

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 404**

51 Int. Cl.:

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11813361 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2654817**

54 Título: **Material mixto o composite adecuado para uso biomédico y procedimiento de fabricación**

30 Prioridad:

22.12.2010 IT UD20100233

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

08.06.2015

73 Titular/es:

**LIMACORPORATE SPA (100.0%)
Via Nazionale 52, Frazione Villanova
33038 San Daniele Del Friuli, IT**

72 Inventor/es:

**SEGATTI, FRANCESCO y
MERCURI, DAVID**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 537 404 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

Material mixto o composite adecuado para uso biomédico y procedimiento de fabricación

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención hace referencia a un material compuesto o mixto, composite, para usos biomédicos y al método para su fabricación, que permite compatibilizar una fracción polimérica dentro de una matriz reticulada tridimensional, como un gel.

Por ejemplo, no solo el material conforme a la invención se puede utilizar como un dispositivo biomédico para tratar la osteoartritis, en particular para la viscosuplementación del líquido sinovial degenerado.

10 **FUNDAMENTO DE LA INVENCION**

15 En el campo biomédico existe la necesidad de desarrollar nuevos materiales, especialmente adecuados para la aplicación intraarticular, los cuales demuestren un buen compromiso entre el módulo elástico y el viscoso. Se sabe que un material biomédico que tiene un valor muy alto de módulo elástico no es adecuado para su aplicación en el tratamiento de la osteoartritis, es especial para la viscosuplementación del líquido sinovial degenerado, puesto que tiende a fragmentarse.

20 Además, si el material biomédico tiene un módulo viscoso demasiado alto lo único que hace es espesar el líquido sinovial.

25 Un biomaterial versátil y frecuentemente utilizado es el ácido hialurónico, que se utiliza en preparados débilmente reticulados pero que es caro, se degrada rápidamente y presenta unas propiedades viscoelásticas algo pobres. El documento EP-A-0.466.300(EP'300) describe un gel pastoso viscoelástico biocompatible, formado por un gel polimérico con una base de ácido hialurónico y una fase fluida formada por una solución acuosa de un polímero, como por ejemplo el propio ácido hialurónico.

También se conocen los derivados de las N-metilamidas como la carboximetilcelulosa, el ácido algínico o el carboximetil almidón, usados en el campo biomédico, que se mencionan en la patente EP-B-1614696(EP'696).

30 Estos polímeros que tienen un derivado semisintético, no animal o biotecnológico, no contienen contaminantes proteínicos. Sin embargo, ni el EP'696 ni el EP'300 proporcionan teoría alguna sobre la conducta reológica de los polímeros aquí descritos, reticulados o en solución.

35 El objetivo de la presente invención consiste en fabricar un material, y perfeccionar un método relativo para fabricarlo, el cual tenga un buen compromiso entre el módulo elástico y el módulo viscoso, de tal forma que se pueda utilizar en aplicaciones biomédicas, en particular intra-articulares.

40 El solicitante ha ideado, verificado y estructurado la presente invención para superar las limitaciones de la técnica actual y obtener estos y otros objetivos y ventajas.

45 A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí y más adelante tienen el mismo significado al conocido por una persona con una experiencia habitual en este campo al que pertenece la invención. Incluso si los métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos se pueden utilizar en la práctica y en las pruebas de la presente invención, los métodos y los materiales se describirán a modo de ejemplo. En caso de conflicto, prevalecerá la presente aplicación, incluyendo sus definiciones. Los materiales, métodos y ejemplos tienen un objetivo meramente ilustrativo y no se entenderán en modo restrictivo.

50 La palabra "comprender" y las variantes de dicha palabra como "comprende" y "comprendiendo" se utilizan aquí para indicar la inclusión de un todo o todos claramente expresado pero no la exclusión de cualquier otro todo o todos, a menos que en el contexto o en el uso se requiera una interpretación exclusiva de la palabra.

RESUMEN DE LA INVENCION

55 La presente invención se ha descrito y se ha caracterizado en las reivindicaciones independientes, mientras que las reivindicaciones dependientes describen otras características de la invención o de las variantes a la idea principal.

La presente invención se basa en lo que se describe en EP'696, que se ha incorporado íntegramente aquí a modo de referencia.

60 En particular, la presente invención utiliza los derivados de las N-metilamidas de carboximetilcelulosa, ácido algínico o carboximetil almidón como en EP'696 como un producto de partida para conseguir un material composite

adecuado para uso biomédico, en particular para utilizar en el tratamiento de la osteoartritis, e incluso más especialmente para la viscosuplementación del líquido sinovial degenerado.

Siguiendo los experimentos llevados a cabo por el solicitante, los productos han mostrado unas propiedades químico-físicas, reológicas y biológicas inesperadas que satisfacen los siguientes requisitos:

- 5
- Su comportamiento es reproducible y modulable en términos de viscosidad, hinchamiento y viscoelasticidad de soluciones/dispersiones acuosas, comparable al del ácido hialurónico o a sus derivados funcionalizados y/o reticulados;
 - Se pueden trabajar en diversas formas, como filamentos, tejidos, gel fácil de aplicar o inyectable;
- 10
- Fácilmente esterilizados en la forma bruta, semitrabajada o acabada;
 - Bajo coste de los materiales originales y de los derivados, que incluye los reticulados, lo que hace que el producto sea adecuado para ser usado en el campo de la alimentación y de los productos farmacéuticos, en el campo de la medicina y de la cosmética. El composite conforme a la presente invención comprende una primera fase que consiste en una matriz tridimensional de un derivado de hidrogel reticulado derivado de uno de los polímeros, derivados N-metil-amidas de la carboximetilcelulosa, el ácido alginico o el carboximetil almidón, y una segunda fase que comprende uno de dichos polímeros.
- 15

En particular, el material conforme a la presente invención se obtiene a partir de una dispersión de hidrogel altamente reticulado procedente de uno de los anteriores polímeros en uno de los anteriores polímeros, por ejemplo en forma de polvo de uno de los anteriores polímeros, o en una solución, en la cual el solvente sea principalmente agua, de uno de los anteriores polímeros.

20

En una primera forma de la configuración, el hidrogel reticulado se encuentra en forma de polvo seco.

