20% de agua en masa, preferentemente menos del 15%. Según una variante preferida, una película a base de quitosano comprende menos del 10%, incluso menos del 5% de agua en masa. Preferentemente, comprende sin embargo por lo menos el 3% de agua.

50 Un hidrogel a base de quitosano según la invención, o bien a base de un derivado o de un complejo de quitosano, comprende por lo menos el 80% de agua en masa. Preferentemente, comprende por lo menos el 90%, incluso por lo menos el 95% de agua en masa. El hidrogel comprende sin embargo preferentemente menos del 99% de agua.

La presente invención propone una composición que comprende la asociación de un soporte textil, de una película a base de quitosano y de un hidrogel a base de quitosano, de un derivado de quitosano o de un complejo de quitosano.

55 Una película a base de quitosano se entiende de una película que comprende menos del 20% de agua en masa, preferentemente menos del 15%, incluso menos del 10 o del 5%. En lo que se refiere al hidrogel a base de quitosano, o bien a base de un derivado o de un complejo de quitosano, se trata según la invención de un hidrogel que comprende por lo menos el 80% de agua en masa, incluso por lo menos el 90% o por lo menos el 95% de agua en masa.

60 Un hidrogel a base de quitosano, de un derivado o de un complejo de éste según la invención es un hidrogel insoluble en medio acuoso en los pH fisiológicos. Los pH denominados fisiológicos (o biológicos) son los pH comprendidos entre 5 y 8, y más generalmente comprendidos entre 6 y 7.

65 Unos derivados de quitosano particularmente preferidos son, por ejemplo, el carboximetilquitosano y el N,O-carboximetilquitosano.

Unos complejos de quitosano que se pueden utilizar en el marco de la presente invención son en particular el xantano de quitosano, el alginato de quitosano, la carboximetilcelulosa de quitosano o la celulosa de quitosano.

5 El derivado o el complejo pueden ser seleccionados por el experto en la materia en función de las propiedades buscadas para el hidrogel, en particular ciertas propiedades biológicas. Se puede seleccionar también por sus propiedades físico-químicas, en particular si se desea modificar las condiciones del procedimiento de gelificación, o bien utilizar diferentes procedimientos de gelificación para el hidrogel.

10 Preferentemente, el hidrogel que entra en las composiciones de la invención se obtiene mediante un procedimiento de evaporación en medio hidroalcohólico.

Se debe señalar que una película a base de quitosano, según la invención, es una película continua. Esta película está seca y se presenta preferentemente en forma de una hoja fina, lisa, transparente y brillante, fácilmente manipulable. Sin embargo, su aspecto puede ser ligeramente diferente en función de su composición.

15 Según la invención, la asociación entre estos tres componentes, soporte textil, película e hidrogel, es tal que el hidrogel está presente sólo en una de las dos caras del soporte textil. En efecto, la asociación de los tres componentes permite obtener un material compuesto o multicapa que presenta sobre una cara el soporte textil y sobre la otra cara el hidrogel. Debido a la introducción de la película, el hidrogel no está directamente en contacto con el soporte textil y por lo tanto no se infiltra en las mallas de este soporte.

La película asegura por lo tanto una barrera entre el textil por un lado y el gel por otro lado, de tal manera que el gel no se sumerge en las dos caras del textil y se queda sobre una sola cara.

25 Por otra parte, la presencia de la película facilita también el procedimiento de fabricación de la composición de la invención. En efecto, la película no sólo desempeña un papel de barrera sino también de huella sobre la cual entra en contacto el gel.

30 El soporte textil en cuestión puede ser cualquier tipo de soporte textil, tejido o no tejido, este soporte puede ser asimismo tricotado. Unos soportes preferidos en el marco de la presente invención son en particular los tejidos de punto, preferentemente unos tejidos de punto de poros anchos. Ventajosamente, dichos soportes textiles o tejidos de punto son de polímero. Puede tratarse de cualquier tipo de polímero, natural o sintético. Puede también tratarse de varios polímeros, por ejemplo un tejido de punto realizado con varios hilos o filamentos constituidos por unos polímeros distintos. Unos polímeros preferidos son, sin embargo, los polímeros sintéticos, tales como el poliéster, el polifluoruro de vinilideno (PVDF) y muy particularmente el polipropileno. Un ejemplo de soporte textil es en particular un tejido de punto (o entramado) de poros anchos de monofilamentos de polipropileno.

40 Los hilos o filamentos utilizados tienen por ejemplo un diámetro comprendido entre 0,06 mm y 0,2 mm, preferentemente entre 0,08 y 0,15 mm. Puede tratarse en particular de monofilamentos que tienen unos diámetros diferentes, por ejemplo un tejido de punto mixto constituido por un monofilamento de 0,15 mm y por un monofilamento de 0,08 mm, preferentemente ambos de polipropileno.

45 Es deseable, en particular para las utilizaciones como implantes quirúrgicos, que el soporte textil no sea reabsorbible *in vivo*, o bien a una escala de tiempo muy importante, por ejemplo después de varios años.

Es deseable asimismo, para las utilizaciones en cirugía, que el soporte textil sea un tejido de punto denominado "light" para evitar implantar unas cantidades importantes de polímero en el cuerpo y evitar además las eventuales reacciones inflamatorias.

50 Por ello, unas masas de superficie particularmente apropiadas para el soporte textil en el marco de la invención están comprendidas entre 10 y 110 g/m², y más particularmente entre 22 g/m² y 84 g/m², o entre 15 g/m² y 60 g/m². En cuanto al grosor del tejido de punto, éste está comprendido preferentemente entre 0,1 y 1 mm, más particularmente entre 0,25 y 0,5 mm. El soporte textil utilizado en el marco de la invención posee preferentemente unos poros cuyo tamaño es de 200 µm o más, en por lo menos una de las tres direcciones.

Según una realización preferida de una composición de la invención, la película se deposita sobre el soporte textil por revestimiento del soporte con una disolución a base de quitosano. Dicho revestimiento se puede realizar mediante diferentes técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

60 Preferentemente, el revestimiento se realiza mediante la inmersión del soporte textil en una disolución a base de quitosano. El soporte textil puede ser depositado en particular en la superficie de una disolución a base de quitosano extendida sobre un soporte. Es posible asimismo recubrir inversamente el soporte textil con dicha disolución a base de quitosano.

65 Un ejemplo de realización de tal revestimiento se describe en la sección experimental de la solicitud.

5 Durante la realización de la película por revestimiento del soporte con una disolución a base de quitosano, se utiliza preferentemente una disolución que tiene una viscosidad suficientemente importante para llenar los poros del textil. Se puede hacer variar la viscosidad modificando la concentración en quitosano o modificando la masa molecular del quitosano utilizado. Preferentemente, la concentración en quitosano de la disolución utilizada está comprendida entre el 1% y el 2,5% [w/w] para unos quitosanos de masas moleculares medias elevadas y entre el 2,5% y el 4% [w/w] para unos quitosanos de masas moleculares medias reducidas.

10 Una composición según la invención comprende preferentemente una película cuyo grosor es inferior a 0,15 mm, incluso preferentemente inferior a 0,1 mm. Según un modo de realización muy particularmente preferido, la película tiene un grosor aún más inferior, preferentemente inferior a 0,03 mm.

15 En cuanto al grosor del hidrogel en las composiciones según la invención, ésta puede variar según las aplicaciones consideradas y ser, por ejemplo, del orden del milímetro, por ejemplo inferior a 2 mm, o bien inferior a 1,5 mm, por ejemplo entre 0,5 y 1 mm. El grosor del hidrogel es preferentemente superior al de la película en las composiciones de la invención.

20 En una composición según la invención, se debe señalar que la asociación entre la película a base de quitosano y el hidrogel a base de quitosano, de un derivado o de un complejo de éste, es una asociación estable y no una superposición de dos capas. Es primordial poder manipular las composiciones de la invención sin que haya separación de la película y del hidrogel. Asimismo, la asociación de la película y del hidrogel debe también ser estable en el tiempo y estable en un medio acuoso con pH biológicos o fisiológicos. En las aplicaciones consideradas como prótesis, en efecto, es esencial que no haya separación de la película y del hidrogel después de la colocación de la prótesis. De hecho, en la presente invención, la asociación de la película y del hidrogel se entiende como una unión estable que permite la manipulación, la esterilización y el mantenimiento de la asociación; por lo tanto, es importante que la película y el hidrogel estén enganchados o unidos entre sí.

30 Un ensayo que permite definir si la asociación entre una película (con o sin soporte textil) y un hidrogel es estable consiste en particular en manipular esta asociación en agua a unos pH fisiológicos. Si no hay una separación de la película y del hidrogel, se considera entonces que los dos están suficientemente "enganchados" entre sí para formar una asociación o unión en el sentido de la presente invención.

35 Una asociación o unión en el sentido de la presente invención se entiende como una unión fuerte de naturaleza "electrolítica" entre la película y el hidrogel, denominada enganche, y que conduce a una unión tanto química como física de la película y del hidrogel. El enganche puede tener lugar gracias a la presencia de cargas opuestas que se atraen, presentes en la superficie de la película y del hidrogel. El enganche en el marco de la presente invención es por lo tanto un enganche físico y químico.

40 Según una forma de realización preferida de la presente invención, el enganche que permite la asociación entre la película y el hidrogel se realiza mediante la puesta en contacto de una película no completamente neutralizada con el hidrogel en formación, o bien el hidrogel antes de su punto de gelificación, o también con la mezcla de gelificación (es decir antes de cualquier reacción relacionada con la gelificación). Se obtiene así una asociación estable tal como la requerida para las composiciones de la invención.

45 Por película no completamente neutralizada, se entiende que la película a base de quitosano comprende por lo menos el 30% de los grupos amina del quitosano que estén en forma protonada. Preferentemente, por lo menos el 50%, incluso por lo menos el 60% de los grupos amina del quitosano de la película están en forma $-NH_3^+$. Evidentemente, según la composición de la película, y en particular el contenido en quitosano, puede ser ventajoso utilizar una película cuyo número de grupos amina en forma protonada es aún superior, por ejemplo por lo menos el 70, incluso el 75%, de los grupos amina del quitosano en forma $-NH_3^+$.

50 Por hidrogel en formación, se entiende esencialmente un hidrogel antes del punto de gelificación. No es necesario que el hidrogel esté justo debajo del punto de gelificación; basta con que el hidrogel no esté aún formado, puede tratarse en particular de una disolución de gelificación cuya gelificación se acaba de iniciar, incluso aún no iniciada o a punto de ser iniciada, o bien una mezcla de preparación para la gelificación (es decir antes de cualquier reacción de gelificación). Se debe señalar que en las composiciones según la invención, la película y el hidrogel pueden tener la misma composición o inversamente, pueden tener unas composiciones diferentes (independientemente del contenido en agua). Se considera en particular que el hidrogel está formado a base de derivado o de un complejo de quitosano, siendo la propia película a base de quitosano. Puede ser igualmente ventajoso, por el contrario, realizar una composición tal que la película y el hidrogel sean ambos a base de quitosano, con o sin unos compuestos adicionales idénticos. Preferentemente, el contenido en quitosano y en compuestos adicionales no es idéntico en la película y en el hidrogel.

