

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 748**

51 Int. Cl.:

C08L 5/00 (2006.01)

C08J 3/03 (2006.01)

C08J 3/05 (2006.01)

C08L 1/00 (2006.01)

C08L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 06011804 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1734073**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de soluciones estériles de aldehído de dextrano**

30 Prioridad:

17.06.2005 DE 102005030011

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

08.10.2013

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE**

72 Inventor/es:

**ODERMATT, ERICH K. y
WEGMANN, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 424 748 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

Procedimiento para la fabricación de soluciones estériles de aldehído de dextrano

5 [0001] La presente invención se refiere a soluciones estériles de aldehído de dextrano, así como a su fabricación.

[0002] La fabricación de productos médicos y farmacéuticos a base de soluciones de polisacáridos esterilizadas es de gran importancia, particularmente para la puesta a disposición de agentes hemostáticos líquidos y en forma de gel, de geles para la profilaxis de adherencia así como de adhesivos tisulares medicinales.

10

[0003] Generalmente, para la esterilización de polisacáridos y mezclas de polisacáridos se dispone de una serie de métodos, donde la esterilización se lleva a cabo por lo general mediante la irradiación de electrones o radiación gamma o a través del tratamiento con óxido de etileno. Sin embargo, con respecto a la esterilización de soluciones de polisacáridos acuosas, los métodos de esterilización convencionales presentan algunos inconvenientes. De este modo, los productos esterilizados frecuentemente no presentan las características deseadas, por ejemplo gelificación, o únicamente las poseen en un nivel insatisfactorio. Esto puede deberse particularmente, en caso de una esterilización mediante una irradiación alta en energía, por ejemplo irradiación de electrones o radiación gamma, al hecho de que las moléculas de agua se disocian en radicales hidroxilos muy reactivos químicamente, que pueden causar a su vez otras reacciones de radical en las cadenas de polisacáridos disueltos. De esa manera pueden surgir terminaciones de cadena, que conllevan a su vez una reducción del peso molecular o reacciones de reticulación. Se trata de procedimientos no controlables que pueden perjudicar de manera indeseada las características de los polisacáridos, así como la función de los productos fabricados a partir de ello.

20

25

[0004] La esterilización de óxido de etileno de soluciones de polisacáridos acuosas posee la desventaja de que el óxido de etileno tóxico es soluble en agua y, por tanto, su eliminación después del proceso de esterilización es problemática. Esto es correspondiente válido también para procedimientos de esterilización químicos, particularmente con dialdehído glutárico o formaldehído, los cuales representan además sustancias muy reactivas que pueden sufrir reacciones secundarias indeseadas con polisacáridos.

30

[0005] La filtración esterilizante representa una alternativa a la esterilización de alto rendimiento, sin embargo sólo para soluciones de polisacáridos acuosas diluidas. Por el contrario, se pueden filtrar soluciones altamente viscosas, dado el caso, sólo con un flujo escaso. Los materiales para la filtración se bloquean muy rápido y, por ello, deben cambiarse con frecuencia de modo que este procedimiento puede originar costes muy altos.

35

[0006] Además de los ya mencionados inconvenientes de la fabricación de soluciones de polisacáridos acuosas estériles, el problema de la solución en agua de los polisacáridos correspondientes se presenta frecuentemente antes o durante el proceso de esterilización, particularmente con polisacáridos difícilmente solubles para la fabricación de soluciones de polisacáridos estériles acuosas altamente concentradas. En su fabricación, los polisacáridos se disuelven en agua normalmente a temperaturas más altas, particularmente entre 60 °C y 80 °C, parcialmente durante varios días. A continuación, las soluciones se enfrían lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. De esa manera se obtienen soluciones acuosas sobresaturadas de los polisacáridos respectivos. Sin embargo, este procedimiento es adecuado únicamente para polisacáridos termoestables. Por el contrario, los polisacáridos termolábiles particularmente pueden fragmentarse o disociar o transformar cadenas laterales a consecuencia de un tratamiento térmico prolongado. En la mayoría de los casos, esto conlleva una pérdida o, al menos, un perjuicio no deseado de las características de las soluciones de polisacáridos o de los productos fabricados a partir de ello.

