



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 434**

51 Int. Cl.:

C08B 11/20 (2006.01)

C08B 11/15 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

C08B 31/08 (2006.01)

C08B 31/12 (2006.01)

C08B 37/04 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05014528 .3**

86 Fecha de presentación : **05.07.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1614696**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **Derivados N-metil-amida de carboximetilcelulosa, ácido alginico o carboximetil almidón.**

30 Prioridad: **09.07.2004 IT MI04A1373**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **LIMA Lto S.p.A.**
Via Nazionale 52
33030 Villanova di San Daniele del Friuli, IT

72 Inventor/es: **Facchini, Alessandro y**
Segatti, Francesco

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Derivados N-metil-amida de carboximetilcelulosa, ácido algínico o carboximetil almidón.

5 La presente invención se refiere a N-metil-amidas de carboximetilcelulosa, ácido algínico o carboximetil almidón y al uso de las mismas en el campo biomédico.

10 El uso de macromoléculas naturales en los campos alimentario, médico/farmacéutico, dermo-cosmético e higiene personal está bien establecido, debido a sus propiedades físico-químicas, tecnológicas y biológicas, así como a los bajos costes de los materiales de partida. Las macromoléculas naturales se usan en el campo alimentario como agentes espesantes, agentes de aumento de la viscosidad, tampones, y similares, en el campo farmacéutico como lubricantes, retardadores, recubrimientos y similares, para usar en la producción de formulaciones convencionales (comprimidos, cápsulas, coloides, geles tópicos, etc.) y formulaciones de liberación controlada de fármaco. En el campo médico, las macromoléculas biocompatibles naturales se usan para fabricar numerosos dispositivos médicos (DM) (tales como 15 gasas, polvos, absorbedores de olores y líquidos, pastas oclusivas, cargas cutáneas inyectables) y para recubrir artículos (tales como catéteres vasculares o válvulas cardíacas), hechos de materiales que tienen adecuabilidad mecánica pero una biocompatibilidad reducida con la sangre o los tejidos. Numerosas propiedades de las formulaciones cosméticas (tales como la propiedad hidratante) se definen y atribuyen basándose en la presencia de macromoléculas adecuadas en las composiciones.

20 En las siguientes publicaciones y referencias bibliográficas se presentan exhaustivas revisiones sobre las características y diversos usos de las macromoléculas: "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*" - A. Wade y P.J. Wellers, Editores - The Pharmaceutical Press, 1994; "*Integrated Biomaterial Science*" - R. Barbucci Editor - Kluwer Academic/Plenum Publ., 2002; "*Handbook of Cosmetic Science and Technology*" - A.OR. Barel *et al.* Editores-Marcel Dekker Inc., 2001.

30 Las macromoléculas naturales más usadas de origen extractivo son: celulosas (CEL), ácido algínico (AA), almidones (AM), pectinas, diversos glicosaminoglicanos o GAG (heparinas; sulfatos de condroitina; sulfatos de heparina; ácidos hialurónicos, HA, etc.); las macromoléculas semi-sintéticas más conocidos y usadas (resultantes de cambios minoritarios en las naturales) son: carboxialquil-celulosa (carboximetil-celulosa, CMC); carboxialquil-almidones (carboximetil-almidón, CMA); carboxialquil-dextranos; carboxialquil-glucanos, y similares.

35 Las características tecnológicas y biológicas de los diversos derivados pueden diferir notablemente, aunque su uso industrial depende fundamentalmente de sus costes.

40 Por ejemplo, la CEL amorfa es un polisacárido con buena capacidad de absorción de líquidos y exudados, que puede producirse en hebras, tejidos, etc. y está disponible a bajo coste; todos estos factores la hacen ideal para la preparación de DM de bajo coste, tales como gasas, rellenos absorbentes, etc., productos acabados. A la inversa, la CEL cristalina, que es más cara que la especie amorfa debido a la alta pureza requerida, muestra propiedades de hinchamiento bastante buenas en presencia de líquidos y es un agente disgregante excelente para formulaciones farmacéuticas orales, que pueden tener un precio mayor.

