

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 240**

51 Int. Cl.:

C08B 15/05 (2006.01)

A61L 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2006 E 06768443 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 1911769**

54 Título: **Derivado de celulosa**

30 Prioridad:

04.08.2005 JP 2005226545

02.12.2005 JP 2005349144

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

28.01.2014

73 Titular/es:

**TEIJIN LIMITED (100.0%)
6-7 Minamihommachi 1-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0054, JP**

72 Inventor/es:

**KANEKO, HIROAKI;
KITAZONO, EIICHI;
ITO, MASAYA y
SUMI, YOSHIHIKO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 440 240 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

Derivado de celulosa.

5 **CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un derivado de celulosa, a un método de fabricación del mismo y a una barrera antiadherencias.

10 **TÉCNICA ANTERIOR**

15 Las adherencias de un tejido vivo se producen a través de su unión a otro tejido cuando la superficie de un órgano dañado se está regenerando. Por lo tanto, se proponen diversas barreras antiadherencias que comprenden un polisacárido tal como celulosa, que es un material biocompatible, para evitar las adherencias después de una operación.

20 Por ejemplo, se propone una barrera antiadherencias que es una solución acuosa de carboximetilcelulosa (Am. J. Surg. 169, 154-159 (1995)). Sin embargo, esta barrera antiadherencias no presenta un efecto total de inhibición de las adherencias debido a sus propiedades de baja retención *in vivo*.

Por lo tanto, se están realizando muchos intentos para modificar un polisacárido mediante diversos métodos o para hacer que sea no hidrosoluble.

25 Por ejemplo, se proponen barreras antiadherencias preparadas modificando el ácido hialurónico y carboximetilcelulosa con carbodiimida (JP-A 5-508161, JP-A 6-508169, Fertil Steril. 66. 904-910 (1996), J. Am. Coll. Surg. 183, 297-306 (1996)). Se propone adicionalmente una barrera antiadherencias que comprende un derivado de celulosa obtenido sustituyendo el átomo de hidrógeno de la celulosa con un sustituyente específico (documento JP-A 1-301624). También se propone utilizar como barrera antiadherencias un material compuesto de carboximetilcelulosa y un poliéter (patente de EE.UU. N° 5.906.997, patente de EE.UU. N° 6.017.301, patente de EE.UU. N° 6.034.140). Se propone adicionalmente como barrera antiadherencias utilizar un derivado de celulosa preparado haciendo que la celulosa soluble sea difícilmente hidrosoluble a través de un tratamiento ácido (folleto WO01/34214). En el documento JP-A 2004-51531 se propone una barrera antiadherencias que contiene carboximetilcelulosa que se ha hecho difícilmente hidrosoluble. La barrera antiadherencias se encuentra sustancialmente en forma de esponja o película.

35 En la patente de EE.UU. N° 5.064.817 se describe una reacción para obtener una composición inhibidora de la fosfolipasa A2 por reacción de carboximetilcelulosa con un peso molecular bajo y fosfatidiletanolamina en un disolvente de agua.

40 No relacionada con una barrera antiadherencias, como medio de reticulación química de un polisacárido, se propone que la carboximetilcelulosa debe ser reticulada mediante glioxal (JP-A 10-251447). Además, se propone una composición preparada mezclando carboximetilcelulosa con un ión de metal polivalente (JP-A 63-37143). También se propone que el ácido hialurónico debería ser reticulado mediante bisepóxido (JP-A 7-97.401). Se propone adicionalmente que el ácido hialurónico debería ser reticulado mediante divinil sulfona (patente de EE.UU. N° 4.582.865, patente de EE.UU. N° 4.605.691). Se propone adicionalmente que el ácido hialurónico debería ser reticulado mediante formaldehído o divinil sulfona (JP-A 60-130601). En el documento JP-A 2003-518167 se describe un gel biocompatible no hidrosoluble preparado por reacción de un polisacárido polianiónico con un activador en una solución acuosa que contiene un disolvente orgánico compatible con agua y que da carboximetilcelulosa, como ejemplo del polisacárido polianiónico.

50 Todas las propuestas anteriores dejan todavía campo al estudio del efecto preventivo de las adherencias, las propiedades de manejo y la seguridad.

55 En el documento EP 0 315 349 se describen inhibidores de la enzima fosfolipasa A₂ (PLA₂) que tienen una estructura molecular que comprende un resto inhibidor de la PLA₂ permeable a las células unido covalentemente, directa o indirectamente, a un resto transportador fisiológicamente aceptable capaz de inhibir la internalización celular del resto inhibidor de la PLA₂ permeable a las células. Convenientemente, el inhibidor puede ser CMC-PE que comprende carboximetilcelulosa unida a fosfatidil-etanolamina.

60 Sadana J. C. *et al.* "Endo-(1-4)-beta-d-glucanases from *Sclerotium rolfsii*. Purification, substrate specificity, and mode of action", CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 133, N° 2, (1984), págs. 297-312 describen una sal sódica de CM-celulosa [O-carboximetil]celulosa] con un grado de sustitución de 0,7 y un grado medio de polimerización de 400.

65 Phyllis Dan *et al.* "Inhibition of Type I and Type II Phospholipase A2 by Phosphatidyl-Ethanolamine Linked to Polymeric Carriers", BIOCHEMISTRY vol. 37, N° 17, (1998), págs. 6199-6204 describen un derivado

fosfatidiletanolamina de carboximetilcelulosa (CMC) con un peso molecular de 50 kDa-100 kDa y su uso como inhibidor de la PLA₂ impermeable a las células.

5 En el documento WO 01/51003 se describe una carboximetilcelulosa con un peso molecular de 60 kDa-200 kDa unida directamente al fosfolípido fosfatidiletanolamina y el uso de este compuesto en el tratamiento de enfermedades, incluidas la enfermedad respiratoria obstructiva, la colitis, la enfermedad de Crohn, las lesiones del sistema nervioso central, la esclerosis múltiple, la dermatitis de contacto, la psoriasis, la enfermedad cardiovascular, incluida la profilaxis en procedimientos invasivos, los trastornos proliferativos celulares invasivos, la terapia anti-oxidante, los síndromes hemolíticos, la sepsis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, los
10 síndromes de rechazo de tejido trasplantado, la infección viral en enfermedad autoinmunitaria, la infección por clamidia y la conjuntivitis por hipersensibilidad.