40

45

[0007] Del documento WO 2006/042161 A2 es conocida la esterilización de una solución de dextrano oxidada acuosa con ayuda de radiación gamma. En el documento EP 1 579 876 A2 se menciona que una composición para la profilaxis de adherencia que presenta preferiblemente una solución acuosa de carboximetilcelulosa (CMC), se puede esterilizar mediante vapor. En el documento WO 2006/050951 A1 se divulga la esterilización de una dispersión acuosa de hidroximetilcelulosa. El documento WO 03/035122 A1 se refiere a una composición sobre la base de una solución acuosa de un polímero con grupos amino así como una solución acuosa de un polialdehído para la adhesión de tejidos biológicos. El polialdehído puede tratarse particularmente de un aldehído de dextrano. Del documento FR 2 754 268 se deduce una composición adhesiva para la aplicación quirúrgica y/o terapéutica. La composición adhesiva comprende un polialdehído macromolecular biodegradable, el cual se trata preferentemente de un polisacárido polialdehídico. Se describe que se puede esterilizar una solución acuosa de unos polisacáridos polialdehídicos mediante filtración esterilizante. En el documento WO 98/05366 A1 se divulga un procedimiento para la esterilización terminal de inyecciones llenas. En los contenidos de la inyección a esterilizar se trata preferentemente de diagnósticos inyectables, particularmente productos de contraste.

50

55

60

[0008] Esto plantea el objeto de proveer un procedimiento para la fabricación de soluciones de polisacáridos estériles acuosas de polisacáridos termolábiles y/o difícilmente solubles pasando por alto los inconvenientes relacionados del estado de la técnica. Por tanto, las características químicas y físicas de los polisacáridos o soluciones de polisacáridos no deben dañarse particularmente, para garantizar su utilidad en la medicina y la cirugía. El procedimiento debe disponer además de soluciones de polisacáridos estériles acuosas en una forma lista para el uso, cuya aplicación puede llevarse a cabo particularmente con intervenciones medicinales y quirúrgicas por consiguiente fácilmente de forma

65

rápida y segura.

[0009] Este objeto se resuelve a través de un procedimiento para la fabricación de soluciones de aldehído de dextrano estériles con las características de la reivindicación 1 y con una jeringa de doble cámara con las características de la reivindicación 12.

[0010] En lo sucesivo, por el concepto de dispersión en el sentido de la invención debería entenderse un sistema de al menos dos fases, donde una fase es continua y líquida (agente de dispersión) y al menos otra fase se presenta en forma de una sustancia sólida distribuida de forma fina (fase dispersada). Por lo tanto, el concepto de dispersión en el sentido explícito de la invención comprende también suspensiones, geles y pastas.

[0011] Una solución de aldehído de dextrano estéril fabricada por el procedimiento según la invención puede mezclarse del mismo modo con una solución de quitosano estéril, particularmente según el procedimiento según la invención esterilizada. Preferiblemente se mezclan una solución de aldehído de dextrano y de quitosano, particularmente una solución de quitosano estéril al 4%. El gel obtenido después de la mezcla sirve preferiblemente como pegamento quirúrgico para el cierre del tejido y especialmente para la hemostasia.

[0012] Preferentemente se produce la dispersión no estéril acuosa mediante la mezcla de agua y aldehído de dextrano. La dispersión se produce preferiblemente mediante la introducción del aldehído de dextrano en agua. La producción de la dispersión se lleva a cabo en una instalación adecuada, preferiblemente un homogeneizador, al cual se le introduce una cantidad determinada de agua, donde se depura particularmente el agua, preferiblemente se desala por completo. Ventajosamente, el agua presenta calidad wfi (water for injection). De esa manera se garantiza que el producto de esterilización no se ve dañado de ninguna manera por componentes disueltos en el agua, por ejemplo sales y metales.