45 Los AA en presencia de cationes inorgánicos divalentes da lugar a hidrogeles físicos muy hidratados y se usan como agentes espesantes en la industria alimentaria, debido a su bajo coste. CMC y CMA tienen un comportamiento similar.

50 Desde el punto de vista biológico, CEL, AA, CMC o CMA son degradados más o menos lentamente por sistemas bacterianos y enzimáticos, tales como liasas, o por macrófagos; por esta razón y su bajo coste, se usan en aquellas preparaciones médicas en las que no está implicada absorción de sangre y en cosmética.

55 La heparina es una GAG muy cara con actividad antitrombótica usada, entre otros, para recubrir las superficies de catéteres vasculares hechos de materiales con características mecánicas adecuadas aunque poca biocompatibilidad sanguínea y que, por lo tanto, pueden inducir la aparición de trombos. La importancia de la aplicación final y el alto coste del material de partida hacen a la heparina poco atractiva desde el punto de vista industrial.

60 Hasta la fecha, los ácidos hialurónicos (HA) han demostrado ser los biomateriales más valiosos y versátiles. Los HA de mayor peso molecular forman geles ricos en agua, con viscosidad variable aunque carecen de viscoelasticidad; tienen mejor biocompatibilidad hacia tejidos y sangre que CMC y AA, y no tienen citotoxicidad; son degradados (en algunos casos incluso demasiado rápidamente) por sistemas enzimáticos específicos (hialuronidasa) que producen metabolitos inocuos reabsorbibles; después de las modificaciones químicas adecuadas pueden producirse en películas y hebras sin resistencia mecánica intrínseca; pueden esterilizarse (aunque con precaución para evitar procedimientos de degradación que afectarían a sus rendimientos) y son inyectables. Los diferentes geles de HA, particularmente tras la modificación química, se usan, en forma de formulaciones fáciles de difundir, películas, formulaciones inyectables, etc., - para ambas clases III de DM (tal como agentes de adhesión anti-tejido en cirugía abdominal, cargas cutáneas en 65 dermocosmesis; agentes inyectables viscosos en osteoartritis, agentes de curado de heridas para úlceras crónicas, etc.) y para humectantes de alto rendimiento en cosméticos.

El uso industrial de geles de HA está restringido por:

- semi-vida *in vivo* reducida;
- ausencia de características de viscoelasticidad notable;

lo que a su vez restringe o hace sus usos menos válidos, en concreto visco-suplementación en articulaciones osteoartísticas y acción de llenado cutáneo en dermatología: en ambos casos la eficacia disminuye notablemente con el tiempo, lo que afecta a los costes de los ciclos terapéuticos;

- el alto coste del material de partida, que afecta adicionalmente a los aspectos mencionados anteriormente.

HA se obtiene por extracción de tejidos animales y/o por fermentación de microorganismos modificados genéticamente. En los últimos años, se han descrito diferentes innovaciones potencialmente capaces de optimizar los procedimientos de producción de HA, que sin embargo no cambiaban significativamente los costes finales del material de partida (particularmente en el caso de HA de alto peso molecular con composición constante y reproducible).

Al mismo tiempo, se han sugerido numerosos cambios estructurales de HA para diferentes propósitos, entre ellos:

- a) esterificación de los grupos carboxílicos con alcoholes;

b) amidación de los grupos ácidos. El documento WO 0001733 reivindica amidas obtenidas a partir de bencil-, octil-, dodecil- y hexadecil aminas y HA o HA parcialmente esterificado con diversos alcoholes biológicamente activos. El documento WO 8902445 describe amidas de HA con ésteres de aminoácidos y anilina. El documento US 5.856.299 reivindica ésteres muy reactivos de carboxi-polisacáridos, entre ellos: HA, ácido algínico, carboximetilcelulosa, etc.; dichos ésteres activados son potencialmente útiles para la preparación de amidas con aminas primarias (por ejemplo etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, bencilamina, etc.); se ejemplifica la síntesis de estos productos, aunque no se describen sus características. De acuerdo con los inventores, los cambios deben:

1. aumentar la semi-vida de los productos de formulación mediante la reducción de la velocidad de degradación enzimática o bacteriana. Esta afirmación puede entenderse desde el punto de vista técnico cuando el cambio consiste en la introducción en la macromolécula de grupos con grandes impedimentos estéricos y lipófilos (fenilo, bencilo, n-propilo, iso-propil octilo, hexadecilo, restos amino acilo neutros, etc.), capaces de afectar estéricamente a la conformación del polisacárido, es decir, restos altamente iónicos capaces de modificar la conformación del sustrato mediante enlaces de hidrógeno muy estables (como sucede cuando los grupos sulfato se introducen en HA: entre otros A. Suzuki *et AL.*, Glycobiology, 11, 57-64, 2001; T. Toida *et AL.*, Intern. J. Biol Macromol, 26, 233-241, 1999).

A partir de lo indicado anteriormente, sin embargo, no se describe el comportamiento de etilamida de HA ni se espera ni anticipa;

2. modular características tales como viscosidad, solubilidad en agua, hinchamiento, dependiendo de la disponibilidad de los grupos carboxi libres.

Sin embargo, dichas modificaciones no mejoran o resuelven los problemas relacionados con los costes del material de partida y la falta de viscoelasticidad de los geles de HA.

La reticulación de HA con agentes difuncionales adecuados da viscoelasticidad, buena resistencia enzimática (aunque en detrimento de la solubilidad y la capacidad de hincharse) y formación de hidrogeles. Se presentan ejemplos de reticulación con diversos agentes en los documentos US 4.716.224; US 4.957.744; US 4.582.865; US 4.605.601; US 4.713.448; US 5.128.326; US 5.356.883; EP-A-718312; EP 1.144.459.

Considerando la técnica anterior, hay por lo tanto una necesidad industrial notable de productos caracterizados por:

- 1) comportamiento modulable, reproducible en términos de: viscosidad, hinchamiento, viscoelasticidad y tixotropía de dispersiones/soluciones acuosas, comparable al de HA o amido, éster o derivados reticulados de los mismos;

- 2) capacidad de producción en diversas formas, tales como: hebras, tejidos, láminas, geles difundibles o inyectables;

- 3) fácil esterilizabilidad de productos semi-elaborados o acabados, a granel;

- 4) citotoxicidad similar a la de HA, o los derivados del mismo anteriores, y mejor que la de CMC, AA o CMA;

- 5) bajo coste de los materiales de partida y derivados de los mismos (incluidos los reticulados), haciendo adecuados así a los productos para usarlos en los campos alimentario, farmacéutico, médico y cosmético, incluso para aplicaciones de bajo coste.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que las N-metil-amidas de carboximetilcelulosa, ácido algínico y carboximetil almidón tienen dichas características.

Aunque las amidas de ácido hialurónico (obtenidas a partir de aminas alifáticas lineales, aminas aromáticas o ésteres de aminoácidos) se conocen y las amidas de otros polisacáridos carboxilados se han sugerido pero no descrito, las N-metil-amidas de HA, CMC, AA y CMA no se han descrito hasta la fecha. Además, las características físico-químicas, tales como su solubilidad en agua, y las características reológicas de sus soluciones acuosas, tales como viscosidad, hinchamiento, etc., no podían esperarse o predecirse en base a las características de dichas amidas HA y de las CMC, AA o CMA de partida.

Un objeto de la presente invención son N-metil-amidas de carboximetilcelulosa, ácido algínico y carboximetil almidón en las que el porcentaje de N-metil amidación de los grupos carboxílicos de partida en el polisacárido (GA) es menor del 100%. Dichos productos tienen características físico-químicas, reológicas y biológicas inesperadas que satisfacen los requisitos mencionados anteriormente y son mucho más baratos que HA, puesto que derivan de materiales de partida baratos y de procedimientos de producción menos costosos.

Los materiales de partida para la preparación de las amidas de la invención pueden seleccionarse entre AA, CMC y CMA. La última puede tener un grado de metilcarboxilación (MCD: número de carboxilos por unidades monosacárido repetidas) que varía de 0,1 a 1, preferiblemente de 0,5 a 1.