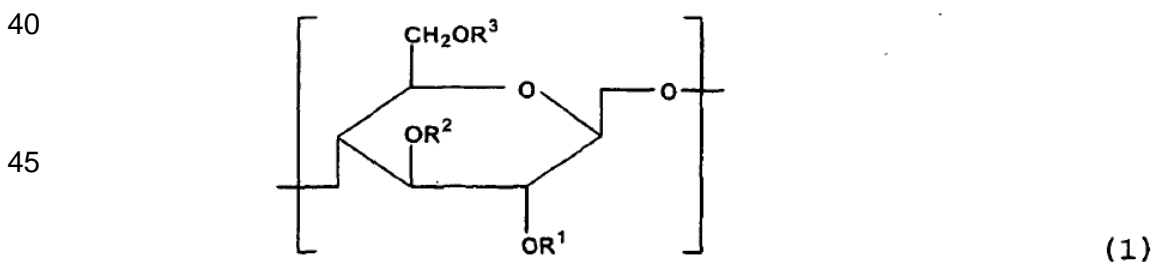
15 En el documento EE.UU. 2004/087492 A1 se describe una carboximetilcelulosa con un peso molecular de 20 kDa-500 kDa unida directamente al fosfolípido fosfatidiletanolamina y el uso de este compuesto en el tratamiento de varias enfermedades, incluida la sepsis.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de celulosa que sea útil como barrera antiadherencias. Es otro objeto de la presente invención proporcionar un derivado de celulosa que tenga una viscosidad y un módulo de elasticidad adecuados y que sea útil como barrera antiadherencias cuando forma un gel. Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar una barrera antiadherencias gelificada que tenga excelentes propiedades de retención *in vivo*. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una barrera antiadherencias que tenga excelentes propiedades de manipulación. Es otro objeto adicional de la presente
25 invención proporcionar un método de fabricación del derivado de celulosa.

30 Los inventores de la presente invención han realizado exhaustivos estudios para mejorar el efecto preventivo de las adherencias modificando la celulosa con un material que tiene una excelente seguridad para aumentar su viscosidad con el fin de mejorar sus propiedades de retención *in vivo*. Como resultado, los inventores de la presente invención han descubierto que puede obtenerse un derivado de celulosa con una viscosidad y módulo de elasticidad adecuados y útil como barrera antiadherencias, sustituyendo el grupo carboxilo de la carboximetilcelulosa con fosfatidiletanolamina, que es una sustancia derivada de un cuerpo vivo. La presente invención se ha logrado en base a este hallazgo.

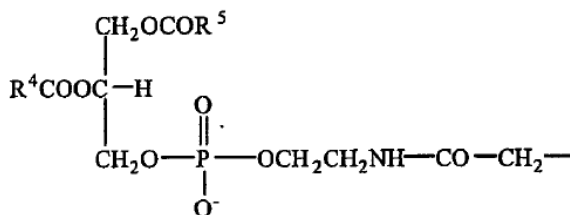
35 Es decir, la presente invención es un derivado de celulosa con un peso molecular de 5×10^3 a 5×10^6 y que comprende una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (1):



50 en la que R¹, R² y R³ están seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (a), (b), (c) y (d):

- 55
- H (a)
 - CH₂-COOH (b)
 - CH₂-COOX (c)

5



10

(d)

15

(X en la fórmula (c) es un metal alcalino, y R⁴ y R⁵ en la fórmula (d) son cada uno, independientemente, un grupo alquenilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono, con la condición de que cuando los equivalentes de (a), (b), (c) y (d) están representados por E(a), E(b), E(c) y E(d), respectivamente, E(b) + E(c) + E(d) = 0,3 a 3 y E(d)/(E(b) + E(c) + E(d)) = 0,001 a 1).

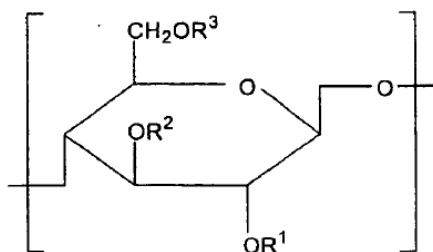
20

Además, la presente invención es un método de fabricación de un derivado de celulosa, que comprende las etapas de:

25

disolver (i) carboximetilcelulosa con un peso molecular de 5 x 10³ a 5 x 10⁶ y que comprende una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (1-a):

30



35

(1-a)

40

en la que R¹, R² y R³ están seleccionados, cada uno independientemente, de entre las siguientes fórmulas (a), (b) y (c):

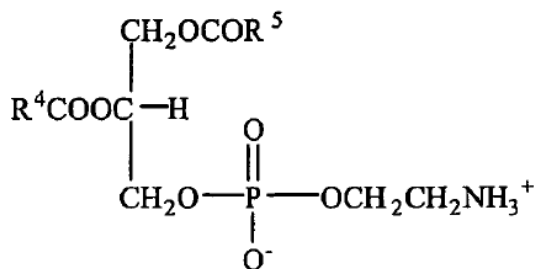
45

- H (a)
- CH₂-COOH (b)
- CH₂-COOX (c)

50

(X en la fórmula (c) es un metal alcalino, cuando los equivalentes de (a), (b) y (c) están representados por E(a), E(b) y E(c), respectivamente, E(b) + E(c) = 0,3 a 3) y fosfatidiletanolamina representada por la siguiente fórmula (2):

55



60

(2)

65

en la que R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, un grupo alquenilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono,

en (ii) una relación tal que la cantidad de la fosfatidiletanolamina representada por la fórmula (2) llega a ser de 0,1 a 100 equivalentes en base a 100 equivalentes del total de E(b) + E(c) de la carboximetilcelulosa representada por la fórmula (1-a)

5 en (iii) un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, que tiene un contenido de agua del 20% al 70% en volumen; y
hacerlos reaccionar en presencia de un catalizador.

La presente invención incluye una barrera antiadherencias que contiene el derivado de celulosa anteriormente indicado.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los cambios en el coeficiente de viscosidad y el módulo de elasticidad complejo de un hidrogel del derivado de celulosa del Ejemplo 1, según la frecuencia;

15 la Fig. 2 es un gráfico que muestra los cambios en el coeficiente de viscosidad y el módulo de elasticidad complejo de un hidrogel del derivado de celulosa del Ejemplo 2, según la frecuencia;

la Fig. 3 es un gráfico que muestra los cambios en el coeficiente de viscosidad y el módulo de elasticidad complejo de un hidrogel del derivado de celulosa del Ejemplo 3, según la frecuencia; y

20 la Fig. 4 es un gráfico que muestra las puntuaciones de adherencias de los grupos de los Ejemplos 4 y 5 y del Ejemplo Comparativo 2.

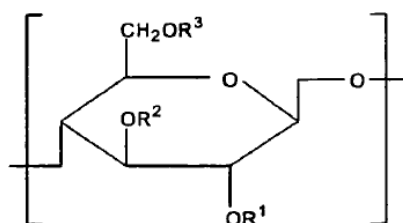
MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

<derivado de celulosa>

25

La presente invención es un derivado de celulosa con un peso molecular de 5×10^3 a 5×10^6 y compuesto de una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (1).

30



(1)

40

En la fórmula (1), R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (a), (b), (c) y (d).