65 El quitosano utilizado en el marco de la presente invención puede proceder de diferentes fuentes. En efecto, se encuentra el quitosano o la quitina, que permite obtener el quitosano, en el exoesqueleto de los artrópodos (crustáceos) y en el endoesqueleto de los cefalópodos (en particular los calamares), pero también en la pared de los

champiñones. Según un aspecto particular de la invención, el quitosano que es la base de la película es un quitosano de origen animal, con un bajo riesgo de infecciosidad (caparazones de crustáceos o endoesqueletos de calamares), vegetal o no animal (champiñón de París, nombre botánico: *Agaricus bisporus*), lo cual resulta una ventaja interesante para la fabricación de dispositivos médicos implantables debido a las exigencias reglamentarias en este sector. De manera preferida, el quitosano utilizado no es de origen animal, está preferentemente extraído de champiñones, en particular de champiñones de París.

En efecto, en el marco de las diferentes aplicaciones médicas consideradas para las composiciones de la invención, es particularmente ventajoso no tener ninguna materia prima que sea de origen animal, siendo las exigencias en materia de seguridad sanitaria particularmente estrictas en el caso de materia de origen animal.

De manera similar, el quitosano, el derivado o el complejo de éste, que es la base del hidrogel en las composiciones de la invención, también es preferentemente de origen no animal, y de manera particularmente preferida extraído de los champiñones, en particular los champiñones de París.

Puede ser particularmente ventajoso que tanto la película como el hidrogel sean ambos a base de quitosano cuyo origen no sea animal, por ejemplo extraído de champiñones.

En el marco de las composiciones según los diferentes aspectos de esta invención, el quitosano del que está constituida la película es un quitosano que tiene una masa molar media superior a 60000 g.mol⁻¹, por ejemplo entre 60000 g.mol⁻¹ y 200000 g.mol⁻¹ o bien una masa molar comprendida entre 60000 y 150000 g.mol⁻¹, y muy particularmente entre 70000 y 100000 g.mol⁻¹. De manera preferida, el quitosano del cual está constituida la película es un quitosano que tiene una masa molar media superior a 80000 g.mol⁻¹, e incluso superior a 100000 g.mol⁻¹, o 120000 g.mol⁻¹. En efecto, siendo el quitosano un polímero, existe bajo diferentes formas con un grado de polimerización que puede variar. El quitosano tal como el preferido para la formación de una película según la invención es por lo tanto un quitosano cuya masa molar media es relativamente baja con respecto a las diferentes masas molares que se pueden encontrar para un quitosano. Para la formación del hidrogel, se preferirá por el contrario una masa molecular más importante con el fin de favorecer el proceso de gelificación (denominado "físico") por la presencia de largas cadenas macromoleculares.

Sin embargo, se debe señalar que el procedimiento de realización de la película puede ser adaptado mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia a unos quitosanos de masa molar diferente. Se puede considerar, en particular, utilizar unos quitosanos de origen animal que presentan una masa molar media en masa (M_w) comprendida entre 150000 y 650000 g/mol y que tienen un grado de acetilación (DA) comprendido entre el 0 y el 45%, preferentemente superior al 2%.

Para la realización del hidrogel, se preferirá un quitosano (derivado o complejo) que presenta una masa molar media en masa superior a 300000 g/mol y un grado de acetilación inferior al 15%.

Para la realización de la película, se preferirá un quitosano (derivado o complejo) que sea de origen animal que presenta una masa molar media en masa (M_w) comprendida entre 150000 y 650000 g/mol y un grado de acetilación comprendido entre el 2 y el 20%, o bien de champiñones (a veces denominado abusivamente de origen vegetal), que presenta una masa molar media viscométrica (M_v) comprendida entre 60000 y 150000 g/mol, y un grado de acetilación comprendido entre el 2 y el 30%, preferentemente entre el 2 y el 20%.

Sin embargo, es muy particularmente ventajoso utilizar un quitosano de origen no animal, y más particularmente un quitosano que procede de champiñones, tanto para la película como para el hidrogel. Dicho quitosano presenta una masa molar media viscométrica (M_v) comprendida entre 40000 y 150000 g/mol, y preferentemente de por lo menos 60000 g/mol, y un grado de acetilación comprendido entre el 0 y el 30%, preferentemente entre el 2 y el 20%. En lo que se refiere al quitosano, el derivado o el complejo de éste del cual está constituido el hidrogel presente en las composiciones según la invención, tiene preferentemente una masa molar comprendida entre 60000 y 200000 g.mol⁻¹, y preferentemente también entre 60000 y 150000 g.mol⁻¹, incluso entre 70000 y 100000 g.mol⁻¹. Alternativamente, puede ser deseable que su masa molar media sea superior a 80000 g.mol⁻¹, e incluso superior a 100000 o 120000 g.mol⁻¹.

Es preferible que por lo menos uno de los dos, de entre la película y el hidrogel, sea a base de quitosano cuya masa molar está comprendida entre 60000 y 150000 g.mol⁻¹, y preferentemente la película, o bien los dos. Unas masas molares medias particularmente apropiadas están comprendidas entre 60000 y 150000 incluso entre 70000 y 100000 g.mol⁻¹. Alternativamente, unas masas molares medias superiores a 80000 g.mol⁻¹ e incluso superiores a 100000 o 120000 g.mol⁻¹ pueden también ser ventajosas.

La película a base de quitosano contenido en las composiciones de la invención tiene preferentemente una densidad de 2 a 130 g por m², preferentemente de 6 a 32 g por m². Un orden de tamaño particularmente preferido es de 6 a 25 g por m², y muy particularmente entre 6 y 15 g.mol⁻¹, incluso entre 6 y 12 g.mol⁻¹.

En cuanto al hidrogel según la invención, su masa por unidad de superficie, cuando está depositado sobre la

película está preferentemente comprendida entre 5 y 25 g.m⁻².

Además, es posible asimismo hacer variar el grado de acetilación del quitosano que entra en la composición de la película. Preferentemente, el quitosano de la película según la invención tiene un grado de acetilación comprendido entre el 2 y el 30%, preferentemente entre el 2 y el 20%, por ejemplo entre el 5 y el 15%.

Es lo mismo para el quitosano que es la base del hidrogel.

Se debe señalar a este respecto que el grado de acetilación varía en particular en función del origen del quitosano. Sin embargo, es posible mediante unos medios químicos, modificar el grado de acetilación de un quitosano, sea cual sea su origen.

En un modo de realización particularmente preferido de la invención, el grado de acetilación de la película es inferior al grado de acetilación del hidrogel.

Según una forma de realización particular de las composiciones según la presente invención, la película a base de quitosano comprende, además de quitosano, β-glucano. En efecto, este último es bien conocido en el campo médico, en particular por sus propiedades inmunoestimulantes. Además, es reconocido por aumentar la capacidad de respuesta del sistema inmunitario contra las infecciones virales, fúngicas, parasitarias, bacterianas y neoplásicas. Más precisamente, el beta 1,3 y 1,6 glucano multiplica la actividad de los macrófagos en el organismo humano y permite así que el sistema inmunitario sea más reactivo. Por otra parte, el beta 1,3 y 1,4 glucano extraído de las cáscaras de avena (origen cerealista) es reconocido por sus propiedades anti-adherencia.

Preferentemente, la proporción de β-glucano en la película a base de quitosano varía entre el 0 y el 20% en masa, preferentemente entre el 5 y el 15%, más preferentemente aún entre el 5 y el 10%.

El beta-glucano que entra en la composición de la película tiene preferentemente por origen la cáscara de avena, es decir un origen vegetal y no animal, lo cual es ventajoso para un dispositivo médico implantable, como se ha precisado anteriormente.

De manera similar, el hidrogel a base de quitosano, de un derivado o de un complejo de éste, comprende también β-glucano. Las proporciones de β-glucano en el hidrogel son del mismo orden de tamaño que las para la película a base de quitosano, el origen del beta-glucano es asimismo preferentemente de origen vegetal.

Puede ser particularmente ventajoso que la película y el hidrogel contengan ambos β-glucano, en proporción igual, equivalente, comparable o muy diferente. La proporción de β-glucano en la película y el hidrogel es preferentemente igual o equivalente en uno y en otro.

El β-glucano en cuestión en la película o el hidrogel puede ser β-glucano (1,3) (o β-(1,3)-glucano), β-glucano (1,3)(1,6), β-glucano (1,4), o β-glucano (1,4)(1,6), o bien unas mezclas de los mismos.

Se debe señalar a este respecto que cuando el quitosano es extraído a partir de champiñones, va naturalmente acompañado de β-glucano, esencialmente de β-glucano (1,3). En estas condiciones, es ventajoso conservar la mezcla de quitosano y de β-glucano (1,3) tal como se obtiene sin separar los dos compuestos. Además, puede ser oportuno o bien añadir β-glucano (1,3) con el fin de aumentar la proporción de este compuesto, o bien, por el contrario, añadir β-glucano (1,4) cuyas propiedades difieren y son complementarias de las del β-glucano (1,3).

Preferentemente, una película según la presente invención está compuesta por:

- quitosano, en su forma de acetato de quitosano (sal soluble en agua) o en su forma neutra, (en asociación con entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,3) en el estado natural cuando el quitosano procede de champiñones) en una proporción comprendida entre el 80 y el 90%, tal que la masa de quitosano (y de beta-glucano naturalmente asociado) añadida por unidad de superficie del textil esté comprendida entre 2,5 y 16 g/m², preferentemente entre 6 y 12 g/m²;
- entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,4);
- entre el 3 y el 10% de agua.

Preferentemente, un hidrogel según la presente invención está constituido por:

- quitosano en una proporción inferior o igual al 5% (que comprende además entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,3) al estado natural), tal que la masa de quitosano (asociado al beta-glucano (1,3) en estado natural) añadida por unidad de superficie del textil sea entre 5 y 25 g/m², preferentemente entre 10 y 15 g/m²;

- entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,4);
- por lo menos el 95% de agua.

5 Se considera asimismo en el marco de la presente invención que otros componentes entren en la composición de las películas a base de quitosano, por ejemplo hialuronato de sodio o carboximetilcelulosa. Dichos componentes pueden también entrar en la composición de un hidrogel a base de quitosano, de un derivado de quitosano o de un complejo de quitosano.

10 La elección de los componentes adicionales de la película y/o del hidrogel se debe realizar en función de las propiedades buscadas. En la óptica de una utilización de las composiciones de la invención en unos dispositivos médicos implantables, es necesario seleccionar unos componentes cuya utilización está autorizada para ese propósito. Es particularmente esencial hacer uso de unos componentes ultra-puros, desprovistos de contaminaciones y de endotoxinas. Es lo mismo para el quitosano, sus derivados o complejos que entran en la
15 composición de la película o del hidrogel, tales como se han descrito anteriormente.

Además, en la óptica de una utilización de la asociación de la película y del hidrogel (con soporte textil) en el campo de los dispositivos médicos o quirúrgicos implantables, es ventajoso seleccionar unos componentes para la película y el hidrogel, además del quitosano y del agua, que permitan que la asociación conserve su carácter biocompatible,
20 biorreabsorbible y bioasimilable por el organismo.

