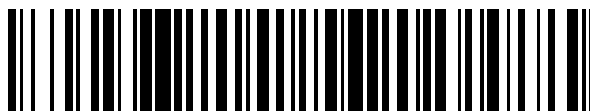


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 829 202**

51 Int. Cl.:

<b>C08L 1/32</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/04</b>	(2006.01)
<b>C08B 11/20</b>	(2006.01)
<b>C08B 13/00</b>	(2006.01)
<b>C09K 19/38</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2010 PCT/EP2010/061971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO11020829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2010 E 10744579 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020 EP 2467425**

54 Título: **Éteres de polisacáridos solubles en agua y su uso**

30 Prioridad:

**17.08.2009 DE 102009037514**

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

**31.05.2021**

73 Titular/es:

**PHARMPUR GMBH (100.0%)  
Messerschmittring 33  
86343 Königsbrunn, DE**

72 Inventor/es:

**MENZ, DIRK-HENNING;  
RITTER, HELMUT y  
MÜLLER, BERND**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 829 202 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

Éteres de polisacáridos solubles en agua y su uso

5 La invención se refiere a preparaciones acuosas desde tipo gel hasta sólidas con comportamiento de flujo viscoelástico, que presentan éteres de polisacárido con grupos laterales mesógenos y su uso en el cuerpo humano, en particular en el marco de intervenciones oftalmológicas.

10 Desde hace muchos años se conoce en intervenciones oftalmológicas para la protección de tejidos e implantes y para disminuir las fuerzas mecánicas, que durante la preparación y realización de una intervención quirúrgica o de diagnóstico podrían producir daños, el empleo de los llamados viscoelásticos oftalmológicos (OVD). Estos OVD son por regla general soluciones de polímero acuosas, que mediante el ajuste de un valor de pH especial y una osmolaridad especial (ajuste tanto de la presión coloidosmótica dependiente del polímero como de la presión osmótica, que se determina mediante las sales inorgánicas contenidas) se han adaptado a las circunstancias del ojo humano.

15 Como polímero de base para estas preparaciones se conocen en particular ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente compatibles, sulfato de condroitina y hidroxipropilmetilcelulosa.

20 Una aplicación frecuente de estas sustancias consiste en que en una operación de cataratas, es decir al sustituir la lente del ojo natural, la cámara del ojo y la bolsa capsular entre la eliminación de la lente natural y la implantación de la nueva lente artificial se llena con el viscoelástico, para evitar que se hunda esta cavidad. Al mismo tiempo los viscoelásticos protegen los tejidos afectados y respaldan la capacidad lubricante de los instrumentos e implantes utilizados. En el curso posterior de la operación los viscoelásticos deben retirarse de nuevo.

25 Debido a esta circunstancia es necesario que los viscoelásticos oftalmológicos presentes las siguientes propiedades de fluidez: en ausencia de las fuerzas de corte deben formar geles con estabilidad dimensional, por otro lado, sin embargo deben poder inyectarse fácilmente y aspirarse a través de la cánula de una jeringa. Las soluciones de ácido hialurónico o sus sales se acercan mucho a un comportamiento de flujo correspondiente. El ácido hialurónico es un biopolímero que se presenta de forma natural del grupo glucosaminoglucano. Aunque la sustancia esté muy extendida, si que es costoso, abrir fuentes productivas para ácido hialurónico de alto peso molecular. Principalmente esto se realiza mediante dos procedimientos, concretamente la extracción a partir de tejidos animales o mediante una fabricación por fermentación. Los productos de fuentes animales superan a los productos generados por fermentación por regla general en las propiedades dependientes del peso molecular. Así, las sustancias de partida de productos disponibles comercialmente con viscosidades de cizallamiento cero son generalmente de origen animal y muestran un peso molecular medio de 4 millones de Dalton. Los productos fabricados por fermentación poseen un peso

30 molecular de aproximadamente 2,5 millones de Dalton y viscosidades de cizallamiento cero más bajas correspondientemente. La utilización de productos de origen animal va unida al riesgo de una transmisión BSE/TSE. Además su utilización, al igual que el uso de productos fabricados por fermentación, requiere un control estricto del contenido de endotoxina, dado que las endotoxinas pueden contaminar el producto durante la fabricación.

40 Las soluciones salinas de ácido hialurónico se emplean no solo en la oftalmología, sino también en la reumatología y ortopedia, por ejemplo, para el tratamiento de la artrosis. Por un lado, mediante el complemento del líquido sinovial la capacidad lubricante del cartílago y la absorción de fuerzas que actúan a modo de choque, por otro lado se discuten los efectos antiinflamatorios. También las aplicaciones en la dermatología y cirugía plástica, por ejemplo para la infiltración de arrugas, se han extendido en gran medida.

45 Aunque las soluciones salinas de ácido hialurónico presentan buenas propiedades técnicas y además de las aplicaciones mencionadas han conquistado otros campos de aplicación en la medicina, todavía existe la necesidad de obtener productos correspondientes de fuentes más sencillas, más fácilmente accesibles y menos costosas. Así, en el documento de solicitud internacional WO2008/035372, Reliance Life Sciences Pvt. Ltd. se propone obtener ácido hialurónico a partir de bacterias. Sin embargo, estos productos obtenidos mediante fermentación presentan, gracias a su masa molecular más baja en comparación con los hialuronatos, propiedades reológicas limitadas de organismos superiores. Además, el ácido hialurónico preparado de manera bacteriana está sujeto a la desventaja principal de esta clase de sustancias, que consiste en que las soluciones acuosas son térmicamente sensibles y por lo tanto deben enfriarse en el almacenamiento y transporte. Además, los preparados en una esterilización por vapor pierden viscosidad de forma considerable mediante la reducción del peso molecular. Precisamente, sin embargo la viscosidad en solución es la propiedad técnica decisiva de los productos, de modo que en este caso se presenta una desventaja manifiesta.

60 Por lo tanto no han faltado intentos de utilizar éteres de polisacárido sintéticos, como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, para esta aplicación. Así el documento de patente estadounidense 5,422,376, Dow Chemical, propone crear un material viscoelástico a base de una hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular entre 375000 y 420000 Dalton. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se ha acreditado por presentar una excelente compatibilidad corporal y es fácil de obtener a partir de materias primas de celulosa, tal como se presentan extensamente en la naturaleza. Sin embargo es desventajoso que la viscosidad de preparaciones acuosas no dependa de la fuerza de corte del modo que se conoce por el ácido hialurónico. Por lo tanto, las soluciones HPMC sólidas no pueden dosificarse de manera sencilla mediante una cánula de jeringa. Además, para alcanzar altas viscosidades de

cizallamiento cero serían necesarias concentraciones tan altas que no podrían mantenerse las osmolaridades compatibles.

