



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 193**

51 Int. Cl.:
C08B 15/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07702327 .3**

96 Fecha de presentación : **28.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2004698**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **Método de preparación de material biorreabsorbible a partir de celulosa regenerada o natural oxidada.**

30 Prioridad: **10.03.2006 CZ 20060161**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2009

73 Titular/es: **Synthesia, A.S.**
Semtin C.P. 103
532 17 Pardubice, CZ

72 Inventor/es: **Havelka, Pavel;**
Sopuch, Tomas;
Visek, Lubos;
Stepan, Jaroslav;
Vanerkova, Dana y
Milichovsky, Miloslav

74 Agente: **Sanz-Bermell Martínez, Alejandro**

ES 2 329 193 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

Método de preparación de material biorreabsorbible a partir de celulosa regenerada o natural oxidada.

5 La invención se refiere a un método de preparación de material biorreabsorbible a partir de celulosa regenerada o natural oxidada y cuyo uso específico es a efectos de atención sanitaria.

10 La celulosa oxidada es un producto de oxidación y degradación resultante de la oxidación de celulosa natural o regenerada, como la viscosa. La celulosa oxidada es un material biocompatible, biorreabsorbible y biodegradable. En su forma ácida tiene efectos bactericidas. Se utiliza habitualmente en atención sanitaria como material absorbible de uso tópico.

15 La celulosa se puede oxidar de diversas formas. Por ejemplo, es posible oxidar celulosa mediante tratamiento con óxidos de nitrógeno en un medio polar ácido, en disolventes orgánicos no polares, utilizando radicales nitroxilo libres (la denominada oxidación TEMPO), disuelta en ácido fosfórico 85% mediante tratamiento con nitrito de sodio sólido, ácido periódico, una solución de hipoclorito sódico a temperatura elevada en pH alcalino, una solución de hipobromito sódico, ácido crómico, ácido cloroso, peróxido de hidrógeno, oxígeno en fase gaseosa u óxidos de nitrógeno en fase gaseosa. Cada oxidante tiene su propio mecanismo de reacción y conduce a productos distintos, sean técnicos o medicinales.

20 La primera tecnología de oxidación de celulosa a escala industrial se basaba en la oxidación mediante tetraóxido de dinitrógeno gaseoso (US 2 232 990). Se consideró como alternativa la oxidación con solución de tetraóxido de dinitrógeno en tetraclorometano; sin embargo, en ese momento no se llevó a cabo. Así empezó el desarrollo de la tecnología de oxidación de la celulosa utilizando tetraóxido de dinitrógeno en disolventes orgánicos.

25 La primera patente que hacía referencia a la oxidación en disolventes orgánicos (US 2 448 892) indica los siguientes disolventes apropiados además del tetraclorometano: dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, hexacloroetano, tetracloroetano y clorobenceno. La patente US 3 364 200 describe la tecnología de oxidación que utiliza una solución de tetraóxido de dinitrógeno en clorofluorocarbonos (1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano o triclorofluorometano). La ventaja de esta tecnología es un control más preciso de la reacción y una mayor uniformidad de la oxidación.

30 US 4 347 057 describe la preparación de hilos quirúrgicos biorreabsorbibles. Los hilos de algodón se sumergen en la mezcla de oxidación durante 10 a 30 minutos; después, se retiran y dejan reaccionar a temperatura y presión elevadas durante 15 a 90 minutos. En este caso, como disolvente se utiliza tetraclorometano, triclorofluorometano, 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano y 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano, que también es uno de los clorofluorocarbonos.

El método de oxidación de polisacáridos en tetraclorometano utilizando una mezcla de oxígeno, gas inerte y tetraóxido de dinitrógeno bajo mayor presión y temperatura se describe en la patente US 5 541 316.

40 Un inconveniente habitual de los métodos anteriores es el uso de hidrocarburos clorados y clorofluorados, pues son disolventes inaceptables medioambientalmente.

45 En consecuencia, se patentó el procedimiento de oxidación en hidrocarburos perfluorados (US 5 180 398) - perfluorocarbonos, que sirven de sustitutos para los clorofluorocarbonos y que son sustancias que no reducen el ozono. EP 1 400 624 describe el procedimiento de oxidación de celulosa en perfluorocarbonos utilizando los efectos desengrasantes del disolvente para eliminar aceite de máquina de tricotar. La patente de Estados Unidos US 5 914 003 describe el procedimiento de oxidación de celulosa en hidrofluoroéteres.

