

Int. Cl.²: E08B; C08J/A61L

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

439647
Por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS HIDROGEL"
a favor de la firma estadounidense INTERNATIONAL PAPER
COMPANY, domiciliada en 220 East 42nd Street, NEW YORK,
N.Y. 10.017 (U.S.A.).

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de productos hidrogel, a nuevas composiciones de materiales y a los métodos para su obtención, y más particularmente a nuevos polvos hidrogel y esponjas de hidrogel reticulado de poliglucanos de diéster de enlace cruzado del ácido glutárico ó succínico que son capaces no solamente de absorber grandes cantidades de fluido, sino también que posean una adherencia excelente así como excelente actividad hemostática cuando se aplican a tejidos sangrantes. La invención también comprende el proceso para provocar hemostasis,
- 5.
- 10.

empleando las composiciones de la invención.

- Una gran variedad de métodos son conocidos para producir glutaratos y succinatos de poliglucano mono- ó medio-éster. Para los propósitos de esta invención, los glutaratos o succinatos de poliglucano pueden ser preparados por cualquier método del que resulte un polisacárido completamente soluble en agua cuando tiene un grado de sustitución del glutarato o succinato de mono-éster de aproximadamente 0.35 en la forma de sal de sodio. (Grado de sustitución es la razón de moles de succinato o glutarato por mol de anhidroglucosa unidad). Nosotros hemos utilizado en ambos el procedimiento de formamida caliente descrito por Jeanes and Jones (J. Amer. Chem. Society, Vol. 74:6116-7 (1.952) y una adaptación del procedimiento de reacción alcalina acuosa descrito en la Patente de Estados Unidos núm. 2,461.139.
- 5.
- 10.
- 15.

- Cuando los succinatos o glutaratos de poliglucano son secados de una de las maneras descritas, las funciones hidroxil sin reaccionar de una molécula adyacente de poliglucano, formándose por lo tanto diéster de enlace cruzado. El producto formado es un hidrogel. Un producto que tenga un enlace cruzado de modo que el productos sea insoluble en agua pero hinchable en agua, es denominado un hidrogel.
- 20.

- Productos hidrogel de poliglucano han sido patentados, - pero por otra parte todos estos productos hidrogel son diéster de enlace cruzado (Patente de Estados Unidos núms. 3,208.994 y 3,042.667). Estos productos hidrogel de poliglucano no pueden ser utilizados como agentes hemostáticos bio-absorbibles puesto que no son biodegradables.
- 25.

- Varios tipos de poliglucanos han sido puestos a la venta para su utilización como agentes hemostáticos bio-absorbibles.
- 30.

La celulosa oxidada con NO_2 (Oxicel[®]) y la celulosa regenerada oxidada con NO_2 (Surgicel[®]) son productos utilizados todavía para este propósito.

5. Estos productos tienen varias desventajas, entre las cuales se han encontrado aquellas que se insertan en la envuelta de estos productos:

1) Son muy ácidos y causan la curación retrasada provocando en casos extremos incluso la necrosis del tejido.

10. 2) No son uniforme en su composición puesto que dejan algún residuo incluso después de 30 días y estos residuos causan la inflamación del tejido.

3) No se adhieren eficazmente al tejido sangrante.

15. El sulfato de celulosa y el carboximetilcelulosa han sido también patentados para su uso como agentes hemostáticos bio-absorbibles (Patentes de Estados Unidos núms. 2,764.159; 2,772-999; 2,773.000; 2,914.444 y 3,122.479) Estos productos son - también efectivos si solamente se utilizan en su forma acídica, y, por lo tanto, provocan curación retrasada y una respuesta inflamatoria grave.

20. La Patente de Estados Unidos núm. 3,765.419 de Usher describe la utilización de acetatos de amilosa que poseen ciertos grados de sustitución como agentes hemostáticos. Sin embargo, estos mono-éster no pueden formar diéster de enlace cruzado y no proveen las propiedades hemostáticas deseables de los productos de la presente invención

25.