De manera muy particularmente preferida en el marco de la presente invención, tanto el hidrogel como la película para las composiciones descritas, son reabsorbibles *in vivo*. Con el fin de obtener dicha propiedad, es importante que ninguno de los constituyentes de la película y del hidrogel se oponga al carácter reabsorbible del quitosano. En efecto, una película o un hidrogel constituido exclusivamente por quitosano y por agua es naturalmente reabsorbible
25 *in vivo*; lo es también una película o un hidrogel constituido por quitosano, por β -glucano y por agua.

En la composición según la invención, sólo el soporte textil no es, eventualmente, reabsorbible *in vivo*.

30 Se debe señalar que el tiempo necesario para la reabsorción completa de la película y del hidrogel *in vivo* no es necesariamente de la misma magnitud. Preferentemente, la asociación de la película y del hidrogel según la presente invención se reabsorberá *in vivo* al final de 2 a 90 días; de manera preferida entre 10 y 90 días, incluso entre 30 y 90 días. Según el tipo de aplicación considerada, el tiempo de reabsorción puede ser ajustado por el experto en la materia.

35 Es importante señalar que las composiciones según la presente invención pueden ser adaptadas en términos de forma, de grosor y/o de dimensiones en función de las diferentes aplicaciones consideradas.

40 En particular, no está excluido que unas capas suplementarias sean fijadas sobre una u otra de las caras de las composiciones descritas anteriormente. En efecto, se considera aprisionar la capa de hidrogel entre dos películas, siendo la segunda película asimismo preferentemente a base de quitosano y permitiendo reforzar tanto la resistencia mecánica del conjunto como la resistencia a la biodegradación. En efecto, la biodegradación es probablemente más lenta en la cara película, debido al aspecto seco y sólido de la película en comparación con el hidrogel. Evidentemente, la presente invención no está limitada a esta capa suplementaria y se pueden superponer otras
45 capas sobre las composiciones de la invención, tal como se ha descrito. En función de la utilización buscada, el experto en la materia sabrá el tipo de capa que podría ser ventajoso superponer.

Entre las utilidades posibles, además de la utilización en cirugía, se pueden señalar diferentes utilidades, por ejemplo en el campo del embalaje, particularmente el embalaje alimentario. En esta aplicación, puede ser ventajoso
50 recubrir el hidrogel a base de quitosano por una capa de cera, por ejemplo una cera vegetal.

La presente invención se refiere muy particularmente a las composiciones descritas anteriormente para una utilización con objeto de una implantación quirúrgica o cosmeo-estética. Las composiciones según la invención poseen en efecto unas propiedades que las vuelven particularmente útiles en este tipo de aplicación. Se señala además que el quitosano actúa por biomimetismo. En efecto, debido a su estructura química, el quitosano reproduce unas uniones y unos grupos naturalmente presentes en los sistemas vivos, ya que la unión glicosídica y los residuos N-acetil-glucosamina de la molécula de quitosano están ambos presentes en la estructura de la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos vivos. Así, las composiciones según la presente invención son particularmente susceptibles de una buena integración en el organismo y de una buena tolerancia por el organismo.
55

60 Además, debido a que el material compuesto constituido por la asociación del soporte textil, por la película y por el hidrogel posee dos caras con propiedades distintas, éste está particularmente adaptado para la reparación de los tejidos. Una cara está destinada a evitar la penetración celular y las adherencias post-quirúrgicas debido a que es lisa, no porosa y reabsorbible, mientras que la otra cara favorece una fijación tisular rápida y la recolonización celular sirviendo al mismo tiempo de refuerzo.
65

La presente invención se refiere asimismo a unas prótesis o implantes quirúrgicos que comprenden unas composiciones tales como se han descrito anteriormente, es decir la asociación de un soporte textil, de una película y de un hidrogel según la invención. Estas prótesis o implantes quirúrgicos son bien conocidos para una utilización en cirugía, en particular, pero no únicamente en el ámbito de la reconstrucción abdomino-torácica o pelviana o en el tratamiento de la eventraciones, o hernias. La invención se refiere a la puesta a punto de dispositivos médicos o quirúrgicos implantables en los campos no exhaustivos siguientes: cirugía uro-ginecológica, abdominal, parietal, etc.

Debido a unas propiedades diferentes de las dos caras de las composiciones, es posible obtener una disociación de los fenómenos de cicatrización cuyas aplicaciones son muy numerosas. En función de la utilización quirúrgica o cosmeto-estética considerada, se ajustarán la naturaleza del soporte textil y los grosores de la película y del hidrogel. En lo referente al soporte textil, por ejemplo, puede ser ventajoso seleccionar un tejido de punto y ajustar las propiedades del enmallado, en función de la utilización considerada. Cuando se considera la utilización como prótesis para el refuerzo de tejidos muy solicitados, el grosor y la resistencia del soporte textil deben ser definidos en consecuencia. El experto en la materia conoce bien, en función de las utilizaciones previstas, las propiedades deseables de la prótesis, entre ellas las del soporte textil a utilizar.

Además, la asociación de la película y del hidrogel, con el soporte textil, tiene asimismo unas aplicaciones en el campo de las prótesis vasculares, con el fin de sustituir el colágeno utilizado en la actualidad para asegurar la estanqueidad.

Las composiciones según la invención y las prótesis o implantes realizados a partir de ésta, son asimismo implantables, por ejemplo por vía peritoneal o abdominal. Se recuerda, en efecto, que la asociación de la película y del hidrogel según la invención es suficientemente fuerte para permitir la manipulación y la implantabilidad de esta asociación; es lo mismo para la asociación del soporte textil, de la película y del hidrogel.

Las composiciones según la invención, cuando se utilizan para una implantación quirúrgica o cosmeto-estética, permiten una reducción significativa de las adherencias postoperatorias, en particular en el caso de las adherencias peritoneales, lo cual las hacen particularmente superiores a los implantes ya existentes.

En efecto, la cara de soporte textil, desprovista de hidrogel favorece la colonización celular, mientras que la otra cara, recubierta de hidrogel permite evitar las adherencias o las bridas.

La presente invención se refiere asimismo a unos procedimientos para la fabricación de las composiciones mencionadas anteriormente. Da a conocer en particular un procedimiento para realizar la asociación entre una película y un hidrogel a base de quitosano. Esta asociación se caracteriza por una unión o interacción fuerte entre la película y el hidrogel, denominada enganche. Esta unión o interacción fuerte entre la película y el hidrogel se denomina "electrolítica" y conduce a una unión tanto química como física de la película y del hidrogel. El enganche puede en efecto tener lugar gracias a la presencia de cargas opuestas que se atraen, presentes en la superficie de la película y del hidrogel.

Este enganche se realiza mediante la realización de las etapas siguientes: a partir de una disolución acuosa a base de quitosano, solubilizado por un ácido débil, se realiza una película; esta película se seca parcialmente y se neutraliza; la película así obtenida, parcialmente secada y neutralizada, se pone en contacto con un hidrogel a base de quitosano, en formación o incluso en el inicio de la formación.

La caracterización del estado parcialmente neutralizado de la película se desarrolla más particularmente en el ejemplo 3 de la parte experimental.

En la película parcialmente secada y neutralizada, se mantienen todavía unas moléculas de agua y unas funciones amins protonadas, en una proporción que es superior a la proporción en la película una vez finalizada. Como se ha precisado anteriormente, una película parcialmente neutralizada comprende la menos el 30% de los grupos amina del quitosano en forma protonada. Preferentemente, por lo menos el 50%, incluso por lo menos el 60%, el 70 o el 75% de los grupos amina del quitosano de la película están en forma $-NH_3^+$. Un ejemplo de realización se describe en la parte experimental.

Por hidrogel en formación se entiende, por ejemplo, un hidrogel antes del punto de gelificación. Un ejemplo de realización se describe asimismo en la parte experimental de la presente solicitud. La película puede ser puesta en contacto con la disolución que dará el hidrogel incluso antes de la formación efectiva del hidrogel, incluso también antes de que se inicie cualquier reacción.

La capa de gelificación se puede obtener en particular depositando una disolución hidroalcohólica de quitosano (de un complejo o de un derivado de éste) sobre un soporte sólido, por ejemplo una placa de polímero. La disolución inicial en quitosano se debe seleccionar suficientemente viscosa para permitir el procedimiento de gelificación físico del quitosano, es decir que la concentración debe ser superior o igual a la concentración crítica de entrelazado. Si el quitosano utilizado es de masa molecular elevada (superior a 500000 g/mol), entonces la concentración debe ser superior al 1,5%, debe ser de por lo menos el 3%, incluso de por lo menos el 4% para unos quitosanos cuya masa

molar media es más baja (por ejemplo entre 60000 y 70000 g/mol).

Se señala que este procedimiento puede comprender unas etapas anteriores y posteriores a las descritas, así como unas etapas intermedias. Por lo tanto, no está limitado a las etapas mencionadas.

5 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de realización de un material que comprende un soporte textil recubierto de un hidrogel a base de quitosano sobre únicamente una de sus dos caras. Dicho procedimiento según la invención comprende las etapas siguientes: depositar el soporte textil seleccionado sobre una superficie preferentemente plana; extender sobre el soporte una película a partir de una disolución acuosa a base de quitosano solubilizado por un ácido débil; la película así realizada está parcialmente secada y parcialmente neutralizada tal como se ha descrito anteriormente; por último, el hidrogel en formación, o la mezcla de preparación de gelificación, o la disolución de gelificación (antes de que se inicie cualquier reacción) se pone en contacto con la cara de la película opuesta a la del soporte.

15 Se pueden considerar, evidentemente, unas etapas posteriores, anteriores y/o intermedias.

Según los procedimientos de la invención, el quitosano se solubiliza en un ácido débil, preferentemente un ácido débil que permite realizar simultáneamente la neutralización de la película y la evaporación del agua (secado). Los ácidos débiles particularmente preferidos son aquéllos cuya temperatura de evaporación (a presión atmosférica) es baja, por ejemplo inferior a 130°C, preferentemente inferior a 120°C. Un ácido débil muy particularmente preferido en el marco de la presente invención para solubilizar el quitosano (o un derivado o un complejo de éste) es el ácido acético. Debido a que la temperatura de ebullición del ácido acético es baja (118°C), esto permite un inicio espontáneo del ácido acético en presencia de agua incluso a temperatura ambiente.

25 Según el procedimiento descrito, el soporte textil está extendido preferentemente en una superficie plana con el fin de ser él mismo perfectamente plano.

Dicho procedimiento de fabricación es particularmente fácil de realizar y propicio para la industrialización. En efecto, la presencia de la película desempeña un papel de barrera, impidiendo así que el gel atravesase el textil. En particular, no es necesario controlar precisamente los parámetros de la mezcla de gelificación ni conocer el tiempo de estabilización de la mezcla de gelificación, haciendo la película obstáculo entre la mezcla de gelificación y el textil. Es posible así poner la asociación textil + película directa e inmediatamente en contacto con la mezcla de gelificación (sin esperar a la estabilización de la mezcla), desempeñando la película el papel de barrera y de huella a la que se adhiere la mezcla de gelificación.

35 La película asegura también una barrera física entre el textil y dicha mezcla, lo cual permite así aplanar y homogeneizar la mezcla de gelificación sin que esta última atravesase el textil (véase en particular la foto 2 de la figura 2).

40 Este procedimiento según la invención es por lo tanto de gran facilidad de aplicación y de automatización, lo cual lo hace particularmente ventajoso con respecto a otros procedimientos.