25 En una segunda forma de la configuración, el hidrogel reticulado está en solución.

En algunas formas de la configuración, el grado de ocupación de las funciones carboxilo del hidrogel es bastante superior a aproximadamente el 70%, es decir, hasta de un 50% de la amidación de las cadenas poliméricas y de al menos un 20% de la reticulación de los grupos funcionales del polímero que se mantienen libres.

30

En una forma de la configuración, en el composite conforme a la presente invención existen entre 2 y 5, preferiblemente entre 2,5 y 4,5, más preferiblemente entre 3 y 4 partes de hidrogel reticulado (primera fase) y entre 5 y 8, preferiblemente entre 5,5 y 7,5, e incluso más preferiblemente entre 6 y 7 partes de polímero como tal (segunda fase), presuponiendo que la suma de las partes de las dos fases, es igual a 10 desde el punto de vista ponderal.

35

Algunas formas de la configuración indican que el cociente entre la primera fase y la segunda fase, en base al peso, puede ser 2:8, 2,5:7,5, 3:7, 3,5:6,5, 4:6, 4,5:5,5, 5:5.

40 En particular, en los polímeros anteriores el porcentaje de N-metilamida de los grupos carboxilo originales en el polisacárido (AD, grado de sustitución o amidación) es inferior al 100%.

Preferiblemente, el mismo polímero se utiliza tanto para la primera fase como para la segunda fase que forman el composite, seleccionando en cada ocasión entre la N-metilamida de la carboximetilcelulosa, el ácido alginico o el carboximetil almidón, el polímero adecuado para realizar el dispositivo biomédico deseado.

45

El método conforme a la presente invención indica que uno de los polímeros está preparado y purificado, obteniendo una solución polimérica, por ejemplo conforme a uno de los métodos descritos en EP'696, o bien por medio de otras técnicas de purificación como la filtración tangencial. La purificación es preferiblemente superior al 99%.

50 La preparación y la purificación permiten obtener una solución polimérica que contenga entre un 1 y un 2% en peso, preferiblemente entre un 1,25 y un 1,75% en peso de uno de los polímeros seleccionados.

Esta concentración de la solución polimérica es beneficiosa porque representa un material compatible, útil para obtener un módulo viscoso mayor de 75Pa (2,5 Hz), si se compara con una degradabilidad enzimática inferior, por ejemplo, la hialuronidasa (tipo 1), si se compara con una solución análoga de ácido hialurónico.

55

Posteriormente, conforme a una primera forma de la configuración del método de acuerdo con la presente invención, la solución polimérica se concentra por medio de una deshidratación parcial.

60 En esta primera forma de configuración, una primera fracción o parte de la solución polimérica concentrada se somete a una operación en la cual se elimina totalmente el solvente por medio de una técnica de secado, por ejemplo, la liofilización, y luego es sometida a un triturado y tamizado para obtener partículas de polvo seco que tengan una distribución homogénea del diámetro nominal, preferiblemente un diámetro nominal inferior o igual a unos 2mm, por ejemplo, de 1 mm, 1,5mm o 2mm, para preparar la primera fase.

65

Una segunda fracción o parte de la solución polimérica concentrada se somete a una reticulación, por ejemplo, conforme a uno de los métodos descritos en EP'696, obteniendo el hidrogel reticulado, que será posteriormente purificado mediante su lavado, en este caso también, por ejemplo, como se ha descrito en EP'696, o usando otras técnicas alternativas.

5 En una primera variante, el hidrogel reticulado se concentra luego y el líquido de lavado utilizado en la purificación es eliminado totalmente por liofilización, por ejemplo.

10 Luego el hidrogel reticulado y concentrado es sometido al triturado y tamizado para obtener las partículas de polvo seco que tendrán una distribución homogénea de un diámetro nominal para obtener dicha segunda fase, preferiblemente un diámetro nominal inferior o igual a unos 2mm, por ejemplo, 1mm, 1,5mm o 2 mm.

15 En particular, en esta modalidad de la configuración, para los fines de uso biomédico, la cantidad deseada de material polimérico en polvo así obtenida, y la cantidad deseada de material de gel en polvo se hidratarán en una solución fisiológica o en agua estéril.

20 En una segunda variante de la primera forma de configuración de la presente invención es posible dispersar una cantidad deseada de gel en polvo en la solución polimérica previamente preparada. En esta segunda variante de la configuración, las partículas de hidrogel se dispersan en la primera solución. En particular, en esta forma de configuración, el hidrogel deshidratado entra en contacto con la primera solución, permitiendo con ello que el polímero penetre en la estructura reticular tridimensional del hidrogel. El proceso también puede producirse de forma dinámica, usando por ejemplo un sistema giratorio cerrado (compatibilización dinámica). La rehidratación del hidrogel por medio de la solución polimérica permite que las cadenas migren por dentro del entramado.

25 La primera y segunda variante de la primera forma de configuración tienen la ventaja de que permiten un control exacto de las cantidades relativas de los dos componentes y con ello se puede obtener un producto final altamente homogéneo.

30 En una segunda forma de la configuración de la presente invención el gel purificado, todavía en solución, se compatibiliza con la solución polimérica de manera que el polímero penetra dentro de la estructura reticular tridimensional del hidrogel. El proceso tiene lugar dinámicamente, por ejemplo, usando un sistema de rotación cerrado (compatibilización dinámica). La rehidratación del hidrogel y de la solución polimérica permite que las cadenas migren por el interior del entramado.

35 Posteriormente, en la segunda forma de la configuración se retira el disolvente, por ejemplo mediante liofilización o secado, y el producto global obtenido es triturado y tamizado de manera que se obtienen las partículas en polvo con los tamaños nominales deseados, preferiblemente inferiores o iguales a unos 2 mm, por ejemplo, de 1mm, 1,5mm o 2mm.

40 En particular, en la segunda forma de configuración, para uso biomédico, se dispersa una cantidad deseada del material en polvo así obtenido en una solución fisiológica o en agua estéril, de manera que pueda ser inyectada posteriormente.

45 En cualquier caso, para ambas formas de la configuración tal como se ha descrito antes, el tamaño nominal de las partículas obtenidas conforme a la presente invención se elegirá de forma especialmente apropiada y específica para la inyección intra-articular.