30. De todo lo que hemos expuesto se desprende que no se ha hecho todavía por lo tanto un agente hemostático bio-absorbible de poliglucano que tenga un pH neutro que tenga una actividad hemostática inmediata y que se completa y uniformemente absorbido al ser hidrolizado enzimáticamente por metabolitos

naturales del organismo.

5. Los productos hidrogel porosos reticulados de la presente invención comprenden una red tri-dimensional de ramas inter-conectantes de glutarato o succinato de diéster de enlace cruzado, especialmente de amilosa, estando dichas ramas sustancialmente libres de "ventanas" ó células cerradas. De aquí que estas composiciones puedan ser descritas como "esponjas reticuladas". Estas esponjas reticuladas tienen la capacidad de no solo retener agua en sus intersticios sino también
10. de hichar sus propias ramas inter-conectantes y retener fluidos debido a que los succinatos o glutaratos de poliglucano diéster de enlace cruzado, son productos hidrogel. El producto resultante es llamado por consiguiente, una "esponja hidrogel" de poliglucano diéster de enlace cruzado, reticulada".
15. Cuando la solución acuosa de succinato o glutarato de amilosa es liofilizada de una forma conocida, en presencia de un agente de reticulación la solución de succinato o glutarato de poliglucano se disolverá como un punto particular del ciclo de enfriamiento seco de modo que resulte una esponja reticulada.
20. Esto es a veces nombrado en la práctica de la liofilización como "disolución posterior".
- Las esponjas de almidón, amilosa, algina, gelatina y colagina han sido patentadas como agentes hemostáticos absorbibles. El proceso de preparación de la esponja de almidón se describe en la Patente de Estados Unidos núm. 2,597.011. La Patente de Estados Unidos núm. 3,081.181 describe un proceso para producir esponjas de amilosa. La patente de Estados Unidos núm. 3.653.383 describe una esponja de algina. El proceso para preparar la esponja de gelatina se describe en las Paten-
- 25.
- 30.

- tes de Estados Unidos núms. 2,465.357 y 2,899.262. El proceso para preparar una esponja de colagina se describe en la Patente Canadiense núm. 920.754. Las esponjas de poliacrilonitrilo parcialmente hidrolizado también han sido propuestas.
5. (Patente de Estados Unidos núm. 3,709.842). Las Patentes de Estados Unidos núms. 2,764.159; 2,914.444, y 3,122.479 describen esponjas de éteres del almidón, inulina o celulosa, Solamente la esponja de gelatina está siendo utilizada comercialmente como una esponja absorbible para mantener hemostasis, siendo vendida bajo el nombre de Gelfoam[®]. Estas esponjas absorbibles poseen una o más deficiencias tales como actividad hemostática inadecuada, falta de adherencia al tejido sangrante, ó respuesta excesiva de cuerpo extraño sobre la parte del usuario.
- 10.
15. De todo lo que antecede se desprende que nadie ha hecho por consiguiente una esponja hidrogel reticulada de succinato de amilosa ó glutarato de amilosa como tales, ni ha hecho nadie todavía una esponja bio-absorbible que posea una actividad hemostática inmediata, que tenga una adherencia apropiada al
20. tejido sangrante, que sea completa y uniformemente absorbida por ser hidrolizada enzimáticamente por los metabolitos naturales del propio organismo sin que cause una irritación indebida del tejido o efectos tóxicos.
25. Es por lo tanto, un objeto de la presente invención, proveer esponjas reticuladas y con poderes de hidrogel de succinatos y glutaratos de poliglucano diéster de enlace cruzado y los procesos para su preparación.
30. Es otro objeto de la presente invención proveer un proceso para conseguir hemostasis quirúrgica mediante la aplicación de dichos poderes a la superficie de la parte sangrante.

Es también un objeto de la presente invención proveer esponjas reticuladas y con poderes de hidrogel bio-absorbibles, que no tengan las desventajas de la práctica anterior.

5. Es un importante objeto de la presente invención proveer esponjas de hidrogel reticulado de succinatos y glutaratos de amilosa diéster de enlace cruzado y un proceso para su preparación.

10. Es otro objeto de la presente invención proveer un proceso para conseguir hemostasis quirúrgica mediante la aplicación de dichas esponjas a la superficie de la zona sangrante.