[0013] Como alternativa a ello puede producirse la dispersión no estéril acuosa también de una mezcla de agua y DMSO, particularmente a través de la introducción del aldehído de dextrano producido en una mezcla de este tipo. Preferiblemente se utiliza la mezcla de agua y DMSO en una proporción de 99,5 : 0,5% en vol. hasta 50 : 50% en vol., particularmente de 99,5 : 0,5 % en vol. hasta 90 : 10 % en vol. En relación a otras características de la mezcla de agua y DMSO se remite a la descripción anterior.

[0014] Según la invención, se puede llevar a cabo la introducción del aldehído de dextrano en agua o en una mezcla de agua y DMSO durante un tiempo entre 60 min y 120 min, particularmente entre 80 min y 100 min, preferiblemente durante aprox. 90 min. Ventajosamente se lleva a cabo la fabricación de la dispersión, particularmente la introducción del aldehído de dextrano en agua, a una temperatura entre 4 °C y 25 °C, particularmente entre 4 °C y 15 °C, preferiblemente a aprox. 6 °C.

[0015] En otra forma de realización del procedimiento según la invención se utiliza aldehído de dextrano liofilizado para la fabricación de la dispersión acuosa.

[0016] Ventajosamente, se homogeneiza la dispersión acuosa obtenida particularmente según los pasos descritos hasta ahora del procedimiento según la invención. Esto puede llevarse a cabo preferiblemente una vez acabada la adición del aldehído de dextrano en el agua presentada y preferiblemente purificada, particularmente desalada, en la instalación ya mencionada, particularmente en el homogeneizador, dentro de un período de por ejemplo aprox. 30 min.

[0017] La dispersión acuosa es producida preferiblemente con un contenido de aldehído de dextrano del 5 al 20% en peso, particularmente del 5 al 15% en peso, preferiblemente de aprox. el 10% en peso.

[0018] El procedimiento según la invención se caracteriza preferiblemente, además, de modo que la dispersión acuosa está envasada particularmente sin aire y de forma hermética. Esto es especialmente ventajoso para el efecto de la esterilización, puesto que de esa manera se pueden producir condiciones de temperatura o de presión.

[0019] En una forma de realización especialmente preferida se transporta la dispersión de la solución de aldehído de dextrano acuosa a al menos un envase cerrado, preferiblemente en una jeringa de una cámara o de doble cámara. Una jeringa de doble cámara o bicameral es especialmente ventajosa como envase cerrado, puesto que esteriliza simultáneamente de forma separada dos dispersiones de polisacáridos acuosas diferentes y particularmente en una intervención quirúrgica mediante el uso conforme a su destino de la jeringa como mezcla se pueden aplicar sobre el destino deseado. Preferiblemente existe una de las dispersiones acuosas esterilizadoras en forma de una solución. Preferiblemente, una cámara de la jeringuilla de doble cámara contiene la dispersión de aldehído de dextrano y la otra cámara de la jeringuilla de doble cámara contiene la solución de unos polisacáridos portadores de grupos amínicos, particularmente quitosano. Preferiblemente, una cámara contiene una solución de quitosano al 4%. Las soluciones de polisacáridos estériles presentes después del tratamiento térmico, particularmente una solución de aldehído de dextrano estéril y una solución de quitosano estéril, por ejemplo una solución de quitosano al 4%, se pueden mezclar conforme a lo anteriormente mencionado, a unos adhesivos tisulares quirúrgicos con efecto particularmente hemostático.

[0020] En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según la invención se esteriliza la dispersión acuosa producida según los pasos mencionados hasta el momento en forma de pasta o gel, donde la

dispersión en primer lugar puede existir como suspensión, que se transforma en una pasta o un gel antes de la esterilización en caso de una conservación duradera, por ejemplo en el periodo de 2 hasta 3 horas. Según la invención puede igualmente estar previsto que la suspensión esté sujeta directamente a un tratamiento térmico y, con ello, a una esterilización.

