



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 275 739**

(51) Int. Cl.:
A61L 31/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01978270 .5**

(86) Fecha de presentación : **28.07.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1305062**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2003**

(54) Título: **Producto médico-técnico, procedimiento para su producción y puesta a disposición para la cirugía.**

(30) Prioridad: **02.08.2000 DE 100 37 601**
06.04.2001 DE 101 17 099

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

(73) Titular/es: **Aesculap AG. & Co. KG.**
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE

(72) Inventor/es: **Friedrich, Volker;**
Odermatt, Erich, K. y
Weis, Christine

(74) Agente: **Tomás Gil, Tesifonte-Enrique**

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

Producto médico-técnico, procedimiento para su producción y puesta a disposición para la cirugía.

La presente invención se refiere a un producto médico-técnico para la profilaxis de adherencias para la prevención postoperatoria de adherencias en el cuerpo, un procedimiento para su elaboración y su puesta a disposición para la cirugía.

En cada intervención quirúrgica en la cavidad abdominal de un paciente existe el riesgo de una formación de cicatrices indeseada. La operación constituye una traumatización del peritoneo que conduce a una reacción inflamatoria con exudación de fibrina. Las adherencias fibrinosas que se producen a partir de dicha reacción pueden ser disueltas en el interior de la cavidad abdominal en caso de haber una actividad fibrinolítica suficiente, de modo que no aparecen molestias permanentes en el paciente. En el caso de que la reacción enzimática en un paciente no fuera suficiente para alisar las deposiciones de fibrina, se producen adherencias fijas permanentes. Tales adherencias pueden tener como consecuencia dolores en el paciente afectado, la curación retardada de una herida o disfunciones en órganos abdominales.

Como ejemplos se pueden nombrar en términos generales las intervenciones quirúrgicas y también las laparoscopias en el ámbito de la ginecología, donde las adherencias formadas son frecuentemente la causa de dolores abdominales y de infertilidad.

En la cirugía cardíaca se realizaron en los últimos años reoperaciones en aumento, la sustitución de válvulas artificiales o injerto de by-passes aortocoronarios. En este caso, las adherencias pericardiales causadas por una intervención primaria representan, a causa de complicaciones por hemorragia o lesiones de by-passes aortocoronarios, un riesgo considerable para el paciente con un índice alto de letalidad.

En la nefrología pueden producirse adherencias peritoneales durante la realización de la diálisis peritoneal ambulatoria continua. En adherencias en la región intestinal se observan frecuentemente alteraciones en el tránsito.

Estas complicaciones tienen como consecuencia, junto con la sensación de enfermedad subjetiva del paciente, un tratamiento médico prolongado, dolores crónicos y elevados costes.

Desde hace mucho tiempo la medicina intenta, mediante la mejora de las medidas técnico-quirúrgicas y de la técnica quirúrgica, impedir las adherencias y las complicaciones relacionadas con las mismas. No obstante, éstas no son suficientes, de modo que son necesarias medidas acumulativas eficaces para la profilaxis de adherencias postoperatorias.

Se propusieron una multitud de sustancias para la profilaxis de adherencias peritoneales, como por ejemplo el líquido de cuerpo vítreo de ojos de ternero o aceite de oliva. Con anticoagulantes y fibrinolíticos se pudo conseguir efectivamente una reducción de las adherencias, pero el riesgo de hemorragias postoperatorias ha impedido una propagación en las clínicas. La aplicación local de antibióticos ha dado lugar principalmente a un refuerzo de la formación de adherencias. La mayoría de las sustancias conocidas para la profilaxis de las adherencias son utilizadas con el fin de separar las lesiones del peritoneo durante la curación de tejidos contiguos.

D1 divulga un producto médico-técnico que com-

prende al menos alcohol polivinílico seleccionado del grupo compuesto por PVA no reticulado con un peso molecular de A) entre 9.000 y 10.000 g/mol, B) entre 13.000 y 23.000 g/mol, C) entre 31.000 y 50.000 g/mol, y D) entre 85.000 y 186.000 g/mol y mezclas de los mismos, por ejemplo: 55% de D, 45% de glicerina y 45% de A, 10% de D, 45% de glicerina. D1 demuestra la capacidad del PVA con diferente peso molecular de modificar la duración para la disolución en solución salina fisiológica.

La invención tiene como objetivo la puesta a disposición de un producto médico-técnico para la utilización en intervenciones quirúrgicas, especialmente para evitar adherencias indeseadas, que supere las dificultades de productos médico-técnicos del estado de la técnica, su fabricación sea sencilla y económica y su manejo en la práctica en métodos quirúrgicos habituales sea sencillo.

El objetivo se consigue mediante un producto médico-técnico para la profilaxis de adherencias para la evitación postoperatoria de adherencias en el cuerpo, el cual comprenda al menos un PVA (alcohol polivinílico) seleccionado del grupo compuesto por PVA no reticulado con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000 g/mol, PVA reticulado y mezclas de los mismos, en una mezcla con un componente de alto peso molecular, que no sea PVA, donde se añada al PVA como componente de alto peso molecular un polímero de azúcar, seleccionado del grupo compuesto por la carboximetilcelulosa, el dextrano y/o la hidroximetilcelulosa, en una cantidad de entre el 0,5 y el 4% en peso. De forma ventajosa, el producto médico-técnico de PVA según la invención puede preverse como lámina, membrana, solución, espuma, gel o como polvo o como aerosol.

El PVA es especialmente adecuado para una aplicación en el cuerpo de un paciente debido a su excelente biotolerancia (compatibilidad biológica). Por ejemplo, el PVA no es modificado *in vivo*, no da lugar a reacciones inflamatorias y se acumula sólo en un escaso volumen en órganos corporales. El PVA es principalmente un polímero sintético biodegradable con una estructura de carbono-carbono. Se conoce un mecanismo de degradación enzimática que dura varios días. En este caso, el grupo hidroxilo es oxidado a un grupo cetónico e hidrolizado con la separación del enlace carbono-carbono en metilcetonas y ácidos carboxílicos.

La eliminación del PVA sin degradación tiene lugar en gran parte a través de los riñones, donde la velocidad de eliminación depende del peso molecular. El PVA con un peso molecular inferior a 15.000 g/mol es eliminado del cuerpo en pocas horas, lo cual ocurre demasiado rápido para la aplicación prevista en la profilaxis de adherencias.

De forma especialmente ventajosa, el PVA utilizado según la invención puede presentar un peso molecular de entre 20.000 y 400.000 g/mol. En una forma de realización, el PVA puede estar formado por una mezcla de componentes de bajo peso molecular y componentes de alto peso molecular, donde en especial el componente de alto peso molecular es PVA.