Otros objetos y ventajas de la invención aparecerán de la descripción y de las reivindicaciones que siguen, tomadas en conjunto con los dibujos que se acompañan, en los que:

15. La figura 1 muestra una típica representación microscópica electrónica de examen de la esponja de hidrogel reticulado de succinato de amilosa de acuerdo con la invención, aunque no necesariamente de acuerdo con cualquiera de los ejemplos específicos, en estado seco y con un aumento de 145 veces.

20. La figura 2 muestra la sección transversal de una esponja producida de acuerdo con el ejemplo 12, dispuesta sobre resina epoxy y con un aumento de 52 veces.

25. La figura 3 es otra foto-micrografía con un aumento de 145 veces de una porción de la misma muestra utilizada para hacer la foto-micrografía de la figura 1 después de que se le permitió hincharse en agua y se secó a baja temperatura, mostrando que las ramas inter-conectantes del succinato de amilosa diéster de enlace cruzado de redes tri-dimensionales son vistas incrementadas en su tamaño puesto que tienen una estructura microscópica como tales. De ahí, que las ra-
- 30.

mas de la esponja sea, en sí misma, hidrogel.

La figura 4 representa barras gráficas clasificadas por tamaño de cuatro esponjas producidas de acuerdo con el ejemplo 12.

5. Los productos de la presente invención comprenden nuevos poliglucanos diéster hidrogel de enlace cruzado, tales como amilosa, dextrano ó pululano, de los ácidos glutárico o succínico. El término "poliglucano" tal y como se utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones se refiere a amilosa, pululano ó dextrano de cadena cerrada, ó polímeros derivados de los mismos, que tengan un peso molecular medio comprendido entre 500 aproximadamente y varios millones y que consistan en residuos de glucosa vinculados principalmente con enlaces de alfa-1-6-ó alfa-1-4-glicosídico.
- 10.
15. Ejemplos de poliglucanos adecuados para su utilización en la presente invención incluyen emilosa, pululano y dextrano ó productos obtenidos por una depolimerización parcial de los mismos. En el sentido de que puedan ser utilizados como agentes hemostáticos bio-absorbibles, los polisacáridos son preferiblemente lineales y glucenos de enlace alfa.
20. Para la mayor parte de los polímeros de poliglucano, el agua será el solvente más adecuado para la reacción aunque otros líquidos que tengan propiedades de solubilidad similares, tales como dimetilsulfóxido, formamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona ó 1-metil-2-pirrolidona, pueden resultar adecuados bajo determinadas circunstancias. Si se desea, pueden ser utilizadas las mezclas del solvente en las que el principal componente sea el agua.
25. Los ácidos glutárico ó succínico son empleados deseablemente así como sus anhídridos. Estos anhídridos son ambos
- 30.

adecuados para reaccionar con un poliglucano y formar productos bio-degradables y esencialmente de composición no tóxica.