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de una película a base de quitosano. En efecto, dicha película es ventajosa para realizar una separación entre un soporte por un lado y un hidrogel por otro lado. Una película a base de quitosano se puede utilizar por lo tanto para realizar una composición, o material compuesto, que comprende un soporte textil recubierto de un hidrogel de quitosano sobre únicamente una de sus dos caras, asegurando dicha película el papel de barrera entre el soporte textil y el hidrogel con el fin de que el hidrogel no recubra las dos caras del soporte textil.

50 Figura 1: Esta figura ilustra un modo de realización de una composición que comprende un textil, una película y un hidrogel.

Figura 2: Esta figura re-agrupa diferentes fotografías que ilustran unas aplicaciones de la invención y unos contra-ejemplos.

55 Fotos 1-4: ilustraciones de la aplicación de la invención tal como se detalla en el ejemplo 1, con dos masas molares medias diferentes para la disolución de quitosano utilizada.

60 Fotos 5-9 y 11: ilustraciones de diferentes propiedades del compuesto, o composición, de la invención (textil + película + hidrogel), con dos gramados diferentes para el textil.

Fotos 10 y 12: contra-ejemplos de realizaciones de compuestos omitiendo la película.

Ejemplos

Ejemplo 1: Realización de una prótesis compuesta formada por un soporte textil, por una película a base de quitosano y por un hidrogel a base de quitosano.

5 *Introducción:*
 La prótesis realizada por los presentes inventores está dedicada a una utilización en el campo de los dispositivos médicos o quirúrgicos implantables, para la prevención de las adherencias post-quirúrgicas.

10 La prótesis descrita está destinada preferentemente al refuerzo de las insuficiencias parietales (deficiencia de la pared en el caso de eventraciones) y adaptada al tratamiento intra-peritoneal presentando una propiedad de anti-adherencia. La implantación de esta prótesis por vía intraperitoneal permite compensar el fallo del peritoneo, obstruir el orificio herniario y limitar al máximo el fenómeno de adherencias entre el refuerzo y las vísceras.

15 Esta prótesis se realiza con el fin de obtener un textil compuesto que comprende dos caras distintas a las propiedades diferentes, gracias a la utilización de una superficie anti-adherente. La prótesis sirve por lo tanto de barrera tanto física como mecánica, con el fin de impedir la adhesión de los tejidos durante la cicatrización. Sin embargo, una vez que la cicatrización está terminada, y por lo tanto que los riesgos de adhesión son inexistentes, esta barrera física debe desaparecer sin necesitar una nueva intervención quirúrgica para retirarla, y sólo se queda el soporte textil.

20 La prótesis textil está compuesta por 3 capas sucesivas que permiten obtener dos caras distintas con las propiedades siguientes:

- 25 - 1 cara denominada "rugosa", no reabsorbible, (textil)
- Esta cara se va a implantar por el lado de la pared o de los tejidos biológicos con el fin de permitir el "enganche mecánico" y el papel de refuerzo y mantenimiento de los tejidos, permite asimismo la rehabilitación tisular; el textil es preferentemente un entramado de monofilamentos o multifilamentos de polímero sintético no reabsorbible, tal como un polipropileno o un poliéster;
- 30 - 1 cara denominada "lisa" biorreabsorbible, (hidrogel a base de quitosano)
- Esta cara permite limitar los fenómenos de adherencias y facilita la integración de la prótesis reduciendo la reacción inflamatoria y facilitando el fenómeno de cicatrización.

Las 2 caras se pueden distinguir sin dificultad a simple vista.

40 Los inventores han elaborado un nuevo procedimiento para realizar la unión entre el tejido de punto y el hidrogel a base de quitosano, que contiene o no beta-glucano (en estado natural o añadido).

Este procedimiento nuevo denominado "de unión entre tejido de punto/película y película/hidrogel" permite la elaboración de un material textil compuesto, que comprende un tejido tricotado (de polipropileno o de poliéster) asociado a una película de quitosano reabsorbible *in vivo*, y a un hidrogel de quitosano.

- El procedimiento de obtención de este "textil compuesto" puede dividirse en 2 etapas:
- 50 1) revestimiento del textil de una película de quitosano; y
 2) después, enganche del hidrogel de quitosano sobre la película, con el fin de poder distinguir las 2 caras.

Este modo de unión permite reforzar la fijación del hidrogel sobre el tejido de punto. Además, ya que un gel puede difícilmente recubrir de manera homogénea y regular un textil, la recolonización por las células se hará por lo tanto de manera irregular. Recubriendo previamente el textil de una película de quitosano, se puede "nivelar" la superficie de la prótesis y permitir una recolonización más limpia, más clara y más uniforme, lo cual es de gran importancia para un implante quirúrgico.

El textil utilizado debe ser, preferentemente, un tejido de punto de poros anchos, de monofilamentos de polipropileno, de poco grosor y de poco gramaje, no tridimensional.

60 Varios procedimientos de gelificación del quitosano pueden ser adaptados a este procedimiento de unión.

- Los inventores han considerado tres soluciones de procedimientos de gelificación:
- 65 - sistema de gelificación física del quitosano por vía gaseosa (amoníaco);
 - utilización de un agente complejante natural: el xantano para permitir la gelificación del quitosano;

- gelificación física del quitosano en medio hidroalcohólico, con o sin etapa de neutralización por una base.

El objetivo es permitir la gelificación del quitosano *in situ* sobre el entramado de polímero sintético. Sin embargo, la descripción de los procedimientos de gelificación posibles se limitará en el marco de este ejemplo al procedimiento de gelificación por vía hidroalcohólica.

El procedimiento se puede adaptar para cualquier tipo de quitosano:

- de origen animal (caparazones de crustáceos, endoesqueletos de calamares):

este quitosano presenta una masa molar media en masa (MW) comprendida entre 150000 y 650000 g/mol, y un grado de acetilación (DA) comprendido entre el 0 y el 20%, preferentemente > 2%;

- o de origen no animal (champiñones)

este quitosano presenta una masa molar media viscosimétrica (Mv) comprendida entre 40000 y 150000 g/mol, preferentemente superior a 60000 g/mol, y un DA comprendido entre el 0 y el 30%, preferentemente entre el 2 y el 20%.

Procedimiento de elaboración de la prótesis compuesta en 3 etapas (véase la descripción del procedimiento mediante 4 esquemas (a), (b), (c) y (d), figura 1)

El procedimiento descrito debe evidentemente ser adaptado en función de las propiedades del textil utilizado y de las masas molares medias de los productos a base de quitosano utilizados.

En la continuación de la descripción, el procedimiento está más particularmente descrito con un tejido de punto cuyas principales características son las siguientes: tejido de punto de monofilamento de polipropileno de 0,08 mm de diámetro; gramaje de 22 g/m²; grosor de 0,28 mm; compuesto por poros de tamaños diferentes, pero la superficie ocupada por los poros más grandes es de por lo menos 0,5 mm² (aproximadamente 0,6 mm²).

A) Revestimiento del tejido de punto con la 1ª capa: Película

Etapa 1). Se trata en primer lugar de disolver el quitosano (Glc-NH₂) en una disolución acuosa de ácido acético, siendo el ácido acético añadido en cantidad estequiométrica con respecto a las funciones aminas (véase más abajo, reacción A). La concentración en quitosano está comprendida entre el 1 y el 5 % (w/w) según Mw inicial. Después de la disolución completa del quitosano (entre 3 h y 1 noche de agitación, magnética o mecánica, según las muestras y la concentración de la disolución de polímero), la disolución puede ser eventualmente filtrada para eliminar los insolubles y cualquier partícula que no fuera biorreabsorbible (filtros de porosidad comprendida entre 0,45 y 1 µm).

Etapa 2). [Esquema (a) figura 1]

Después, la disolución se extiende sobre el tejido de punto (no tridimensional, y preferentemente de poros anchos [$> 200 \mu\text{m}$ en una de las dimensiones]) en una proporción comprendida entre 25 y 75 mg/cm² de textil, que está a su vez fijado sobre una placa de polímero sintético, preferentemente de poliestireno, que presenta un estado de superficie lisa y sin defecto aparente. La concentración de la disolución debe ser suficientemente elevada para presentar una viscosidad que permite extender la disolución sin dificultad y rellenar todos los poros de la malla del tejido de punto. La cantidad de disolución extendida depende de la concentración de la disolución inicial.

En un modo de realización ventajoso, la masa de disolución añadida está comprendida entre 35 y 45 mg/cm² de textil.

Etapa 3). A continuación, es necesario secar la disolución, en presencia o no de aire caliente durante 1 noche, con el fin de extraer el agua de la disolución y obtener así una película de quitosano. En efecto, la película se formará entonces al contacto de esta placa de polímero y se adherirá al tejido de punto sobre un grosor bajo (el tejido de punto sigue en la superficie de la película y la película se encuentra contra la placa de polímero).

[Esquema (b) figura 1]

Es importante precisar que en esta etapa del procedimiento, se está en presencia de un primer compuesto en el que se distinguen ya 2 caras al tacto; una cara de tejido de punto (Cara A [esquema (b)] figura 1) y una cara de película (que está en contacto con la placa de polímero sintético, Cara B [esquema (b) figura 1).

Además, la cara película es lisa, regular y sin defecto, ya que está formada al contacto de la placa de polímero sólido, liso, regular y sin defecto. El textil es de alguna forma sumergido o aprisionado en la 1ª matriz "película" pero en un bajo grosor ya que la película sobresale en relieve, por el lado de la atmósfera ambiente.

La película está entonces compuesta por una sal de quitosano: el acetato de quitosano (Glc-NH_3^+ , CH_3COO^-), soluble en agua en las proporciones siguientes:

- 5 - quitosano (en asociación con entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,3) en estado natural cuando el quitosano procede de champiñones) en una proporción comprendida entre el 80 y el 90%, tal que la masa de quitosano (y de beta-glucano naturalmente asociado) añadida por unidad de superficie del textil esté comprendida entre 2,5 y 16 g/m^2 , preferentemente entre 6 y 12 g/m^2 ;
- 10 - entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,4);
- entre el 3 y el 20% de agua.

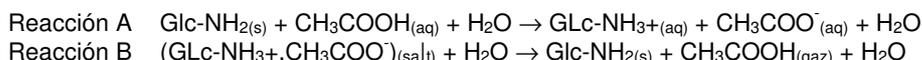
B) Enganche de la 2ª capa: Gel, sobre el tejido de punto recubierto de la película

15 Etapa 4) [esquema (b) figura 1]

Para permitir el enganche (químico y físico) del hidrogel de quitosano sobre la cara de película del tejido de punto, la película debe ser neutralizada parcialmente (por lo tanto parcialmente soluble en agua), con el fin de asegurar la interacción de tipo electrolítica. Se trata de un estado "medio-neutro" intermedio: medio-quitosano/medio-acetato de quitosano que se puede obtener mediante una etapa denominada "post-secado" sobre la película.

Más precisamente, la etapa de "post-secado" consiste en controlar la hidrólisis del ácido acético en unas condiciones atmosféricas ambiente (22°C, 50% de humedad relativa o RH) o en unas condiciones controladas en temperatura y en humedad (40°C, 55% RH).