50 Se comprobó la idoneidad de otros disolventes orgánicos para la oxidación en solución de tetraóxido de dinitrógeno:

55 Los mejores resultados se consiguieron con ciclohexano, pentano y otros alcanos. Los disolventes polares que contenían halógenos u oxígeno resultaron no ser convenientes. Los éteres (etil éter, butil éter, amil éter y 1,4-dioxano) resultaron ser los peores disolventes posibles en los que no se producía ninguna oxidación en absoluto. Se busca una explicación en la interacción mutua del disolvente con tetraóxido de dinitrógeno y en la interacción del disolvente con la celulosa. Cuanto mayor es el momento dipolar del disolvente inerte, menor es la cantidad de monómero (tetraóxido de dinitrógeno) y el grado de oxidación de la celulosa, pues es sólo el monómero el que actúa de forma oxidativa. Por motivos de seguridad, las mezclas de oxidación de agentes oxidantes potentes (como el tetraóxido de dinitrógeno) y de disolventes inflamables (como los hidrocarburos y los éteres) son muy peligrosas y prácticamente inutilizables por la tecnología.

60 Estos conocimientos se ampliaron por el hecho de que la celulosa no se puede oxidar en disolventes etéreos, como el difenil éter o el terc-butil metil éter debido a la unión del dímero del dióxido de nitrógeno a las moléculas del disolvente y la solvatación de los centros de reacción en la celulosa.

65 Está claro que la elección de los disolventes adecuados para la oxidación de celulosa y polisacáridos está muy limitada en relación con su posibilidad de uso y problemas de seguridad.

Divulgación de la invención

Los inconvenientes mencionados se eliminan con el método de preparación de material de celulosa biorreabsorbible que contiene de 5 a 24% p.p. de grupos carboxílicos, con grado de polimerización entre 3 y 100 utilizando la oxidación de celulosa natural o regenerada mediante tetraóxido de dinitrógeno en un medio disolvente orgánico, el posterior lavado y secado de acuerdo con la presente invención, cuyo principio consiste en el hecho de que como disolvente orgánico se utiliza un perfluoroéter como mínimo y/o un perfluoropoliéter como mínimo de fórmula general I



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representan monómeros de la familia de los perfluoroalquilos o perfluoroarilos lineales o ramificados, y m , $n \geq 0$,

con el punto de ebullición del disolvente entre 50 y 110°C, mientras que el perfluoropoliéter puede ser un homopolímero o un copolímero de dos o más monómeros mencionados y el esqueleto del perfluoropoliéter principal puede ser lineal o ramificado.

La carga de celulosa puede ser nativa pura (algodón, borra de algodón, celulosa de madera, celulosa microbiana, p. ej., preparada mediante un proceso biotecnológico, como *Acetobacter xylinum*), celulosa regenerada (viscosa o rayón preparados mediante el proceso convencional de la viscosa), lyocell regenerada de N-óxido de N-metilmorfolina (NMMO), celulosa regenerada o celulosa cristalina degradada parcialmente. La forma física de la celulosa puede ser arbitraria, p. ej., tejida (tricotada, tejida, sin tejer, nanotejida), lana, borra de algodón, fibras, nanofibras y nanoestructuras, en forma de polvo, tampón, papel, cartón, esponja o película. Esta tecnología se puede utilizar para la oxidación de oligosacáridos y otros polisacáridos, como almidón o fructanos.

Como disolvente orgánico se pueden utilizar mezclas disponibles en el mercado de diversos perfluoro(poli)éteres con punto de ebullición de 50 a 110°C; pueden tener un precio más favorable pero se mantiene su función.

En comparación con el proceso de oxidación en medio polar ácido, el procedimiento de la presente invención proporciona un producto con menor tendencia al envejecimiento y la degradación, mejores propiedades físicas y de aplicación como adherencia a tejidos, capacidad de absorción, flexibilidad y potencias de secado y humedecimiento, tiempo de hemostasis y tiempo de absorción requeridos. Las celulosas microcristalinas y regeneradas son muy difíciles de oxidar en medio polar, pues se disuelven formando una materia similar al gel. Por el contrario, utilizando el procedimiento de la presente invención, estos productos se pueden preparar con propiedades convenientes.