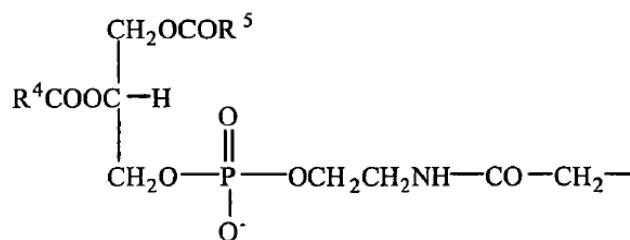
-H (a)

45

$-\text{CH}_2\text{-COOH}$ (b)

$-\text{CH}_2\text{-COOX}$ (c)

50



55

(d)

60

En la fórmula (c), X es un metal alcalino. Los ejemplos del metal alcalino incluyen sodio, potasio y litio.

65 En la fórmula (d), R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, un grupo alquenilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono. Tanto R^4 como R^5 son preferentemente un grupo alquenilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono. Tanto R^4 como R^5 son más preferentemente un grupo oleilo.

5 Cuando los equivalentes de (a), (b), (c) y (d) están representados por E(a), E(b), E(c) y E(d), respectivamente, el total de E(a), E(b), E(c) y E(d) es 3. El total de E(b), E(c) y E(d) es de 0,3 a 3, preferentemente de 0,5 a 2, más preferentemente de 0,6 a 1,5. Es decir, el total de E(b), E(c) y E(d) es el número de sustituyentes representados por las fórmulas (b), (c) y (d) cuando el número total de los sustituyentes R¹, R² y R³ en la unidad de repetición de la celulosa representada por la fórmula (1) es 3 equivalentes. La relación entre E(b) y E(c) no está particularmente limitada.

E(d)/(E(b) + E(c) + E(d)) es de 0,001 a 1, preferentemente de 0,01 a 1.

10 E(d)/(E(b) + E(c)) es preferentemente de 0,01 a 1, más preferentemente de 0,1 a 1.

15 Controlando la cantidad del sustituyente introducido derivado de la fosfatidiletanolamina representada por la fórmula (d), la forma del derivado de celulosa puede hacerse gelificada o sólida. Por ejemplo, cuando E(d)/(E(b) + E(c)) es de 0,01 a 1 equivalentes, el derivado de celulosa forma un gel y cuando es superior a 1 equivalente, la naturaleza hidrófoba del derivado de celulosa se vuelve alta, se produce materia insoluble, apenas se forma gel y el derivado de celulosa se vuelve sólido.

20 Controlando la cantidad del grupo introducido de la fórmula (d), pueden modificarse las propiedades de viscoelasticidad y de retención del derivado de celulosa gelificado o sólido obtenido. Por ejemplo, a medida que aumenta la cantidad del grupo de la fórmula (d) introducido en la carboximetilcelulosa, se obtiene un gel con una mayor viscosidad y módulo de elasticidad y se obtienen un gel y un sólido con propiedades de mayor retención.

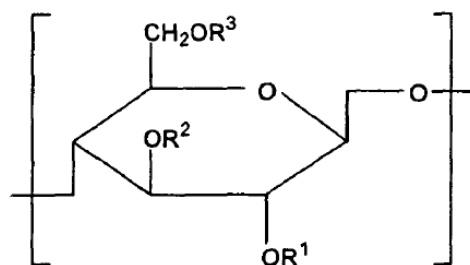
25 El peso molecular medio ponderado del derivado de celulosa es de 5×10^3 a 5×10^6 , preferentemente de 5×10^4 a 5×10^6 , más preferentemente de 5×10^4 a 1×10^6 . El peso molecular medio ponderado de los derivados de celulosa aumenta debido a que los grupos de las fórmulas (b) y (c) en la carboximetilcelulosa representados por la siguiente fórmula (1-a) están sustituidos por el grupo representado por la fórmula (d). Es decir, el peso molecular aumenta del de la carboximetilcelulosa antes de la reacción mediante la modificación de la fosfatidiletanolamina representada por la fórmula (2).

30 <Método de fabricación del derivado de celulosa >

35 El derivado de celulosa puede fabricarse disolviendo (i) los componentes (X) e (Y) en (ii) una relación tal que la cantidad del componente (Y) llega a ser de 0,1 a 100 equivalentes en base a 100 equivalentes del total de E(b) y E(c) del componente (X) en (iii) un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, que tiene un contenido de agua del 20% al 70% en volumen, y haciéndolos reaccionar en presencia de un catalizador.

(componente (X))

40 El componente (X) es carboximetilcelulosa con un peso molecular de 5×10^3 a 5×10^6 y compuesta de una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (1-a).



(1-a)

55 En la fórmula (1-a), R¹, R² y R³ están seleccionados, cada uno independientemente, de entre las siguientes fórmulas (a), (b) y (c).

-H (a)

-CH₂-COOH (b)

-CH₂-COOX (c)

60 En la fórmula (c), X es un metal alcalino. Los ejemplos del metal alcalino incluyen sodio, potasio y litio.

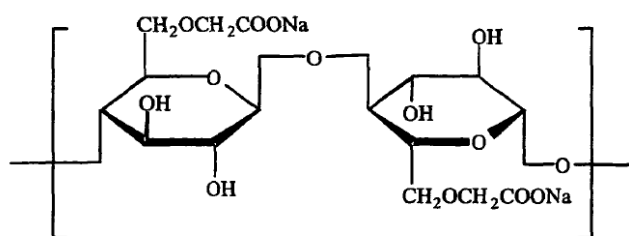
65 Cuando los equivalentes de (a), (b) y (c) están representados por E(a), E(b) y E(c), respectivamente, el total de E(a), E(b) y E(c) es 3. El total de E(b) y E(c) es de 0,3 a 3, preferentemente de 0,5 a 1,5, más preferentemente 0,6 a

1,0. Es decir, el total de E(b) y E(c) es el número de sustituyentes representados por las fórmulas (b) y (c) cuando el número total de los sustituyentes R¹, R² y R³ en el componente (X) es 3.

5 El peso molecular medio ponderado del componente (X) es de 5 x 10³ a 5 x 10⁶, preferentemente de 5 x 10⁴ a 5 x 10⁶, más preferentemente de 5 x 10⁴ a 1 x 10⁶.

El componente (X) puede fabricarse disolviendo pulpa (celulosa) en una solución de hidróxido sódico, eterificándola con ácido monocloroacético (o una sal sódica) y purificándola.

10 La fórmula estructural de la carboximetilcelulosa preferente es la siguiente fórmula (3) que se presenta a continuación, y la posición de sustitución del grupo carboximetilo en el esqueleto de celulosa es preferentemente la posición C-6.



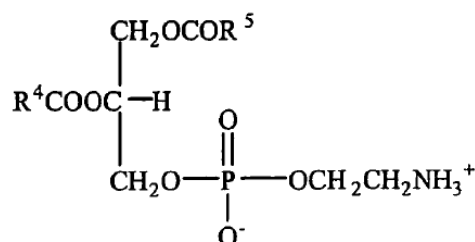
(3)

25

(componente (Y))

30 El componente (Y) es fosfatidiletanolamina representada por la siguiente fórmula (2).

35



(2)

45 En la fórmula (2), R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, un grupo alquenilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono. Tanto R⁴ como R⁵ son preferentemente un grupo alquenilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono. Tanto R⁴ como R⁵ son más preferentemente un grupo oleilo.