El alcohol polivinílico es hidrosoluble a causa de sus grupos hidroxilos. A través de una modificación pueden ser modificadas la solubilidad y otras características químicas y físicas del polímero. La modificación del PVA puede ser realizada mediante modificación química, mediante modificación física o una

combinación de modificaciones. Como ejemplos para una modificación química se pueden nombrar la copolimerización, el injerto o la reticulación química. Como ejemplo para la modificación física se pueden nombrar la reticulación física, la formación de estructuras moleculares orientadas, los hidrogeles y la formación de cristalitas.

De forma general, una reticulación química del PVA bruto puede ser llevada a cabo a través de los grupos alcohólicos en una reacción de adición con diisocianato o en una reacción de condensación con un ácido multifuncional. Para la eliminación biológica del PVA se prefiere una insolubilidad reversible mediante reticulación. Para la puesta a disposición del producto según la invención para la medicina es especialmente importante que, bajo las condiciones fisiológicas en el cuerpo del paciente, no se produzcan sustancias tóxicas o perjudiciales para la salud. Por este motivo, según la invención se prefiere una reticulación hidrolizable, en especial mediante ácidos carboxílicos polivalentes, por ejemplo en forma de anhídridos. También puede utilizarse una reticulación enzimática fisible. La reticulación puede ser realizada con un diisocianato metabolizable, que porte un enlace fisible, como por ejemplo un enlace de éster. Así no pueden formarse puentes de uretano, los cuales no son descompuestos en el cuerpo o son descompuestos después de un largo tiempo.

En una forma de realización de la invención, el PVA puede estar reticulado químicamente con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000 g/mol. De forma ventajosa, el producto según la invención puede caracterizarse porque la reticulación se realice mediante agentes de reticulación, los cuales producen una reticulación reversible *in vivo*, en especial una reticulación reversible mediante hidrólisis química. En polímeros reabsorbibles, los puntos de reticulación son preferiblemente hidrolizables químicamente, no fisibles enzimáticamente. En una forma de realización preferida, la reticulación química puede ser realizada en el producto según la invención para la profilaxis de adherencias mediante esterificación.

Según la invención pueden preverse como agentes de reticulación preferiblemente los ácidos dicarbónicos polivalentes y/o sus derivados. La esterificación de los grupos alcohólicos en el PVA con ácidos dicarbónicos se muestra como reacción de reticulación reversible. Como agentes de reticulación pueden ser utilizados en especial los anhídridos de los ácidos carbónicos. Como ejemplos de dichos agentes de reticulación se pueden nombrar el anhídrido del ácido succínico o el anhídrido del ácido oxálico. El anhídrido del ácido succínico es más reactivo que el ácido succínico, puesto que se libera energía de apertura de anillo.

También son posibles otros agentes de reticulación con al menos dos grupos funcionales. Además, pueden emplearse compuestos con enlaces dobles como agentes de reticulación. Como ejemplos para ello se pueden nombrar las imidas y los acrilatos.

Si la reacción de reticulación se realiza en solución, es más ventajoso un agente de reticulación de cadena corta, puesto que la probabilidad de una reacción intramolecular con sólo una cadena de polímero es escasa. De esta manera, según la invención se prefieren el ácido oxálico y sus derivados debido a la cadena molecular más corta.

En otra forma de realización de la invención, el

PVA puede estar reticulado físicamente con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000 g/mol. De forma ventajosa, la reticulación física puede ser realizada mediante la formación de cristalitas. En una reticulación física de tales características está formada una red tridimensional de moléculas de PVA, la cual es mantenida unida mediante cristalitas como puntos de reticulación física.

Para la formación de una reticulación física puede congelarse una solución acuosa de PVA durante entre 6 y 48 horas a -20°C y, después, descongelarse a 25°C durante entre 2 y 6 horas, de modo que se forma la reticulación deseada. Según la invención, puede realizarse la representación de hidrogeles de PVA a través de un ciclo de congelación/descongelación, el cual puede repetirse en especial varias veces de manera ventajosa. En la reticulación física mediante ciclos de congelación/descongelación pueden asignarse distintas fases a diferentes temperaturas. En especial, pueden producirse nanopartículas mediante ciclos de congelación/descongelación.

Las cadenas de PVA también pueden ser modificadas, estando enlazados sólo pocos grupos hidroxilos de PVA, preferiblemente a través de grupos de éster y/o de éter con restos adicionales. Para tal modificación son apropiados en especial los ácidos grasos y/o los alcoholes con una longitud de cadena de entre C2 y C16. También pueden unirse aminoácidos o péptidos. Entre 1 y 10, en especial entre 1 y 2 restos por molécula de PVA son suficientes. Mediante la modificación puede lograrse que se produzca una gelificación a partir de una solución de PVA al calentarse a temperatura corporal. Si se aplica, por ejemplo, una solución de PVA a temperatura ambiente, por ejemplo, mediante pulverización, se forma inmediatamente una película con el calentamiento a temperatura corporal (37°C), la cual provoca la profilaxis de las adherencias.

En otra forma de realización, el PVA puede encontrarse mezclado con un componente de alto peso molecular, que no sea PVA. Un componente de alto peso molecular de tales características puede encontrarse en una cantidad de entre el 0,5 y el 4% en peso, en especial de entre el 1 y el 2% en peso. El componente de alto peso molecular puede ser aplicado como doble capa sobre PVA. Dicha estructura de capas puede estar formada por ejemplo mediante la pulverización de los componentes de alto peso molecular sobre una membrana de PVA. Además, el componente de alto peso molecular no formado de PVA puede estar previsto para la absorción adicional de medicamentos.

De forma ventajosa puede añadirse como componente de alto peso molecular al PVA según la invención un polímero de azúcar al PVA. El polímero de azúcar puede ser seleccionado en especial del grupo compuesto por la carboximetilcelulosa, el dextrano, la hidroximetilcelulosa, el almidón hidroxietílico, el quitosano y/o la heparina.

Según una forma de realización de la presente invención, el producto para la profilaxis de las adherencias puede presentarse en forma de al menos una lámina de una capa. Las películas de PVA pueden ser de fabricación industrial por extrusión. Las películas de PVA pueden ser fabricadas en especial según un procedimiento de vertido. Según el procedimiento de *spin-casting* pueden producirse membranas especialmente delgadas y homogéneas de un grosor aproximado de entre 5 y 7 µm.

Según la invención, la lámina puede estar formada de sólo una capa. En otra forma de realización de la invención, la lámina puede estar formada de dos capas, una llamada bicapa. Como ejemplos para tal bicapa se pueden nombrar dos capas con base de PVA o una combinación de PVA y otro componente seleccionado del grupo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas así como los derivados de los mismos. Una bicapa puede estar formada preferiblemente de PVA y CMC (carboximetilcelulosa). En otra forma de realización de la invención, la lámina puede estar formada de tres capas, una llamada tricapa. Ejemplos de dicha tricapa son combinaciones tipo sándwich de PVA y CMC, por ejemplo con la serie de capas CMC/PVA/CMC, PVA/CMC/PVA, CMC/PVA/PVA o CMC/CMC/PVA, también combinaciones de PVA, CMC y de otro componente seleccionado del grupo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas así como los derivados de los mismos.