5. Los pasos a seguir para la preparación del hidrogel de poliglucano diéster de enlace cruzado, son los siguientes:
- a) El poliglucano se hace en primer lugar soluble ó disuelto en un solvente de reacción adecuada, como por ejemplo formamida caliente, álcali acuosa ó agua.
 - b) El poliglucano se hace reaccionar con anhídrido succínico ó anhídrido glutárico para formar el correspondiente mono-éster. En el caso de una reacción llevada a cabo en formamida caliente, el acetato de sodio es un catalizador adecuado, mientras que en el agua, el hidróxido de sodio es un catalizador adecuado. En sistemas acuosos el pH de la reacción es mantenido entre 7.0 y 9.0 y la temperatura entre 5 y 25°C. El poliglucano mono-éster tendrá un grado de sustitución(D.S.) comprendido aproximadamente entre 0.35 y 2.5, preferiblemente entre alrededor de 0.8 y 1.2. Los productos de mayor ó menor D.S. no tienen suficiente sitio para la formación de diéster de enlace cruzado, ó el poliglucano puede ser insoluble en agua.
 - c) La mezcla de reacción es filtrada para eliminar cualquier contaminante insoluble.
 - d) La mezcla de reacción es dializada, ó precipitada en un disolvente orgánico, tal como una acetona ó un alcohol alifático o rebajando el pH, para eliminar sales indeseadas y productos que posean un bajo peso molecular.
 - e) El succinato o glutarato mono-éster de poliglucano es convertido en una forma ácida parcial en disolución. En la forma del ácido parcial, forma de sal de sodio parcial, el pH
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- es ajustado a un valor inferior de alrededor de 5,2, preferiblemente por debajo de 4.5 y por encima de 3.8. Preferiblemente, sales de bajo peso molecular formadas durante el ajuste del pH, son eliminadas mediante diálisis. El nivel inferior del pH queda con frecuencia regulado por la solubilidad del poliglucano mono-éster en forma de ácido. Por ejemplo, el succinato de amilosa de D.S. de alrededor de 1 es insoluble en agua por debajo de un valor de pH de 3.8 y de ahí que el producto no sea acidificado por debajo de 3.8.
- 5.
10. f) El mono-éster de poliglucano parcialmente acidificado es secado parcialmente en forma de película delgada ó mediante un spray de secado en un estado pulvurulento no viscoso, preferiblemente con un contenido de agua inferior al 10%.
15. g) El mono-éster de poliglucano parcialmente acidificado es de enlace cruzado y se consigue mediante la sujeción del producto a condiciones que eliminan esencialmente el disolvente de agua residual y permiten la eliminación del agua formada durante la formación del diéster de enlace cruzado. En un horno de vacío ó en un disolvente anhidro, la temperatura -
20. puede ser tan baja como alrededor de 55 °C. pero preferiblemente se utiliza una corriente forzada de aire por encima de los 105 °C, para conseguir el diéster de enlace cruzado. Los productos generalmente llegan a quemarse alrededor de los 135 °C, de modo que esta es la máxima temperatura para la formación
25. del enlace cruzado. El tiempo de formación del enlace cruzado no depende solamente del valor del pH del producto, de la temperatura, de la presión del vacío ó de la corriente de aire y humedad relativa, sino también de la clase de poliglucano, del grado de sustitución del mono-éster y del grosor de la película ó tamaño de las partículas. El tiempo de formación del
- 30.

- enlace cruzado se elige de modo que dé un producto insoluble en agua que tenga la capacidad de incrementar su peso en seco en alrededor de 5 a 90 veces, preferiblemente entre 5 y 40 veces, de su peso original con salino isotónico cuando el
5. polvo se encuentra en forma de sal de sodio de pH neutro. Esto es conocido como "Retención salina" (S.R.). Para su actividad hemostática, el producto tendrá deseablemente una Retención Salina (S.R.) de valor comprendido entre 5 y 30, y preferiblemente, entre 5 y 20.
10. h) La película es separada de la placa y de la tierra y dejada al tamaño deseado mediante molienda bien en seco ó en húmedo.
- i) Para una capacidad serbal máxima, mejor capacidad biotolerante, y estabilidad adecuada, el producto en polvo es
15. neutralizado con sales fisiológicamente aceptables tales como sodio, potasio, magnesio, amonio, ó calcio que tengan un pH comprendido entre 5 y 8. Los aniones más adecuados de estas sales son succinatos, glutaratos, acetatos, hidróxidos, carbonatos ó cloruros, ó mezclas de los mismos.
20. j) Para que tengan una capacidad de manipulación aceptable, los polvos han de ser preferiblemente tierra ó spray seco a un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 200 mallas (mayor de aproximadamente 75 micras). El mayor alcance del tamaño puede oscilar alrededor de 50 mallas (alrededor de 200 micras), ó mas, pero los tamaños mayores se hinchan más despacio y son absorbidos más lentamente por el
25. cuerpo.
- Un experto en la materia lo realizaria de modo que, dependiendo de los requisitos de uso finales, los pasos (c) y
30. (d) podrian ser eliminados. De igual modo, el paso (f) podria

ser combinado con el paso (g) como una sola operación.