Wu C. et al., *Polymer Bulletin*, vol. 48, n.º 1, 2002, páginas 33-41, describen un derivado de etilcelulosa con grupos mesógenos mediante la reacción de etilcelulosa con ácido 4-metoxifenil-4-oxi acético benzoato.

5 Wu C. et al., *Liquid Crystals*, vol. 30, Nr. 6, 2003, páginas 733-737, describen un derivado de etilcelulosa, que contiene grupos mesógenos de enlace azobenceno.

V.A.E. Shaik et al., *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 70, Nr. 1, 1998, páginas 195-201, describen polisacáridos de enlace de colessterina, entre otros de etilcelulosa.

10 V.A.E. Shaik et al., *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 72, Nr. 6, 1999, páginas 763-770, describen derivados de succinato de monocolesterilo de hidroxietilcelulosa.

V.A.E. Shaik et al., *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 100, Nr. 3, 2006, páginas 1995-2001, describen distintos de derivados de ácido litocólico mesógenos con hidroxietilcelulosa.

J.H. Kim et al., *Polymer Korea*, vol. 28, Nr. 1, 2004, páginas 92-102, describen 6-colesteriloxicarbonilpentoxi propilcelulosa.

15 Hu X. et al., *Polymer*, vol. 45, Nr. 18, 2004, páginas 6219-6225, describen hidroxipropilmetilcelulosa con funcionalidad azobenceno.

Weiyang Wang et al., *Polymer Bulletin*, vol. 59, Nr. 4, 2007, páginas 537-544, describen el efecto de  $\alpha$ -ciclodextrina en la fotoisomerización cis-trans de hidroxipropilmetilcelulosa con funcionalidad azobenceno.

20 Tianhui Hu et al., *Cellulose*, vol. 17, Nr. 3, 2010, páginas 547-558, describen etilcelulosa con funcionalidad metoxiazobenceno.

Gallot B. et al., *Liquid Crystals*, vol. 23, Nr. 1, 1997, páginas 137-146, describen la estructura de polilisina, que contiene 20-100 % de unidades de azobenceno.

25 El documento DE 29 39 782 A1 describe compuestos anisotrópicos con 3 anillos aromáticos y grupos laterales de polarización. El documento DE 41 30 660 A1 describe material de cristal líquido con un componente óptico, que contiene tres restos cíclicos. Peijie Zheng et al., *Macromolecular Rapid Communications*, vol. 25, Nr. 5, 2004, páginas 678-682, describen derivados de hidroxipropilmetilcelulosa con funcionalidad azobenceno.

30 Ante el trasfondo de este estado de la técnica los inventores se han impuesto el objetivo de facilitar éteres de polisacárido, que puedan fabricarse a partir de materias primas de fácil acceso, cuyas soluciones acuosas bajo acciones de cizallamiento presenten un comportamiento de flujo similar al de las soluciones salinas de ácido hialurónico, no sufran ninguna reducción de la viscosidad sustancial en procedimientos de esterilización por vapor y puedan transportarse y almacenarse sin refrigeración, sin sufrir una pérdida en la calidad. Al mismo tiempo, en particular las propiedades de pseudoplasticidad y dispersividad referentes a la aplicación en viscosidades de cizallamiento cero elevadas deben adaptarse a los requisitos clínicos (Steve A. Arshinoff, Masoud Jafari; J. Cataract Refract. Surgery, Vol 31, 2005, 2167-2171 and B. Dick, O. Schwenn, N. Pfeiffer; *Ophthalmologie*, 1999, 193-211).

40 El objeto de la invención es una preparación viscoelástica definida como en la reivindicación 1. Esta contiene éteres de polisacárido solubles en agua, en particular con la capacidad para la formación de cuerpo por agregación en solución acuosa, concretamente éteres de polisacárido modificados con un peso molecular ponderado de 40 000 a 500 000 g/mol, una viscosidad de cizallamiento cero de más de 10 Pa. s y una pseudoplasticidad de más de 20, que puede obtenerse mediante la reacción de éter o éteres de polisacárido, seleccionados a partir de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), metilcelulosa, éteres de celulosa con grupos metilo y/o etilo y/o propilo y mezclas de estos, con al menos un agente de modificación mesógeno.

45 Otro objeto de la invención son productos de tipo genérico, cuyas soluciones son de color permanente o mediante sustituyentes adicionales consiguen carácter de polielectrolito.

50 Además son objeto de la invención son preparaciones viscoelásticas para la inyección en el cuerpo humano, que contienen uno de los polisacáridos modificados, o una mezcla de estos entre ellos o con otros OVD, en particular también ácido hialurónico, así como sales fisiológicamente aceptables y/o un sistema tampón, así como, si se desea sustancias activas y/o aditivos en solución acuosa.

55 Las propiedades de fluidez, que muestran los productos de acuerdo con la invención en solución acuosa, no pueden pronosticarse por ninguna teoría científica. En particular el experto en la materia no esperaba que a los éteres de polisacárido mediante una modificación con grupos mesógenos, en particular grupos laterales de colesterilo, se otorgasen propiedades viscoelásticas, que por lo demás solo se conocen de soluciones acuosas de ácido hialurónico. Los ensayos expositivos parten del hecho de que los éteres de polisacárido, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, forman micelas a franjas en forma de estrella en solución acuosa. Se supone por tanto que los grupos mesógenos producen una agregación reforzada de estas micelas a franjas. Sorprendentemente las fuerzas de interacción implicadas a este respecto son de tal índole que finalmente se alcanza el comportamiento reológico de soluciones de ácido hialurónico, sin que aparezca su sensibilidad térmica.

65 En una forma de realización muy general la invención se refiere a preparaciones viscoelásticas de éteres de polisacárido solubles en agua, que se han sometido a una etapa de modificación adicional para la introducción de grupos mesógenos, como se define en la reivindicación 1. Solubles en agua en el sentido de la invención son éteres de polisacárido, que al menos en concentraciones por debajo de 10 % en peso y temperaturas por debajo de 40 °C

forman soluciones claras, transparentes o geles. A este respecto los éteres de polisacárido pueden derivarse de polisacáridos discrecionales de acuerdo con la reivindicación 1. Los polisacáridos se derivan de glucano. Estos son polisacáridos a base de glucosa. Como ejemplos cabe mencionar en este caso glucanos con enlace glicosídico  $\alpha$ -1,4, como  $\alpha$ -amilasa, y glucanos con enlace glicosídico  $\beta$ -1,4, como celulosa. Otros glucanos para este fin son amilopectina, callosa o quitosano (quitina parcialmente quitina desacetilada). Un polisacárido adicional es poligalactomanano, que habitualmente se obtiene de harina de semillas de guar o de harina de algarrobo. Otros polisacáridos para este fin son dextrano, xantano, así como alginatos.