En estructuras tipo sándwich, las capas formadas de PVA, CMC y, dado el caso, de otros componentes pueden estar unidas entre sí, por ejemplo por soldadura o pegado. Como adhesivo se pueden nombrar el agua, las soluciones acuosas de PVA o CMC. La soldadura puede realizarse por aplicación de calor, preferiblemente en la forma de soldadura por puntos, o ultrasonido.

Si la segunda capa unida con la capa de PVA se encuentra en la forma de un material de poros abiertos, por ejemplo en la forma preferida de un velo obtenido en especial mediante liofilización, entonces la estructura de sándwich o de bicapa no necesita ser fijada especialmente al tejido del paciente, puesto que la estructura abierta provoca una autoadherencia.

Un producto con forma de capas para la profilaxis de las adherencias puede en forma no prensada. En otra forma de realización, un producto con forma de capas puede presentarse en forma prensada para la profilaxis de las adherencias. A través del prensado puede aplicarse en especial una estructuración superficial, por ejemplo un estampado.

Según la invención, la lámina puede presentar al menos una estructuración unilateral. Dicha estructura estar formada por ejemplo mediante vertido sobre una superficie estructurada o por estampado. Preferiblemente puede estar prevista una estructuración en formas geométricas. Dicha estructura de la superficie puede estar configurada de diferente manera en ambos lados del producto con forma de capas.

Según otra forma de realización de la presente invención, el producto para la profilaxis de las adherencias puede presentar la forma de una espuma o de un precursor de espuma. En una forma de realización especial, puede estar prevista al menos una capa en la forma de una espuma o de un precursor de espuma.

Según otra forma de realización de la presente invención, el producto para la profilaxis de las adherencias puede encontrarse en la forma de una solución. Preferiblemente, la solución puede ser pulverizada.

Según otra forma de realización de la presente invención, el producto para la profilaxis de las adherencias puede presentarse en la forma de un gel. En especial, puede encontrarse en la forma de un microgel. Preferiblemente puede presentar la forma de un hidrogel de forma estable. Los microgeles pueden ser pulverizados con gases propulsores apropiados, de modo que puedan utilizarse de esta manera como geles de

pulverización para la profilaxis de las adherencias.

De forma especialmente preferida, el PVA según la invención puede presentarse en la forma de micropartículas con diámetros de rango nanométrico, las llamadas nanopartículas. Las nanopartículas pueden estar previstas en diferentes formas como producto médico-técnico. Como ejemplos se pueden nombrar las formas de aplicación mencionadas arriba, como gel, lámina o aerosol. También es posible prever micropartículas, en especial nanopartículas sobre la superficie de una lámina.

De forma ventajosa, el producto médico-técnico según la invención se caracteriza por el hecho de ser puesto a disposición con medios acuosos de forma espesada. En polímeros secos débilmente reticulados aparece un hinchamiento en medios acuosos o disolventes adecuados, donde el hinchamiento comienza en la superficie y continúa al interior. En este caso, la velocidad de hinchamiento no se ve influenciada por los coeficientes de difusión de los agentes hinchantes, sino por la velocidad de difusión de los segmentos del polímero. Cuanto más continúa el hinchamiento, más se perciben las fuerzas de recuperación elástica de las cadenas de polímeros reticulados. Los geles presentan características viscoelásticas. El hinchamiento se produce hasta un valor máximo. Al contrario que los polímeros no reticulados, de los cuales se pueden elaborar soluciones acuosas en una concentración variable, los polímeros reticulados químicamente no son disueltos.

El producto según la invención para la profilaxis de las adherencias puede haber absorbido mediante hinchamiento una cantidad de líquido, como por ejemplo agua, del 20% del peso del producto, en la forma de una membrana secada en el flujo laminar. Mediante la absorción de líquido durante el hinchamiento se produce un gel, el cual cumple funciones de evitación del roce. El producto para la profilaxis de las adherencias puede encontrarse en la forma de un hidrogel con el 80% de agua. Por lo tanto, para la aplicación según la invención en la profilaxis de las adherencias puede asumir la función del mesotelio.

Para la aplicación en la profilaxis de las adherencias es deseable que tanto las membranas como los geles no sean rígidos. La rigidez de los geles se produce a través de su módulo de elasticidad, el cual es directamente proporcional a la concentración en cadenas de red elásticas. Los geles reticulados de manera covalente presentan una dimensionalidad de $d = 3$. El módulo de elasticidad aumenta con la concentración en aumento según la fórmula $E = K \cdot c^{9/a}$.

Los geles reticulados físicamente y de forma covalente se distinguen en la dependencia del grado de polimerización y de concentración de los módulos. Principalmente pueden imaginar redes físicas como un plato de espaguetis, las cuales se enganchan entre sí. En ambos casos el módulo es controlado mediante la concentración en puntos de red. En redes enlazadas de manera covalente, sólo el grado de hinchamiento es responsable de ello y, por consiguiente, la concentración del agente de reticulación en el gel. El grado de polimerización es elevado de manera ilimitada y tampoco puede ser modificado por cizallamiento. Esto juega un papel importante en los movimientos corporales normales, puesto que el grado de polimerización permanece sin modificaciones. En redes covalentes no es posible ningún deslizamiento de las cadenas. En redes físicas, los puntos de red son disueltos rea-

lizándose un cizallamiento y enlazados de nuevo. Un polímero reticulado sólo físicamente puede ser lavado de nuevo de una superficie bajo determinadas condiciones y así puede ser adecuado en la cirugía en especial durante un tiempo de remanencia escaso y una duración escasa del funcionamiento en el cuerpo. Una ventaja especial de los polímeros reticulados de manera covalente es que sus características pueden ser ajustadas según se desee.

El alcohol polivinílico en la forma de un hidrogel es un material gomoso, pudiéndose ajustar su elasticidad por los puntos de red definidos de tal forma que se aproxime mucho al tejido corporal suave o a los músculos. El PVA presenta a la vez una alta resistencia a la tracción.

Según la invención, el peso molecular del PVA o de la mezcla puede ser elegido de tal modo que esencialmente sea eliminable a través de los riñones sin degradación de las moléculas de PVA. Dado el caso, el PVA puede ser eliminable a través de los riñones tras una hidrólisis o una supresión de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA.