Los disolventes de perfluoro(poli)éter son no tóxicos y no inflamables, y en comparación con los hidrocarburos clorados y clorofluorados, son disolventes orgánicos respetuosos con el medio ambiente. Su uso para la oxidación de la celulosa posibilita oxidar materiales de celulosa natural, preservando al mismo tiempo una homogeneidad del producto muy buena, por lo que no hay necesidad de quedar limitados exclusivamente a la celulosa regenerada.

Otra ventaja de utilizar disolventes de perfluoro(poli)éter es el hecho de que la oxidación se produce con bastante más rapidez que en algunos otros disolventes mencionados anteriormente, como los disolventes de hidrofluoroéter. Experimentos realizados con hidrofluoroéteres segregados de fórmula $C_4F_9-O-CH_3$ con punto de ebullición de 61°C y $C_4F_9-O-C_2H_5$ con punto de ebullición de 76°C han demostrado que se producirá la oxidación de la celulosa en estos disolventes, pero no tan bien como en perfluoro(poli)éteres protegidos bajo la presente invención (véase la tabla nº 1), hecho probablemente provocado por la superior polaridad de los hidrofluoroéteres segregados. Las pruebas realizadas con hidrofluoroéteres segregados confirman la singularidad de los perfluoro(poli)éteres como disolventes de tetraóxido de dinitrógeno para la oxidación de la celulosa.

Ejemplo 1

Oxidación de tejido de punto de lana nativa

A 20 g de tejido de punto de fibra de algodón con un contenido de 5% de agua en vasija de oxidación se le vertieron 200 ml de mezcla de oxidación compuesta por 90% p.v. de perfluoropoliéter de fórmula $CF_3-[(O-CF(CF_3)-CF_2)_m-(O-CF_2)_n]-OCF_3$ (adicional) con punto de ebullición de 90°C y 10% p.v. de N_2O_4 líquido. La oxidación se produjo a una temperatura de laboratorio de 25°C durante 16 horas. Finalizada la oxidación, se retiró la mezcla de oxidación y el tejido de punto se dejó drenar durante 10 minutos. Después, se añadieron 200 ml de etanol 70% y se dejó que el tejido de punto se extractara durante dos horas. Se realizaron tres lavados en total con etanol 70%; después, el producto se lavó con etanol 96% y para finalizar, con isopropanol 99,8%. El tejido de punto se dejó secar al aire libre. Produjo 22,30 g de producto con un contenido de agua de 9,8% p.p.; 18,8% p.p. de COOH en materia seca; DP 16,7 (mediante viscosimetría en solución de cadoxen); el pH de la solución al 1% fue 4; la velocidad de inmersión 3 seg y la capacidad de absorción fue 33,3 g de H_2O por 5 g de muestra. La muestra superó las pruebas de adherencia e identificación. El tejido de punto mostró una estructura muy suave, muy similar a la materia prima inicial.

Ejemplo 2

Comparación de oxidaciones en distintos disolventes

- 5 A muestras de 20 g de tejido de punto de fibra de algodón con un contenido de agua del 5% en vasijas de oxidación se les vertieron 200 ml de mezcla de oxidación compuesta por 90% p.v. de disolvente orgánico y 10% p.v. de N_2O_4 líquido. La oxidación se produjo a una temperatura de laboratorio de 25°C durante 16 horas. Finalizada la oxidación, se retiró la mezcla de oxidación y se dejaron drenar las muestras durante 10 minutos. Después, a cada muestra se le añadieron 200 ml de etanol 70% y se dejó que las muestras se extractaran durante dos horas. Se realizaron tres lavados en total con etanol 70%; después, el producto se lavó con etanol 96% y para finalizar, con isopropanol al 99,8%. Las muestras se dejaron secar al aire libre durante 8 horas. Los resultados del experimento se muestran en la tabla nº 1:

TABLA 1

Disolvente	Punto de ebullición °C	Identificación	Adherencia	WCOOH % p.p.	DP	g de capacidad de absorción de H_2O I 5 g de muestra
Perfluorocarbono	80	cumple	cumple	18,0	22,8	42,8
Hidrofluoroéter	61	turbidez	cumple	10,9	78,5	45,0
Hidrofluoroéter	76	turbidez	cumple	10,6	82,3	48,1
Perfluoropoliéter	55	cumple	cumple	17,4	28,1	40,8
Perfluoropoliéter	70	cumple	cumple	18,8	11,7	36,3
Perfluoropoliéter	84	cumple	cumple	18,7	25,2	35,9
Perfluoropoliéter	90	cumple	cumple	18,8	16,7	33,3