Los éteres de polisacárido de acuerdo con la invención son productos de eterificación de los polisacáridos mencionados en la reivindicación 1. Como agentes de eterificación se utilizan en este caso los agentes de eterificación habituales empleados a escala industrial. Son haloalcalos con preferentemente de 1 a 3, pero generalmente no más de 6 átomos de C o epóxidos, como óxido de etileno u óxido de propileno, o sus homólogos superiores (por ejemplo con hasta 7 átomos de C), como por ejemplo los 1-óxidos de olefina. En la técnica es común la utilización de cloruro de metilo, cloruro de etilo individualmente o junto con uno o los dos epóxidos mencionados. Los productos conocidos fabricados a escala industrial son metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa así como los derivados de almidón análogos. Son conocidas y comunes también formas combinadas, como hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o los productos de almidón análogos. Una clase de sustancia importante adicional son los productos de eterificación de celulosa, almidón u otros polisacáridos con ácido cloroacético. De este modo se forman productos, como carboximetilcelulosa o carboximetil almidón. Los éteres de polisacárido de funcionalidad de este tipo pueden portar sustituyentes adicionales, como grupos metilo o hidroxietilo o hidroxipropilo.

Para las propiedades técnicas de los éteres de polisacárido, que se describen en este caso como sustancias de partida de los éteres de polisacárido modificados sustituidos de acuerdo con la invención, el grado de sustitución es importante. Este indica, cuántos sustituyentes están presentes en el agente por cada elemento constituyente monómero. En el caso de la celulosa el elemento constituyente monómero es la unidad de anhidroglucosa. Esta dispone de tres grupos OH libres. Esto provoca que para sustituyentes alquilo o para el grupo carboximetilo el grado de sustitución máximo teórico asciende a 3. Sin embargo este técnicamente nunca se alcanza. Para el uso práctico los grados de sustitución se sitúan entre 0,1 y 2,5.

En el caso de la modificación con óxido de etileno u óxido de polipropileno, a partir de un grupo OH libre de la macromolécula se forma un nuevo grupo OH libre. De ahí, en la sustitución con óxido de etileno u óxido de propileno también puede ajustarse un grado de sustitución aparente  $> 3$ . En la práctica esto significa que una unidad de anhidroglucosa está sustituida con más de 3 moléculas de óxido de etileno u óxido de propileno. Estas moléculas no necesariamente se adicionan de manera directa al anillo de anhidroglucosa, sino que pueden formarse también grupos laterales oligoéter o poliéter, adicionándose adicionalmente al grupo OH que se origina en cada caso.

Materiales especialmente preferidos en el sentido de la invención se derivan de éteres de polisacárido combinados, como por ejemplo de alquilhidroxietilcelulosas o alquilhidroxipropilcelulosas. Materiales especialmente preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa.

Materiales de partida ideales para los éteres de polisacárido nuevos de acuerdo con la invención son alquilhidroxietilcelulosas o alquilhidroxipropilcelulosas, tal como se ofrecen por muchos fabricantes para fines farmacéuticos. Entre estos, bajo puntos de vista prácticos la hidroxipropilmetilcelulosa es la de mayor expansión. Un material de partida especialmente preferido es una hidroxipropilmetilcelulosa purificada, tal como se recomienda como material viscoelástico sintético para aplicaciones oftalmológicas y se describe en la patente estadounidense 5,422,376, columna 5, línea 20 a columna 6, línea 64.

Para los propósitos de la presente invención en este caso es válido en general que se prefieran los éteres de polisacárido, que se han preparado en fase heterogénea. Esto se cumple para la mayoría de los productos técnicos, que están en el mercado. Mediante la preparación en fase heterogénea la sustitución de los grupos OH en la molécula de polisacárido tiene lugar preferentemente en las zonas no cristalizadas (en el sentido químico del polímero). Los productos obtienen por ello un tipo de estructura de copolímero de bloque, es decir, en las zonas originalmente no cristalinas hay más sustituyentes que en las zonas, que como cristalitas se han alcanzado durante el proceso de preparación solo con dificultad mediante los agentes alquilantes. Sin que haya una ciencia exacta sobre ello, se supone que una estructura así favorece la formación de las micelas a franjas mencionadas al principio. Los productos de acuerdo con la invención especialmente preferidos forman en solución acuosa las micelas a franjas de este tipo.

Excelentes materiales de partida para la modificación que va a describirse a continuación son productos con un grado de sustitución de alquilo entre 0,5 y 2,3, en particular entre 1,0 y 2,0 y/o un grado de sustitución de hidroxialquilo entre 0,3 a 1,5. Si se presenta tanto una sustitución de alquilo como una sustitución de hidroxialquilo, entonces el grado de sustitución del alquilo debería ascender de 0,8 a 2,2, preferentemente 1,0 a 2,0, y al mismo tiempo el grado de sustitución de hidroxialquilo de 0,05 a 1,0, preferentemente de 0,1 a 0,3. El experto en la materia seleccionará en los éteres de celulosa grados de sustitución más bien de medios a más altos, en caso de éteres de almidón grados de sustitución más bien más bajos.

El experto en la materia puede seleccionar en amplios límites el peso molecular de los polisacáridos modificados de

la preparación de acuerdo con la invención. Depende en general de la fuente natural para el polisacárido. Dado que la viscosidad de la preparación es un parámetro decisivo, es ventajoso seleccionar productos con peso molecular lo más alto posible. Los pesos moleculares medios habituales para éteres de celulosa están situados entre 10000 y 500000 Dalton. Por lo que estos se describen en esta solicitud, se trata del promedio ponderado.

5 De acuerdo con la invención los éteres de polisacárido se modifican mediante introducción de un grupo mesógeno. El término grupo mesógeno es conocido por el experto en la materia. Por él se entienden todas las agrupaciones o sustancias que son adecuadas para formar en un intervalo de temperatura deseado mesofases, es decir, fases con orden superior que en líquidos isotrópicos, aunque con uno más bajo que en redes cristalinas. Tales fases muestran la anisotropía óptica de cristales y la movilidad de líquidos isotrópicos en su totalidad. Las mesofases se denominan también fases líquido-cristalinas o líquidos anisotrópicos.

10 El grupo mesógeno en el marco de la invención puede ser el grupo que sea adecuado para la formación de fases esmécticas, nemáticas o colestéricas líquido-cristalinas. Estos pueden ser grupos mesógenos en forma de varilla, en forma de disco (discóticos) o colestéricos.

15 El químico que se trabaja en el campo de compuestos líquido-cristalinos tiene a disposición numerosos compuestos (mesógenos) líquido-cristalinos, que disponen de grupos funcionales y pueden enlazarse de manera sencilla.