[0021] De manera especialmente ventajosa se origina simultáneamente, en el caso del presente procedimiento según la invención, la solución del aldehído de dextrano y la esterilización mediante el tratamiento de la dispersión acuosa envasada con un medio evaporable que, bajo presión aumentada sin esfuerzo, alcanza particularmente las temperaturas de esterilización estandarizadas, particularmente de 121 °C o 134 °C. El medio vaporizado actúa, por un lado, como intercambiador de calor sobre el agua de la dispersión envasada y, por otro lado, como compensación de la presión. A través de la condensación del vapor de agua en el producto de esterilización envasado más frío, particularmente en el aldehído de dextrano, la energía de condensación del agua se suministra rápidamente al producto de esterilización. Esto conlleva el calentamiento del producto de esterilización y la muerte de los microorganismos presentes eventualmente en la dispersión o solución acuosa. En los trabajos preferidos con vapor saturado, el medio actúa como medio de calefacción y formador de presión que, como contrapresión, equilibra la presión producida por el aumento de la temperatura en la dispersión acuosa envasada.

[0022] En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según la invención, el medio evaporable se trata de agua, de modo que la solución y la esterilización del aldehído de dextrano a través del tratamiento de la dispersión acuosa envasada es provocada con vapor de agua.

[0023] El procedimiento según la invención se caracteriza de manera ventajosa de modo que el tratamiento térmico con el medio vaporizado, preferiblemente con vapor de agua, esencialmente en ausencia de aire y, con ello, en una atmósfera de vapor pura del medio, preferiblemente se realiza en una atmósfera de vapor de agua pura.

[0024] El tratamiento térmico se realiza durante una duración de 5 min hasta 30 min. El tratamiento térmico se realiza preferiblemente durante una duración de 20 min.

[0025] El tratamiento térmico se lleva a cabo entre más de 100 °C y 140 °C, particularmente entre 115 °C y 125 °C, preferiblemente a 121 °C.

[0026] El tratamiento térmico se lleva a cabo con una sobrepresión entre 1 bar y 5 bar, particularmente entre 1 bar y 3 bar, preferiblemente a 1 bar o 2 bar.

[0027] Ventajosamente se aplican condiciones de esterilización estandarizadas para la esterilización de la dispersión acuosa de aldehído de dextrano. La esterilización preferiblemente se realiza a una temperatura de 121 °C y una presión de 1 bar durante 20 min. Sin embargo, también se puede preferir que se lleve a cabo la esterilización de la dispersión de aldehído de dextrano con una temperatura más alta durante un tiempo de tratamiento más corto. Para ello es necesaria una presión más alta. Un protocolo de esterilización estandarizado orientado de esta manera prevé una temperatura de 134 °C durante 5 min con una presión de 2 bar. Mientras que una temperatura de esterilización de 121 °C para el material de la mayoría de los embalajes, particularmente de inyecciones, no es problemática, las temperaturas de esterilización más altas, particularmente una temperatura de esterilización de 134 °C, pueden conllevar problemas considerables en el caso de materiales de embalaje convencionales. Los problemas de este tipo pueden ser eliminados mediante el uso de materiales apropiados, particularmente materiales sintéticos. Como materiales de este tipo pueden usarse particularmente para inyecciones, copolímeros de cicloolefina, preferiblemente de norborneno y etileno, que son comercializadas particularmente bajo la denominación de Topas® (Thermoplastic Olefin Polymer of Amorphous Structure).

[0028] Según la invención se puede prever, además, que el tratamiento térmico, preferiblemente con vapor de agua, se lleve a cabo en unas autoclaves, particularmente en unas autoclaves de esterilización. Este tipo de autoclaves presentan de una manera ventajosa ya programas de esterilización estandarizados, particularmente a una temperatura de 121 °C o 134 °C.

[0029] El procedimiento según la invención se distingue del procedimiento de esterilización convencional por el hecho de que las características deseadas del aldehído de dextrano esterilizador, particularmente las características físicas y químicas, no son perjudicadas o dañadas de manera negativa por el proceso de esterilización. En comparación con el procedimiento de solución convencional, particularmente térmico, el procedimiento según la invención se distingue también por un tiempo de disolución más corto para el aldehído de dextrano, con lo cual da como resultado tiempos de fabricación más cortos para soluciones de aldehído de dextrano estériles. Simultáneamente, las soluciones de aldehído de dextrano estériles por el procedimiento según la invención en una forma lista para el uso, puesto a disposición preferiblemente para campos de aplicación médicos y quirúrgicos, permite un manejo sencillo y seguro por parte de los usuarios, particularmente cirujanos. De este modo, es superfluo un proceso de llenado aséptico costoso y caro, que tome parte necesariamente en muchos procedimientos de esterilización convencionales, particularmente en la filtración esterilizante y, además, significa un riesgo de germinación importante.