5. Según se indicó anteriormente, los productos preferidos obtenidos durante el proceso de reacción contienen moléculas de poliglucanos lineales que tienen ambas funciones mono-éster y diéster de succinato o glutarato y sus sales se encuentran juntas por puentes de diéster que son del tipo común $(-R-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(CH_2)_x-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-r-)$, donde R representa las sustancias de poliglucano y x es un múltiplo entero de 2 ó 3.

10. Los productos hidrogel preferidos son insolubles en agua pero son capaces de hincharse debido a la presencia de grupos hidroxil y carboxil y sus sales. La capacidad de hincharse del productos hidroxil se expresa como proporción del peso del producto hinchado en salina isotónica al peso en seco del mismo polvo, y se refiere a su "Retención salina". La Retención salina para el producto de sal de sodio neutra producida de acuerdo con la invención pueden oscilar desde 5 hasta 40, pero generalmente se encuentra dentro de los límites de entre 5 y 30, y preferiblemente entre 5 y 20.
- 15.

20. En el caso de preparación de esponjas reticuladas absorbibles de succinato o glutarato de poliglucano diéster de enlace cruzado, preferiblemente de succinato o glutarato de amilosa, los primeros cinco pasos descritos con anterioridad - para la producción de polvos, principalmente, los pasos (a) a (e), inclusives, son empleados, seguidos de los pasos (f) a (k), estableciendo los cuatro que siguen:
- 25.

- f) La concentración de la solución de succinato o glutarato de poliglucano se ajusta entre 2,5% y 7.5% y preferiblemente entre 3.0% y 5.0% y se añade el agente de reticulación. Los agentes de reticulación que hemos encontrado como más efectivos son los siguientes: dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, formamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, y 1-metil
- 30.

2-pirrolidona. Así, estos son los solventes enumerados con anterioridad como solventes de reacción para los polímeros de poliglucano. El propósito del agente de reticulación es el de provocar una disolución controlada ó "disolución posterior" de la esponja durante el proceso de secado en frío. Para que sea efectivo, el agente de reticulación habrá de tener las siguientes propiedades:

5.

1.- Habrá de ser soluble en agua en tal cantidad que pueda rebajar el punto de congelación del agua lo suficiente como para provocar que ocurra la reticulación.

10.

2.- Habrá de tener una presión de vapor menor que la del agua a las temperaturas que ocurra la liofilización y a temperaturas que estén por debajo de 0 °C.

15.

3.- En algún punto del ciclo de secado en frío cuando el succinato de poliglucano ó el glutarato de poliglucano están en una concentración mayor del 20% del peso total de la composición que queda, el punto de congelación de la composición habrá de ser inferior a la temperatura del producto es decir, la porción congelada que se encuentra disuelta.

20.

4.- El líquido que se forma en este punto debe ser un solvente para el succinato de poliglucano ó glutarato de poliglucano, de modo que la cantidad óptima de agente de reticulación depende de la naturaleza de cada agente de reticulación específico, de la concentración de succinato de poliglucano ó glutarato de poliglucano, del pH de la solución,

25.

de la concentración de sales de bajo peso molecular, del D.S. del glutarato de poliglucano ó del succinato de poliglucano, de la sal tipo, del espesor de la solución congelada, del flujo caliente que contiene la botella durante el secado en frío, de la geometría y de la longitud de difusión pa-

30.

ra que el agua sublime y condense, y del vacío practicado dentro de la botella de secado en frío. Generalmente se utilizan de 0.15 a 1.0 partes de agente de reticulación por parte de succinato de poliglucano ó glutarato de poliglucano.

5. g) La solución de succinato o glutarato de poliglucano, con el agente de reticulación, es enfriada disponiendo la solución en el interior de una botella tumbada en un baño muy frío (menos de -30°C). Si la solución no es congelada rápidamente con la rotación, el hielo forma cristales grandes de forma irregular que se traducen en poros indeseados grandes e irregulares en la esponja después de la liofilización.