50 Puede utilizarse el componente (Y) extraído de un tejido animal o sintetizado. Los ejemplos de la fosfatidiletanolamina incluyen, dilauroleoil fosfatidiletanolamina, dimiristoleoil fosfatidiletanolamina, dipalmitoleoil fosfatidiletanolamina, dioleoil fosfatidiletanolamina, dilinoleoil fosfatidiletanolamina, dilinolenoil fosfatidiletanolamina, dihiragonoil fosfatidiletanolamina y diaraquidonoil fosfatidiletanolamina. De ellos, la dioleoil fosfatidiletanolamina resulta especialmente preferente desde el punto de vista de la solubilidad en un disolvente orgánico que se utiliza para la síntesis.

55 La fosfatidiletanolamina es una sustancia segura derivada de un cuerpo vivo y puede potenciar la interacción de naturaleza hidrófoba entre las moléculas de un derivado de celulosa. Por lo tanto, el derivado de celulosa de la presente invención se convierte en un hidrogel o en un producto moldeado no hidrosoluble debido a la interacción hidrófoba.

60

(reacción)

65 Se hacen reaccionar entre sí el componente (X) y el componente (Y) en una relación tal que la cantidad del componente (Y) llega a ser de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 5 a 60 equivalentes, más preferentemente de 10 a 50 equivalentes en base a 100 equivalentes del total de E(b) y E(c) del componente (X). Cuando la cantidad del componente (Y) es inferior a 0,1 equivalentes, el derivado de celulosa formado no forma un

hidrogel. Cuando la cantidad es superior a 100 equivalentes, la naturaleza hidrófoba del derivado de celulosa formado se vuelve alta, se produce materia insoluble, apenas se forma hidrogel y el derivado de celulosa obtenido presenta insolubilidad en un medio acuoso.

5 Los componentes (X) e (Y) se disuelven en un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, que tiene un contenido de agua del 20% al 70% en volumen, y se hacen reaccionar entre sí en presencia de un catalizador.

10 El catalizador es preferentemente un activador del grupo carboxilo o un agente de acoplamiento. Los ejemplos del catalizador incluyen N-hidroxisuccinimida, p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxipiperidina, N-hidroxisuccinimida y 2,4,5-triclorofenol. Los ejemplos del agente de acoplamiento incluyen 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida y sales clorhidrato de la misma, y dicitohexilcarbodiimida.

15 El disolvente mixto consiste en agua y un disolvente orgánico y tiene un contenido de agua del 20% al 70% en volumen. Cuando el contenido de agua es inferior al 20% en volumen, la carboximetilcelulosa no se disuelve en el disolvente mixto y cuando el contenido de agua es superior al 70% en volumen, la fosfatidiletanolamina no se disuelve en el disolvente mixto, por lo que la reacción no continúa. El contenido de agua es preferentemente del 30% al 60% en volumen.

20 Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolan, morfolino, dimetil sulfóxido, dimetil acetamida, dimetil formamida, metanol, etanol, etilenglicol, glicerina, dietilenglicol glicol, trietilenglicol, N-metil-2-pirrolidona, piridina, piperidina, piperazina y fenol. El disolvente orgánico es preferentemente un éter cíclico y de manera especialmente preferente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano y dioxolano. Los ejemplos del dioxano incluyen 1,4-dioxano y 1,3-dioxano. Los ejemplos del dioxolano incluyen 1,3-dioxolan.

25 La temperatura de reacción es preferentemente de 0°C a 60°C. Para suprimir la formación de un subproducto, la reacción se lleva a cabo preferentemente entre 0°C y 10°C. El medio de reacción es preferentemente un medio ácido débil. Tiene más preferentemente un pH entre 6 y 7.

30 <barrera antiadherencias gelificada>

La barrera antiadherencias de la presente invención contiene un derivado de celulosa representado por la fórmula (1).

35 La barrera antiadherencias gelificada de la presente invención es un hidrogel que contiene de 0,1 a 5,0 partes en peso, preferentemente de 0,3 a 2,0 partes en peso, más preferentemente de 0,5 a 1,5 partes en peso del derivado de celulosa representado por la fórmula (1) en base a 100 partes en peso de agua.

40 Cuando $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ es de 0,001 a 1 equivalentes, el derivado de celulosa representado por la fórmula (1) forma un gel y cuando $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ es superior a 1 equivalente, la naturaleza hidrófoba del derivado de celulosa se vuelve alta y se produce materia insoluble, lo que hace difícil que se forme un gel. $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ del derivado de celulosa representado por la fórmula (1) es preferentemente de 0,01 a 1.

45 En cuanto a las propiedades físicas preferentes del gel, cuando el contenido de un polímero en agua es del 0,1% al 5%, el gel tiene tal viscoelasticidad que no fluye hacia abajo cuando se inclina un recipiente que contiene el gel, puede deformarse fácilmente cuando se toca con un aparato tal como una espátula de metal y puede aplicarse fácilmente a una parte afectada.

50 En cuanto a la viscoelasticidad preferente del gel, cuando se mide el módulo de elasticidad complejo del gel con un dispositivo de medición de la viscoelasticidad llamado reómetro a una concentración de polímero en agua del 1% en peso, una temperatura de 37°C y una velocidad angular de 10 rad/seg., es preferentemente de 100 dina/cm² o más, más preferentemente de 200 dina/cm² o más.

55 A medida que $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ aumenta, las propiedades de retención del gel de mejoran, haciendo posible así que presente un efecto preventivo de las adherencias durante mucho tiempo. A este respecto, $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ es preferentemente 0,3 o más. Es decir, $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ de la barrera antiadherencias gelificada de la presente invención es preferentemente de 0,3 a 0,8.

60 Es concebible que los componentes distintos del agua contenidos en la barrera antiadherencias incluyan un agente de acoplamiento utilizado como catalizador, subproductos tales como urea formados mediante la reacción química predeterminada del agente de condensación, un activador que contenga grupos carboxilo, fosfatidiletanolamina sin reaccionar, contaminantes contenidos en cada etapa de la reacción e iones utilizados para el control del pH. Resulta preferente que se reduzca el contenido de todos los compuestos a niveles tan bajos que no se perciba una reacción de cuerpo extraño cuando se introducen en el cuerpo vivo.

<barrera antiadherencias sólida>

5 Cuando $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ del derivado de celulosa es superior a 0,5, la naturaleza hidrófoba del derivado de celulosa se vuelve alta, se forma materia insoluble y el derivado de celulosa se vuelve sólido. $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ de la barrera antiadherencias sólida de la presente invención es preferentemente superior a 1 y como máximo 5.