25 En efecto, el ácido acético, ácido débil, es fácilmente soluble en agua y posee un punto de ebullición bajo (118°C). Se observa entonces un fenómeno de inicio espontáneo del ácido, que está acentuado en presencia de una cantidad más importante de agua (reacción B). Además, siendo el ácido acético una entidad muy volátil, se eliminará más fácilmente en presencia de calor y de ventilación. El fenómeno puede describirse según la reacción siguiente (reacción B):



35 Se trata por lo tanto de detener la reacción al final de un cierto tiempo para obtener una película que comprende las 2 formas de quitosano:



40 Realmente, el objetivo del post-secado es obtener una proporción en acetato de quitosano en la película de aproximadamente el 60% (entre el 50 y el 70%) en el momento de depositarlo sobre la capa de gel. Por lo tanto, se necesita un tiempo de post-secado que se sitúa entre 1 y 2 días a atmósfera ambiente (válido para un DA entre el 2 y el 20%). El tiempo de post-secado se adapta evidentemente en función del DA.

45 La proporción final es tal que la cantidad de funciones aminas protonadas en la "película no completamente neutralizada" o la "película medio-neutra" es de aproximadamente el 60% (esto representa una media, con por ejemplo una variación de una cara a la otra de la película del 30% al 90% de funciones amina protonada).

Una explicación del estado del hilo medio-neutro se da en el ejemplo 3.

50 En interés de la industrialización, se puede sin embargo reducir este tiempo de "post-secado" en una atmósfera húmeda (60% HR) y caliente (40°C), y preferentemente ventilada (recinto climático) con el fin de acelerar la hidrólisis parcial del ácido acético (algunas horas bastarían para la hidrólisis de la sal (acetato de quitosano) en superficie).

55 Es esencial que la hidrólisis sea parcial, debido a que las funciones aminas que se mantendrán protonadas permiten la unión entre la película y el hidrogel de quitosano. En el caso en el que la película estuviera completamente neutralizada, y por lo tanto fuera insoluble en agua, sería difícil, incluso imposible formar el enganche entre el hidrogel y la película.

60 En efecto, si la proporción en acetato de quitosano es inferior al 30% (es decir un tiempo de post-secado superior a 1 día en medio húmedo o superior a 3 días en atmósfera ambiente), se corre el riesgo de no beneficiarse de una posible unión entre las 2 entidades "película" e "hidrogel", y la mezcla hidroalcohólica tendería a deslizarse contra la película seca sin poder encontrar "enganche".

65 Por último, se señala que es importante mantener el tejido de punto tensado durante el secado de la película para evitar deformaciones que generan después unos defectos de estructura en la película.

Ejemplos de preparación de esta 1ª capa "PELÍCULA":

Para un quitosano de origen vegetal de $M_v = 70000$ g/mol y $DA = 16\%$

- 5
- concentración de la disolución inicial: 3% (w/w)
 - masa de la disolución añadida por unidad de superficie de textil: $40,8$ mg/cm²
 - cantidad de quitosano añadida por unidad de superficie de textil: $12,2$ g/m²
- 10
- tiempo de secado: 1 noche
 - + tiempo de "post-secado" para la "semi-neutralización": entre 1 y 2 días en atmósfera ambiente

Para un quitosano de origen animal de $M_w > 500000$ g/mol (650000 g/mol) y un $DA = 5\%$

- 15
- concentración de la disolución inicial: 1,5% (w/w)
 - masa de la disolución añadida por unidad de superficie de textil: $40,8$ mg/cm²
 - cantidad de quitosano añadida por unidad de superficie de textil: $6,1$ g/m²
- 20
- tiempo de secado: 1 noche
 - + tiempo de "post-secado" para la "semi-neutralización": entre 1 y 2 días en atmósfera ambiente

Etapa 5). En el mismo tiempo, se prepara la mezcla compuesta por una disolución concentrada de quitosano y por 1,2-propanodiol que permitirá formar la capa "GEL" del compuesto.

- 25
- Se trata de obtener un hidrogel físico de quitosano por evaporación en medio hidroalcohólico, según el protocolo experimental siguiente:

30

En primer lugar, el quitosano se disuelve en una disolución de ácido acético; siendo el ácido acético añadido en cantidad estequiométrica con respecto a las funciones aminas. La concentración de la disolución debe ser suficientemente elevada para permitir el entrelazamiento de las cadenas macromoleculares hasta la percolación, que da cuenta de la gelificación del quitosano.

35

La concentración debe ser superior o igual a la concentración crítica de entrelazamiento, debe ser por lo tanto superior al 2,5% para un quitosano de alta masa molar (> 500000 g/mol) y debe ser por lo menos del 3%, preferentemente $>$ del 4% para masas molares medias más bajas (entre 60000 y 70000 g/mol).

Después de la disolución completa, se puede considerar añadir beta-1,4-glucano para aumentar la proporción de beta-glucano en el hidrogel.

40

Después, tras filtrar eventualmente la disolución concentrada de quitosano sobre unos filtros de porosidad comprendida entre $0,45$ y 1 μ m de diámetro, se añade un volumen (o masa) equivalente de 1,2-propanodiol (composición de la mezcla de quitosano hidroalcohólico: aproximadamente el 50% de disolución de quitosano y el 50% de 1,2-propanodiol (en masa)). La mezcla se agita fuertemente durante aproximadamente media hora, y después se desgasifica a atmósfera ambiente (o bajo presión reducida, si es necesario: en el caso en el que la disolución estuviera muy viscosa).

45

[Esquema (c) figura 1]

50

Se extiende entonces una cierta cantidad de la mezcla de quitosano hidroalcohólico de gelificación (compuesto por una disolución concentrada de quitosano y por 1,2-propanodiol), comprendida entre 30 y 150 mg/cm², y preferentemente entre 50 y 100 mg/cm² (de textil) sobre la placa de polímero sintético según el grosor final que se desea alcanzar para el gel (este grosor puede también ser influenciado por el tiempo de reacción, que corresponde a la evaporación del agua de la mezcla).

55

Según la concentración de la disolución de quitosano inicial, la masa de quitosano que será añadida a la asociación del tejido de punto y de la película está entonces comprendida entre 5 y 25 g/m², preferentemente entre 10 y 15 g/m².

60

Estabilización de la mezcla hidroalcohólica sobre la placa: inicio de la reacción de gelificación. Esta etapa no es obligatoria. Se puede poner la película (o la película + el textil) incluso antes del inicio de la reacción de gelificación.

El interés del procedimiento tal como se describe es tal que no es absolutamente necesario esperar a la estabilización de la mezcla. Es posible colocar inmediatamente la película, unida o no a un textil, sobre la disolución de gelificación, antes incluso de que se inicie cualquier reacción de gelificación.

65

Antes de alcanzar el punto de gelificación, se deposita entonces la asociación del tejido de punto y de la película, previamente despegada de la placa de polímero, cara B contra la mezcla de quitosano hidroalcohólico de gelificación que se encuentra sobre la placa de polímero. El tejido de punto es así atraído por el gel sin penetrar a su través. Se puede observar que el tejido de punto sigue en la superficie gracias a la barrera física que ha sido constituida por la película.

Por otra parte, el enganche es muy fácil ya que la película, que no está completamente neutralizada sobre su cara B, comprende todavía una fuerte proporción de funciones aminas protonadas en superficie, lo cual permite formar una pequeña "capa de unión", lo cual permite el enganche electrolítico entre estas últimas y las demás cargas negativas, en particular presentes en la mezcla hidroalcohólica (ácido acético, quitosano, agua, 1,2-propanodiol), del gel en formación y así permitir la unión mediante un fenómeno de "resolubilización" en superficie.

La cara A, con una mayor proporción en quitosano, en su forma neutra, permitirá desempeñar su función de barrera manteniendo y preservando la forma sólida de la película. Así, la mezcla hidroalcohólica no atravesará las mallas del tejido de punto y resaltará en relieve, por el lado de la cara B de la película.

C) Gelificación y después neutralización: obtención de la prótesis compuesta

Etapas 6) [esquema (d) figura 1]

El conjunto de prótesis compuesta que comprende la mezcla de gelificación se deja así en reposo, en atmósfera ambiente (22°C, 50% RH), durante un tiempo dado (que varía según la concentración inicial de polímero, las condiciones de temperatura y de presión, y la concentración final que se desea alcanzar) con el fin de favorecer la evaporación del agua y permitir así la gelificación.

Los tiempos de reacción en atmósfera ambiente son entonces los siguientes (para una MW de 70000 g/mol):

- para 35 mg de mezcla de quitosano + 1,2-propanodiol para una superficie de 1 cm² (que contiene una disolución al 3 o al 4% en masa de quitosano): 4 días son suficientes (si se espera más tiempo, la mezcla se seca);
- para 60 mg de la mezcla/cm² (que contiene una disolución al 3 o al 4% en masa de quitosano): 5 días de reacción;
- entre 80 y 125 mg de mezcla/cm²: 7 días de reacción.

Ejemplos de realización de la capa "hidrogel":

Para un quitosano de origen vegetal de Mv = 70000 g/mol y DA = 16%:

- concentración de la disolución inicial: 4% (w/w),
 - masa de la disolución añadida por unidad de superficie de textil: 61 mg/cm²,
 - cantidad de quitosano añadida por unidad de superficie de textil: 12,2 g/m²,
- tiempo de reacción para el proceso de gelificación: 5 días en atmósfera ambiente.

Para un quitosano de origen animal de Mw > 500000 g/mol (650000 g/mol) y un DA = 5%:

- concentración de la disolución inicial: 2,5% (w/w),
 - masa de la disolución añadida por unidad de superficie de textil: 82 mg/cm²,
 - cantidad de quitosano añadida por unidad de superficie de textil: 10,2 g/m²,
- tiempo de reacción para el proceso de gelificación: 8 días en atmósfera ambiente.

Estos resultados se proporcionan a título indicativo pero, de la misma manera que para la película, estos tiempos de reacción se podrían acortar si se colocan en unas condiciones de temperatura y humedad óptimas.

Después de este tiempo de reacción, el gel obtenido se neutraliza con una disolución de sosa al 0,1 mol/l o de amoníaco al 0,1 mol/l con el fin de regenerar todas las funciones amina, y se lava con agua desmineralizada (como mínimo 10 lavados) para suprimir el alcohol presente en el gel y volver al pH neutro.

Otro procedimiento de neutralización de los geles con alcohol se puede realizar sin agentes químicos, en unas condiciones de temperatura y humedad más elevadas (40°C y 60% de RH mínimo) directamente. Este procedimiento se basa en el fenómeno de partida espontánea del ácido, que se acentúa en presencia de una cantidad más importante de agua, como en el procedimiento de elaboración simplificado de la película.

Características del producto final:

La prótesis textil compuesta (o "multicapas") así realizada está por lo tanto compuesta por:

- 5 - un textil, preferentemente un tejido de punto, de poros anchos, y constituido por monofilamentos de polipropileno y no tridimensional,
- una película constituida por:
- 10 * quitosano en una proporción comprendida entre el 80 y el 90% (que comprende además entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,3) en estado natural), tal que la masa de quitosano (asociada al beta-glucano (1,3) en estado natural) añadida por unidad de superficie del textil: entre 2,5 y 16 g/m², preferentemente entre 6 y 12 g/m²
- 15 * entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,4)
- * entre el 3 y el 20% de agua
- un hidrogel constituido por:
- 20 * quitosano en una proporción inferior o igual al 5% (que comprende además entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,3) en estado natural), tal que la masa de quitosano (asociada al beta-glucano (1,3) en estado natural) añadida por unidad de superficie del textil: entre 5 y 25 g/m², preferentemente entre 10 y 15 g/m²
- 25 * entre el 0 y el 10% de beta-glucano (1,4)
- * por lo menos el 95% de agua.