10. h) La botella es entonces sometida a una presión absoluta inferior a la de 1.000 micras de mercurio de modo que provoque la consiguiente liofilización del contenido. En el sentido de provocar que se forme durante la liofilización la estructura de esponja reticulada que se desea, el vacío es controlado hasta algún valor que dependa de una interacción compleja del tipo específico de agente de reticulación, de la concentración de succinato de poliglucano o glutarato de poliglucano, de la concentración de sales de bajo peso molecular, del D.S. del succinato de poliglucano o del glutarato de poliglucano, del pH de la solución, de la sal tipo, del espesor de la solución congelada, del flujo caliente de la botella durante la liofilización, de la geometría y de la longitud de difusión para que el agua sublime y condense y de la temperatura de condensación. Aquellos prácticos en el arte de la liofilización están familiarizados con estos factores y están al corriente sobre como utilizarlos.

15. i) Después de que ha terminado la sublimación, la esponja reticulada de succinato de poliglucano o glutarato de po-
- 20.
- 25.
- 30.

- liglucano se hace de enlace cruzado al someter la esponja a condiciones de deshidratación que separan esencialmente el último solvente acuoso y permiten la separación del agua formada durante la formación del diéster de enlace cruzado.
5. En un horno al vacío ó en un solvente anhidro, la temperatura puede ser tan baja como 55 °C, pero preferiblemente se utiliza un horno con una corriente de aire forzada a una temperatura superior a 105 °C para conseguir la formación de diéster de enlace cruzado. El producto generalmente lleva consigo alguna descomposición por encima de los 135 °C, por lo que esta viene a ser la temperatura superior para el enlace cruzado. El tiempo de formación del enlace cruzado no solo depende de la temperatura, vacío ó flujo de aire y humedad relativa, sino también de las clases de poliglucano, grado de sustitución de mono-éster, pH del producto, sal tipo, concentración de sales de bajo peso molecular, y del espesor de la esponja.
 10. El tiempo de formación del enlace cruzado se elige de modo que dé un producto insoluble en agua que tenga la capacidad de incrementar su peso en seco des- aproximadamente 5 hasta 40 veces su peso original con salina isotónica cuando la esponja es reducida a polvo (50 a 100 mallas o fracciones de 0.30 a 0.15 mm) lo cual está dentro de la forma de sal de sodio neutra. Este número es conocido como "Retención Salina" (S.R.). Para la actividad hemostática, el polvo debería tener una Retención Salina (S.R.) comprendida aproximadamente entre 5 y 30, y preferiblemente Salina (S.R.) comprendida aproximadamente entre 5 y 30, y preferiblemente comprendida entre 5 y 20. La esponja reticulada de enlace cruzado es flexible cuando se condiciona a 21 °C y
 15. y 65% de humedad relativa, de baja densidad y se caracteriza
 - 20.
 - 25.
 - 30.

porque tiene la mayor parte de sus poros de un tamaño menor de 1 mm. un volumen vacío entre el 80 y el 95% y una densidad aparente comprendida entre 0.30 y 0.075 gramos por centímetros cúbico.

5. j) Para una capacidad de absorción máxima, una mejor tolerabilidad biológica y una estabilidad adecuada, el producto de esponja es neutralizado con sales aceptables fisiológicamente, tales como sodio, potasio, magnesio, amonio ó calcio que tengan un pH comprendido aproximadamente entre 5 y 8. Los aniones adecuados de estas sales son succinato, glutarato, acetato, hidróxido, carbonato, bicarbonato, y cloruros ó las mezclas de los mismos.
- 10.

- k) Las esponjas pueden ser conservadas secas hasta que han de ser usadas, pero preferiblemente las esponjas serán secadas por intercambios del solvente y aire caliente.
- 15.

- Un entendido en la materia podría llevarlo a cabo de modo que, dependiendo de los requisitos de uso finales, los pasos (c) y (d) pueden ser eliminados en la fabricación de esponjas. Asimismo, el paso (h) podría ser combinado con el paso (i) en una operación única.
- 20.

- Además de su uso obvio como disecante y absorbente de líquidos, las esponjas y polvos hidrogel producidos de acuerdo con esta invención son extremadamente valiosos para su utilización como esponjas hemostáticas absorbibles. Estas son capaces de conseguir la hemostasis instantáneamente y adherirse tan tenazmente a la herida que el tejido es desgarrado si se pretende separarlas de la superficie de la herida. Estas son completamente absorbidas por el cuerpo sin que provoquen una respuesta inflamatoria sustancial ó una cura retrasada ó que formen productos tóxicos de descomposición.
- 25.
- 30.