50 El material composite conforme a la presente invención, una vez se haya hidratado y envasado del modo apropiado, se someterá a una esterilización, usando vapor por ejemplo.

La presente invención plantea un compromiso óptimo entre los valores del módulo elástico, a los que contribuye el componente reticulado del material, y que tiene el efecto de disipar las cargas ejercidas durante el uso en las articulaciones, y del módulo viscoso al que contribuye el componente polimérico del material.

55 El material composite obtenido con la presente invención tiene la propiedad de que es viscoelástico debido especialmente al efecto de dos factores:

- La presencia de fragmentos de hidrogel dentro de la solución que va a ser inyectada confiere una consistencia, una resistencia mecánica y una capacidad para absorber impactos;
- 60 - El polímero con elevado peso molecular incorporado dentro del hidrogel incrementa la consistencia del hidrogel y aumenta la viscosidad del agua.

65 Tanto si las dos fases son trituradas y tamizadas de forma independiente una de la otra y son compatibilizadas únicamente al final, o bien si son compatibilizadas al principio por difusión en un entorno acuoso y luego son trituradas y tamizadas juntas, el material composite obtenido se puede envasar y conservar en un envase, como una bolsa, sobre, jeringa, vial o recipiente similar para uso biomédico, del tipo estéril.

El composite final contiene, en una solución acuosa o fisiológica adecuada para la suplementación por ejemplo por medio de una inyección, desde un 1,75% hasta un 5% en peso, preferiblemente desde un 2 hasta un 3,75% en peso, por ejemplo alrededor de un 3,61% de uno de los polímeros seleccionados y el hidrogel reticulado derivado de uno de los polímeros.

EJEMPLO 1

Se ha fabricado un polímero de derivados N-metil-amidas de la carboximetilcelulosa, el ácido algínico o el carboximetil almidón tal como se ha descrito en EP'696. El polímero fabricado se encuentra en solución acuosa, por ejemplo, en un 1,5% en peso.

Dependiendo de si se utiliza la primera o la segunda forma de configuración de la presente invención, la solución polimérica se podrá concentrar, por ejemplo, por medio de un secador giratorio.

De acuerdo con la primera variante de la primera forma de configuración de la presente invención, el disolvente se retira totalmente de una primera parte de la solución polimérica concentrada por medio de un proceso de secado, por ejemplo, por liofilización.

Además, una segunda parte de la solución polimérica concentrada fabricada se somete a reticulación, tal como se ha descrito en EP'696, para obtener un hidrogel que se pueda purificar por medio de lavados sucesivos en una solución salina 0,1M o en agua. Alternativamente, se pueden utilizar otras técnicas de purificación.

Luego por medio de un proceso de secado o liofilización se retira toda el agua del hidrogel.

Las dos fases secas de polímero e hidrogel reticulado son sometidas a un triturado y tamizado, para obtener los compuestos en polvo de las dos fases con un diámetro nominal de unos 2 mm. Ambos compuestos en polvo de la primera y segunda fase se pueden dispersar por separado en agua o en una solución fisiológica y luego se pueden compatibilizar cuando se introducen en el elemento de inyección.

Por el contrario, en la segunda variante de la primera forma de configuración de la presente invención, el hidrogel obtenido en forma de polvo sólido se pone en contacto con la solución polimérica tal como se ha preparado antes, obteniendo la incorporación del polímero al entramado. El agua presente en la muestra se elimina luego y una vez finalizada esta operación el producto se tritura de manera que se obtiene un compuesto con dimensiones homogéneas y de unos 2 mm de diámetro nominal.

O bien de acuerdo con la segunda forma de configuración de la presente invención, también es posible compatibilizar el gel purificado todavía en solución en la solución polimérica tal como se había preparado previamente.

El cociente entre el hidrogel reticulado y el polvo utilizado es respectivamente de 2 a 3. Otro ejemplo del cociente entre el hidrogel reticulado y el polímero es de 3 a 7.

EJEMPLO 2

El material composite en polvo del ejemplo 1 es dispersado en agua estéril, por ejemplo, aproximadamente 150 mg de material composite en unos 4 ml de solución. Una vez hidratado, el hidrogel se hincha lo que permite que el polímero se extienda por el entorno que lo rodea para conseguir el efecto deseado del tratamiento intra-articular.

EJEMPLO COMPARATIVO 1

El solicitante ha llevado a cabo una caracterización reológica del material de la presente invención, que lo compara con un material formado íntegramente por uno de los polímeros, derivados de las N-metil-amidas, de la carboximetilcelulosa, el ácido algínico o el carboximetil almidón (muestra comparativa 10, 100% de polímero) y también con un material formado íntegramente por un hidrogel reticulado derivado de dichos polímeros (muestra comparativa 0, 100% de reticulado).

Se han preparado once muestras en solución acuosa con una concentración del 3,61% p/p, que contienen distintos cocientes polímero/gel. La muestra cero (0) tiene un único componente de gel, la muestra uno(1) tiene un cociente polímero/gel de 1/9 y así sucesivamente, hasta la muestra diez (10) que tiene un componente polimérico únicamente.

Los resultados de la comparación se muestran en la figura 1, que exhibe un gráfico de la viscosidad estacionaria (η [Pa*s] en el eje y, como una función de la velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$ [s⁻¹] en el eje x) y en la figura 2 que muestra un gráfico de los espectros mecánicos (ω [rad*s⁻¹] en el eje x, G', G'', [Pa] en el eje y) para las once muestras analizadas.

La muestra comparativa 10 mostraba un comportamiento básicamente comparable al de un fluido no Newtoniano, es decir, del tipo pseudoplástico.

5 La muestra 0 comparativa mostraba un módulo elástico alto y un módulo viscoso bajo con el inconveniente de que lo que conlleva.

Por el contrario, la muestra conforme a la presente invención tiene un comportamiento similar al pseudoplástico pero con un buen compromiso entre el módulo elástico y el módulo viscoso.