Las N-metil-amidas de la invención pueden prepararse a partir de una base metil-amina, o sales de la misma, y la sal tetrabutilamonio (TBA) del polisacárido carboxilado adecuado, que a su vez se prepara partiendo de la sal sódica o de la forma polimérica ácida. La condensación entre la metil-amina y la sal TBA tiene lugar tras la activación de los grupos carboxílicos por reactivos conocidos, opcionalmente en presencia de catalizadores adecuados.

Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo del activador usado. Por ejemplo, cuando la activación se realiza con yoduro de clorometilpiridinio (CMPJ), como se describe, entre otros, en el documento EP 1.144.459 o dicitohexilcarbodiimida (DCC), se usan disolventes apróticos anhidros (tales como dimetilformamida, DMF, o dimetilsulfóxido, DMSO).

Por otro lado, cuando la activación se realiza con agentes tales como carbodiimidas solubles en agua (CSA), puede usarse un medio de reacción acuoso.

El grado de sustitución o amidación (GA), que es el porcentaje de grupos carboxílicos en el polisacárido de partida que se transforman en grupos metilamido, puede variar del 1% al 100% en teoría, dependiendo de las características deseadas del polímero de policarboxiamido de partida o derivados del mismo, tales como hidrogeles reticulados.

Dependiendo del procedimiento seleccionado, los factores que afectan (de una manera reproducible) al GA pueden ser la cantidad de metilamina añadida después de la activación (uso de DCC) o la cantidad de CMPJ usado, como se describe en los ejemplos a continuación. La formación de los grupos amido y la evaluación del GA puede realizarse con técnicas analíticas convencionales, tales como espectroscopía IR (aparición de una banda de absorción a 1624 cm^{-1} , estirado de $\text{C} = \text{OR}$ amido) y resonancia magnética nuclear. Las metil-amidas de CMC, AA y CMA resultantes son solubles en agua (incluso a un $\text{GA} = 100\%$) y tienen viscosidades que dependen de la proporción de CMD del polisacárido de partida y el GA seleccionado.

Otro objeto de la invención son los derivados reticulados obtenidos a partir de las metilamidas anteriores (con $\text{GA} < 100\%$) por procedimientos similares a los usados en la amidación primaria, por ejemplo mediante activación de los grupos carboxílicos libres residuales y reacción con di-aminas (por ejemplo: propanodiamina, hexanodiamina etc.) o di-alcoholes (1,2 etilenglicol, PEG) ésteres de aminoácidos básicos tales como lisina, y formación de hidrogeles.

Dichos derivados reticulados pueden tener diferentes grados de reticulación (GR), expresado como el porcentaje de grupos carboxílicos libres que quedan después de la amidación, implicados en la reacción de reticulación. A modo de ejemplo, estos derivados pueden tener un 50% de GA y un 50% de GR y un 25% de grupos ácidos del polisacárido de partida, es decir un 50% de GA y un 100% de GR, y no contienen funciones ácidas. Los hidrogeles resultantes tienen diferentes características físico-químicas; por ejemplo, los hidrogeles de CMC-A (amido-CMC) con un 50% de GA y un 50% de GR tienen mayor capacidad de hincharse que aquellos con un 50% de GA y un 100% de GR, que a la inversa, tienen mayor viscoelasticidad. Los primeros aún son capaces de interaccionar con cationes inorgánicos, tales como iones calcio o hierro, o bases orgánicas (biológicamente activas o inertes), al contrario que aquellos con un 50% de GA y un 100% de GR. Particularmente, los hidrogeles de CMC-A y propanodiamina con un 50% de GA y un 100% de GR tienen características físico-reológicas (tales como captación de agua o viscosidad) muy parecidas a las de los hidrogeles de HA correspondientes, con un 100% de GR y con el mismo agente de reticulación. En principio, ambas metil-amidas de CMC y los hidrogeles correspondientes tienen menor citotoxicidad que los polisacáridos de partida.