[0030] Otras características y detalles de la invención resultan de la siguiente descripción de formas de realización

preferidas en forma de ejemplos. Por lo tanto, las características individuales pueden realizarse solamente de forma individual respectivamente o entre varias combinándose entre ellas. Los ejemplos sirven únicamente para la aclaración de la presente invención, que no debe ser limitada de ninguna manera.

- 5 La Fig. 1: representación esquemática del transcurso temporal de las partes viscosas (G") y las partes elásticas (G') durante la reacción de gelificación entre aldehído de dextrano y quitosano. El punto de intersección de ambas curvas corresponde al tiempo de gelificación.

Ejemplos:

10

1. Fabricación de una pasta polimérica acuosa

15

[0031] En una instalación Process-Pilot de la empresa IKA Werke (Staufen, Alemania) están instalados un sistema de bombeo con dos generadores y un generador. En total presentan 2 l de agua farmacéutica (B/Braun, Melsungen Alemania). El matraz aforado receptor y el homogeneizador se enfrían a 6 °C. En un período de 90 minutos se añaden continuamente 200 g de aldehído de dextrano liofilizado. Una vez finalizada la adición, la pasta polimérica acuosa resultante es homogeneizada todavía durante 30 minutos y se introduce en una jeringa de doble cámara de 5 ml.

20

2. Esterilización de vapor de una pasta polimérica acuosa

[0032] Las jeringas se envasan en bolsas TYVEK, se fijan en un soporte de jeringa y son esterilizadas con vapor en la autoclave. A tal objeto, se utiliza un programa estándar de 20 minutos a 121 °C. Mediante la esterilización, el gel polimérico pastoso se transforma en un líquido transparente.

25

3. Certificado de la esterilidad

30

[0033] En 20 jeringas de una cámara y de cámara doble respectivamente llenas de pasta de aldehído de dextrano (pasta DA) se distribuyeron tiras de esporas antes de la esterilización, las cuales contenían esporas de la bacteria *Geobacillus stearothermophilus* con un contenido de esporas de 1×10^5 . Las jeringas se esterilizaron como se describe en el ej. 2 y, a continuación, se comprobó la esterilidad. Las pruebas se llevaron a cabo según las exigencias de la Ph. Eur. 4 (2004) mediante el envío directo. A tal objeto, los filtros fueron incubados 14 días en caso-bouillon a 20-25 °C y en tioglicolato-bouillon a 30-35 °C. Todas las jeringas contenían soluciones de aldehído de dextrano líquidas y estériles.

35

4. Fabricación de una solución de aldehído de dextrano sobresaturada (solución DA). (ensayo de comparación)

[0034] Se introducen 100 g de aldehído de dextrano en 1000 ml agua farmacéutica y se agitan a 60 °C. Después de aprox. 96 horas, el aldehído de dextrano se ha disuelto completamente. La solución clara fue enfriada lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente.

40

5. Esterilización de la solución DA (ensayo de comparación)

[0035] La solución DA completamente disuelta del ejemplo 4 se introduce en jeringas de una cámara o de doble cámara, se envasan en bolsas TYVEK, se fijan en un soporte de jeringas y son esterilizadas con vapor en la autoclave. A tal objeto, se utiliza un programa estándar de 20 minutos a 121 °C.

45

6. Concentración de las soluciones

50

[0036] El contenido de agua de los vellones de aldehído de dextrano liofilizados empleados fue determinado mediante el método de valoración volumétrica de Karl Fischer en una determinación por quintuplicado. Para los vellones se pudo procurar un contenido de agua del 20%. Las soluciones producidas en el ejemplo 1 y 4 poseen un contenido de aldehído de dextrano al 7,8% (p/v). En una determinación por triplicado se determinó el contenido de agua de las soluciones estériles (ej. 2) y de la pasta (ej. 1) a través de mediciones gravimétricas.