20 Una pluralidad de sustancias aromáticas y alifáticas mesógenas adecuadas se describen en la solicitud de patente europea EP1440974 como resto M (resto mesógeno) en los párrafos 19 a 28. A esta publicación se hace referencia expressis verbis en la presente memoria.

25 De acuerdo con la invención los grupos mesógenos se colocan como cadena lateral de la molécula de polisacáridos. La estructura mesógena puede estar enlazada a la cadena directamente, o a través de un grupo intermedio más corto o más largo. Como especialmente preferentes en el sentido de la invención pueden ser válidos aquellos grupos laterales mesógenos, que son hidrófobos en gran medida, presenta una solubilidad en agua lo más reducida posible y / o están contruidos a partir de más de 12, preferentemente más de 30, átomos de C. Así, por ejemplo son adecuados grupos laterales a partir de las siguientes moléculas de partida:

30 derivados de colesterilo, como:  
 cloroformiato de colesterilo, hemisuccinato de colesterilo, cloruro de colesterilo, colesterol, colestano-3-ol, así como 5,6-dibromcolestan-3-ol.  
 Terpenos cíclicos, como:  
 35  $\alpha$ -tocoferol, ácido podocárpico, ácido abiético, dehidroabietilamina.  
 esteroides, como:  
 hidrocortisona,  $\beta$ -sisosterol, 19-hidroxi-4-androstan-3,17-diona, mestranol, cirretinato de esterarilo

40 Según una forma de realización preferida de la invención como grupo mesógeno se introduce colesterol. El colesterol o uno de sus derivados dispone un grupo OH y puede enlazarse al polímero a través de un grupo intermedio difuncional adecuado. A este respecto el experto en la materia puede agregar el resto directamente a la cadena de polímero o a través de un grupo intermedio más largo, que funciona como distanciador. Por ejemplo, el enlace directo puede realizarse a través de un grupo éster del ácido carbónico. Para ello, colesterol en la relación molar 1:1 se hace reaccionar con fosgeno y el derivado cloroformilo preparado de este modo, si se desea, en presencia de catalizadores básicos o utilizando radiación electromagnética, como microondas, se enlaza al polímero. De manera similar puede realizarse un enlace, pero también a través de otros grupos difuncionales, por ejemplo a través de compuestos reactivos de ácidos dicarboxílicos o a través de  $\alpha$ -,  $\Omega$ -dihaloalcanos, diepóxidos o similares.

50 Como grupos mesógenos adicionales o alternativos son adecuados grupos mesógenos sintéticos. A este respecto se trata de moléculas anisotrópicas, que generalmente constan de un sistema aromático rígido, al que se unen grupos terminales flexibles. Una pluralidad de grupos mesógenos, que también son adecuados para la presente invención en este caso, así como modos para su enlace a polímeros se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP1440974. Especialmente adecuados son en este caso sustituyentes completamente sintéticos mesógenos/líquido-cristalinos: 1-(4-*trans*-hexilciclohexil)-4-[2-(4-isotiocianatofenil)etil]benceno, 1-[4-(*trans*-4-heptilciclohexil)fenil]-2-[*trans*-4-(4-isotiocianatofenil)ciclohexil]etano, 4-hexil-4'-[2-(4-isotiocianatofenil)etil]-1,1'-bifenilo, 4-isotiocianatofenil-4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, 4-[(S,S)-2,3-epoxihexiloxi]fenil-4-(deciloxi)benzoato, 6-[4-(4-cianofenil)fenoxi]hexilmetacrilato, 4'-brometil-2-bifenilcarbonitrilo. Otras sustancias adecuadas pueden obtenerse en el mercado química en el comercio de productos químicos.

60 El grado de sustitución de los éteres de polisacárido solubles en agua de acuerdo con la invención asciende con respecto a los grupos mesógenos de 0,0001 a 0,2, preferentemente de 0,001 a 0,1. Esto significa que por unidad de anhidroglucosa en el promedio de 0,0001 a 0,2, o preferentemente de 0,001 a 0,01 están presentes grupos mesógenos.

65 Según una forma de realización preferida adicional de la invención el éter de polisacárido de acuerdo con la invención contiene grupos laterales de modificación adicionales. Como tales grupos laterales de modificación adicionales pueden

utilizarse grupos de colorantes. El químico orgánico tiene a disposición una gran pluralidad de colorantes, que pueden enlazarse directamente de manera covalente a los grupos OH de polisacáridos. La selección de un colorante puede depender por tanto de la prominencia, por un lado, (absorción de luz) y de puntos de vista médicos. Se prefieren por lo tanto colorantes, que posean una biocompatibilidad suficiente y de los cuales por ejemplo no se conozca por ejemplo ningún potencial alérgico.

La modificación de los productos de acuerdo con la invención puede ser necesaria por dos razones. Por un lado, los productos de acuerdo con la invención se utilizan preferentemente en las técnicas quirúrgicas en el ojo humano y en esta aplicación generalmente se retiran al final de la operación de la manera más cuantitativa posible. Para ello para el cirujano es útil, detectar el color del producto utilizado. Los productos teñidos son también útiles, para controlar la protección de zonas sensibles y controlar la utilización de viscoelásticos en zonas difíciles de delimitar. Una razón adicional es que en las operaciones oftalmológicas la radiación incidente o acoplada puede controlarse o dosificarse mediante material de color (evitando daños de la retina inducidos por la luz), al absorberse la luz de la fuente de luz utilizada mediante un material de color al menos proporcionalmente.

En función de la aplicación deseada puede controlarse la cantidad del colorante. En el caso, en el que el colorante sirva únicamente para marcar los líquidos viscoelásticos utilizados, es preferente trabajar con cantidades de colorante lo más reducidas posible con fuerza de absorción alta. Según una forma de realización especialmente preferida de la invención pueden utilizarse en este caso colorantes fluorescentes, dado que la radiación de fluorescencia puede detectarse de manera especialmente sencilla. En la práctica se ha demostrado en particular que los derivados de la fluoresceína son adecuados, así, por ejemplo derivados de la fluoresceína con grupos isotiocianato, que están disponibles en el mercado y a los que pueden añadirse polímeros como carbamatoato.

En el caso del uso de colorantes para la absorción de cantidades de energía de luz perjudiciales son necesarios grados de sustitución más altos, que el experto en la materia puede determinar directamente desde la absorción de luz necesaria.

El experto en la materia que se dedica a este campo para este fin de uso empleará en particular colorantes reactivos, como pueden obtenerse en el mercado para la coloración de lana y otros derivados de celulosa.

Cabe remitirse en este contexto también a la solicitud internacional WO86/02548, en la que se describe un colorante, que puede enlazarse a un polisacárido, en este caso dextrano. Una ventaja de la presente invención con respecto a este estado de la técnica consiste en que, de acuerdo con la invención, el colorante está enlazado directamente al polímero tomado como base para el material viscoelástico y no a un polímero adicional, que en determinadas circunstancias puede comportarse de manera diferente, disgregarse o acumularse en sistemas de célula especiales, que en este caso no es deseable.