30 El grosor acumulado de la película y del gel añadido es preferentemente inferior a 2 mm, preferentemente comprendido entre 0,5 y 1,5 mm.

La cantidad de quitosano añadido por prótesis compuesta (cúmulo de película y de hidrogel) está comprendida aproximadamente entre 15 y 40 g/m².

35 Eligiendo un quitosano que procede de champiñones, la masa molar media en masa (Mw) se sitúa entre 40000 y 100000 g/mol, se prefiere sin embargo una Mw comprendida entre 70000 y 100000 g/mol.

40 Al contrario de los caparazones de crustáceos que presentan unas masas molares medias en masa mucho más elevadas, se puede en el presente caso obtener unas disoluciones a concentraciones elevadas, sin obtener tampoco unas viscosidades demasiado importantes que vuelven a la disolución inexplorable.

Se obtienen entonces unas películas y después unos geles de mayores o menores grosores según la cantidad y la concentración de la disolución inicial.

45 Otras características de esta prótesis textil compuesta

Esta prótesis así realizada tiene además la propiedad de ser muy fina, lo cual permite implantar sólo muy poco material extraño durante la utilización quirúrgica.

50 Además, el textil guarda cierta flexibilidad a pesar de la presencia de una película y de un gel, es por lo tanto fácilmente manipulable y permite adaptarse *in vivo* cuando se implanta.

Ilustraciones del procedimiento

55 *Etapa A):* revestimiento del tejido de punto para obtener la película

La foto 1 (figura 2) ilustra el resultado obtenido con un quitosano de origen vegetal (más precisamente de champiñones) cuyas características son:

60 Mv = 70000 g/mol y DA = 16%.

El tejido de punto tiene un gramaje bajo (comprendido entre 20 y 25 g/m²) y la disolución de quitosano está al 3% (w/w %) tal que la cantidad de quitosano depositada sea de 12 g/m² aproximadamente.

65 La cara denominada "A" (véase la figura 1) está dirigida hacia delante.

La cara "B", cara "película" está hacia el fondo negro.

Etapas B): enganche de la segunda capa "gel" sobre el tejido de punto revestido de la película.

5 La mezcla de gelificación se obtiene mezclando unos volúmenes equivalentes de disolución de quitosano al 4% y de 1,2-propanodiol.

10 Se extienden aproximadamente 80 mg/cm^2 de la mezcla sobre una superficie plana, es decir aproximadamente 16 g/m^2 de quitosano añadido después de la reacción de gelificación. Se deposita entonces el textil revestido de la película, la cara B (cara de la película) sobre la mezcla de gelificación, inmediatamente después de haber extendido este último.

15 Se observa que la película es atraída por la mezcla y se deposita sobre la mezcla. Por otra parte, la película instaura una barrera impidiendo que la mezcla de gelificación sumerja el textil en superficie, y aplanando la mezcla de gelificación (véase la foto 2). En efecto, se puede apoyar sobre el textil, sin riesgo de que la mezcla de gelificación atravesase los poros del textil.

20 A la inversa, en ausencia de película, si el textil solo está depositado sobre la mezcla de gelificación, se observa que la mezcla atraviesa los poros del tejido de punto.

El modo de realización y los resultados son idénticos en el caso de un quitosano de origen vegetal de masa molar media en masa más elevada.

25 La foto 3 ilustra el resultado obtenido después del revestimiento de un tejido de punto (etapa A) con un quitosano de origen vegetal $M_v = 191000 \text{ g/mol}$, sobre un tejido de punto de bajo gramaje (entre 20 y 25 g/m^2) y una disolución al 3% de quitosano (w/w %). La cara que comprende la película, denominada cara "B", está dirigida hacia el fondo negro.

30 La foto 4 de la figura 2 ilustra por su parte el enganche de la película (revestida sobre una cara del tejido de punto) sobre la mezcla de gelificación.

Ejemplo 2: Principales etapas de un modo de realización de una prótesis compuesta formada por un soporte textil, por una película a base de quitosano y por un hidrogel a base de quitosano.

35 El textil utilizado en este ejemplo ilustrativo es el mismo tejido de punto que el descrito en el ejemplo 1.

(a) Tras solubilizar el quitosano en una disolución de ácido acético, la disolución se extiende sobre un tejido de punto que está fijado a su vez sobre una placa de polímero sintético (lisa, regular, sin defecto de superficie);

40 (b) Después de 1 noche a temperatura ambiente, se deja el tejido de punto bajo una ventilación "húmeda" preferentemente (etapa de "post-secado") para permitir la hidrólisis parcial del ácido acético, en particular sobre la cara A (entre 1 y 2 días a temperatura ambiente, según el DA del quitosano).

45 (c) Después de preparar la mezcla de gelificación constituida por una disolución concentrada de quitosano y por un volumen equivalente de 1,2-propanodiol, se despega el tejido de punto+película y se extiende una cierta cantidad de la mezcla.

50 Se deposita entonces el tejido de punto+película, cara B sobre la mezcla de gelificación, comprendiendo la cara B todavía una fuerte proporción de funciones aminas protonadas.

(d) La película es atraída por la mezcla (gracias a la presencia de cargas negativas en particular) y se pega sobre esta última formando una barrera que permite que el tejido de punto permanezca en la superficie.

55 Después de por lo menos 4 días de "reacción" en atmósfera ambiente (influencia de la concentración y de los parámetros fisicoquímicos del quitosano sobre el tiempo de gelificación), se neutraliza el compuesto con una disolución de sosa $0,1$ molar y se efectúa una decena de lavados para volver al pH neutro y retirar el 1,2-propanodiol.

60 Resultado: prótesis textil compuesta que comprende 2 caras bien distintas:

- una cara de tejido de punto que permitirá el crecimiento interno de la prótesis en los tejidos del organismo por su estructura;
- una cara biorreabsorbible en forma de gel.

65 La cara de gel es lisa y regular ya que está formada en contacto con una placa de polímero sintético lisa y

homogénea.

La película ha desempeñado el papel de una barrera física y permite así tener 2 capas bien distintas.

5 Se debe señalar que los tiempos de reacción pueden ser optimizados (y acortados) en unas condiciones de humedad y de temperatura más elevadas (por ejemplo: 40°C y 60% de HR).

La prótesis compuesta presenta entonces las características ventajosas siguientes:

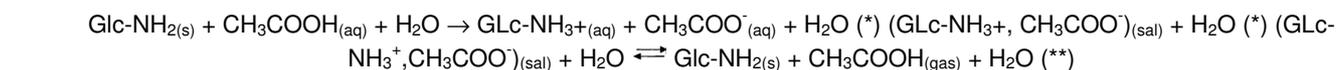
- 10
- un verdadero gel físico que tiene un grosor inferior a 2 mm,
 - Mw comprendido entre 60000 y 600000 g/mol,
 - DA comprendido entre el 2 y el 40%,
- 15
- Nuevo modo de unión entre el textil y el gel de quitosano,
 - Textil utilizado: tejido de punto de bajo grosor (preferentemente de monofilamentos de polipropileno), preferentemente, utilización de un tejido de punto denominado "light" para evitar así implantar unas
- 20
- cantidades importantes de polímero sintético (reducción suplementaria de la reacción inflamatoria),
 - Quitosano asociado o no a un beta-glucano.

Ejemplo 3: Características de una película "parcialmente neutralizada".

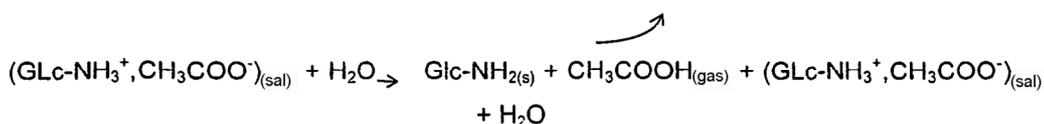
25 Una explicación para este estado de película parcialmente o no totalmente neutralizada, reside en el hecho de que la película está todavía en parte en su forma de "acetato de quitosano" $[Glc-NH_{2(s)} + (Glc-NH_3^+, CH_3COO^-)_{(sal)}]$ (en el caso en el que el quitosano está solubilizado en ácido acético).

30 Cuando la película está completamente neutralizada se habla de quitosano en su forma neutra (base - $Glc-NH_{2(s)}$) (véase la reacción (**)).

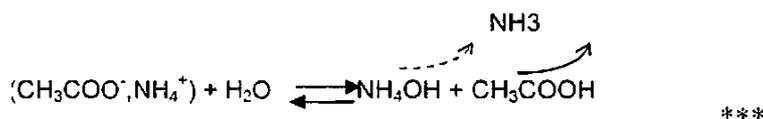
35 Se conoce que este estado "medio-neutro" es decir: medio-quitosano/medio-acetato de quitosano, se puede obtener mediante un procedimiento de "post-secado" en atmósfera ambiente o en un recinto a temperatura y humedad controladas (como se ha descrito anteriormente), sabiendo que la humedad favorecerá la partida espontánea del ácido y un poco de calor favorecerá su evaporación (reacción siguiente):



En el marco de la presente invención, es deseable detener la reacción para obtener una película que comprende las 2 formas de quitosano:

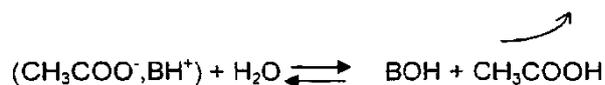


La obtención de este estado puede justificarse por los estudios realizados sobre las fibras de quitosano elaboradas por vía pseudo-seca (coagulación con NH_3 gaseoso), las fibras son cargadas con acetato de amonio, fácilmente eliminado por hidrólisis (en atmósfera húmeda), véase la reacción *** (Notin L, *et al.* Pseudo-dry spinning of chitosan. Acta Biomaterialia. 2006; 2(3):297-311) 2006; 2(3): 297-311).



El razonamiento puede ser extrapolado a la presente reacción considerando que BH^+ (o el amoniaco) puede ser sustituido por el quitosano en su forma amina protonada (BH^+) (véanse las reacciones ** y siguientes).

55



5 Se deduce de esta extrapolación que, preferentemente, la proporción en acetato de quitosano en la película en el momento de depositarla sobre la capa de gel debe ser de aproximadamente el 60% (entre el 50 y el 70%). El tiempo de post-secado se debe adaptar por lo tanto para obtener dicho resultado; es de 1 ó 2 días en atmósfera ambiente (es decir por lo menos el 40% de humedad y a una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C), en el caso de un grado de acetilación comprendido entre el 2 y el 20%. Evidentemente, se debe adaptar en función del grado de acetilación y de las condiciones del post-secado (temperatura y grado de humedad en particular).

10 Preferentemente, la cara de la película en contacto con la placa de polímero en el caso de la realización ilustrada en la figura 1 (b), es decir la cara (B), presenta preferentemente una concentración $[\text{Glc-NH}_{2(\text{s})}]$ inferior a la concentración $[(\text{Glc-NH}_3^+, \text{CH}_3\text{COO}^-)_{(\text{sal})}]$, por ejemplo la proporción de funciones aminas protonadas es de aproximadamente el 80% sobre esta cara de la película.