10 Incluso cuando la barrera antiadherencias sólida de la presente invención es insoluble en un medio acuoso, si entra en el cuerpo vivo, puede hincharse con un fluido corporal hasta convertirse en un gel. El medio acuoso se refiere a agua, solución salina fisiológica, líquido tampón o una solución acuosa que contenga alcohol. El término "insoluble" se refiere a que el derivado de celulosa permanece en el cuerpo vivo durante un determinado período de tiempo, se disuelve gradualmente y finalmente se adsorbe en el cuerpo vivo.

15 La barrera antiadherencias sólida puede fabricarse moldeando el derivado de celulosa mediante un método de liofilización, formación de película seca, formación de película húmeda, hilatura electrostática, hilatura de solidificación, unión por extrusión de monofilamentos, soplado en estado fundido o hilatura rápida. En cuanto a la forma de la barrera antiadherencias sólida, puede ser porosa como una esponja, una tela no tejida o una película. La barrera antiadherencias sólida puede utilizarse como barrera antiadherencias para los tejidos después de una operación o como agente humectante de la piel.

20 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención pero no deben tomarse como limitativos en modo alguno.

25 (1) A continuación se proporcionan los materiales utilizados en los Ejemplos.

- (i) CMCNa: carboximetilcelulosa sódica (fabricada por Sigma Aldrich Co., Ltd., peso molecular medio ponderal de 700.000, grado de sustitución de 0,9)
- (ii) Tetrahidrofurano (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
- (iii) HCl 0,1 M (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
- (iv) NaOH 0,1 M (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
- (v) EDC: 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida•HCl (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
- (vi) HOBt•H₂O: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
- (vii) L- α -dioleoilfosfatidiletanolamina (COATSOME ME-8181 fabricado por NOF Corporation)
- (viii) Etanol para esterilización (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)
- (ix) Pentobarbital sódico (solución para inyección de Nembutal fabricado por Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.)
- (x) Desinfectante Isodine (fabricado por Meiji Seika Kaisha Ltd.)
- (xi) Solución salina fisiológica (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)

40 (2) medición del contenido de fosfolípido en el derivado de celulosa.

El contenido de fosfolípido en el derivado de celulosa se obtuvo mediante el análisis del contenido total de fósforo mediante un método de fósforo/molibdeno.

(3) medición del coeficiente de viscosidad y del módulo de elasticidad complejo del hidrogel.

45 El coeficiente de viscosidad y el módulo de elasticidad complejo del hidrogel se midieron a 37°C utilizando un reómetro RFIII (de TA Instrument Co., Ltd.). La expresión "módulo de elasticidad complejo" se refiere a una constante que indica la relación entre la tensión y la distorsión de un material elástico.

(4) Ensayo de adherencias intraperitoneales.

50 Como modelos de adherencias intraperitoneales se utilizaron ratas de Nippon Charles River Co., Ltd.. Se midieron los pesos de 30 ratas el día de la preparación de los modelos, y estas ratas se dividieron en grupos, teniendo cada uno casi el mismo peso. Se prepararon los modelos de adherencias intraperitoneales según los métodos (1, 2) de Taparia *et al.* y Sachdeva *et al.* [1. S. Taparia, R. Sharma, S.N. Mathur y V.P. Sharma: Asian Med. J. 28. 58-64, 1985, 2. H. S. Sachdeva, L.V. Gutiérrez y A.G. Cox: Br. J. Surg., 58, 382-384, 1971]. Es decir, se fijó a cada una de las ratas en posición supina con administración intraperitoneal de un anestésico con pentobarbital sódico (30 mg/kg), se afeitó el pelo de la parte abdominal y se desinfectó la parte abdominal con etanol para la esterilización. Se desinfectó con Isodine el campo quirúrgico y se abrió la parte abdominal 3 cm a 4 cm a lo largo de la línea media para exponer el ciego. Se frotó un área determinada (de 1 cm² a 2 cm²) del ciego expuesto con una gasa estéril hasta comenzar el sangrado puntual. Después de devolver el ciego a su posición original, se suturaron entre sí las capas musculares de las porciones cortadas de forma continua y se suturó la piel con 4 a 5 puntos de sutura. se desinfectó con Isodine la zona de la herida y se devolvió el modelo a una jaula. Veintinueve días después de la preparación de los modelos, se practicó una incisión en las partes abdominales de los animales anestesiados con pentobarbital sódico y se observó a simple vista el grado de adherencias intraperitoneales y se puntuó en base a los siguientes criterios.

65

(grados)

- 5 grado 0 (puntuación 0): no se observaron adherencias
 grado 1 (puntuación 1): grado de adhesión tal que las dos partes adheridas son muy delgadas y pueden separarse fácilmente una de la otra
 grado 2 (puntuación 2): adhesión débil en un intervalo estrecho que puede soportar una ligera tracción
 grado 3 (puntuación 3): adhesión muy fuerte o se observan adherencias al menos en 2 lugares
 10 grado 4 (puntuación 4): se observan adherencias en 3 lugares o más

Ejemplo 1

(derivado de celulosa)

- 15 Se disolvieron 100 mg de CMCNa en 20 ml de agua y se añadieron 20 ml adicionales de tetrahidrofurano. Se añadieron a esta solución 55 mg (0,000074 moles) (20 equivalentes en base a 100 equivalentes del grupo carboxilo de CMCNa) de L- α -dioleoilfosfatidiletanolamina, 16 mg (0,000082 moles) de EDC y 12 mg (0,000082 moles) de HOBt•H₂O, se disolvieron en 10 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua a una relación en peso de 1/1, se añadieron a un sistema de reacción y se agitó durante toda la noche. Después de la agitación, se purificó por diálisis
 20 la solución de reacción resultante y se liofilizó para obtener un derivado de celulosa. La formación del producto deseado se confirmó por ¹H-RMN (JNM-alpha400 de JEOL Ltd.). Se midió el contenido de fosfátido en el derivado de celulosa obtenido. Los equivalentes de carga y la relación entre (b), (c) y (d) se muestran en la Tabla 1 y los equivalentes de (b), (c) y (d) obtenidos a partir del resultado de las mediciones del contenido de fosfátido se muestran en la Tabla 2.

25 (hidrogel)

- 30 Se disolvieron 10 mg del derivado de celulosa liofilizado en 990 mg de agua de intercambio iónico para preparar un hidrogel con una concentración del 1% en peso. Se midieron el coeficiente de viscosidad y el módulo de elasticidad complejo del hidrogel obtenido. Los resultados se muestran en la Tabla 3 y en la Fig. 1.

Ejemplo 2

(derivado de celulosa)

- 35 Se obtuvo un derivado de celulosa de la misma manera que en el Ejemplo 1, salvo que se utilizaron 111 mg (0,000149 moles) (40 equivalentes en base a 100 equivalentes del grupo carboxilo de CMCNa) de L- α -dioleoil-fosfatidiletanolamina, 31 mg (0,00016 moles) de EDC y 25 mg (0,00016 moles) de HOBt•H₂O. Se midió el contenido de fosfátido en el derivado de celulosa obtenido. Los equivalentes de carga y la relación entre (b), (c) y (d) se muestran en la Tabla 1 y los equivalentes de (b), (c) y (d) obtenidos a partir del resultado de las mediciones del contenido de fosfátido se muestran en la Tabla 2.