Según una forma de realización adicional de la invención los productos de acuerdo con la invención pueden poseer un carácter de polielectrolito. Esto puede suceder, por ejemplo mediante la introducción de grupos carboximetilo.

En la modificación de los éteres de polisacárido con las sustancias mesógenas y/o con los colorantes ha resultado ser especialmente preferente trabajar en solución homogénea. Para ello los éteres de celulosa se disuelven en un disolvente, como sulfóxido de dimetilo o similares, y se hace reaccionar con 0,1 % en peso, con respecto a éter de celulosa de una amina, por ejemplo trietanolamina. A este medio de reacción el mesógeno entonces, por ejemplo en la forma de clorofornato de colesterilo, se disuelve en un disolvente adecuado o el colorante, se añade disuelto en una sosa caustica de 0,1-mol,. Para proporcionar una mejor mezcla del medio de reacción, ha resultado ser ventajoso agitar esta mezcla de reacción o también procesarla en una amasadora.

Según una forma de realización adicional de la invención, para mejorar las propiedades de las preparaciones viscoelásticas se separan partes insolubles, tal como se ha descrito en la patente estadounidense US 5,422,376 citada al principio.

A partir del éter de polisacárido de acuerdo con la invención pueden prepararse de manera sencilla preparaciones viscoelásticas, necesarias para la oftalmología. Para ello se disuelven en soluciones salinas acuosas, que dado el caso también contienen un tampón adecuado. La cantidad de éter de polisacárido que va a disolverse se orienta según la viscosidad deseada. Puede ascender de 0,05 a 5 % en peso, se prefiere del 1 a 3 % en peso. Se han acreditado de manera especialmente favorable cantidades de 2 % en peso. El experto en la materia puede adaptar la concentración necesaria fácilmente a los campos de aplicación conocidos de preparados de ácido hialurónico. Las sales utilizadas en este caso sirven para regular la presión osmótica. Las sales adecuadas son en este caso cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y cloruro de magnesio u otras sales fisiológicamente aceptables. A este respecto el contenido de sal se sitúa con frecuencia por debajo del 1,5 % en peso. De acuerdo con la invención se añaden además sistemas tampón, preferentemente a base de acetato de sodio y/o citrato de sodio. Con ácido clorhídrico o sosa caustica, si fuera necesario, se ajusta a un valor de pH entre 5,5 y 8,5, para preparados oftalmológicos preferentemente entre 6,8 y 8,1. La cantidad de tampón total se mueve a este respecto por regla general en o por debajo de 1 % en peso. La osmolaridad se ajusta por ello entre 200-400 milliosmol.

Como punto de referencia para una solución viscoelástica adecuada pueden considerarse las preparaciones, que se describen en los capítulos 26 a 28 del documento de patente europea EP1263363B1.

5 En la preparación de la solución viscoelástica debe prestarse atención al hecho de que mediante fuerzas de corte intensas el peso molecular no disminuyan prematuramente. Por lo tanto se ha demostrado que un procedimiento preferente consiste en aislar los éteres de polisacárido sólidos producidos previamente, molerlos si se desea y dispersar la preparación sólida entonces, si se desea, después de una etapa de purificación para separar impurezas no deseadas o de bajo peso molecular nocivas en un no-disolvente, como por ejemplo agua caliente, y después mediante enfriamiento del baño acuoso transformar la dispersión en una solución, a lo cual puede unirse una etapa de envasado y de esterilización.

15 Las preparaciones viscoelásticas de acuerdo con la invención son adecuadas para la inyección en el cuerpo humano. Un fin de aplicación principal se encuentra en el campo de oftalmología. En este pueden utilizarse las preparaciones, por ejemplo en operaciones de cataratas. sin embargo, además de este campo de utilización principal las preparaciones viscoelásticas de acuerdo con la invención son también medios auxiliares adecuados en la cirugía cosmética. Así, pueden utilizarse, de manera similar a las soluciones de ácido hialurónico, para la infiltración de arrugas en tratamientos cosméticos. Una posibilidad de utilización adicional se encuentra en el campo de la ortopedia. En este las preparaciones pueden utilizarse asimismo de manera análoga al ácido hialurónico como complemento del líquido sinovial, para la mejora de la consistencia viscosa, la absorción de cargas de choque y mejora de la capacidad lubricante de los cartílagos y con ello la mejora de la movilidad de articulaciones y para ello inyectarse directamente en la cápsula articular. Los productos de acuerdo con la invención muestran preferentemente una viscosidad de cizallamiento cero  $> 100$  Pa.s, pueden esterilizarse a vapor y pueden almacenarse y transportarse sin enfriamiento.

25 Los intervalos preferentes para la viscosidad de cizallamiento cero ascienden de 10 a 20 000 Pa.s, preferentemente de 10 a 10 000 Pa.s, de 10 a 5000 Pa.s, de manera adicionalmente manera más preferente de 10 a 1000 Pa.s. Otros intervalos preferentes de valores de viscosidad de cizallamiento cero son de 20 a 1000 Pa.s, de manera más preferente de 50 a 1000 Pa.s, de manera adicionalmente preferente de 100 a 1000 Pa.s., de la manera más preferente 500 a 1000 Pa.s.

30 Intervalos preferentes para la pseudoplasticidad de los productos de acuerdo con la invención ascienden de 20 a 10 000, preferentemente de 20 a 5000, de manera más preferente de 20 a 2000, de manera adicionalmente preferente de 20 a 1000. Otros intervalos preferentes adicionales de valores de pseudoplasticidad son de 50 a 1000, de manera más preferente 100 a 1000, de manera adicionalmente preferente 200 a 1000, de la manera más preferente 400 a 1000.

35 Al considerar la estructura del derivado de celulosa respectivo la pseudoplasticidad correlacionada con el peso molecular.

### 40 Ejemplo 1

#### Derivatización de HPMC con cloroformiato de colesterilo

5,0 g (24,7 mmol) de HPMC seca y 554 mg (1,23 mmol) de cloroformiato de colesterilo se disolvieron en una atmósfera de nitrógeno a 75 °C utilizando un agitador KPG en 50 ml de DMSO seco. A continuación se añadieron 345 µl (2,47 mmol) de trietilamina y se agitaron durante 16 horas a 75 °C. El polímero disuelto se diluyó con 50 ml DMSO y se precipitó caliente en una mezcla de dietil éter/etanol (4:1). La sustancia sólida se separó mediante filtración, se llevó con acetona y a continuación se extrajo con acetona durante 48 horas. Se obtuvo 5,1 g de una sustancia sólida incolora (92 % de la teoría).