10

EJEMPLO COMPARATIVO 2

El solicitante ha llevado a cabo un ensayo comparando la degradación del polímero de ácido hialurónico (Hyal) con un polímero conforme a la presente invención, en este caso un polímero de N-metil-amidas derivadas de la carboximetilcelulosa (CMC-A) por medio de una enzima presente dentro del organismo humano a nivel articular, especialmente en caso de inflamación, por ejemplo, la hialuronidasa (tipo 1). La comparación se realizaba en el componente polimérico, puesto que de acuerdo con la literatura, se sabe que el componente reticulado reduce los tiempos de degradación.

15

20

El ensayo se realizaba evaluando la viscosidad de la solución en función del tiempo, a una temperatura de 37°C y con un pH de 4,7, puesto que la viscosidad del polímero depende del peso molecular, y la enzima actúa reduciendo la longitud de la cadena polimérica y consecuentemente el peso. El ensayo se realizaba para ambos tipos de polímero tanto con como sin enzima, en las mismas condiciones, y los resultados obtenidos se muestran en la figura 3. Mientras que el ácido hialurónico en presencia de la enzima muestra una pérdida constante de viscosidad a los 30 minutos, igual al 50%, el polímero conforme a la presente invención muestra el mismo desarrollo tanto con como sin enzima, en las mismas condiciones, y por lo tanto la enzima no tiene efectos de degradación en el polímero en el periodo de tiempo considerado (y hasta las 24 horas).

25

EJEMPLO COMPARATIVO 3

30

El solicitante ha llevado a cabo un ensayo para comparar las propiedades mecánicas por medio de un análisis reométrico de las muestras 1, 2,3 y 4 del composite conforme a la presente invención, preparadas tal como se ha descrito en el ejemplo 1.

35

En particular, se preparaba un primer grupo de componentes 1, 2 y 4 de acuerdo con la primera forma de configuración de la presente invención, usando distintas técnicas para triturar el gel reticulado.

40

Se preparaba un segundo componente 3 conforme a la segunda forma de configuración de la presente invención, es decir, omitiendo la etapa de concentración del hidrogel, por ejemplo, por medio de un evaporador rotativo, previamente a la liofilización.

45

Esta comparación resalta las ventajas, para los fines de las propiedades mecánicas del producto final, del proceso de preparar el polvo triturado y tamizado del gel, que se compatibiliza con el polvo de polímero o con la solución polimérica.

50

Las diferencias entre las muestras surgen de un modo similar de los ensayos oscilatorios, tanto de escanear las tensiones como de escanear las frecuencias, como se puede ver en la figura 4. La desviación del comportamiento viscoelástico lineal tiene lugar con tensiones inferiores en el caso de la muestra 3. Los perfiles mecánicos de las muestras son similares unos a otros: las trazas de los dos módulos son muy próximas, y casi rectilíneas en la zona de las frecuencias intermedias, mientras que divergen a frecuencias inferiores, lo que indica un comportamiento viscoelástico justo por debajo de la transición sol-gel. En comparación con otras muestras, la muestra 3 se encuentra en una tira de valores inferiores de los dos módulos, puesto que la diferencia es mayor a frecuencias bajas.

55

Las figuras 5 y 6 muestran los resultados del ensayo de recuperación realizados en condiciones de un movimiento oscilatorio a una frecuencia fija (1 Hz), interponiendo segmentos con una mayor amplitud de oscilación (100Pa y 500Pa) que los segmentos de referencia a una tensión inferior (1 Pa). Los resultados obtenidos para la muestra 1 son similares a los de las muestras 2 y 4, y difieren de los de la muestra 3. En el primer caso, se puede observar que incluso cuando las oscilaciones con una amplitud muy grande producen una reducción sustancial de los módulos, en particular del G' , existe una recuperación sustancial de ambos módulos en el segmento siguiente. Por el contrario, en el caso de la muestra 3, la de-estructuración es obvia y la recuperación es menor, en particular en el último segmento.

60

En el sistema estándar se realizaba un ensayo de recuperación después de un segmento con una velocidad de deformación constante (100 s^{-1}): 66% para G' y 80% para G'' y dicho porcentaje se reduce drásticamente cuando no se produce ninguna concentración en el gel en el proceso de secado.