Otro objeto de la presente solicitud es el tratamiento de hidrogeles de AA con un GA que varía del 10% al 50% y un 50% de GR, independientemente de la naturaleza del agente de reticulación - con cationes inorgánicos tales como calcio, hierro, etc. Dichos productos tienen una capacidad peculiar como agentes espesantes. Debido a sus características físico-químicas y reológicas y también a su baja citotoxicidad, los productos de la presente invención son adecuados para numerosas aplicaciones, tales como la producción de: sistemas de suministro intestinal de fármaco de principios farmacológicamente activos; mucus y formulaciones dérmicas hidratantes adhesivas; dispositivos médicos (DM) para la terapia de osteo-artritis degenerativa; DM para curar úlceras o quemaduras crónicas; preparación de catéteres uretrales altamente biotolerados; formulaciones dermocosméticas muy hidratantes.

ES 2 293 434 T3

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ambos GA y GR se determinan por valoración de los carboxilos libres con NaOH 0,1 N.

5 Ejemplo 1

Síntesis de metilamida de carboximetilcelulosa (CMC-A) con 50% un de GA por activación de los carboxilos de CMC con yoduro de clorometilpiridinio (CMPJ)

10 Se prepara sal tetrabutilamonio de CMC (TBA) con CMD 0,8 (PM 920) percolando una solución de sal sódica de CMC en una columna DOWEX Monosphere 650 C en forma de ácido. La CMC ácida eluida se ajusta después a pH 8-9 con una solución 0,5 M de base TBA. La solución se filtra después y se seca por congelación.

15 3 g de sal TBA ($3/920 = 3,2 \times 10^{-3}$ moles de unidades repetidas correspondientes a 50% de grupos COOH) se disuelven en 300 ml de DMF seca en nitrógeno; la solución se enfría a 4°C y se le añaden 0,83 g de yoduro de clorometilpiridinio (CMPJ), correspondiente a la activación del 50% de los grupos carboxílicos de CMC. Después de agitar a 4°C durante 4-6 horas, 0,10 g de metilamina destilada recientemente (densidad: 0897), equivalente a 0,11 ml y ½ gotas de trietilamina se añaden lentamente, como catalizador. La solución se deja en agitación mientras la temperatura vuelve espontáneamente a la temperatura ambiente. El polímero amidado (CMC-A) se precipita con un
20 exceso de éter etílico seco, se centrifuga y se redisuelve en la cantidad mínima de DMF. DDM y la metilamina no reaccionada se eliminan por evaporación al vacío y el producto se recupera.

Caracterización del derivado:

25 IR: banda a 1624 cm^{-1} (estiramiento de amido C = O); desplazamiento de la banda a 1597 cm^{-1} (estiramiento de COO⁻) a 1580 cm^{-1} por contribución de la inclinación de amido NH.

Ejemplo 2

30 *Síntesis de metilamida de carboximetilcelulosa (CMC-A) con un 100% de GA por activación de los carboxilos de CMC con yoduro de clorometilpiridinio (CMPJ)*

El producto se prepara de acuerdo con el Ejemplo 1 usando 3 g de sal TBA de CMC y 0,170 g de CMPJ. El producto final se recupera como se ha descrito anteriormente.

35 Caracterización del producto:

IR: banda a 1624 cm^{-1} (estiramiento amido C = O).

40 Las características corresponden a CMC en la que todos los grupos carboxílicos están amidados.

Ejemplo 3

45 *Síntesis de metilamida de carboximetilcelulosa (CMC-A) con un 50% un de GA por activación de los carboxilos de CMC con diciclohexilcarbodiimida (DCC)*

3 g de sal TBA de CMC, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se disuelven en aproximadamente 300 ml de DMF seca y en atmósfera de nitrógeno. 2,69 g de DCC disuelta en 10 ml de DMF seca y 0,11 ml (0,11 g) de metilamina se añaden, con agitación. Se continua agitando durante 4 horas y el polímero se recupera como se ha descrito en el
50 Ejemplo 1. Las características son iguales que las del producto descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

55 *Síntesis de metilamida de carboximetilcelulosa (CMC-A) con 100% de GA por activación de los carboxilos de CMC con diciclohexilcarbodiimida (DCC)*

El producto se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 3, usando 3 g de CMC, 5,38 g de DCC y 0,22 g de metilamina. La recuperación se realiza como en el Ejemplo 1. Las características físico-químicas son iguales que las del producto descrito en el Ejemplo 2.