Según la invención, el grado de reticulación del producto de PVA médico-técnico puede ser ajustado preferiblemente de tal modo que la duración de su funcionamiento en la zona de la operación sea de entre 5 y 21 días, en especial de entre 5 y 14 días. Para la profilaxis de las adherencias es deseable que el material permanezca al menos durante 5 días en la cavidad peritoneal. Un control del tiempo de eliminación puede efectuarse mediante un ajuste de parámetros que influyan sobre la eliminación del PVA. Como factores influyentes se pueden nombrar por ejemplo la reticulación química, la reticulación física del material de PVA, el grosor de la capa, la composición de la mezcla así como la adición de aditivos como los polímeros de azúcar.

De forma ventajosa, la resolución macroscópica del producto médico-técnico según la invención bajo condiciones fisiológicas puede ser de entre 7 y 60 días. El tiempo de remanencia del PVA en el cuerpo depende también del radio hidrodinámico de las moléculas del polímero. El PVA según la invención puede presentar de forma ventajosa un radio hidrodinámico de entre 5 nm y 15 nm, en especial de 5 nm.

De forma especialmente ventajosa, el PVA reticulado puede presentar un comportamiento de humectación ventajoso en un ambiente fisiológico. El producto médico-técnico según la invención para la profilaxis de las adherencias puede caracterizarse en especial porque el PVA reticulado presenta una estructura que permite un intercambio de materia de pequeñas moléculas en un medio fisiológico, pero impide esencialmente una adición de sustancias fisiológicas, como en especial, sangre y células.

Con este fin, las características estructurales del producto médico-técnico como la estructura de la superficie, la estructura porosa y la densidad de red de una membrana de PVA pueden estar adaptadas de tal manera que ésta sea permeable para moléculas pequeñas como por ejemplo el agua, sustancias nutritivas o glucosa, pero que por otra parte pueda evitarse la adición de partículas grandes, como por ejemplo sangre, de células corporales, macrófagos o microorganismos, como por ejemplo bacterias patógenas.

Las soluciones y mezclas de PVA pueden presentar un comportamiento LCST (*lower critical solution*

temperature). Por debajo de esta temperatura crítica, el PVA se encuentra disuelto. Por encima de esta temperatura, no hay polímero de PVA. Mediante modificaciones, se puede controlar el comportamiento por fases. Como ejemplos de tales modificaciones pueden nombrarse el enlace de restos cortos con una longitud de cadena de entre C2 y C16, por ejemplo, restos dodecíficos, o los ácidos grasos de cadena corta, los carbohidratos, los aminoácidos, los péptidos o mezclas, es decir, mezclas con otros polímeros. De esta manera, una solución de PVA a temperatura ambiente, después de una aplicación en el paciente, por ejemplo pulverización, sobre el tejido corporal a una temperatura corporal de 37°C puede formar una película de manera inmediata.

La presente invención se refiere además un procedimiento para la elaboración de un producto médico-técnico para la profilaxis de las adherencias, el cual se caracteriza por el hecho de que se forma de al menos un PVA seleccionado del grupo compuesto por el PVA no reticulado con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000 g/mol, el PVA reticulado y mezclas de los mismos, donde el peso molecular del PVA o de la mezcla es elegido de tal manera que, dado el caso, después de la supresión de la reticulación, éste sea eliminable a través de los riñones esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA, y que se añada en una cantidad de entre el 0,5 y el 4% en peso un componente de alto peso molecular en la forma de un polímero de azúcar, seleccionado del grupo compuesto por la carboximetilcelulosa, el dextrano y/o la hidroximetilcelulosa.

De forma especialmente ventajosa, el producto médico-técnico es liofilizado. Mediante liofilización, el PVA según la invención puede ser transformado en una estructura esponjosa. Una estructura de tales características mejora las características de manejo del producto médico-técnico.

En una forma de realización de la invención, el PVA puede ser reticulado físicamente, en especial por formación de cristalitas. De forma ventajosa, la reticulación física puede ser realizada mediante ciclos de congelación/descongelación, los cuales se repitan en especial varias veces. Preferiblemente, se pueden producir nanopartículas mediante ciclos de congelación/descongelación.

Para la producción de partículas de PVA se homogeneiza una emulsión agua/aceite y se congela dicha emulsión. No es necesaria ninguna adición de tensioactivo. La magnitud de las partículas resultantes depende de la duración y del número de revoluciones ajustado (revoluciones por minuto) en el homogeneizador y, por supuesto, de la concentración de PVA. La magnitud de las partículas de PVA puede ser ajustada en el rango del nanómetro pasando por el micrómetro hasta el milímetro. El número de los ciclos de congelación-descongelación determina el grado de cristalinidad y, con ello, el comportamiento de hinchamiento. Después de los ciclos de congelación, estas micropartículas o nanopartículas de PVA pueden ser separadas y secadas mediante filtración. Dichas partículas pueden ser pulverizadas por ejemplo como aerosol. De forma ventajosa, pueden emplearse por consiguiente en la profilaxis de las adherencias.

En otra forma de realización de la invención, el PVA puede ser reticulado químicamente, en especial en una mezcla de disolventes. En este caso, se puede preferir una reticulación reversible bajo condiciones

fisiológicas. Preferiblemente, una reticulación química puede ser realizada mediante ácidos carboxílicos polivalentes, en especial mediante sus derivados.

Según el procedimiento según la invención, el comportamiento de disolución, en especial la duración del funcionamiento del PVA, preferiblemente PVA no reticulado o PVA reticulado físicamente, con un peso molecular en el intervalo de entre 15.000 y 400.000 g/mol, puede ser ajustado al grado deseado, mediante la mezcla con componentes de alto peso molecular, en especial PVA y/o polímeros de azúcar.

De forma ventajosa, se puede llevar a cabo la reticulación hasta un grado de reticulación deseado. Según la invención, el comportamiento de disolución, en especial el tiempo de funcionamiento puede ser ajustado mediante el grado de reticulación.

Según la invención, se prefieren las reacciones de esterificación, las cuales se producen catalizadas mediante ácido y, por ello, de forma dependiente del pH. Un parámetro del procedimiento importante es la concentración de PVA en la solución de reacción acuosa. Por ejemplo, para un PVA con un peso molecular de 22.000 g/mol es necesaria una concentración en solución acuosa de al menos el 6% en peso. La reacción de condensación transcurre más rápida cuanto mayor sea la temperatura. El tiempo de formación de gel depende del aumento de la viscosidad. El tiempo de formación de gel disminuye a la mitad, si la temperatura sube 10°C. Por otra parte, el tiempo de formación de gel aumenta en varias horas, si aumenta el pH, por ejemplo de 9 a 42 horas en caso de una modificación del pH de 1,2 a 2,9.

En una forma de realización, la reacción de reticulación puede realizarse en productos prefabricados, en especial películas de PVA. A partir de PVA en solución acuosa y mediante *spin-casting* pueden producirse películas homogéneas. Tras el secado, tales películas son introducidas en una mezcla de disolventes de 90% de acetona y 10% de agua, el agua hace que la membrana de PVA se hinche, sin disolverla. En una membrana de PVA prehinchada de tal forma, un agente de reticulación química puede penetrar fácilmente y ser lavado de nuevo después de la reacción prevista.