65

EJEMPLO COMPARATIVO 4

- 5 El solicitante llevaba a cabo un ensayo para comparar las propiedades mecánicas por medio de un análisis reométrico de las muestras de material composite preparadas conforme a la primera forma de configuración de la presente invención, y a algunos productos conocidos presentes en el mercado, incluyendo el Fermathron, Nolthrez, Durolane y productos derivados de la EP'300(fig. 7).
- 10 Entre los productos conocidos presentes en el mercado, los productos derivados de la EP'300 y los desarrollados por el solicitante (cuyos valores G' y G'' vienen indicados por A y b en la figura 7) son los que se encuentran en una banda o franja de respuesta central, con conductas comparables a los del fluido sinovial.
- 15 El solicitante comparaba también el comportamiento reológico del producto procedente de la EP'300 con el desarrollado por el solicitante (figuras 8 y 9).
- A partir de esta comparación se deduce que existe un mejor rendimiento en términos de viscoelasticidad a una frecuencia elevada (andar/correr rápido) y una conducta básicamente comparable a frecuencias inferiores (andar lento).
- 20 A partir de los ejemplos comparativos mostrados, se puede concluir que el material conforme a la presente invención tiene generalmente las siguientes propiedades:
- i) Módulo elástico G' superior a 31 Pa y módulo viscoso G'' superior a 32 Pa, todo ello registrado a una frecuencia de 0,5 Hz;
 - 25 ii) Módulo elástico G' superior a 70 Pa y módulo viscoso G'' superior a 70 Pa, todo ello registrado a una frecuencia de 2,5 Hz;
 - iii) Capacidad de recuperación después de un segmento con una velocidad constante de deformación 100 s^{-1} ; igual al 66% para G' y al 80% para G'' .
- 30 Todos los resultados se registran después de la inyección del producto por medio de una jeringa con una aguja 18G o en unas condiciones similares a las condiciones de uso.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material composite adecuado para uso biomédico, que se caracteriza por que comprende una primera fase que consta de un hidrogel reticulado derivado de un polímero elegido entre polímeros N-metil amidas derivados de la carboximetilcelulosa, el ácido algínico o el carboximetil almidón, y una segunda fase que comprende uno de dichos polímeros.
- 10 2. Material conforme a la reivindicación 1, que se caracteriza por que comprende entre 2 y 5, preferiblemente 2,5 y 4,5, e incluso más preferiblemente entre 3 y 4 partes de hidrogel reticulado y entre 5 y 8 partes, preferiblemente 5,5 y 7,5 partes, y más preferiblemente entre 6 y 7 partes de polímero como tal, siempre que la suma de las partes de las dos fases sea igual a 10, sobre una base relativa al peso.
- 15 3. Material conforme a la reivindicación 2, que se caracteriza por que el cociente entre la primera fase y la segunda fase, respecto al peso, se elige entre 2:8, 2,5:7,5, 3:7, 3,5:6,5, 4:6, 4,5:5,5, 5:5.
- 20 4. Material conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, que se caracteriza por que el grado de ocupación de las funciones carboxilo del hidrogel es superior a aproximadamente el 70%.
- 25 5. Material conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza por que el polímero de la segunda fase es el mismo polímero reticulado que el de la primera fase.
- 30 6. Material conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza por que la solución de la segunda fase contiene entre un 1% y un 2% en peso, preferiblemente entre un 1,25% y un 1,75% en peso, de un polímero elegido entre dichos polímeros.
- 35 7. Material conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza por que contiene entre 1,75% y 5% en peso, preferiblemente entre un 2% y un 3,75% en peso, de uno de dichos polímeros y de dicho hidrogel reticulado procedente de uno de dichos polímeros.
- 40 8. Material conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza por que la primera fase y la segunda fase están formadas por partículas de polvo seco con una distribución homogénea del diámetro nominal inferior o igual a unos 2 mm.
- 45 9. Material conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza por que comprende una solución acuosa o fisiológica en la cual están dispersadas la primera y la segunda fase.
- 50 10. Producto que comprende un preparado estéril que contiene un material composite como el de las reivindicaciones anteriores.
- 55 11. Dispositivo médico que comprende una dispersión de una cantidad deseada del material composite tal como se menciona en las reivindicaciones anteriores, en una solución fisiológica o acuosa.
- 60 12. Método para conseguir un composite adecuado para uso biomédico, que se caracteriza por que consta de una primera fase que comprende un hidrogel reticulado derivado de un polímero elegido entre polímeros N-metilamidas, derivados de la carboximetilcelulosa, el ácido algínico o el carboximetil almidón, y una segunda fase que comprende uno de dichos polímeros.
13. Método conforme a la reivindicación 12, que se caracteriza por que consiste en preparar y purificar uno de dichos polímeros en forma de una solución polimérica, con el objetivo de preparar un polvo seco de hidrogel reticulado a partir de una parte de dicha solución polimérica y asociar dicho polvo seco de hidrogel reticulado a un polvo seco obtenido de otra parte de dicha solución polimérica, o bien directamente con dicha otra parte de dicha solución polimérica.
14. Método conforme a la reivindicación 13, que se caracteriza por que comprende las etapas de:
 - Concentración de la solución polimérica mediante una deshidratación parcial,
 - División de la solución polimérica concentrada mediante una deshidratación parcial en dos fracciones o partes,
 - Eliminación completa del disolvente de una primera fracción o parte,
 - Triturado y tamizado de la primera fracción o parte, una vez eliminado el disolvente, para obtener partículas de polvo seco que tengan una distribución homogénea de diámetro nominal y obtener así la primera fase,
 - Reticulación de una segunda fracción o parte de la solución polimérica concentrada, obteniendo con ello el hidrogel reticulado que será posteriormente purificado mediante un proceso de lavado,
 - Concentración del hidrogel reticulado y retirada del líquido de lavado empleado para purificar el hidrogel,

- 5
- Triturado y tamizado del hidrogel reticulado concentrado del que se ha retirado el líquido de lavado, para obtener partículas de polvo seco que tengan una distribución homogénea del diámetro nominal y obtener así la segunda fase,
 - Dispersión en una solución acuosa o fisiológica de la primera fase y de la segunda fase por separado, y posteriormente unión de ambas soluciones que contienen la primera y la segunda fase.
- 10
15. Método conforme a la reivindicación 14, que se caracteriza por que consiste en preparar y purificar uno de dichos polímeros en forma de una solución polimérica, con el objetivo de preparar un hidrogel reticulado en solución a partir de una parte de dicha solución polimérica y asociar dicho hidrogel reticulado en solución a otra parte de dicha solución polimérica.
16. Método conforme a la reivindicación 15, que se caracteriza por que comprende las etapas de:
- 15
- Reticulación de una primera parte de la solución polimérica, obteniendo el hidrogel reticulado, que será posteriormente purificado mediante un proceso de lavado,
 - Retirada del líquido de lavado usado en la purificación del hidrogel mediante un proceso de secado,
 - Puesta en contacto de una segunda parte de la solución polimérica con el hidrogel secado, garantizando que el polímero se incorpora dentro de la estructura reticular del hidrogel,
 - Eliminación del disolvente,
- 20
- Trituración del producto obtenido con el fin de obtener partículas en polvo con una distribución nominal homogénea.
- 25
17. Método conforme a cualquiera de las reivindicaciones de 13 a 16, que se caracteriza por que la solución polimérica de uno de dichos polímeros preparados y utilizados contiene entre 1% y 2% en peso, preferiblemente entre 1,25% y 1,75% en peso de uno de dichos polímeros seleccionados.
- 30
18. Método para conseguir un dispositivo médico para uso biomédico que proporcione una cantidad deseada de composite como en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, o bien que se pueda obtener por cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en una solución fisiológica o en agua estéril.