45 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 4,54-4,26 (*ancho*, C<sup>1</sup>H, 291H), 3,9-2,6 (*multiplete ancho*), 1,13-1,00 (*ancho*, -OCH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>3</sub>, 225H), 0,91 (d, C<sup>27</sup>H<sub>3</sub>, 3H), 0,89-0,86 (m, C<sup>19</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>26</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>28</sup>H<sub>3</sub>, 9H), 0,69 (s, C<sup>20</sup>H<sub>3</sub>, 3H) ppm. Mediante la relación de las integrales de la señal C<sup>1</sup>H del glucósido y de la señal C<sup>20</sup>H<sub>3</sub> del sustituyente colesterilo resultó un grado de sustitución de DS=1,15·10<sup>-3</sup> (0,74 % en peso). La determinación del peso molecular arrojó una distribución bimodal con los dos valores máximos en M<sub>1</sub> = 103 000 g/mol y en M<sub>2</sub> = 1 690 000 g/mol. Estas masas molares no representan el peso molecular de cadenas disueltas de manera monodispersa. El experto en la materia sabe que los éteres de celulosa modificados en particular de manera hidrófoba forman cuerpos por agregación, que en condiciones de medición aplicadas para las mediciones GPC se mantienen por completo o parcialmente. El aumento del peso molecular puede atribuirse de manera correspondiente a una agregación reforzada. Esta limitación es válida para todas las masas molares promediadas experimentalmente.

60 La solución al 2 % en peso en agua tenía una temperatura de opacidad de 63,0 °C, una viscosidad de cizallamiento cero de 1300 Pa.s y una pseudoplasticidad de 229. La viscosidad de cizallamiento cero había aumentado con respecto a la HPMC no modificada en el factor 60, la pseudoplasticidad en el factor 10.

65 En correspondencia con un procedimiento de fabricación empleado de acuerdo con el estándar para aplicaciones farmacéuticas una solución al 2 % en peso de la HPMC modificada por colesterilo en tampón fisiológico se llena en jeringas de 2,25 ml y a continuación se esteriliza en una autoclave de vapor a 121 °C durante 20 min. La viscosidad de cizallamiento cero de esta solución disminuyó a este respecto a 750 Pa.s, la pseudoplasticidad aumentó a 431. La viscosidad de cizallamiento cero de un ensayo comparativo de ácido hialurónico (1,5 % en peso en tampón fisiológico,

viscosidad de cizallamiento cero  $\eta_0=640$  Pa.s) disminuyó a 8,3 %.

Todos los ejemplos mencionados a continuación se sintetizan en correspondencia con las instrucciones mencionadas anteriormente.

5

### Ejemplo 2

Derivatización de HEMC con cloroformiato de colesterilo

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta = 4,54-4,26$  (*ancho*,  $\text{C}^1\text{H}$ , 281H), 3,9-2,6 (*multiplete ancho*), 0,91 (d,  $\text{C}^{27}\text{H}_3$ , 3H), 0,89-0,86 (m,  $\text{C}^{19}\text{H}_3$ ,  $\text{C}^{26}\text{H}_3$ ,  $\text{C}^{28}\text{H}_3$ , 9H), 0,69 (s,  $\text{C}^{20}\text{H}_3$ , 3H) ppm.

10

Mediante la relación de las integrales de la señal  $\text{C}^1\text{H}$  del glucósido y de la señal  $\text{C}^{20}\text{H}_3$  del sustituyente colesterilo resultó un grado de sustitución de  $\text{DS}=1,19 \cdot 10^{-3}$  ( $\approx 0,73$  % en peso). La determinación del peso molecular arrojó una distribución trimodal con los valores máximo en  $M_1 = 113\ 000$  g/mol,  $M_2 = 438\ 000$  g/mol y  $M_3 = 1\ 435\ 000$  g/mol. La solución al 2 % en peso en agua tenía una temperatura de opacidad de 60,3 °C, una viscosidad de cizallamiento cero de 184 Pa.s y una pseudoplasticidad de 356.

15

### Ejemplo 3

Derivatización de HEMC con ácido 4-(4-deciloxibenzoiloxi)clorobenzoico

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta = 5,63-5,33$  (*ancho*, OH), 4,56-4,26 (*ancho*,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4,0-2,6 (*multiplete ancho*) ppm. UV-Vis ( $\text{H}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\text{A}) = 264(0,573)$  nm.

20

A través de espectroscopia UV pudo determinarse el grado de sustitución con respecto a  $\text{DS}=1,35 \cdot 10^{-3}$  (0,76 % en peso) ( $\epsilon_{264\text{nm}} = 14325$  cm<sup>2</sup>/mmol). La determinación del peso molecular arrojó una distribución bimodal con los valores máximos en  $M_1 = 242\ 000$  g/mol y  $M_2 = 445\ 000$  g/mol. La solución al 2 % en peso en agua tenía una temperatura de opacidad de 61,7 °C, una viscosidad de cizallamiento cero de 28,2 Pa.s y una pseudoplasticidad de 22.

25

### Ejemplo comparativo 1

Derivatización de HPMC con cloroformiato de octilo

$\text{DS}=2,56 \cdot 10^{-3}$  (0,63 % en peso). La determinación del peso molecular arrojó una distribución bimodal con los valores máximos en  $M_1 = 118\ 000$  g/mol y  $M_2 = 403\ 000$  g/mol. La solución al 2 % en peso en agua tiene una temperatura de opacidad de 68,3 °C, una viscosidad de cizallamiento cero de 2,9 Pa.s y una pseudoplasticidad de solo 2,8.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta = 6,25-5,60$  (*ancho*, OH), 4,54-4,26 (*ancho*,  $\text{C}^1\text{H}$ , 130H), 3,9-2,7 (*multiplete ancho*), 1,38-1,23 (m,  $\text{C}^{3-7}\text{H}_2$ , 10H), 1,13-1,00 (*ancho*,  $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ , 92H) ppm.

30

35

Mediante la relación de las integrales de la señal  $\text{C}^1\text{H}$  del glucósido y de la señal de los grupos metileno  $\text{C}^{3-7}\text{H}_2$  del sustituyente octilo resultó un grado de sustitución de  $\text{DS}=2,56 \cdot 10^{-3}$  (0,63 % en peso). La determinación del peso molecular arrojó una distribución bimodal con los valores máximos en  $M_1 = 118\ 000$  g/mol y  $M_2 = 403\ 000$  g/mol. La solución al 2 % en peso en agua tiene una temperatura de opacidad de 68,3 °C, una viscosidad de cizallamiento cero de 2,9 Pa.s y una pseudoplasticidad de 2,8. La viscosidad de cizallamiento cero ha bajado con respecto al HPMC no modificado en el factor 10.