60 Ejemplo 5

Síntesis de metilamida de carboximetilcelulosa (CMC-A) con un 5% de GA por activación de los carboxilos de CMC con EDC (carbodiimida soluble en agua)

65 3 g de sal sódica de CMC se disuelven en 300 ml de agua destilada y se les añaden 4,77 g de EDC (proporción molar CMCNa: EDC 1:4). Después de esto, 0,214 ml de metilamina se añaden lentamente, manteniendo el pH a 4,6-4,9 mediante la adición de HCl muy diluido. El producto se recupera diluyendo tres veces el volumen final con

ES 2 293 434 T3

etanol absoluto. El producto seco tiene las mismas características que CMC-A del 50% de GA que los ejemplos anteriores.

Ejemplo 6

Síntesis de CMC-A del 100% de GR reticulada a partir de CMC-A del 50% de GA y diamino-propano en presencia de CMPJ

3 g de sal TBA de CMC-A preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 se disuelven en 300 ml de DMF seca, en atmósfera de nitrógeno y con agitación. La solución se ajusta a 4°C y se le añaden 0,83 g de CMPJ disuelto en 2 ml de DMF. Después de agitar durante 30 min, se añaden 0,120 g de diaminopropano (densidad 0,88), equivalente a 0,13 ml, y 4/5 gotas de trietilamina. La solución se hace reaccionar durante 3 h, después se diluye con agua y el gel precipitado se recupera, se lava repetidamente con etanol y agua y se seca al vacío a t.a. o por secado por congelación.

Caracterización:

- *Comportamiento de hidratación (hinchamiento)*

Productos de control

1) hidrogel de CMC (100% de CMC) obtenido por reticulación con diaminopropano del 100% de GR, de acuerdo con el documento WO-A-0027887;

2) hidrogel de HA (100% de Hial) obtenido por reticulación con diaminopropano del 100% de GR, de acuerdo con el documento WO-A-0027887.

Los ensayos de hinchamiento se realizaron a tres valores de pH: 2; 7,4; 9. Los resultados se presentan en la Figura 1. Es evidente que a un pH ácido o neutro, el hidrogel de CMC-A con un 50% de GA y con un 100% de GR se comporta de forma similar al hidrogel de HA del punto 2, siendo ambos notablemente superiores a la CMC del 100% (punto 1).

Ejemplo 7

Evaluación de citotoxicidad sobre osteoblastos

Los siguientes productos se sometieron al ensayo de citotoxicidad:

- CMC reticulada con propanodiamina del 50% de GR, preparada de acuerdo con el documento WO-A-0027887;

- CMC-A del 50% de GA, y 100% de GR del Ejemplo 6;

- ácido hialurónico reticulado con propanodiamina del 50% de GR, preparado de acuerdo con el documento WO-A-0027887.

Células usadas: los osteoblastos MG63 se controlaron para los siguientes parámetros: proliferación celular por procedimiento colorimétrico (WST1: medida de la viabilidad celular basada en la actividad metabólica mitocondrial); producción en el sobrenadante de: deshidrogenasa láctica (LDH), interleuquina 6 (IL6) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) como indicadores del padecimiento celular y de la reacción inflamatoria.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

TABLA

MG63	Control hidrogel de CMC del documento WO-A-0027887	CMC 50%	CMC-A	HIAL 50%
WST1	0,67 $\pm$ 0,4	0,63 $\pm$ 0,26	0,81 $\pm$ 0,14	0,83 $\pm$ 0,10
LDH	12,4 $\pm$ 1,9	18,0 $\pm$ 3,9	15,8 $\pm$ 5,2	21,4 $\pm$ 1,9
IL-6	0,7 $\pm$ 0,06	8,23 $\pm$ 1,74	1,87 $\pm$ 0,27	3,2 $\pm$ 1,00
TNF-alfa	8,15 $\pm$ 0,72	7,08 $\pm$ 1,1	6,87 $\pm$ 1,03	8,32 $\pm$ 1,42

REIVINDICACIONES

1. N-metil-amidas de carboximetilcelulosa, ácido algínico o carboximetil almidón en las que el porcentaje de N-metil-amidación de los grupos carboxílicos de partida en el polisacárido (GA) es menor del 100%.