Además, la invención se refiere a la puesta a disposición del producto médico-técnico tal y como se describe arriba para la aplicación en la profilaxis de adherencias en intervenciones quirúrgicas en la medicina humana y en la medicina veterinaria. El producto según la invención de base de PVA puede ser puesto a disposición o, lo que es lo mismo, puede ser preparado para la aplicación de diferentes formas según las necesidades médicas y el modo de empleo deseado. Por ejemplo, en la forma de una membrana, una solución, una espuma, un gel o un aerosol. El producto puede estar coloreado total o parcialmente. El producto médico-técnico según la invención puede estar previsto como recubrimiento sobre materiales quirúrgicos como por ejemplo implantes.

De forma ventajosa, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en el cuerpo en la forma de una membrana.

En otra forma de realización, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en el cuerpo en la forma de una membrana o lámina multiestratificada, estando un lado formado preferiblemente de tal manera que se eviten las adherencias tisulares, y estando el otro lado formado de tal manera, en especial mediante estructuración de

la superficie, que se favorezcan las adherencias tisulares. De esta manera, puede no realizarse en la intervención quirúrgica un cosido de la lámina o la membrana para la fijación en el cuerpo.

En otra forma de realización, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en el cuerpo en la forma de una solución.

En otra forma de realización, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en el cuerpo en la forma de una espuma.

En otra forma de realización, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en el cuerpo en la forma de un gel, en especial de un gel de pulverización.

En otra forma de realización, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en la forma de nanopartículas.

En otra forma de realización, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares en la forma de un aerosol.

En una forma de realización especial, el producto médico-técnico puede ser destinado a la separación física de capas tisulares con un componente biotolerable separado en acción conjunta. Como ejemplo puede nombrarse una interacción de PVA con componentes fónicos, donde se forme un gel en su combinación en la zona de la operación a través de puentes iónicos, el cual sirva para la profilaxis de las adherencias.

Otras características y detalles de la invención se extraen de la siguiente descripción de formas de realización preferidas en la forma de ejemplos. En este caso, las características individuales pueden ser realizadas por separado o combinando varias entre sí. Los ejemplos sirven únicamente para la explicación de la presente invención, la cual no debe ser limitada de ningún modo a los mismos.

Elaboración de membranas e hidrogeles de PVA.

Ejemplo 1

Procedimiento de vertido

El PVA es pesado en un cristal de balasto atornillable lleno de agua desionizada, y es disuelto en el armario de secado a 90°C. De esta manera, el proceso es muy rápido y se puede evitar la formación de espuma (una desgasificación no es necesaria). Las soluciones son filtradas mediante una jeringa desechable a través de filtros estériles (0,45 µm de diámetro de poro), vertidas sobre teflón y secadas en el flujo laminar. El espesor de membrana deseado puede ser controlado con la cantidad rellena. Las más adecuadas son las soluciones acuosas de PVA de una concentración de entre el 4 y el 20%. Las membranas pueden ser recortadas al tamaño adecuado.

Si se desea una superficie estructurada, una estructura seleccionada puede estar preformada en el teflón, la cual se transmite después al producto.

Ejemplo 2

Viscosidad del PVA

El parámetro decisivo para el procesamiento de sustancias de alto peso molecular disueltas es la viscosidad. Las soluciones de entre el 8 y el 10% de PVA pueden ser filtradas y también pueden manejarse bien. La filtración de las soluciones a través de los filtros de 0,45 µm es posible hasta una viscosidad de 25 mPas, para viscosidades mayores deben utilizarse filtros con un diámetro de poro mayor. El vertido no presenta ningún problema hasta 50 mPas, para visco-

sidades mayores, se debería verter muy lentamente y se deben pinchar con una aguja o transportar al borde con una deslizadera desplazada por la superficie las burbujas de aire que puedan aparecer.

Ejemplo 3

Características de la membrana

Las membranas son lisas y transparentes, pero pueden tomar la estructura de la base si se desea y, por lo tanto, pueden tener un aspecto lechoso. Mediante un acondicionamiento (es decir, absorción de agua) en la cámara climática, esto puede suspenderse o ajustarse de nuevo. Las membranas son homogéneas y no muestran poro alguno en una ampliación hasta 1.500 veces más grande. En el REM no hay ningún agujero, para hacer la imagen más nítida, se deben enfocar los granos de polvo o similares.

Ejemplo 4

Acondicionamiento de la membrana

Las membranas de PVA se vuelven relativamente ásperas a lo largo de las largas fases de secado al aire. Es imprescindible un acondicionamiento bajo condiciones de calor y de humedad definidas. La cámara climática es ajustada a 37°C y 100% de humedad del aire. Bajo la acción de la humedad las membranas se vuelven blandas y flexibles con mucha rapidez. Para encontrar condiciones de acondicionamiento óptimas se cortaron tiras de prueba de diversas composiciones de pruebas (4 x 1 cm) y se almacenaron en la cámara climática durante distintos tiempos. Exámenes realizados de las características mecánicas mostraban que la fuerza de arranque disminuye durante los primeros tres días en la cámara climática. Transcurridos aproximadamente 7 días, las membranas están saturadas y la fuerza de arranque se equilibra en un valor meseta. La fuerza de arranque se encuentra entonces en la zona de la mitad del valor inicial. Una detección de error con cada vez 20 muestras de tres cargas produce después de 3 días de acondicionamiento un margen de error de 10N/mm² (delta = 10N/mm²). La dilatación de las muestras aumenta considerablemente con la absorción de agua. El margen de error, también después de 3 días en la cámara climática, se encuentra en el 30% (delta = 30%). El acondicionamiento aumenta la dilatación de las muestras a hasta el 500%. Esto significa que las membranas en el período relevante superan los movimientos y las dilataciones relacionadas con los mismos, los cuales se producen por movimientos intestinales y corporales normales, sin formación de fisura. Ya después de un día de almacenamiento en la cámara climática aumenta la dilatibilidad de las películas a más del doble, se encuentra un valor meseta (como también en la medición de la fuerza de arranque) transcurridos aproximadamente entre 6 y 7 días.

Ejemplo 5

Aditivos

Una adición de un porcentaje bajo de un PVA de mayor peso molecular se expresa claramente en las mediciones de dilatación. Ya con la adición de entre el 0,5 y el 1% en peso de un PVA de mayor peso molecular aumenta la dilatibilidad de las membranas en hasta un 100%. Así, también puede conseguirse un refuerzo mediante la mezcla de distintos PVAs con diferentes pesos moleculares.