40

### Ejemplo comparativo 2:

Derivatización de HPMC con isocianato de octadecilo (unión hidrófoba, pero ningún mesógeno)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta = 5,95-5,30$  (*ancho*, OH), 4,60-4,30 (*ancho*,  $\text{C}^1\text{H}$ , 34,1H), 3,9-2,7 (*multiplete ancho*), 1,51-1,43 (*ancho*,  $\text{C}^2\text{H}_2$ , 2H), 1,40-1,25 (m,  $\text{C}^{3-17}\text{H}_2$ , 30H), 1,16-1,00 (*ancho*,  $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ , 23,1H), 0,94-0,86 (*ancho*,  $\text{C}^{18}\text{H}_3$ , 3H) ppm.

45

Mediante la relación de las integrales de la señal  $\text{C}^1\text{H}$  del glucósido y de la señal de los grupos metileno  $\text{C}^{3-17}\text{H}_2$  del sustituyente octadecilo resultó un grado de sustitución de  $\text{DS}=9,78 \cdot 10^{-3}$  (4,37 % en peso). Este éter de polisacárido es completamente insoluble en agua.

50

### Métodos analíticos:

#### Reometría

55

Las mediciones reológicas se llevan a cabo en un reómetro Haake Mars11 de la empresa Fisher scientific en el modo de tensión controlada con una estructura de placa-placa (sensor-placa: documento PP35Ti; Placa de medición: MP35). Se miden soluciones acuosas al 2 % en peso según la norma europea EN ISO 15798:2001 para lubricantes oftalmológicos: De manera correspondiente se trabaja a una temperatura  $25 \pm 0,1$  °C. Las viscosidades dinámicas se registran en el intervalo de  $\gamma = 0,002$  a  $1000\text{s}^{-1}$ . Las viscosidades de cizallamiento cero se determinan según el modelo de Newton en el intervalo de  $\gamma = 0,002$  a  $0,1\text{s}^{-1}$ . La viscosidad en  $\gamma = 100\text{s}^{-1}$  se calculó a través de extrapolación del intervalo de la ley potencial de  $10 \leq \gamma \leq 1000\text{s}^{-1}$  según el modelo de Ostwald de Waele. La pseudoplasticidad resulta de la relación de la viscosidad de cizallamiento cero con respecto a la viscosidad en  $\gamma = 100\text{s}^{-1}$ .

60

65 Fotometría por turbidimetría

Se miden soluciones al 2 % en peso de la sustancia purificada en agua destilada en una cubeta de vidrio cuarzoso estándar. El aparato de medición es un turbidímetro Tepper con fuente de luz LED ( $\lambda = 592 \text{ nm}$ ).

Mediciones ultravioleta-visible

5 Se mide en un espectrómetro Nicolet UV 540. Los puntos de datos se registran con una resolución de 1 nm en el intervalo de 200-500nm. Se miden muestras de HPMC como soluciones al 0,2 % en peso.

Determinación de masa molar a través de agua-cromatografía por permeación de gel

10 Se separan 100  $\mu\text{l}$  de una solución al 0,1 % en peso del polisacárido en cuestión en agua a través de una columna de fraccionamiento HEMABio con precolumna correspondiente. La medición por dispersión de luz estática (miniDawn Treos, empresa Wyatt) y de incremento del índice de refracción (OptilabRex, empresa Wyatt) permiten la determinación de masas molares absolutas.

$^1\text{H-NMR}$

15 Las mediciones se realizan en un espectrómetro FT-NMR del tipo Bruker Ultraflex DRX200 en DMSO-d6 a 100 °C. Previamente las cadenas de celulosa se disgregan mediante adición de una solución de ácido trifluoroacético al 10 % en volumen en agua y calentamiento a 50 °C durante 3 horas.

Materiales:

20 La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se adquiere bajo el nombre comercial Methocel®K15M Premium hidroxipropilmetilcelulosa de Colorcon. El porcentaje en masa asciende en el caso de la hidroxipropilación al 8,9 % en peso y para la metilación al 22,8 % en peso. La determinación del peso molecular arrojó una distribución bimodal con los valores máximos en  $M_1 = 134\ 000 \text{ g/mol}$  y  $M_2 = 282\ 000 \text{ g/mol}$ . Una solución al 2 % en peso en agua proporciona una viscosidad de cizallamiento cero de 25 Pa.s y una pseudoplasticidad de 17,3. El punto de opacidad de esta solución asciende a 70,8 °C. Se adquiere 2-hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) de Aldrich.

25 Para la HEMC el porcentaje en masa en el caso de los grupos hidroxietilo asciende al 8,0 % en peso y para la metilación al 26,0 % en peso. La determinación del peso molecular arrojó una distribución bimodal con los valores máximos en  $M_1 = 156\ 000 \text{ g/mol}$  y  $M_2 = 464\ 000 \text{ g/mol}$ . Una solución al 2 % en peso en agua proporciona una viscosidad de cizallamiento cero de 25 Pa.s y una pseudoplasticidad de 12,8. El punto de opacidad de esta solución asciende a 63,9 °C.

30 Se sintetiza ácido 4-(4-deciloxibenzoiloxi)clorobenzoico de acuerdo con la bibliografía conocida. (Barbera, L. Puig, P. Romero, J. L. Serrano, T. Sierra, Journal of the American Chemical Society, vol. 128, 2006, 4487-4492 and A. K. Singh, S. Kumari, T. N. G. Row, J. Prakash, K. R. Kumar, B. Sridhar, T. R. Rao, Polyhedron, vol. 27, 2008, 3710-3716) Se utilizan cloroforniato de colesterilo (purísimo;  $\geq 99\%$ ; Fluka), isocianato de octadecilo (grado técnico.; Aldrich) y formiato de octilo (97 %; Aldrich) sin purificado adicional. Todos los disolvente tiene pureza técnica. El DMSO se secó en atmósfera de argón a través de tamiz molecular 4 Å.

35 Determinación de peso molecular

40 El peso molecular se ha determinado como se explica a continuación, siempre y cuando el peso molecular no se conozca ya por los datos de fabricante. La determinación de la distribución de masa molecular se realizó a través de un sistema GPC-MALS, que consta de los siguientes componentes:

Bomba	Agilent 1200 Serie, que consta de desgasificador bomba y procesador de muestras automático;
Columna	Precolumna HEMA Bio 300 + HEMA Bio 300, MZ-Analysentechnik
Detector de dispersión de luz multiángulo	miniDawn Treos; Wyatt; 3 ángulos
Detector de índice de refracción	Optilab-Rex; Wyatt;
Eluyente	Agua Millipore con aditivo de 100 mM de $\text{NaNO}_3$ , 500 ppm de $\text{NaN}_3$ ; El incremento del índice de refracción necesario para ello ( $dn/dc$ ) se extrajo con el valor 0,15 de la base de datos Wyatt.eu.