(hidrogel)

- 45 Se obtuvo un hidrogel de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados de las mediciones del coeficiente de viscosidad y del módulo de elasticidad complejo del hidrogel obtenido se muestran en la Tabla 3 y en la Fig. 2.

Ejemplo 3

- 50 Se obtuvo un derivado de celulosa de la misma manera que en el Ejemplo 1, salvo que se utilizaron 222 mg (0,000298 moles) (80 equivalentes en base a 100 equivalentes del grupo carboxilo de CMCNa) de L- α -dioleoil-fosfatidiletanolamina, 62 mg (0,00032 moles) de EDC y 50 mg (0,00032 moles) de HOBt•H₂O. Se midió el contenido de fosfátido en el derivado de celulosa obtenido. Los equivalentes de carga y la relación entre (b), (c) y (d) se muestran en la Tabla 1 y los equivalentes de (b), (c) y (d) obtenidos a partir del resultado de las mediciones del contenido de fosfátido se muestran en la Tabla 2 y en la Fig. 3. El derivado de celulosa obtenido era esponjoso y no hidrosoluble.

60 Ejemplo Comparativo 1

Se disolvieron 10 mg de CMCNa en 990 mg de agua de intercambio iónico para medir la viscoelasticidad del producto resultante de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 1

5

		Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej. C. 1
E(b)	Equivalente	0,0	0,0	0,0	0,0
E(c)	Equivalente	0,72	0,54	0,18	0,9
E(d)	Equivalente	0,18	0,36	0,72	0,0
E(b)+E(c)+E(d)	Equivalente	0,9	0,9	0,9	0,9
E(d)/(E(b)+E(c)+E(d))	-	0,2	0,4	0,8	0,0
Ej.: Ejemplo; Ej. C.: Ejemplo comparativo					

10

Tabla 2

15

		Ej.1	Ej.2	Ej.3
E(b)	Equivalente	0,0	0,0	0,0
E(c)	Equivalente	0,73	0,58	0,26
E(d)	Equivalente	0,17	0,32	0,64
E(b)+E(c)+E(d)	Equivalente	0,9	0,9	0,9
E(d)/(E(b)+E(c)+E(d))	-	0,19	0,36	0,71
Ej.: Ejemplo; Ej. C.: Ejemplo comparativo E(b) : -CH ₂ -COOH E(c) : -CH ₂ -COONa				
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOR}^5 \\ \\ \text{R}^4\text{COOC}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{O}-\text{P}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O}^- \end{array} $				
E(d): (R ⁴ y R ⁵ son grupos oleilo)				

20

25

30

35

Tabla 3

40

	Módulo de elasticidad complejo (dina/cm ²) *	Coefficiente de viscosidad (P) *
Ej. 1	991	99
Ej. 2	5135	513
Ej. 3	-	-
Ej. C. 1	83	8
Ej.: Ejemplo; Ej. C.: Ejemplo comparativo * El módulo de elasticidad complejo y el coeficiente de viscosidad son valores a una frecuencia de 10 rad/s.		

45

50 Ejemplo 4.

55

Se hizo sangrar en forma de petequias el ciego de las ratas utilizadas como modelos de adherencias intraperitoneales y se devolvieron a sus cavidades abdominales, y se aplicó a las partes sometidas a abrasión de 10 ratas un hidrogel (1 ml) del derivado de celulosa preparado en el Ejemplo 1. Después de 29 días, se practicó una incisión en las partes abdominales de las ratas anestesiadas con pentobarbital sódico para comprobar a simple vista el grado de adherencias intraperitoneales, y se puntuó.

Ejemplo 5

60

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 salvo que se utilizó un hidrogel (1 ml) del derivado de celulosa preparado en el Ejemplo 2 para comprobar a simple vista el grado de adherencias intraperitoneales, y se puntuó.

Ejemplo Comparativo 2

65

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 salvo que no se aplicó a las partes sometidas a abrasión un hidrogel (1 ml) para comprobar a simple vista el grado de adherencias intraperitoneales, y se puntuó.

La puntuación de adherencias intraperitoneales de cada caso se expresó mediante el valor medio \pm error estándar (media \pm E.S.). Se realizó una prueba de Mann-Whitney en los grupos de los Ejemplos 4 y 5 y en el Ejemplo Comparativo 2. Como software estadístico se utilizó el System Release 8.2 (TS2M0) de SAS (Registro de Marcas) para Windows (del SAS Institute Inc.) y como sistema cooperativo se utilizó el EXSAS versión 7.10 (de Arm Co., Ltd.).

Se investigó el efecto de cada derivado que se aplicó a las ratas utilizadas como modelos de adherencias intraperitoneales durante 29 días y los resultados se muestran en la Fig. 4.

Como se muestra en la Fig. 4, el Ejemplo 4 muestra una puntuación de adherencias de $1,3 \pm 0,4$. El Ejemplo 5 muestra una puntuación de adherencias de $0,5 \pm 0,3$. Mientras, el Ejemplo Comparativo 2 muestra una puntuación de adherencias de $2,3 \pm 0,4$. Aunque no se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el Ejemplo 4 y el Ejemplo Comparativo 2, la puntuación de adherencias tiende a disminuir y la puntuación de adherencias del Ejemplo 5 es inferior de manera estadísticamente significativa a la del Ejemplo Comparativo 2 ($P < 0,05$). A partir de los resultados anteriores se entiende que los derivados utilizados en los Ejemplos 4 y 5 tienen un efecto preventivo de las adherencias cuando se aplican durante 29 días.

Efecto de la invención

Cuando se disuelve en agua el derivado de celulosa de la presente invención, se convierte en un gel con una viscosidad y un módulo de elasticidad adecuados que puede utilizarse como barrera antiadherencias. Puesto que el derivado de celulosa de la presente invención contiene fosfatidiletanolamina derivada de un cuerpo vivo, resulta seguro. La barrera antiadherencias de la presente invención tiene excelentes propiedades de retención *in vivo* y un excelente efecto preventivo de las adherencias. Según el método de fabricación de la presente invención, el derivado de celulosa puede fabricarse de manera eficiente. La barrera antiadherencias gelificada de la presente invención tiene una viscosidad y una suavidad suficientemente altas y excelentes propiedades de manejo, puede aplicarse a una parte que tenga una forma compleja y puede utilizarse en una operación mediante un endoscopio.

Viabilidad industrial

La barrera antiadherencias de la presente invención puede utilizarse para evitar las adherencias de la superficie de un tejido vivo que ha sido dañado durante la operación de médula espinal, articulaciones, tendones o nervios. Dicho más específicamente, en el caso de la operación de médula espinal, por ejemplo, pueden evitarse las adherencias aplicando la barrera antiadherencias de la presente invención para separar la duramadre de una parte alrededor de una raíz nerviosa.