Ejemplo 6

Comportamiento de resorción

Se examinó la reabsorbibilidad de las membranas con grosores diferentes (de entre 0,06 mm y 0,16 mm)

a 37°C en una solución acuosa. La disolución de las diferentes membranas en función del tiempo puede ser controlada mediante la variación de la composición y del grosor. Las membranas, que sólo se compongan de PVA relativamente corto ($M_w = 20.000$ g/mol), son estables a partir de un grosor de 0,12 mm durante un período de 4 semanas. Las películas más delgadas se disuelven con mayor rapidez, primero se descomponen en fragmentos mayores, pero que no pueden ofrecer una protección completa frente a las adherencias. Para mezclas homólogas, es decir, mezclas de PVA con un componente de alto peso molecular, las membranas con el grosor $\geq 0,1$ mm son estables durante un período de 4 semanas. Tanto las películas de PVA puro como las mezclas aparecen transparentes en la solución.

Ejemplo 7

Influencia de aditivos sobre la resorción

Si se añaden carboximetilcelulosa (abreviatura CMC) u otros hidratos de carbono, varía la velocidad de resorción y el mecanismo de descomposición. Las películas se hinchan más y aparecen turbias, no se descomponen en fragmentos más grandes. Se forman agujeros más pequeños en la superficie de la membrana, los cuales se hacen cada vez más grandes. Con la inclusión de 0,25% en peso de CMC cambia el comportamiento de descomposición de las membranas.

Ejemplo 8

Esterilización

Como métodos de esterilización se probaron la radiación gamma, la esterilización de EtOx y esterilización de plasma. Un peligro en la esterilización consiste en que en el material puedan formarse radicales, los cuales pueden tener entonces como consecuencia enlaces de carbono-carbono estables dentro de la membrana. Una consecuencia de ello sería una insolubilidad del material y, por ello, una resorción completamente modificada. No obstante, dichos nuevos enlaces en el material se expresan de manera extrema en la viscosidad. Por ello, para la comprobación las membranas esterilizadas fueron disueltas de nuevo y medidas en el probador de viscosidad. Las viscosidades de las membranas después de la esterilización gamma se encuentran debajo los valores iniciales, esto puede explicarse con que las películas contienen agua y, por consiguiente, falsifican algo el pesado. La radiación Co60 estaba en el orden de entre 26,2 y 30,4 kGy. La esterilización de plasma comprende aún fases de secado al vacío, por lo que se obtiene aquí una coincidencia muy buena de la viscosidad con la solución inicial de una concentración del 8%. Una reticulación no se puede reconocer en ningún caso (comprobación de varias cargas). Todas las muestras de esterilización eran estériles, es decir, que pueden emplearse los tres métodos.

Ejemplo 9

Biotolerancia

La compatibilidad biológica de las membranas examinadas es excelente, por ejemplo, la prueba de toxicidad sistémica aguda en ratones no indica diferencia alguna con respecto a las soluciones de control inyectadas. Las inyecciones fueron realizadas parcialmente por vía intravenosa y parcialmente por vía intraperitoneal. Los animales fueron observados tras 4, 24, 48 y 72 horas después de la inyección. Lo mismo es aplicable también por ejemplo para las pruebas de citotoxicidad con fibroblastos de ratones, los cuales también mostraron buenos resultados. No se encontró

variación alguna de la morfología celular o indicaciones de un efecto tóxico. El material no es citotóxico y no presenta toxicidad sistemática aguda.

Ejemplo 10

Hidrogeles

Los hidrogeles de PVA pueden producirse mediante procesos de congelación-descongelación. Las soluciones de un 20% de PVA son congeladas en una placa Petri a 20 grados. Este proceso puede llevarse a cabo en varios ciclos: 12 horas de congelación y en estado cubierto, descongelado de nuevo durante 2 horas. Los hidrogeles de PVA resultantes son de forma estable y adhesivos. Cuanto mayor sea el peso molecular del PVA, más estable es la forma del gel resultante.

Ejemplo 11

Nanopartículas

Según los ciclos de congelación-descongelación citados en el ejemplo 10 también pueden elaborarse partículas de PVA. Se disuelven PVA o mezclas de PVA (diferentes pesos moleculares) en tampón de fosfato o agua de pH 7,4. La solución acuosa se mete en una parte proporcional de volumen de entre el 2 y el 20% en un excedente grande de aceite silicónico. Esta mezcla es homogeneizada en un homogeneizador durante 5 minutos a 10.000 revoluciones por minuto obteniéndose una emulsión agua/aceite. Transcurridos entre 1 y 10 ciclos de congelación a -20°C, las partículas de PVA son extraídas con acetona en una relación de volumen de 1:10. Las partículas de PVA son filtradas, lavadas con acetona y secadas al vacío. La forma de las nanopartículas es casi redonda, con una superficie algo tosca. Las nanopartículas de hidrogel de PVA tienen un tamaño medio de 680 ± 40 nm.

Ejemplo 12

Mejora de la adherencia tisular

Se realizaron exámenes de la adherencia tisular de membranas de PVA secadas en el flujo laminar o de hidrogeles de PVA de forma estable, producidos mediante ciclos de congelación-descongelación. El comportamiento de adherencia de los productos de PVA puede mejorarse a través de la rugosidad de la superficie. Esto puede conseguirse mediante el vertido del PVA sobre bases con superficies definidas. Para ello, puede utilizarse una base acanalada. También se pueden producir alteraciones posteriores en la superficie de PVA, por ejemplo con agujas en el área micrométrica o mediante la introducción de una muestra a presión.

La adherencia tisular puede mejorarse también mediante la formación de gradientes de reticulación. Esto puede conseguirse ya durante la formación de gel a través del ajuste de diferentes temperaturas.

También mediante la modificación química del PVA se puede mejorar la adherencia. Se puede reforzar la hidrofiliya de la superficie de membrana mediante la aportación de grupos funcionales como los grupos carboxilos. Además, la hidrofiliya de la membrana de PVA puede ser influenciada por este tipo de base sobre la cual fue vertida. Así, un vertido sobre superficies polares como el cristal consigue una hidrofiliya reforzada.

En hidrogeles de PVA producidos mediante ciclos de congelación-descongelación puede producirse una estructura esponjosa a través de una liofilización en el liofilizador. Dicha estructura esponjosa mejora el manejo y la adherencia sobre tejido húmedo, sin perju-

dicar la eficacia. Por medio de otros procesos de elaboración, como el prensado, el comportamiento de la estructura esponjosa puede adaptarse al tejido.

Las membranas de PVA producidas mediante la evaporación de disolvente pueden ser pulverizadas con una solución de PVA y, a continuación, liofilizadas. Por una parte, la doble capa formada proporciona la ventaja de una membrana compacta y, por otra parte, de una estructura esponjosa bioadhesiva.