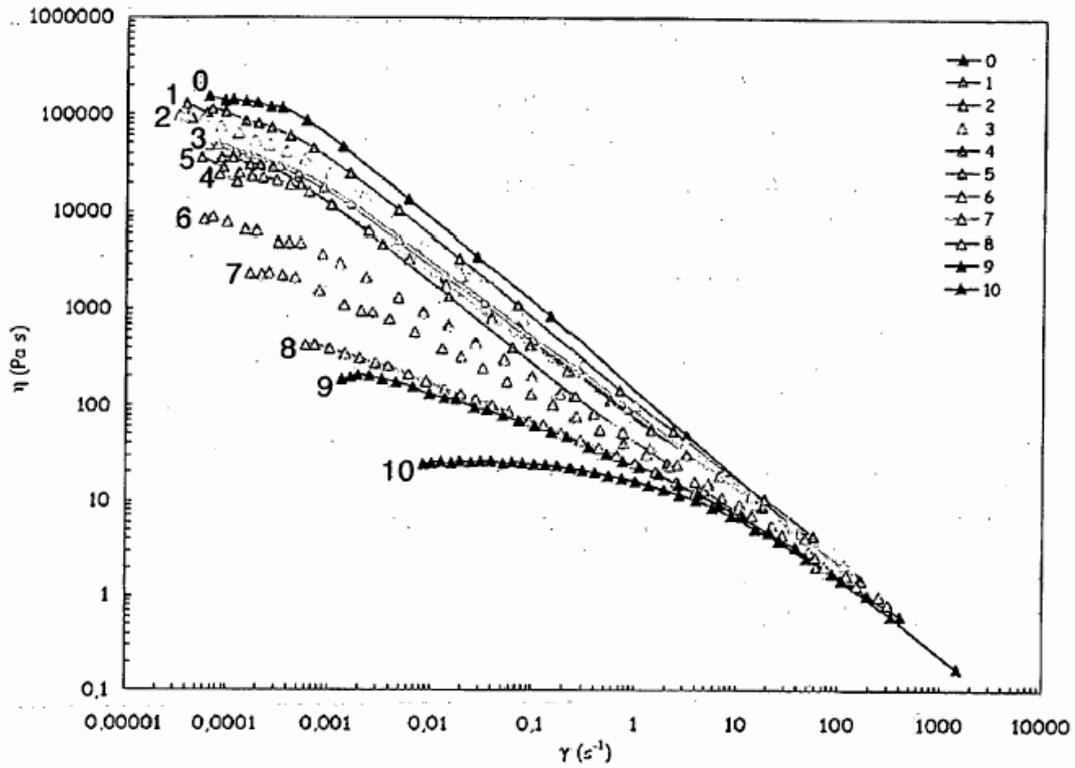


Fig. 1

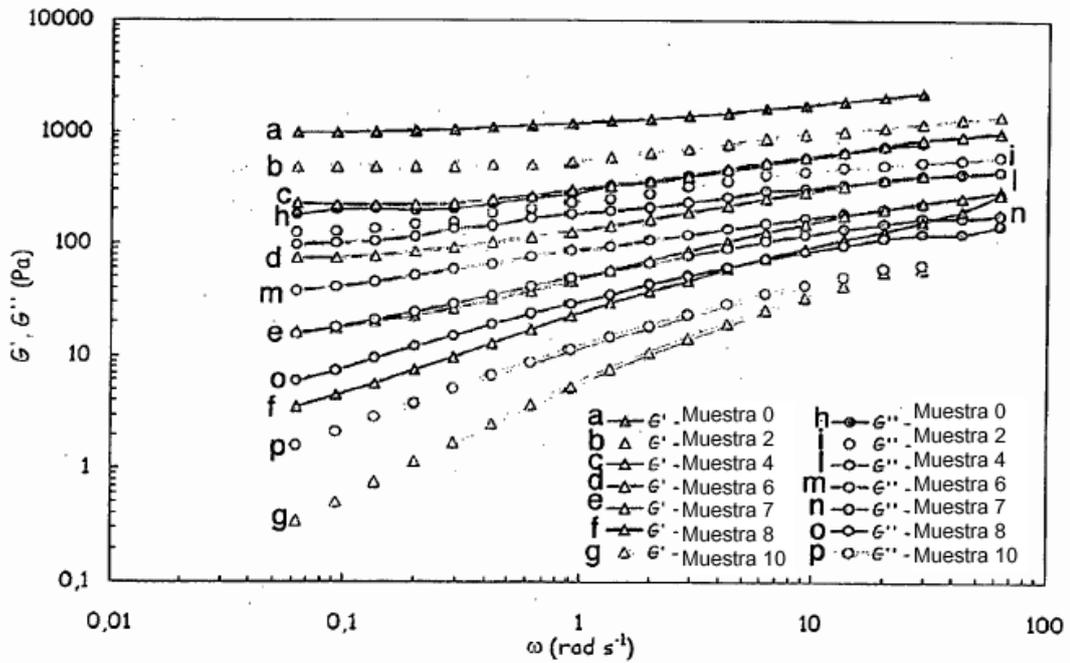


Fig. 2

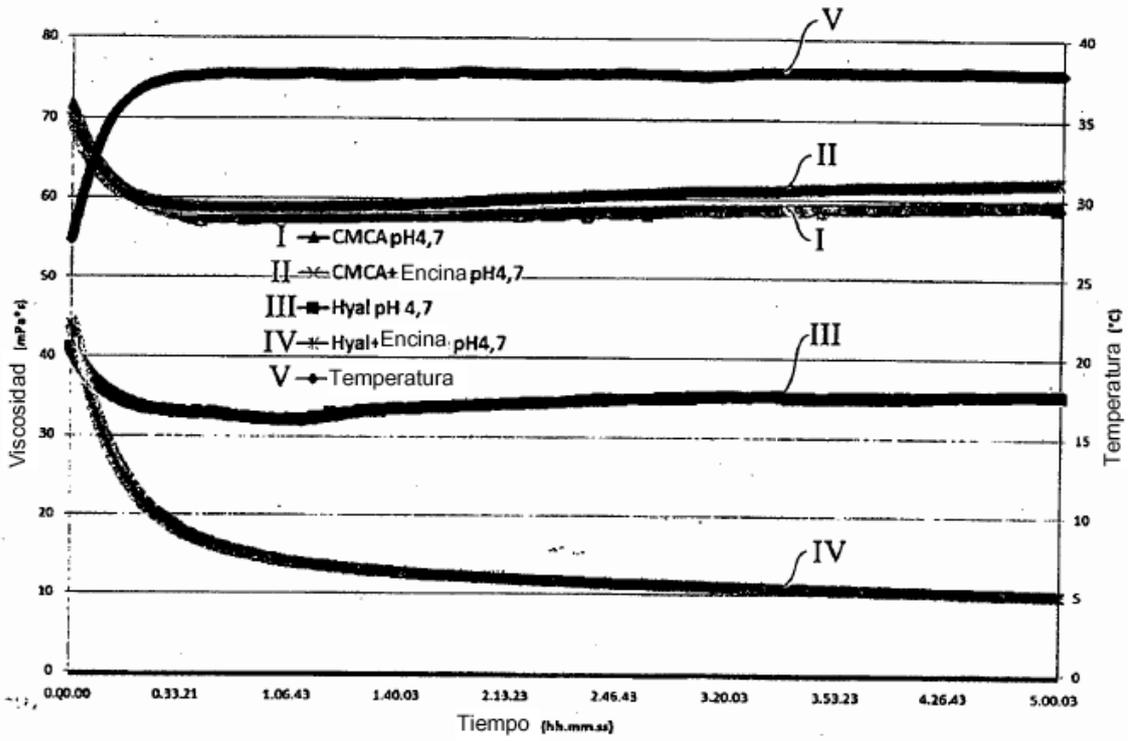