Cuando se producen las adherencias, debe llevarse a cabo la eliminación de las adherencias para eliminar el dolor o garantizar un campo quirúrgico. Pueden evitarse las adherencias aplicando la barrera antiadherencias de la presente invención, haciendo así posible evitar una operación adicional, mejorar la economía médica y mejorar aún más la calidad de vida de un paciente.

Además, puede utilizarse para la histeromiomectomía mediante celioscopia o abdominoscopia en la operación ginecológica. Pueden evitarse las adherencias aplicando la barrera antiadherencias de la presente invención a una zona de la herida después de la operación.

La barrera antiadherencias de la presente invención tiene una excelente estabilidad de retención *in vivo* y es útil como barrera antiadherencias. Especialmente, puede aplicarse una barrera antiadherencias gelificada a una zona con una forma compleja y puede utilizarse fácilmente en una operación mediante un endoscopio.

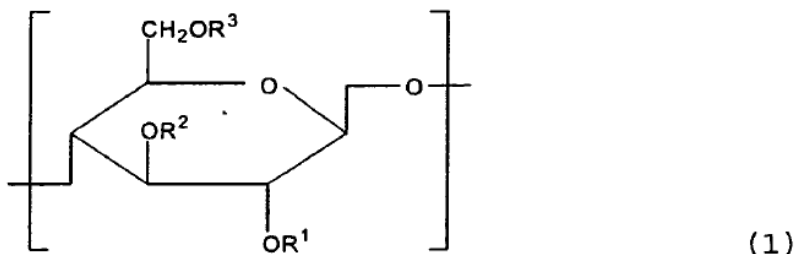
REIVINDICACIONES

1. Derivado de celulosa con un peso molecular de 5×10^3 a 5×10^6 y que comprende una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (1):

5

10

15



en la que R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados, cada uno independientemente, del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (a), (b), (c) y (d):

20

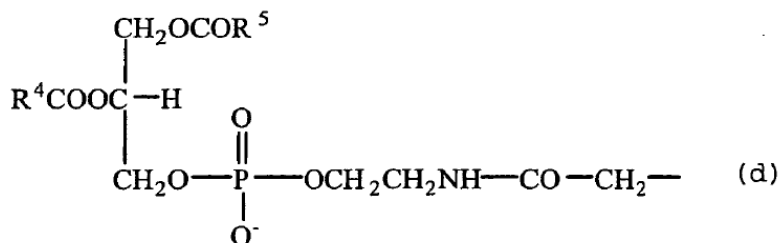
-H (a)

-CH₂-COOH (b)

25

-CH₂-COOX (c)

30



35

40

(X en la fórmula (c) es un metal alcalino, y R^4 y R^5 en la fórmula (d) son cada uno, independientemente, un grupo alquénilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono, con la condición de que cuando los equivalentes de (a), (b), (c) y (d) están representados por E(a), E(b), E(c) y E(d), respectivamente, $E(b) + E(c) + E(d) = 0,3$ a 3 y $E(d)/\{E(b) + E(c) + E(d)\} = 0,001$ a 1).

45

2. Derivado de celulosa según la reivindicación 1, en el que $E(d)/\{E(b) + E(c) + E(d)\} = 0,01$ a 1 .

3. Derivado de celulosa según la reivindicación 1, en el que $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ del derivado de celulosa es de $0,01$ a 1 .

50

4. Derivado de celulosa según la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 en la fórmula (d) son cada uno un grupo oleilo.

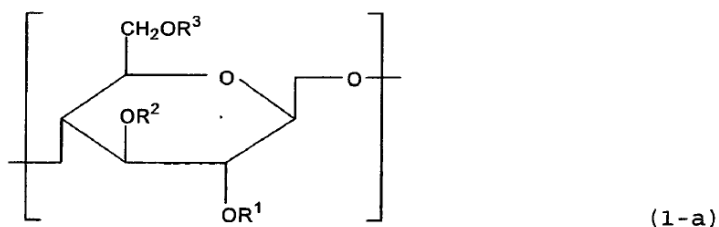
5. Derivado de celulosa según la reivindicación 1 con un peso molecular de 5×10^4 a 5×10^6 .

6. Método de fabricación de un derivado de celulosa, que comprende las etapas de:

55

disolver (i) carboximetilcelulosa con un peso molecular de 5×10^3 a 5×10^6 y que comprende una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (1-a):

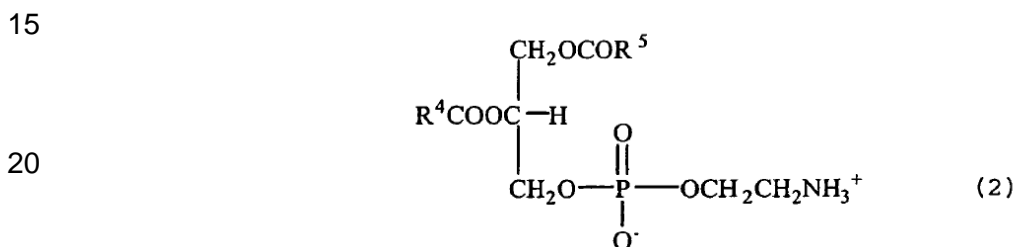
60



en la que R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados, cada uno independientemente, de entre las siguientes fórmulas (a), (b) y (c):

- 5
- H (a)
- CH₂-COOH (b)
- CH₂-COOX (c)

10 (X en la fórmula (c) es un metal alcalino, con la condición de que cuando los equivalentes de (a), (b) y (c) están representados por E(a), E(b) y E(c), respectivamente, $E(b) + E(c) = 0,3$ a 3) y fosfatidiletanolamina representada por la siguiente fórmula (2):



25 en la que R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, un grupo alqueno que tiene de 10 a 20 átomos de carbono,

en (ii) una relación tal que la cantidad de la fosfatidiletanolamina representada por la fórmula (2) llega a ser de 0,1 a 100 equivalentes en base a 100 equivalentes del total de $E(b) + E(c)$ de la carboximetilcelulosa representada por la fórmula (1-a)

30 en (iii) un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, que tiene un contenido de agua del 20% al 70% en volumen; y hacerlos reaccionar en presencia de un catalizador.

35 7. Método de fabricación según la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano y dioxolano.

8. Método de fabricación según la reivindicación 6, en el que el catalizador es una sal clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida.

40 9. Método de fabricación según la reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 10°C.

10. Barrera antiadherencias que contiene el derivado de celulosa según la reivindicación 1.

45 11. Barrera antiadherencias según la reivindicación 10, que se gelifica y contiene de 0,1 a 5,0 partes en peso del derivado de celulosa según la reivindicación 1 en base a 100 partes en peso de agua.

12. Barrera antiadherencias según la reivindicación 11, en la que $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ del derivado de celulosa es de 0,01 a 1.

50 13. Barrera antiadherencias según la reivindicación 10, en la que $E(d)/\{E(b) + E(c)\}$ del derivado de celulosa es superior a 1 y como máximo igual a 5, y es sólida.