Los hidrogeles de PVA producidos a través de ciclos de congelación-descongelación pueden ser expuestos a un gradiente de temperatura, de manera que se forman características bioadhesivas en el material. Las características ventajosas resultan de diferentes densidades de los puntos de red física debido al gradiente.

Las soluciones de PVA pueden ser pulverizadas mediante toberas y así pueden ser transformadas en un velo, el cual, de manera ventajosa, ha de utilizarse en la profilaxis de adherencias.

Ejemplo 13

Recubrimiento de PVA

En la cirugía se utilizan redes textiles de polipropileno como implantes, los cuales muy a menudo entran en contacto directo con el abdomen visceral, con lo cual se pueden producir adherencias en el caso de una traumatización del tejido corporal. Un recubrimiento de la red de PP prefabricada con una capa de PVA antiadhesiva según la invención puede contrarrestar dichas adherencias. La capa debería permanecer en el lugar hasta la curación del tejido, aproximadamente 7 días, y luego debe ser reabsorbida.

El recubrimiento de las redes se realiza mediante la inmersión en una solución de PVA. El grosor de la capa sobre la red de PP puede ser controlado mediante la concentración de la solución de PVA o el tiempo de inmersión.

Se consigue una capa muy delgada en la escala nanométrica mediante la inmersión de la red en una solución del 1% de concentración de PVA y de una temperatura aproximada de 80°C. Para el proceso de recubrimiento, el peso molecular del PVA no juega un papel decisivo. Sin embargo, el tiempo de resorción en el cuerpo está relacionado directamente con el peso molecular. Por lo tanto, para recubrimientos muy delgados se prefiere la utilización de un PVA de alto peso molecular de aproximadamente 200.000 g/mol de peso molecular, para que la capa no vuelva a soltarse de inmediato y, por ello, no pueda ofrecer ninguna protección contra adherencias. Un recubrimiento muy delgado no modifica las características del material de la red y la capa de PVA es transparente.

Para una capa más gruesa a nivel micrométrico, la red que ha de ser recubierta es sumergida una o varias veces en la solución de entre el 3 y el 10% de concentración de PVA y es congelada. En entre uno y cinco ciclos de congelación-descongelación, dependiendo de la solidez deseada, se forma así un hidrogel de PVA. El hidrogel de PVA es elástico y en una capa más gruesa tampoco modifica las características del material de la red. El tiempo de resorción se prolonga de manera decisiva mediante esta reticulación física. Cuanto mayor sea el peso molecular, más estable es el hidrogel. Para el ajuste preciso del tiempo de resorción también puede utilizarse una mezcla de PVA de bajo peso molecular/de alto peso molecular. La capa de PVA es transparente.

Resultado de la profilaxis

Utilización en una intervención quirúrgica en un experimento con animales

Ejemplo 14

Como modelo animal se emplea el intestino ciego de conejos. La superficie del intestino ciego (Caecum) se frota durante 15 minutos con una compresa de gasa. El peritoneo visceral, el cual está orientado hacia el convoluto intestinal restante, fue frotado durante 5 minutos. Se examinaron la parte porcentual de la superficie de la adherencia entre la superficie de la herida en el peritoneo parietal y el peritoneo visceral sobre la superficie del intestino ciego, la tenacidad de la adherencia así como el estado histológico en la zona del defecto de la pared abdominal. Como profilaxis de la adherencia se utiliza:

una película de PVA de una solución de 8% de concentración secada en el flujo laminar, de un espesor de entre 0,09 y 0,1 mm (AAF1),

un hidrogel de PVA de PVA1/PVA2 en una proporción en peso de 60:40 elaborado con un espesor de 0,15 mm a través de ciclos de congelación-descongelación,

así como una película antiadherencia habitual en el mercado como referencia.

El hidrogel según la invención comprende con PVA1 PVA de cadena relativamente corta con un peso molecular de aproximadamente 20.000 g/mol y, con PVA2, PVA de cadena relativamente larga, con un peso molecular de aproximadamente 200.000 g/mol. El hidrogel fue elaborado a partir de una solución acuosa de 20% de concentración, realizándose 3 veces los procesos de congelación/descongelación. El hidrogel de forma estable se compone en aproximadamente un 80% de agua.

El grupo de control de 12 animales no tratados profilácticamente mostró adherencia en el 100% de la extensión de la superficie. Las pruebas AAF1 y AAF2

muestran una eficacia mayor que la película antiadherencia conocida.

En la profilaxis con AAF1, 8 animales de 12 no presentan adherencia alguna, 4 animales muestran adherencias con una extensión de la superficie del 50, 15, 2 ó 10%. En la profilaxis con AAF2, 6 animales de 12 muestran adherencias con escasa extensión de superficie de entre el 3 y el 10%. Un análisis estadístico de los datos en la prueba One Way Analysis of Variance Test (ANOVA) muestra una diferencia significativa con el grupo de control. En comparación con la película antiadherencia conocida, AAF1 y el AAF2 reducen las superficies de adherencia. AAF1 y AAF2 no se diferencian uno del otro de manera notable, sin embargo las diferencias con la película conocida son notables.

En los grupos de animales que fueron tratados con AAF1 y AAF2, las adherencias, si las hubiese, son estructuras de tejido conjuntivo delicadas y fácilmente solubles. Las láminas de PVA son entonces eficaces para la profilaxis de adherencias.

Ejemplo 15

Como modelo animal se utiliza el modelo de cuerno uterino de conejas, que es un sistema de adherencia establecido en la bibliografía con larga experiencia.

La serosa en el cuerno uterino fue raspada con un bisturí fresco en una longitud de 5 cm. Así, se han generado hemorragias puntuales. En total fueron operadas 12 conejas. 8 Animales fueron tratados profilácticamente con AAF2, y 4 animales sirvieron de grupo de control. Todos los animales mantuvieron su peso o engordaron poco, y no mostraron señal alguna de toxicidad aguda. De los 8 animales tratados con profilaxis de adherencias, 7 no mostraron ninguna adherencia, uno mostró adherencias leves en aproximadamente el 25% de la superficie. Mediante la profilaxis de adherencias de PVA se consigue una clara reducción de las adherencias.

REIVINDICACIONES

1. Producto médico-técnico para la profilaxis de adherencias para la prevención postoperatoria de adherencias en el cuerpo, el cual comprende al menos un PVA (un alcohol polivinílico) seleccionado del grupo compuesto por PVA no reticulado con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000, PVA reticulado y mezclas de los mismos, mezclado con un componente de alto peso molecular que no es un PVA, donde se ha añadido al PVA un polímero de azúcar como componente de alto peso molecular, seleccionado del grupo compuesto por la carboximetilcelulosa, el dextrano y/o la hidroximetilcelulosa, en una cantidad de entre el 0,5 y el 4% en peso.

2. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que el PVA presenta un peso molecular de entre 20.000 y 400.000 g/mol.

3. Producto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** por el hecho de que el PVA está formado por una mezcla de componentes de bajo peso molecular y de alto peso molecular, de los cuales al menos uno es PVA, donde el componente de alto peso molecular es en especial PVA de alto peso molecular.

4. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que hay PVA con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000 reticulado químicamente.

5. Producto según la reivindicación 4, **caracterizado** por el hecho de que la reticulación química es una esterificación reticulante.

6. Producto según la reivindicación 4 ó 5, el cual puede obtenerse mediante agentes de reticulación química, los cuales producen una reticulación reversible *in vivo*, en especial una reticulación reversible mediante hidrólisis química.

7. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, el cual puede obtenerse mediante la utilización como agentes de reticulación de ácidos carboxílicos polivalentes y/o sus derivados.

8. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, el cual puede obtenerse mediante la reticulación física de PVA con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000.

9. Producto según la reivindicación 8, el cual puede obtenerse mediante reticulación física a través de la formación de cristalitas.

10. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que hay PVA modificado mediante restos enlazados a través de grupos hidroxilos.

11. Producto según la reivindicación 10, **caracterizado** por el hecho de que hay presentes por molécula de PVA entre 1 y 10, en especial entre 1 y 2 restos.

12. Producto según la reivindicación 10 u 11, **caracterizado** por el hecho de que los restos contienen entre C2 y C16 átomos de carbono, en especial restos de carbohidratos, de ácidos grasos y/o de alcohol.

13. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el componente de alto peso molecular se encuentra en una cantidad de entre el 1 y el 2% en peso.

14. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el producto se encuentra en la forma de una lámina de al menos una capa.

15. Producto según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que la lámina está formada

como bicapa o tricapa, en especial de PVA y carboximetilcelulosa.

16. Producto según la reivindicación 14 ó 15, **caracterizado** por el hecho de que la lámina presenta una estructuración en al menos un lado.

17. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el producto, en especial al menos una capa, se encuentra en la forma de una espuma o de un precursor de espuma.

18. Producto según una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** por el hecho de que el producto se encuentra en la forma de una solución.

19. Producto según una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** por el hecho de que el producto se encuentra en la forma de un gel, en especial de un microgel.

20. Producto según una de las reivindicaciones anteriores 1 a 13 y 19, **caracterizado** por el hecho de que el producto se encuentra en la forma de un hidrogel de forma estable.

21. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el producto se encuentra en la forma de micropartículas, en especial de nanopartículas.

22. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el producto se encuentra en forma hinchada con medios acuosos.

23. Producto según una de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** por el hecho de que en una membrana seca se absorbe mediante hinchamiento una cantidad de líquido de hasta el 20% del peso del producto.

24. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el peso molecular del PVA o de la mezcla es elegido de tal manera que, dado el caso, el PVA es eliminable a través de los riñones después de una hidrólisis o de una supresión de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA.

25. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el tiempo de su funcionamiento en la zona de la operación asciende a entre 5 y 21 días y en especial de entre 5 y 14 días.

26. Producto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que su disolución macroscópica bajo condiciones fisiológicas asciende a entre 7 y 60 días.

27. Procedimiento para la elaboración del producto médico-técnico para la profilaxis de adherencias según una de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizado** por el hecho de que a al menos un PVA (alcohol polivinílico) seleccionado del grupo compuesto de PVA no reticulado con un peso molecular de entre 15.000 y 400.000, de PVA reticulado y de mezclas de los mismos, donde el peso molecular del PVA o de la mezcla es seleccionado de tal manera que el PVA, dado el caso, es eliminable a través de los riñones después de la supresión de la reticulación, esencialmente sin degradación de las moléculas de PVA, se añade un componente de alto peso molecular en la forma de un polímero de azúcar seleccionado del grupo compuesto por la carboximetilcelulosa, el dextrano y/o la hidroximetilcelulosa en una cantidad de entre el 0,5 y el 4% en peso.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, **ca-**

racterizado por el hecho de que el producto médico-técnico es liofilizado.

29. Procedimiento según la reivindicación 27 ó 28, **caracterizado** por el hecho de que el PVA es reticulado físicamente, en especial mediante la formación de cristalitas.

30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 27 a 29, **caracterizado** por el hecho de que la reticulación física es realizada mediante ciclos de congelación/descongelación, los cuales son repetidos en especial varias veces.

31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 27 a 30, **caracterizado** por el hecho de que se producen nanopartículas mediante ciclos de congelación/descongelación.

32. Procedimiento según la reivindicación 27 ó 28, **caracterizado** por el hecho de que se retícula químicamente PVA, en especial en una mezcla de disolventes, donde se prefiere una reticulación reversible bajo condiciones fisiológicas.

33. Procedimiento según la reivindicación 27 ó 32, **caracterizado** por el hecho de que como agentes de reticulación se utilizan ácidos carboxílicos polivalentes, en especial sus derivados.

34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 27 a 33, **caracterizado** por el hecho de que el comportamiento de disolución, en especial el tiempo de funcionamiento del PVA, preferiblemente PVA no reticulado o PVA reticulado físicamente, con un peso molecular en el intervalo de entre 15.000 y 400.000 es ajustado en el grado deseado mediante la mezcla con los polímeros de azúcar de alto peso molecular.

35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 27 a 34, **caracterizado** por el hecho de que el comportamiento de disolución, en especial el tiempo de funcionamiento, es ajustado mediante el grado de reticulación.

36. Procedimiento según una de las reivindicaciones 27, 28 o 32 a 35, **caracterizado** por el hecho de que se reticula PVA en la forma de un producto prefa-

bricado, en especial de una lámina o de una película.

37. Uso del producto médico-técnico según una de las reivindicaciones 1 a 26 para la elaboración de un producto para el uso en la profilaxis de adherencias en intervenciones quirúrgicas en la medicina humana y la medicina veterinaria.

38. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico se encuentra en la forma de una membrana para la separación física de capas tisulares.

39. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico se encuentra en la forma de una membrana o lámina multiestratificada para la separación física de capas tisulares, donde preferiblemente un lado está configurado de tal forma que se evitan las adherencias tisulares y el otro lado está configurado de tal manera que favorecen las adherencias tisulares, en especial a través de la estructuración de la superficie.

40. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico se encuentra en la forma de una solución para la separación física de capas tisulares.

41. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico presenta la forma de una espuma para la separación física de capas tisulares.

42. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico se encuentra en la forma de un gel, en especial de un gel de pulverización para la separación física de capas tisulares.

43. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico se encuentra en la forma de nanopartículas para la separación física de capas tisulares.

44. Uso según la reivindicación 37, **caracterizado** por el hecho de que el producto médico-técnico se encuentra en la forma de un aerosol para la separación física de capas tisulares.