Fig. 3

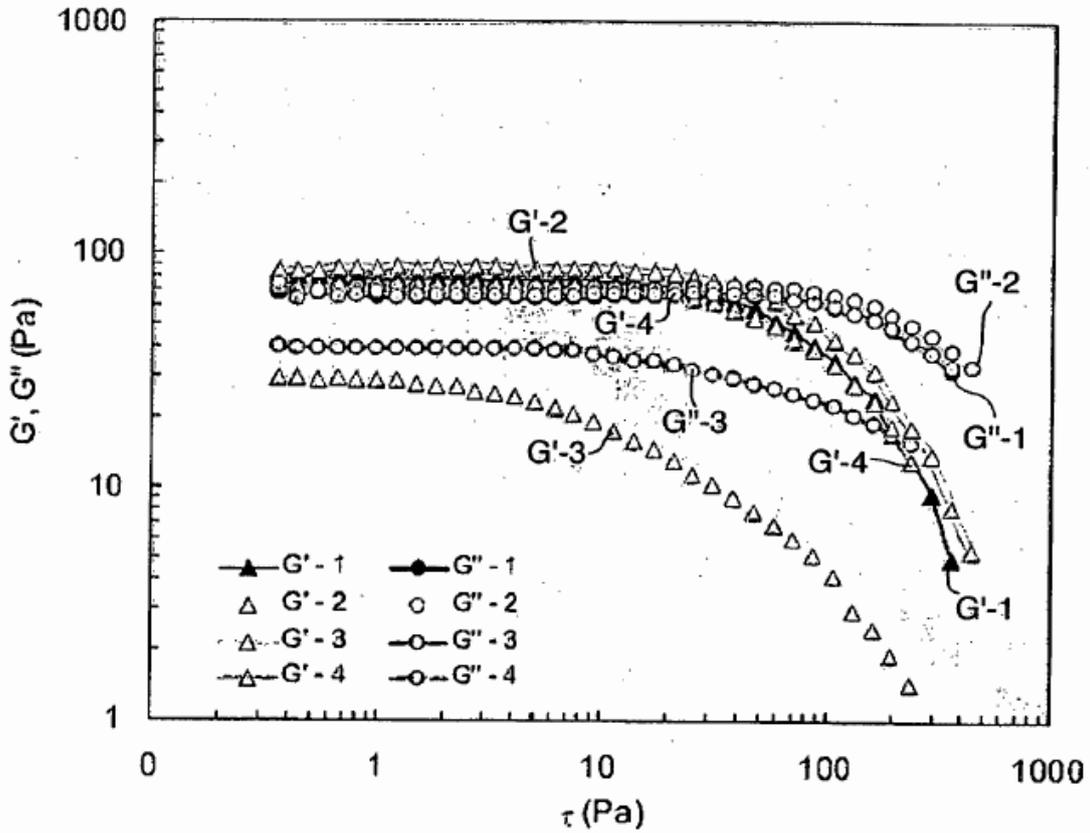


Fig. 4

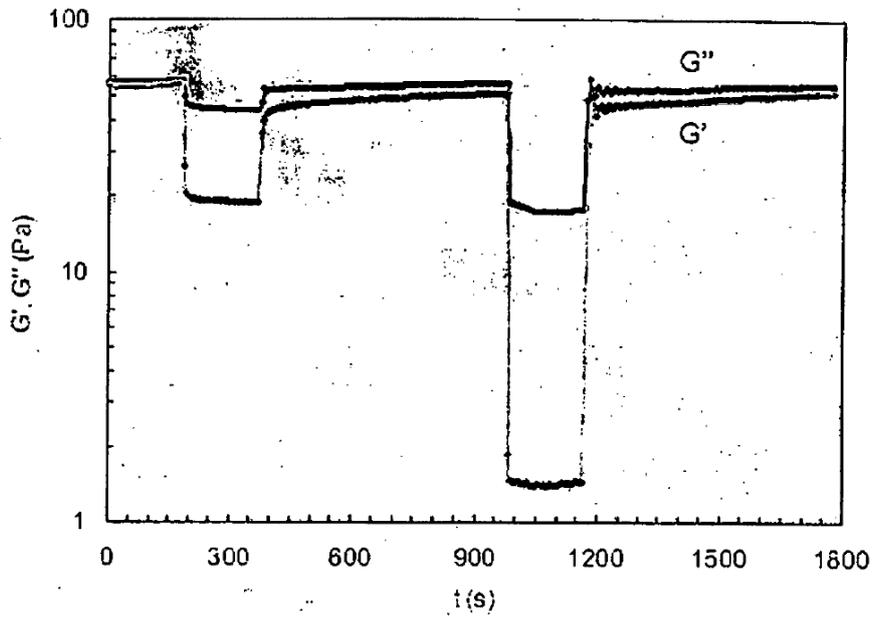


Fig. 5

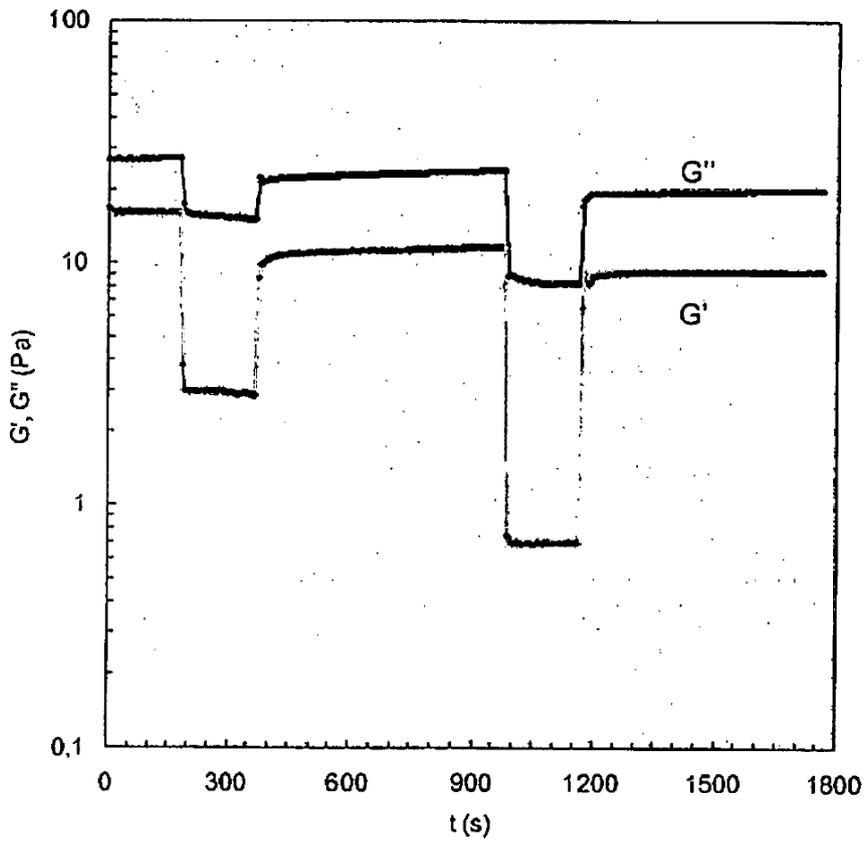