2. N-metil-amidas de carboximetilcelulosa de acuerdo con la reivindicación 1.

3. N-metil-amidas de ácido algínico de acuerdo con la reivindicación 1.

4. N-metil-amidas de carboximetil almidón de acuerdo con la reivindicación 1.

5. N-metil-amidas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 4 en las que el número de carboximetilos por unidad monosacárido (CDM) varía de 0,1 a 1.

6. N-metil-amidas de acuerdo con la reivindicación 5, en las que el número de carboximetilos por unidad monosacárido (CDM) varía de 0,5 a 1.

7. N-metil-amidas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un GA menor del 100%, reticuladas por reacción entre los grupos carboxílicos libres, activados adecuadamente, y diaminas, dioles o ésteres de aminoácidos básicos.

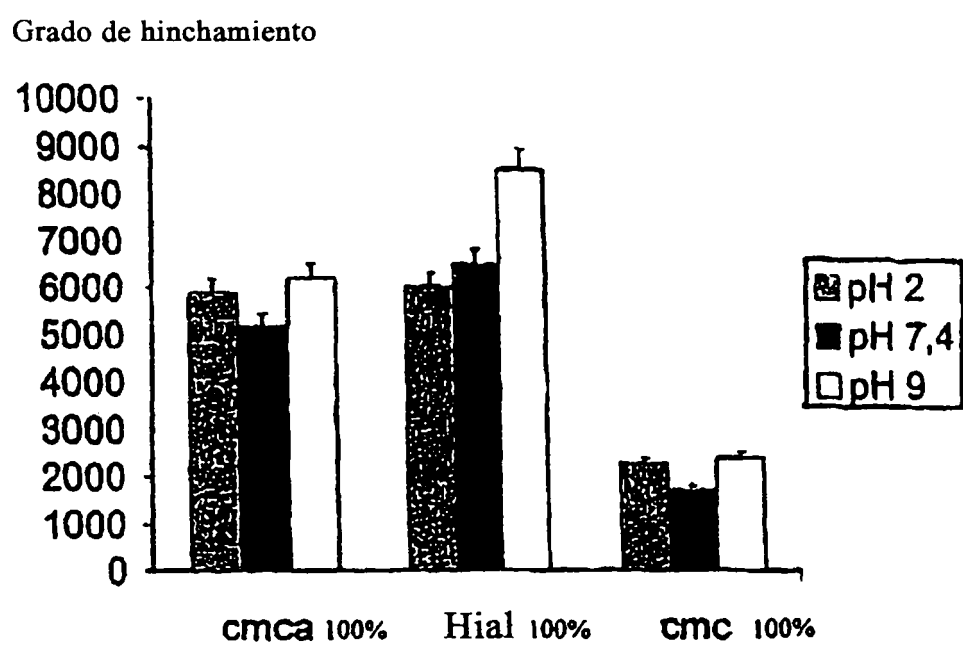
8. N-metil-amidas de acuerdo con la reivindicación 7 en las que parte de los grupos carboxílicos se hacen reaccionar con propanodiamina, hexanodiamina, 1,2-etilenglicol, PEG, ésteres de lisina ésteres de alquilo.

9. N-metil-amidas de acuerdo con las reivindicaciones 7 o 8 en forma de hidrogeles.

10. N-metil-amidas de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 9 que tienen un grado de reticulación (GR) que varía del 50% al 100% de grupos carboxílicos no metilamidados residual.

11. N-metil-amidas de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 10 con 10% a 50% de GA y 50% de GR en forma de sales con cationes inorgánicos.

12. El uso de las N-metil-amidas de carboximetilcelulosa, ácido algínico o carboximetil almidón de las reivindicaciones 1 a 11 como sistemas de suministro de fármaco de principios farmacológicamente activos; mucus y formulaciones dérmicas hidratantes adhesivas; dispositivos médicos para la terapia de osteo-artritis degenerativa; dispositivos médicos para el curado de úlceras o quemaduras crónicas; preparación de catéteres uretrales altamente biotolerados; formulaciones dermocosméticas muy hidratantes; estructuras celulares.



FIGURA