	Pasta DA (ejemplo 1)	Solución DA estéril (ejemplo 2)
Contenido aldehído de dextrano [%]	$7,5 \pm 0,6\%$	$7,6 \pm 0,3\%$

55

7. Determinación del contenido de aldehído

60

[0037] La influencia de la esterilización sobre la estructura química se llevó a cabo a través de la determinación del contenido de aldehído. A tal objeto, las soluciones esterilizadas de la pasta fueron liofilizadas de nuevo. Los liofilizados producidos fueron comprobados de forma titrimétrica sobre el porcentaje de unidades de glucosa oxidadas [B.T. Hofreiter, B.H. Alexander, I.A. Wolff, Anal. Chem. 1955, 27, 1930ff.].

[0038] Se presentan 0,15 g de aldehído de dextrano (DA) en un matraz de Erlenmeyer y, a continuación, se mezclan con 10 ml de una solución de NaOH libre de carbonato de 0,25 N. La mezcla se agita hasta que se disuelve el aldehído de dextrano introducido. Los pistones se sumergen durante un minuto en un baño de agua caliente (80 °C) y, a

continuación, se colocan mediante agitación en el baño helado. Después de un minuto se añaden cuidadosamente mediante agitación 15 ml de ácido sulfúrico 0,25 N. A continuación, la mezcla se diluye con 50 ml de agua y se mezcla con 1 ml de solución de fenolftaleína al 0,2%. La solución ácida se valora con una solución de NaOH 0,25 N con el indicador.

5

[0039] A partir de las cantidades añadidas de dextrano o aldehído de dextrano, así como del consumo base y ácido se calcula la proporción X de unidades de glucosa oxidadas como sigue:

$$X = \left[\frac{\left(n_{eq\ Base} - n_{eq\ \acute{A}cido} \right)_{DA}}{\frac{W_{DA}}{161}} - \frac{\left(n_{eq\ Base} - n_{eq\ \acute{A}cido} \right)_{Dextrano}}{\frac{W_{Dextrano}}{162}} \right] \times 100\%$$

10

X: contenido de dialdehído

$n_{eq\ \acute{A}cido}$: cantidad equivalente de sustancia del ácido

$n_{eq\ Base}$: cantidad equivalente de sustancia de la base

W_{DA} : peso seco del aldehído de dextrano

15

$W_{Dextrano}$: peso seco del dextrano

n_{NaOH} : normalidad de la valoración volumétrica de NaOH

$n_{H_2SO_4}$: normalidad de la solución H_2SO_4 utilizada

	Antes de la fabricación de la pasta	Después de la esterilización
Proporción unidades de glucosa oxidadas [%]	96. 6 ± 1,4	94. 7 ± 0,9

20

[0040] Conclusión del ejemplo 6 y 7: mediante el nuevo procedimiento no se modifica la estructura química y la concentración.

8. Comparación del tiempo de gelificación con soluciones de quitosano

25

[0041] Al mezclarse, la solución de aldehído de dextrano y el quitosano forman un gel que se puede utilizar como adhesivo tisular quirúrgico, entre otros, para la hemostasia. A este respecto, una formación de gel rápida (< 10 s) es de gran importancia para los cirujanos, para que esta no sea limpiada de la zona de la herida. Para la determinación del tiempo de gelificación, se llenaron 10 jeringas de doble cámara con 5 ml de volumen total (Mixpac Systems, Cruz Roja Suiza) respectivamente con una solución acuosa de quitosano de 1 ml al 4% (Protasan® de la empresa FMC Biopolymers, Drammen Noruega) y 1 ml de pasta polimérica (ej. 1). De forma paralela a esto fueron llenadas otras 10 jeringas de doble cámara con 1 ml de una solución de quitosano al 4% y 1 ml de solución de aldehído de dextrano (ej. 4). Las jeringas fueron sometidas, como se describe en el ejemplo 2 o el ejemplo 5, a una esterilización de vapor. El tiempo de gelificación fue analizado con un reómetro Gemini 150 (Malvern Instruments, Herrenberg Alemania). Con un sistema de medida de placas paralelas, el transcurso temporal del proceso de gelificación fue determinado en oscilación, mientras se aplicó una jeringa de mezcla estática (Mixpac Systems, Cruz Roja Suiza) a la jeringa de doble cámara y la mezcla fue inyectada entre las placas de medición.