15 Se señala que el razonamiento sigue siendo aplicable si el quitosano está solubilizado en otro ácido débil diferente del ácido acético.

Ejemplo 4: Demostración de las ventajas relacionadas con la invención.

20 El material compuesto, o composición, según la presente invención, así como su procedimiento de fabricación presentan un gran interés con respecto a lo que se conocía hasta ahora, en particular en aras de la industrialización. Además, una de las características de este procedimiento es su facilidad de aplicación.

25 La presencia de la película permite distinguir las dos caras de la composición obtenida (tanto en el caso de un tejido de punto "light" como más denso), lo cual es totalmente esencial, y el centro de las ventajas relacionadas con la invención.

Las fotos siguientes pretenden ilustrar las ventajas relacionadas con el material y su procedimiento de fabricación.

30 Propiedades de un textil "compuesto" en el sentido del ejemplo 1

Ilustración con un textil de bajo gramaje (20-25 g/m²) y quitosano de origen vegetal (Mv = 70000 g/mol y DA = 16%).

35 La foto 5 de la figura 2 corresponde al compuesto formado después de haber dejado un tiempo de reacción que permite la gelificación (tiempo de reacción en atmósfera ambiente para permitir la gelificación de la mezcla: entre 3 días y 7 días según las condiciones ambientales de humedad y de temperatura). El compuesto debe estar despegado del fondo de la caja de Petri para permitir después su neutralización (baños alcalinos).

Resumen de las propiedades de este compuesto (textil + película + gel):

- 40
- tejido de punto "light" de polipropileno de gramaje comprendido entre 20 y 25 g/m²
 - película constituida por aproximadamente 12,2 g de quitosano/m² de textil (masa de disolución inicial de acetato de quitosano al 3% (w/w) añadida inicialmente sobre el textil: ~40 mg/cm² de textil), película obtenida
 - 45 después de aproximadamente 2 días de secado en unas condiciones ambientales.
 - gel: constituido por aproximadamente 16 g de quitosano por m² de textil (es decir masa de mezcla de gelificación (disolución de acetato de quitosano al 4% (w/w) + 1,2-propanodiol en volumen equivalente) depositada inicialmente en el fondo de la caja de Petri de aproximadamente 80 mg/cm² de superficie), gel
 - 50 obtenido después de un tiempo mínimo de 3 días en atmósfera ambiente.

Se observa:

- 55
- que se despegue muy fácilmente el compuesto del fondo de la caja de Petri, lo cual significa que el enganche entre el textil, la película y el gel está bien establecido (véase la foto 6, figura 2)
 - que se puede manipular sin problema el compuesto sin separación de las tres capas (véase la foto 7, figura 2, el gel (cara lisa, muy brillante) se encuentra en la parte delantera. Por otra parte, las dos caras del textil son diferenciables a simple vista: la cara "gel" es brillante y lisa (foto 8), mientras que la cara textil es rugosa y mate (foto 9), lo cual confirma que el gel no ha atravesado el textil, que comprende por lo tanto dos caras
 - 60 distintas.

A la inversa, a título de contra-ejemplo, los inventores han realizado un compuesto que comprende únicamente un

textil y un gel (por lo tanto en ausencia de la película). Todas las demás características siguen siendo por otra parte idénticas a las enumeradas anteriormente, residiendo la única diferencia en la ausencia de la película. En particular, el textil se deposita directamente sobre la mezcla de gelificación (antes del principio de la gelificación).

5 Se observa que el gel no se engancha al textil (foto 10). El gel sigue fijado sobre la superficie plana.

El papel de unión entre el textil y el gel, desempeñado por la película, está así claramente demostrado.

10 Los inventores han realizado asimismo unos compuestos (textil + película + hidrogel) con unos textiles de gramaje más elevado (100 g/m^2).

Se obtiene asimismo un compuesto cuyas dos caras son fácilmente diferenciables, que puede ser manipulado sin separación de las diferentes capas.

15 Después de la neutralización en un baño alcalino, y del lavado del compuesto, los inventores han podido confirmar que no hay separación de las diferentes capas en presencia de agua (foto 11, figura 2).

A la inversa, repitiendo las mismas etapas pero omitiendo la capa "película", los inventores han observado otra vez, con un textil de gramaje más elevado, que no hay enganche entre el gel y el textil (foto 12 de la figura 2).

20 **Ejemplo 5: Resumen de ejemplos de realización en función de los textiles y de la materia primea.**

La tabla 1 resume diferentes ejemplos de realización de la presente invención, con mención de intervalos preferidos para la realización de la composición.

Tabla 1:

Quitosano	PELÍCULA: Cantidad de disolución añadida por unidad de superficie	PELÍCULA: Cantidad de quitosano añadida por unidad de superficie de textil	PELÍCULA: Cantidad de disolución añadida por unidad de superficie comprendido entre 20 y 25 g/m ²	GEL: Cantidad de quitosano añadida por unidad de superficie de textil
Origen vegetal: Mv = 70000 g/mol DA = 16%	Sobre tejido de punto Entre 40 y 50 mg/cm ² Preferentemente :40,8 (límite al 3% de quitosano, (w/w))	Entre 12 y 15 g/m ² Preferentemente: 12,2	Entre 30 y 130 mg/cm ² Preferentemente: entre 60 y 82 (límite al 4% de quitosano (w/w))	Entre 6 y 25 mg/cm ² Preferentemente: entre 12,2 y 16,5
Origen animal: Mw > 500000 g/mol DA = 5 %	Entre 40 y 50 mg/cm ² Preferentemente: 40,8 (límite al 1,5% de quitosano)	Entre 6 y 15 g/m ² Preferentemente: 6	Entre 80 y 130 mg/cm ² Preferentemente: 82 (límite al 2,5% de quitosano (w/w))	Entre 10 y 20 mg/cm ² Preferentemente: 10
Origen vegetal: Mv = 70000 g/mol DA = 16%	Sobre tejido de punto denominado "denso" Entre 40 y 65 mg/cm ² Preferentemente: 55	"denso" de gramaje Entre 12 y 15 g/m ² Preferentemente: 16,5	de aproximadamente 100 g/m ² Entre 30 y 130 mg/cm ² Preferentemente: entre 60 y 82	Entre 6 y 25 mg/cm ² Preferentemente: entre 12,2 y 16,5

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende la asociación:
- 5 - de un soporte textil;
- de una película a base de quitosano, que comprende menos del 20% en agua en masa, y
- 10 - de un hidrogel a base de quitosano, de un derivado de quitosano o de un complejo de quitosano, que comprende por lo menos el 80% de agua en masa;
- de forma que el hidrogel esté presente sólo en una de las dos caras del soporte textil.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho soporte es un soporte textil tejido, no tejido o tricotado.
- 15
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque dicho textil es un tejido de punto de poros anchos, de polímero, preferentemente de polímero sintético, preferentemente de monofilamentos de polipropileno.
- 20
4. Composición según la reivindicación 1, tal que se deposita la película sobre el soporte textil mediante revestimiento del soporte con una disolución a base de quitosano.
5. Composición según la reivindicación 1, tal que la película tiene un grosor inferior a 0,15 mm, preferentemente inferior a 0,03 mm.
- 25
6. Composición según la reivindicación 1, tal que el enganche químico y físico que permite la asociación entre la película y el hidrogel está realizado mediante la puesta en contacto de una película no completamente neutralizada con el hidrogel en curso de formación.
- 30
7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el quitosano base de la película y/o del hidrogel es un quitosano que tiene una masa molar entre 60000 y 150000 g.mol⁻¹.
8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el quitosano base de la película y/o del hidrogel es un quitosano de origen no animal, extraído preferentemente de champiñones.
- 35
9. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la película y/o el hidrogel a base de quitosano comprenden asimismo β-glucano, en proporción que varía entre el 0 y el 20% en masa con respecto al quitosano.
- 40
10. Prótesis para una utilización quirúrgica que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Procedimiento de realización de un material que comprende un soporte textil recubierto de un hidrogel a base de quitosano sobre únicamente una de sus dos caras, que comprende las etapas siguientes:
- 45 - depositar el soporte textil sobre una superficie plana;
- extender sobre el soporte una película a partir de una disolución acuosa a base de quitosano solubilizado mediante un ácido débil;
- 50 - secar y neutralizar parcialmente la película;
- poner en contacto dicho hidrogel en formación o antes de su formación con la cara de la película opuesta a la del soporte.
- 55
12. Utilización de una película a base de quitosano, para realizar una composición que comprende un soporte textil recubierto de un hidrogel a base de quitosano sobre únicamente una de sus dos caras, asegurando dicha película el papel de barrera entre el soporte textil y el hidrogel con el fin de que el hidrogel no recubra las dos caras del soporte textil.
- 60
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para una utilización con vistas a una implantación quirúrgica o cosmeto-estética.