45 Los éteres de celulosa se disolvieron con una concentración en masa de 0,1 % en el diluyente y se inyectaron 100  $\mu\text{l}$  de esta solución en la columna. La valoración de las señales de medición se realizó a través del software Astra5 de la empresa Wyatt. La valoración de la señal de dispersión de luz se basa en el modelo de Zimm.

## REIVINDICACIONES

1. Preparación viscoelástica, que contiene del 0,05 al 5 % en peso, preferentemente del 1 al 3 % en peso, de un éter de polisacárido modificado en solución acuosa, en donde el éter de polisacárido modificado presenta un peso molecular ponderado de 40 000 a 500 000 g/mol, y que puede obtenerse mediante reacción de éter o éteres de polisacáridos, seleccionados a partir de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), metilcelulosa, éteres de celulosa con grupos metilo y/o etilo y/o propilo y mezclas de estos, con al menos un agente de modificación,
- 5 **caracterizada por que** la preparación viscoelástica presenta una viscosidad de cizallamiento cero de más de 10 Pa.s, medida a  $25\pm 0,1$  °C y una pseudoplasticidad, que resulta de la relación de la viscosidad de cizallamiento cero, medida a  $25\pm 0,1$  °C, con respecto a la viscosidad, medida a  $25\pm 0,1$  °C, y a una velocidad de cizallamiento de  $100\text{ s}^{-1}$ , de más de 20, y por que el agente de modificación es un agente de modificación mesógeno.
- 10
2. Preparación viscoelástica según la reivindicación 1 para la inyección en el cuerpo humano, en particular para el uso en intervenciones quirúrgicas en el ojo humano, en procedimientos de la cirugía cosmética y/o en procedimientos ortopédico-quirúrgicos para completar el líquido sinovial y mejorar propiedades de absorción de choque y aumentar la capacidad lubricante de cartílagos y la movilidad de articulaciones.
- 15
3. Preparaciones viscoelásticas termorresistentes esterilizables a vapor y que pueden almacenarse y transportarse sin refrigeración según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizadas por que** las viscosidades de cizallamiento cero ascienden a  $> 100$  Pa.s, medidas a  $25\pm 0,1$  °C.
- 20
4. Procedimiento para la fabricación de una preparación viscoelástica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el éter de polisacárido modificado presenta un peso molecular ponderado de 40 000 a 500 000 g/mol, y que puede obtenerse mediante reacción de éter o éteres de polisacáridos, seleccionados a partir de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), metilcelulosa, éteres de celulosa con grupos metilo y/o etilo y/o propilo y mezclas de estos, con al menos un agente de modificación,
- 25 **caracterizado por que** se disuelve o se dispersa un éter de polisacárido modificado en un disolvente aprótico, se deja reaccionar con uno o varios agentes de modificación, el polisacárido modificado así obtenido se aísla, si se desea se separan porcentajes de bajo peso molecular, se disuelve en agua, se envasa y se esteriliza.
- 30 **por que** la preparación viscoelástica presenta una viscosidad de cizallamiento cero de más de 10 Pa.s, medida a  $25\pm 0,1$  °C y una pseudoplasticidad, que resulta de la relación de la viscosidad de cizallamiento cero, medida a  $25\pm 0,1$  °C, con respecto a la viscosidad, medida a  $25\pm 0,1$  °C, y a una velocidad de cizallamiento de  $100\text{ s}^{-1}$ , de más de 20, y
- 35 **por que** el agente de modificación es un agente de modificación mesógeno.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado por que** para la preparación de soluciones acuosas el polisacárido se dispersa por encima de la temperatura de disolución en agua caliente y la dispersión mediante enfriamiento se transforma en una solución.
- 40
6. Uso de éteres de polisacárido modificados con un peso molecular ponderado de 40 000 a 500 000 g/mol, una viscosidad de cizallamiento cero de más de 10 Pa.s, medida a  $25\pm 0,1$  °C, y una pseudoplasticidad, que resulta de la relación de la viscosidad de cizallamiento cero, medida a  $25\pm 0,1$  °C, con respecto a la viscosidad, medida a  $25\pm 0,1$  °C, y a una velocidad de cizallamiento de  $100\text{ s}^{-1}$ , de más de 20, que puede obtenerse mediante la reacción de éter o éteres de polisacárido, seleccionados de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), metilcelulosa, éteres de celulosa con grupos metilo y/o etilo y/o propilo y mezclas de estos, con al menos un agente de modificación, para fabricar una preparación viscoelástica según una de las reivindicaciones 1 a 3,
- 45 **caracterizado**
- 50 **por que** el agente de modificación es un agente de modificación mesógeno.
7. Uso de éteres de polisacárido modificados según la reivindicación 6, **caracterizado por que** el grado de sustitución de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), definido como el número de los sustituyentes por unidad de anhidroglucosa para los sustituyentes de metilo se sitúa entre 0,8 y 2,2, preferentemente de 1,0 a 2,0, y para los sustituyentes de hidroxipropilo entre 0,05 y 1, preferentemente entre 0,1 y 0,3.
- 55
8. Uso de éteres de polisacárido modificados según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el grado de sustitución de hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), definido como el número de los sustituyentes por unidad de anhidroglucosa para los sustituyentes de metilo se sitúa entre 0,8 y 2,2, preferentemente de 1,0 a 2,0, y para los sustituyentes de hidroxietilo se sitúa entre 0,05 y 1, preferentemente entre 0,1 y 0,3.
- 60
9. Uso de éteres de polisacárido modificados según una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado por que** como grupos mesógenos están presentes restos colesterilo y/o sistemas mesógenos totalmente sintéticos, derivados de esterano o derivados de terpeno.
- 65
10. Uso de éteres de polisacárido modificados según una de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado por que** los

sistemas mesógenos están unidos directamente o a través de un grupo intermedio a la cadena de polímero.

- 5 11. Uso de éteres de polisacárido modificados según una de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado por que** el número de los grupos mesógenos asciende a de 0,0001 a 0,2, preferentemente de 0,001 a 0,01 por unidad de anhidroglucosa.
12. Uso de éteres de polisacárido modificados según una de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizado por que** el grupo mesógeno es un resto colesterilo enlazado como éster del ácido carbónico, dado el caso derivatizado.
- 10 13. Uso de éteres de polisacárido modificados según una de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizado por que** como resto adicional contienen el producto de reacción de un agente de modificación teñido.
- 15 14. Uso de éteres de polisacárido modificados según la reivindicación 13, **caracterizado por que** como agente de modificación adicional contienen unidos covalentemente un colorante reactivo o un producto de reacción de un derivado de fluoresceína reactivo.
- 15 15. Uso de éteres de polisacárido modificados según una de las reivindicaciones 6 a 15, **caracterizado por que** mediante un resto adicional poseen carácter de polielectrolito.