Ejemplo 3

Oxidación de fibras de lana de algodón y de celulosa regenerada

- 40 A muestras de 10 g de fibra de lana de algodón o de celulosa regenerada en vasijas de oxidación se les vertieron 200 ml de mezcla de oxidación compuesta por 90% p.v. de perfluoropoliéter con punto de ebullición de 90°C y 10% p.v. de N_2O_4 líquido. La oxidación se produjo a una temperatura de laboratorio de 25°C durante 16 horas. Finalizada la oxidación, se retiró la mezcla de oxidación y se dejaron drenar las muestras durante 10 minutos. Después, a cada muestra se le añadieron 200 ml de etanol 70% y se dejó que las muestras se extractaran durante dos horas. Se realizaron tres lavados en total con etanol 70%; después, el producto se lavó con etanol 96% y para finalizar, con isopropanol al 99,8%. Las muestras se dejaron secar al aire libre durante 16 horas. Los resultados del experimento se muestran en la tabla nº 2:

TABLA 2

Materia prima	Pérdida en secado % p.p.	Materia prima DP	Identificación	COOH % p.p.	DP del producto	Días de biorreabsorbabilidad
Lana de algodón	7	1 095	cumple	19,0	16,4	24
Viscostar	5,7	214	cumple	23,3	0,0	6
Viscosa	7,6	242	cumple	23,5	0,2	9
Lyocell	6,8	554	cumple	23,1	0,0	6
Todos los productos tienen estructura fibrosa blanda y se pueden utilizar, p.ej., como tampones dentales.						

Ejemplo 4

Oxidación de celulosa microcristalina

Se añadieron 20 g de celulosa microcristalina con grado de polimerización (DP) de 145 bajo agitación constante en una vasija de oxidación que contenía 200 ml de mezcla de oxidación compuesta de 90% p.v. de perfluoropoliéter con punto de ebullición de 90°C y 10% p.v. de N_2O_4 líquido. La oxidación se produjo a una temperatura de laboratorio de 25°C durante 16 horas. Finalizada la oxidación, se filtró la mezcla de oxidación y el producto oxidado se dejó en suspensión en 200 ml de etanol 70% durante 2 h; después, se filtró el etanol y se repitió el lavado. Se realizaron tres lavados en total con etanol 70%; después, el producto se lavó con etanol 96% y para finalizar, con isopropanol al 99,8%. El producto se dejó secar al aire libre durante 16 horas. El producto final fue un polvo blanco con los siguientes parámetros: contenido de COOH 16,6% p.p.; DP 2-7,6 (mediante viscosimetría en solución de cadoxen); cumple la identificación.

Ejemplo 5

Efecto de la relación peso N_2O_4 - peso de celulosa

A muestras de tejido de punto de algodón nativo ($DP_0 = 2525$) con un peso de 20 g se les vertieron distintos volúmenes de mezcla de oxidación: 10% p.v. de N_2O_4 en perfluoropoliéter con punto de ebullición de 90°C. La oxidación se realizó a 20°C durante 23 h. Finalizada la oxidación, las muestras se lavaron con alcohol acuoso y anhidro como en el ejemplo 1. Las condiciones y resultados del experimento se muestran en la tabla nº 3:

TABLA 3

Experimento	V_{ox} de mezcla ml	$V_{N_2O_4}/m_{cel}$ ml/g	$M_{N_2O_4}/m_{cel}$ g/g	W_{COOH} % p.p.	DP -
1	100	0,5	0,725	10,5	68,4
2	156	0,78	1,13	12,6	58,0
3	200	1,0	1,45	14,7	43,7
4	400	2,0	2,90	18,1	18,8