Fig. 6

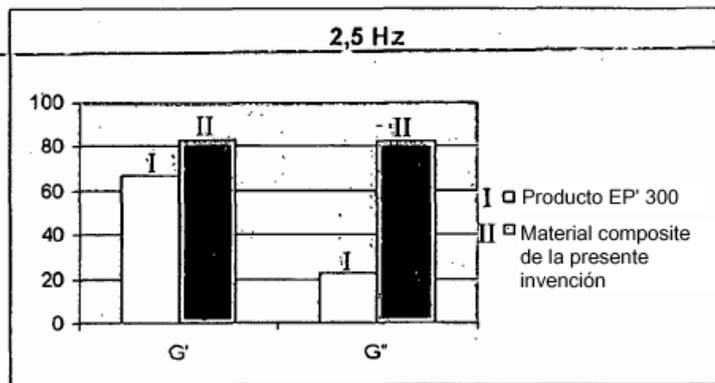
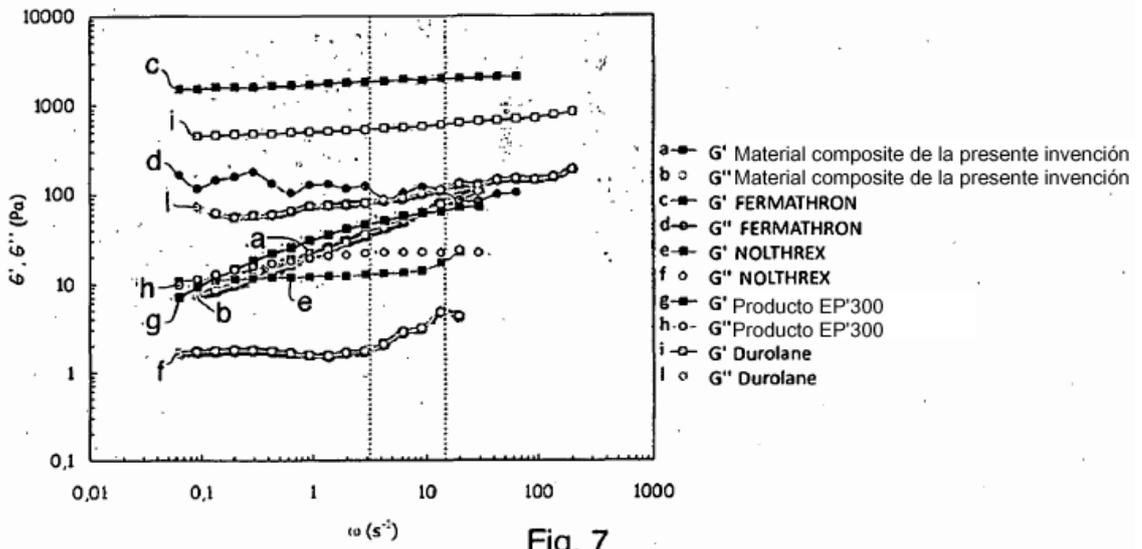


Fig. 8

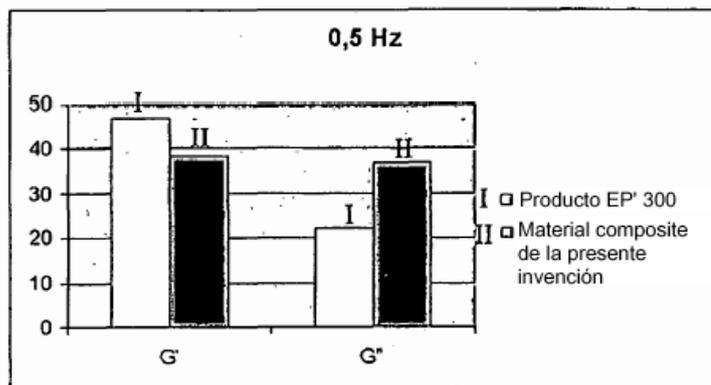


Fig. 9