Fig.1

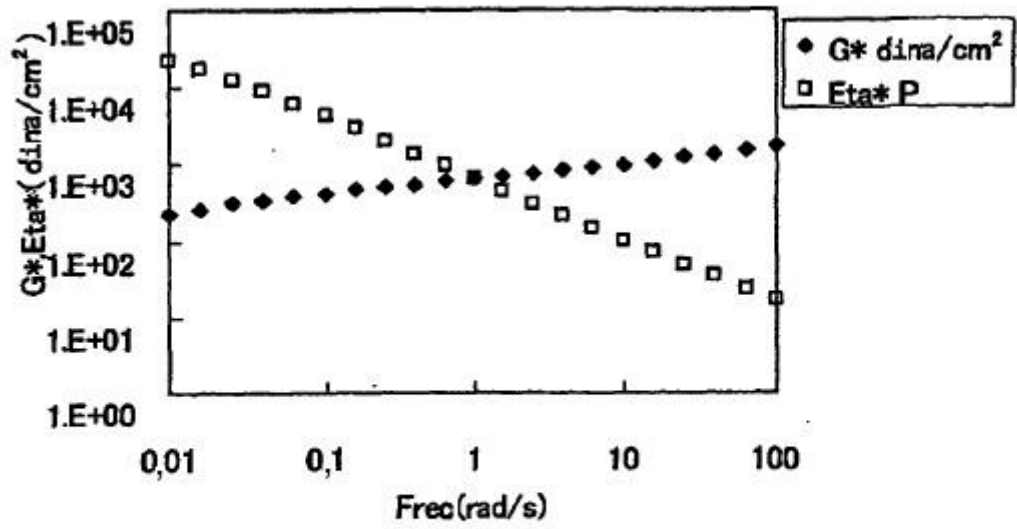


Fig.2

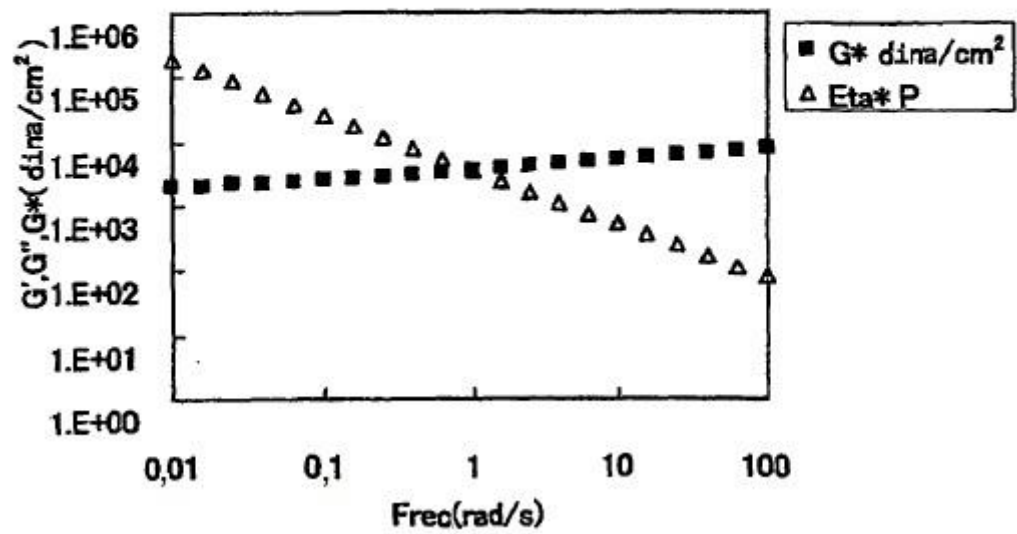


Fig.3

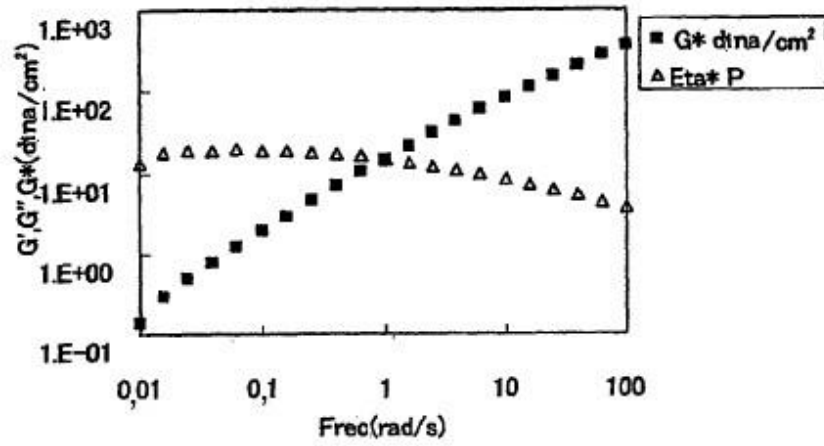
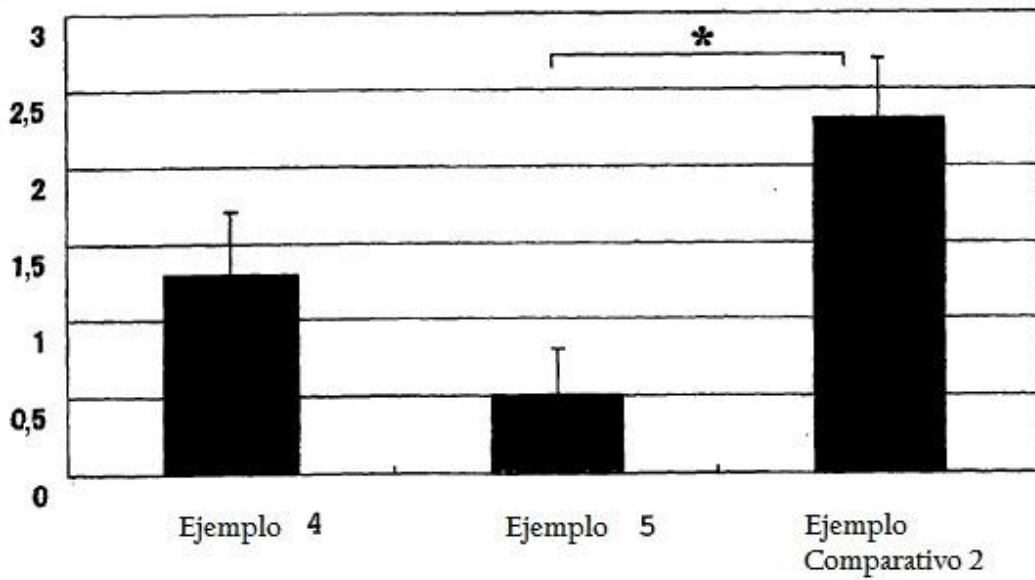


Fig.4

Puntuación de adherencias



* : P < 0, 05