35

	Solución DA no estéril (ej. 4) (Estado de la técnica)	Solución DA estéril producida mediante esterilización de la pasta (ej. 2)	Solución DA estéril (ej. 5) (Estado de la técnica)
Tiempo de gelificación de la solución de protasano estéril al 4%	5,2 S ± 1,5 s	7,0 S ± 1,3 s	78. 6 ± 26,7 s

9. Fuerzas cohesivas de los geles medicinales:

40

[0042] La determinación del factor de pérdida δ fue igualmente determinada con el reómetro Gemini 150.

$$\tan \delta = G''/G'$$

	Solución DA no estéril (ej. 4) (Estado de la técnica)	Solución DA estéril producida mediante esterilización de la pasta (ej. 2)	Solución DA estéril (ej. 5) (Estado de la técnica)
Coefficiente de pérdida δ 60 s después del tiempo de gelificación	13,2 ± 2,4	8,3 ± 1,1	28,0 ± 2,0

Coefficiente de pérdida δ 120 s después del tiempo de gelificación	$6,9 \pm 1,5$	$4,3 \pm 1,6$	$14,1 \pm 2,1$
---	---------------	---------------	----------------

Conclusión de los ejemplos 8 y 9:

[0043] El procedimiento de esterilización reciente de la pasta DA conlleva tiempos de gelificación inferiores y fuerzas cohesivas notablemente más altas en comparación con la esterilización de la solución DA.

10. Tiempo entre la fabricación de la pasta y la realización de la esterilización

[0044] La pasta de color blanco lechoso modifica su consistencia y pasa a ser un gel transparente en tiempos de reposo más largos. La influencia del tiempo de reposo sobre las características de la solución estéril resultante fue examinada. A tal objeto, una pasta polimérica (ejemplo 1) de 2 l fue dividida en 4 fracciones, las cuales fueron esterilizadas después de 1, 4, 7 o 9 días tras la fabricación de pastas. Las pastas correspondientes fueron caracterizadas según los ejemplos:

Tiempo de reposo entre fabricación de pastas y esterilización de vapor	Concentración % (p/v) (ej. 6)	Proporción de unidades de glucosa oxidadas (ej. 7)
1 Día	$8,1 \pm 0,5\%$	$93,7 \pm 1,0\%$
4 Días	$7,3 \pm 0,3\%$	$94,7 \pm 0,9\%$
7 Días	$7,8 \pm 0,8\%$	$93,2 \pm 0,9\%$
9 Días	$7,8 \pm 0,2\%$	$93,0 \pm 0,5\%$

Tiempo de reposo entre fabricación de pastas y esterilización de vapor	Tiempo de gelificación con solución de quitosano estéril al 4% (ej. 8)	Ángulo de desfase δ tras 60 s (ej. 9)
1 Día	$7,2 \pm 0,8$ s	$4,2 \pm 0,4$
4 Días	$7,5 \pm 1,6$ s	$3,9 \pm 0,8$
7 Días	$8,8 \pm 0,9$ s	$3,5 \pm 0,4$
9 Días	$9,2 \pm 1,9\%$	$3,0 \pm 0,3$

[0045] Conclusión: el tiempo de reposo entre la fabricación de pastas y la esterilización de vapor no tiene ninguna influencia sobre las características de la solución de aldehído de dextrano estéril resultante.

11. Esterilización por radiación de la pasta polimérica:

[0046] La pasta polimérica del ejemplo 1 fue radiada alternativamente para la esterilización por vapor también con irradiación de electrones y radiación gamma. Las dosis utilizadas sumaban 18 y 25 kGy. Las pastas poliméricas fueron disueltas después de la esterilización. Sin embargo, la gelificación se realizó con una solución de quitosano al 4% notablemente más lenta. Simultáneamente las fuerzas cohesivas de las soluciones resultantes son considerablemente inferiores.