Ejemplo 6

Evaluación de propiedades

En la tabla nº 4 se resumen los valores de las propiedades químicas, físicas y de aplicación de diversos materiales de celulosa nativa preparados mediante los procedimientos de los ejemplos 2 y 3 en distintos disolventes según la invención en comparación con el proceso en medio ácido y con celulosa regenerada textil oxidada preparada mediante el proceso de disolución conocido. La evaluación de las propiedades químicas básicas del producto de la oxidación se realizó de acuerdo con los métodos especificados en v U.S. Pharmacopoeia (USP 25 - Celulosa Oxidada). También se calculó el número de polimerización (DP) utilizando viscosimetría en solución de cadoxen y valor pH de extracto acuoso 1% de la mezcla utilizando electrodo de pH. Las características físicas (peso, capacidad de absorción y velocidad de inmersión) se determinan mediante procesos de oxidación y finalización del producto y estas características influyen en las posibilidades de aplicación final del material. El cálculo de la adherencia en húmedo a la piel de celulosa oxidada, el cálculo de la estabilidad en distintas condiciones y eventualmente, el cálculo del efecto hemostático y capacidad biológica de absorción, se utilizan para evaluar las propiedades de aplicación del material.

- Muestra nº 1 - celulosa nativa textil oxidada según el ejemplo 2, disolvente perfluoropoliéter con punto de ebullición de 70°C.
- Muestra nº 2 - celulosa nativa textil oxidada según el ejemplo 2, disolvente perfluoropoliéter con punto de ebullición de 84°C.
- Muestra nº 3 - celulosa nativa textil oxidada según el ejemplo 2, disolvente perfluoropoliéter con punto de ebullición de 90°C.
- Muestra nº 4 - celulosa nativa textil oxidada fabricada mediante oxidación en medio polar ácido
- Muestra nº 5 - celulosa regenerada textil oxidada preparada mediante el proceso de disolución conocido
- Muestra nº 6 - lana de algodón oxidada según el ejemplo 3, disolvente perfluoropoliéter con punto de ebullición de 90°C.

ES 2 329 193 T3

TABLA 4

Muestra	Pérdida en secado % p.p.	COOH % p.p.	DP	Area peso g/m ²	g de capacidad de absorción de H ₂ O/5 g de muestra	Tasa de inmersión seg	Tiempo de hemostasis min	Simulación de biorreabsorbabilidad en peptona - días	Días de absorbabilidad
1	9,6	18,8	11,7	86,2	36,3	5	0,7	27	30
2	10,7	18,7	25,2	85,6	35,9	7	0,7	36	32
3	9,8	81,8	16,7	90,0	33,3	3	0,7	25	30
4	9,5	18,4	16,3	120,5	27,2	5	1,3	21	20
5	11,4	19,8	3,1	78,0	44,2	3	1,5	15	20
6	12,0	19,0	16,4	-	76,1	-	0,6	24	21

Estos experimentos demuestran que es posible oxidar el mismo material inicial en disolventes orgánicos a niveles similares de contenido del grupo carboxílico consiguiendo al mismo tiempo propiedades químicas comparables y un grado similar de degradación del material.

La relación agua-peso no se pudo determinar en la muestra n° 6 debido a su naturaleza no textil.

Todas las muestras tuvieron una adherencia a la piel satisfactoria, el material húmedo es flexible; tiene tendencia a adherirse a la piel y copiar su superficie. En contacto con muestras de celulosa textil oxidada con sangre, en las muestras preparadas mediante oxidación en perfluoropoliéteres se produce una inmediata gelatinación y coagulación y hemostasis efectiva. Todas las muestras mostraron buena absorción en tejidos vivos, rápida curación; no se produce supuración ni respuesta adversa del organismo.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de material de celulosa biorreabsorbible que contiene de 5 a 24% p.p. de grupos carboxílicos, con el grado de polimerización entre 3 y 100 utilizando la oxidación de celulosa natural o regenerada mediante tetraóxido de dinitrógeno en medio disolvente orgánico, posterior lavado y secado, **caracterizado** por que como disolvente orgánico se utiliza un perfluoroéter como mínimo y/o un perfluoropoliéter como mínimo de fórmula general I



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representan monómeros de la familia de los perfluoroalquilos o perfluoroarilos lineales o ramificados, y m , $n \geq 0$,

con el punto de ebullición del disolvente entre 50 y 110°C, pudiendo ser el perfluoropoliéter un homopolímero o un copolímero de dos o más monómeros mencionados y pudiendo ser el esqueleto del perfluoropoliéter principal lineal o ramificado.