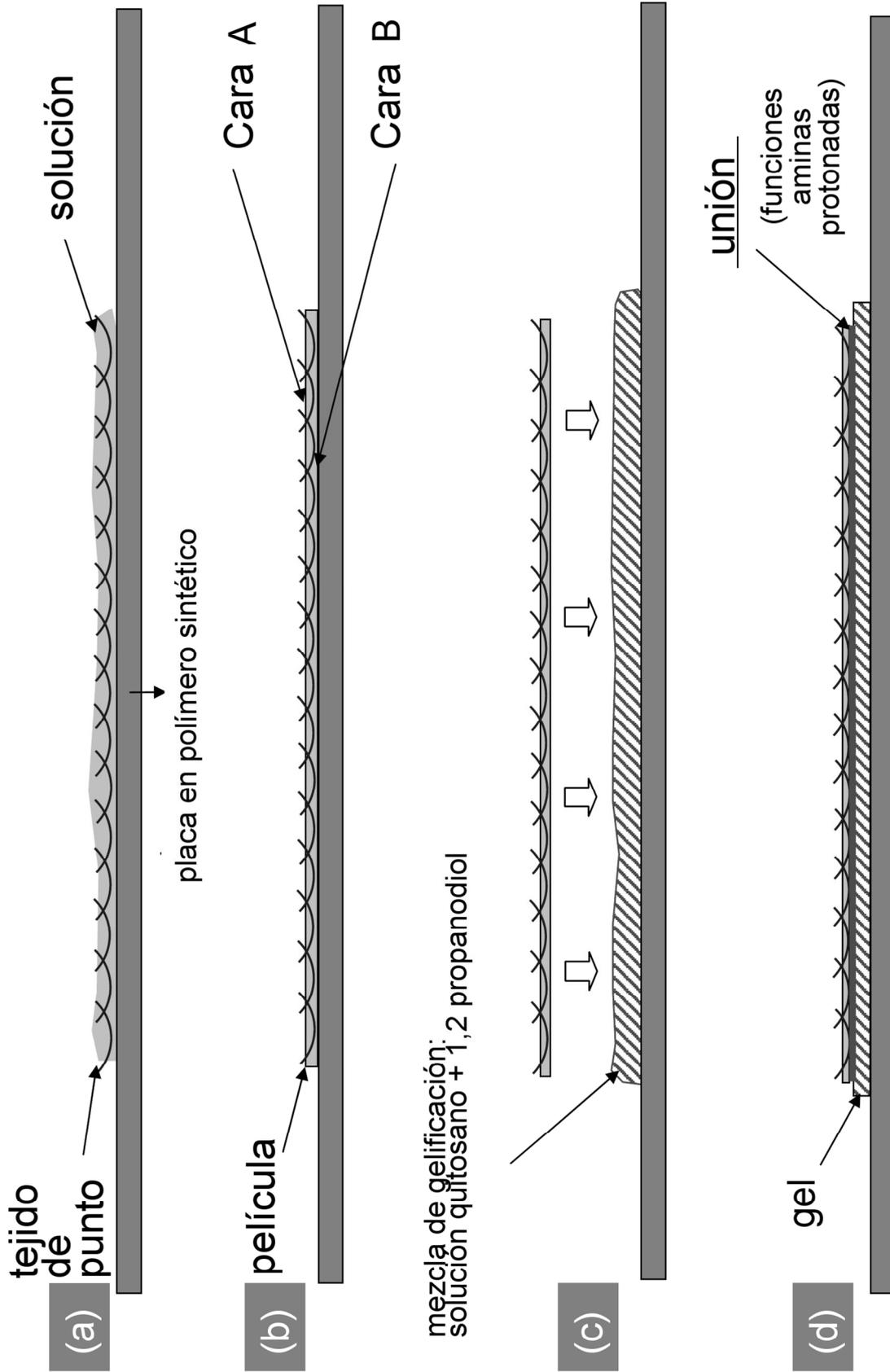


FIG. 1

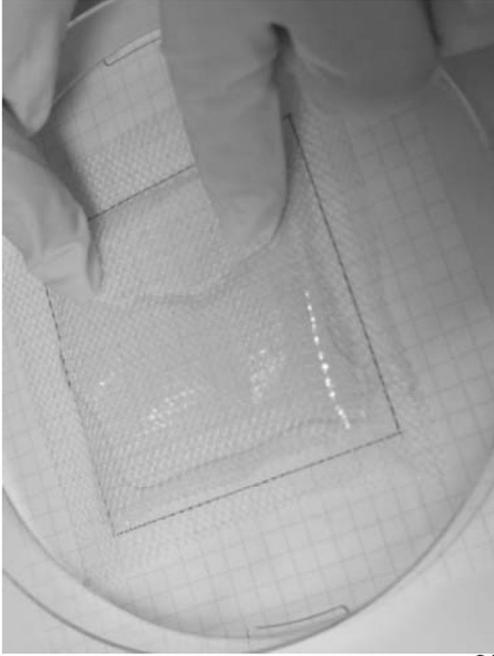


foto 2

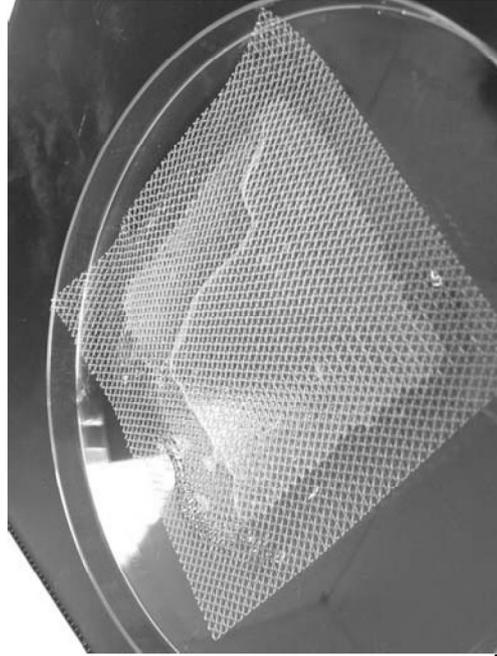


foto 4

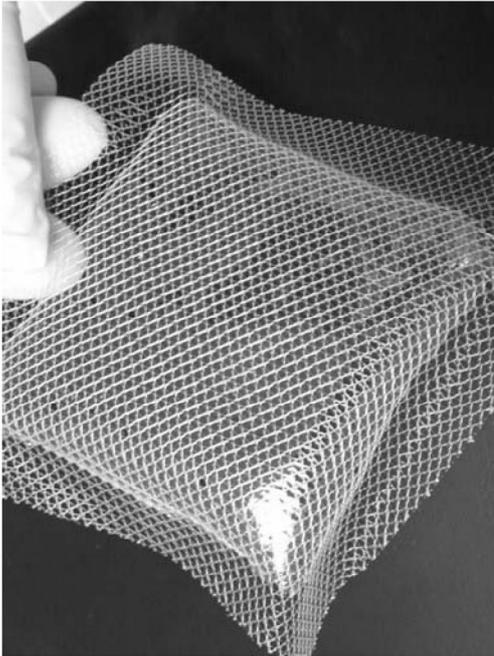


foto 1



foto 3

FIG. 2A

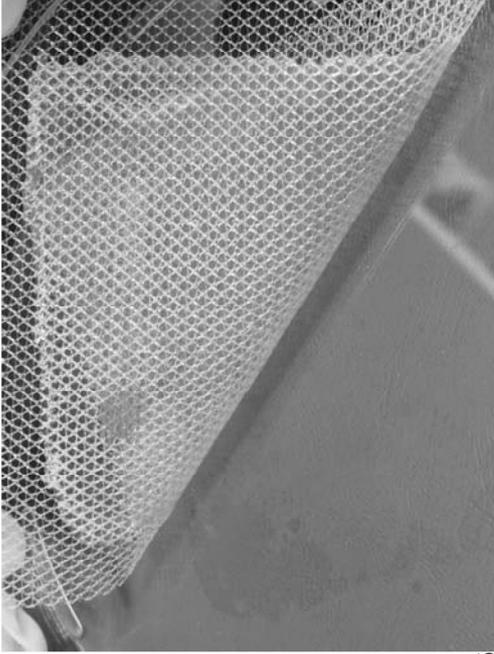


foto 6

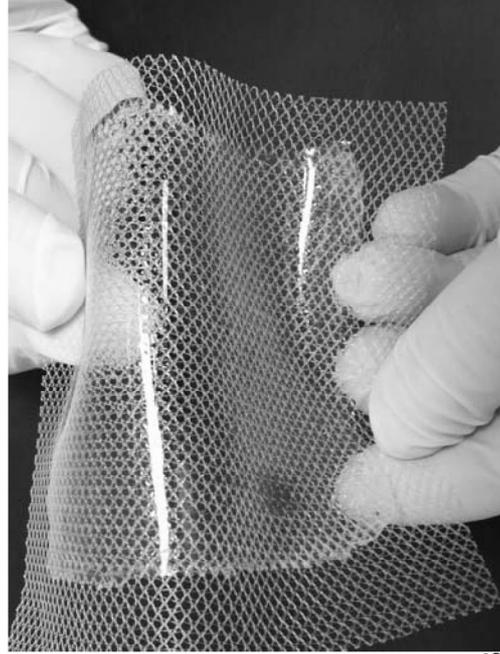


foto 8

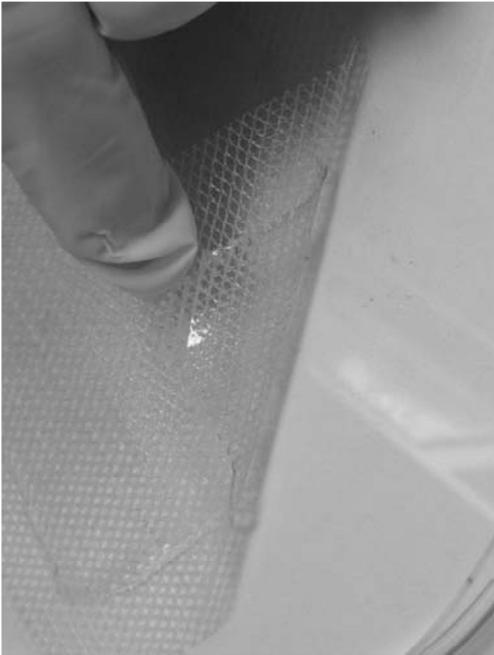


foto 5



foto 7

FIG. 2B

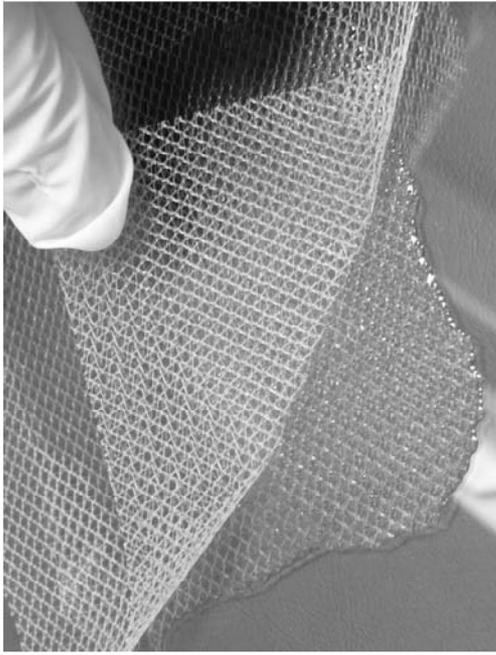


foto 10

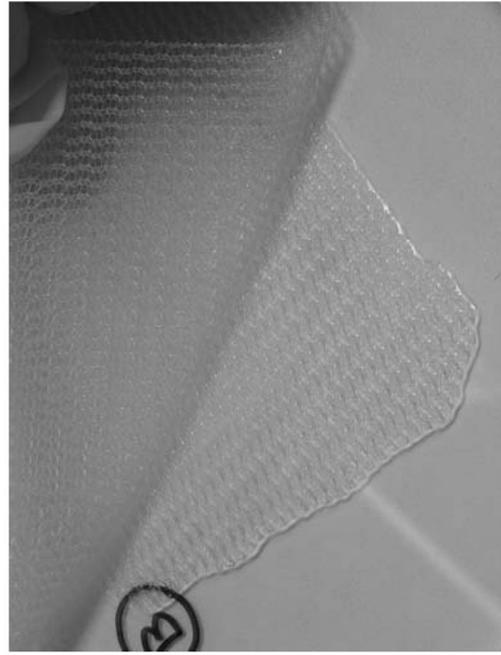


foto 12



foto 9

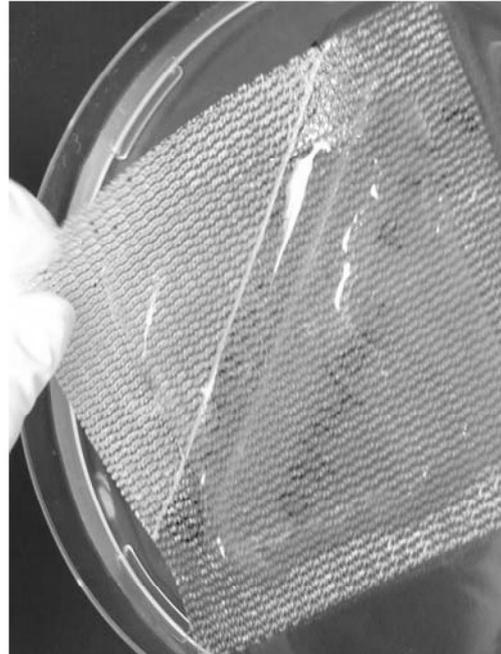


foto 11

FIG. 2C