Tipo de esterilización de la pasta al 10%	Tiempo de gelificación con solución de quitosano estéril al 4% (ej. 8)	Ángulos de desfase δ tras 60 s (ej. 9)
Irradiación electrones 18 kGy	$13,4 \pm 2,4$ s	$20,1 \pm 1,1$
Irradiación electrones 25 kGy	$30,9 \pm 4,7$ s	$26,8 \pm 1,9$
Radiación gamma 18 kGy	$24,4 \pm 4,2$ s	$20,6 \pm 1,3$
Radiación gamma 25 kGy	$55,9 \pm 15,3\%$	$35,3 \pm 4,7$

Conclusión:

[0047] La esterilización de vapor es preferible a la esterilización por radiación.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de soluciones de aldehído de dextrano estériles, **caracterizado por el hecho de que** se envasa al menos una dispersión de aldehído de dextrano no estéril acuosa y la disolución del aldehído de dextrano y la esterilización se consiguen simultáneamente mediante el tratamiento térmico del envasado, donde el tratamiento térmico se efectúa entre más de 100 °C y 140 °C, durante un periodo de 5 a 30 min y con una presión entre 1 y 5 bar.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la dispersión se produce mediante la introducción del aldehído de dextrano en agua o en una mezcla de agua y DMSO.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado por el hecho de que** la introducción se efectúa durante un tiempo entre 60 min y 120 min.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la producción de la dispersión se lleva a cabo a una temperatura entre 4 °C y 25 °C.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la dispersión se produce con un contenido de aldehído de dextrano del 5 al 20 % en peso.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la dispersión se envasa de forma hermética.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** al menos una dispersión es transportada a un envase cerrado.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la dispersión es esterilizada en forma de pasta o gel.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la disolución y la esterilización se producen mediante el tratamiento con vapor de agua de la dispersión envasada.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el tratamiento térmico con vapor de agua se lleva a cabo esencialmente en ausencia de aire.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el tratamiento térmico con vapor de agua se lleva a cabo en una autoclave.
12. Jeringa de doble cámara que contiene una solución de aldehído de dextrano estéril, producida según una de las reivindicaciones anteriores y una solución de quitosano estéril.

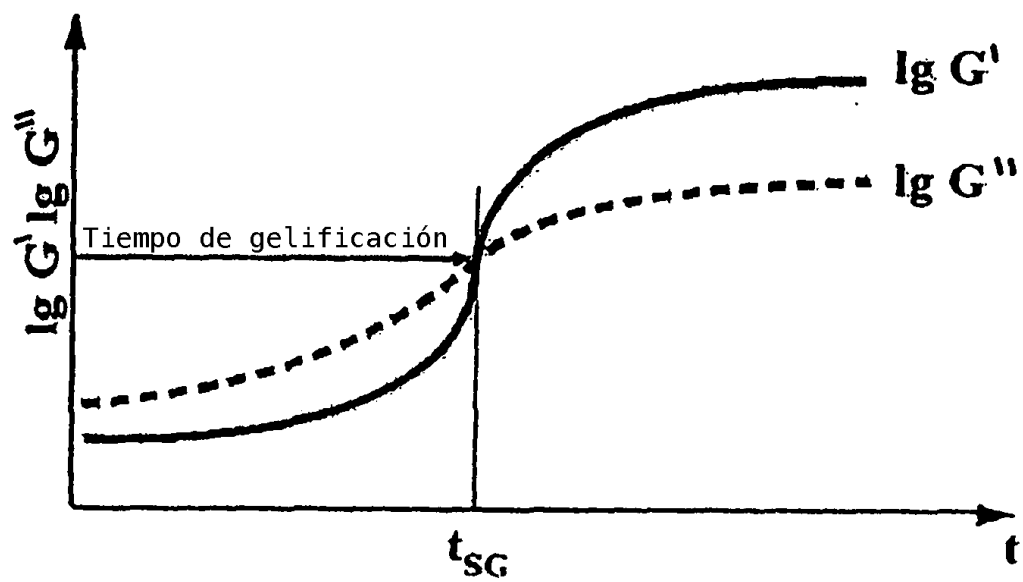


Fig. 1