Estas pueden, además, ser añadidas a otras matrices con el fin de perfeccionar su actividad hemostática. Otros propósitos de su utilización son como agentes de desintegración, como laxativas manteniendo agua, como agentes que permiten la liberación retardada de las drogas, y como agentes tamizantes moleculares.

5.

Los productos de esponja reticulada preferida de la invención, son aquellos que tienen un tamaño medio de poro menor de 1 mm., un volumen vacío comprendido entre aproximadamente el 80 y el 95%, preferiblemente entre el 90 y el 93% y una densidad aparente comprendida entre aproximadamente 0.30 y 0.075 gramos por centímetros cúbico, preferiblemente entre 0.15 y 0.11 gramos por centímetro cúbico.

10.

Las esponjas de la invención no solo hacen retener agua en el interior de los intersticios de la esponja, sino que los mismos miembros cruzados se hinchan y embeben de 5 a 40 veces su propio peso de salina isotónica. Estos productos son, por supuesto, hidrogels.

15.

Se ha encontrado que la aplicación de polvo a la superficie de la esponja que ha de ser aplicada contra la herida provoca ciertos perfeccionamientos en la acción hemostática del producto de modo que la esponja puede ser retirada dejando en su lugar solamente el polvo hemostático, minimizando de este modo la cantidad total de material hemostático que necesita ser dejado en el cuerpo para mantener la hemostasis. Cantidades relativas comprendidas aproximadamente entre 0.1 y 1.0 partes de peso de polvo por unidad de peso de esponja, se ha encontrado que son particularmente satisfactorias. Para este propósito se desea que el polvo tenga un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 200 mallas y 50 ma-

20.

25.

30.

llas (75 micras y 200 micras).

Descripción específica de la invención.-

- En el sentido de describir de forma más clara la naturaleza de la presente invención, se dan los ejemplos que siguen, los cuales ilustran la invención. Se comprenderá, sin embargo, que esto se hace únicamente a título de ejemplo y que se intenta únicamente trazar el marco de la invención sin limitar el ámbito de las reivindicaciones adjuntas. En los ejemplos que siguen y a lo largo de la descripción, las cantidades se expresan en términos de partes de peso, a menos que se especifique lo contrario.
- 5.
- 10.

Ejemplo 1

SUCCINATO DE AMILOSA

- Se dispusieron cuatrocientos gramos de amilosa de patata (Superlose^R, Stein Hall, 9,1 % de humedad) en 4000 ml. de agua agitada rápidamente a una temperatura de 23 °C. para obtener una mezcla lechosa uniforme. La mezcla fué enfriada a 10 °C y se añadieron 595 gramos de hidróxido de sodio del 50.6% además de 1.700 ml. de agua. Después de que la mezcla se había aclarado y la temperatura era de 13 °C, se añadieron a la mezcla de reacción 685 gramos de anhídrido succínico en polvo. Después de que descendió el pH a 8 aproximadamente, se añadió una solución de hidróxido de sodio 5 normal con un cuentagotas (se utilizó una solución de 1000 ml. previamente pesada) en una razón suficiente como para mantener el pH de la reacción comprendido entre 8 y 9. La solución de hidróxido de sodio 5 normal fué pesada y la cantidad utilizada fué exactamente determinada para que fueran 929.8 gramos, ó 788.0 ml. Durante la reacción, el recipiente fué enfriado para mantener una temperatura de reacción comprendi-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

da entre 10 °C y 22 °C. El grado de sustitución de los grupos succinato fué calculado de la estequiometria de la reacción por la ecuación:

$$\text{Grado de sustitución (D.S.)} = \frac{162 (20x - y)}{1000 Z}$$

5. donde x=peso de anhídrido succínico en gramos.
y= milimoles de hidróxido de sodio utilizados.
Z= peso en seco de amilosa en gramos.

De ahí que:

$$\text{D.S.} = \frac{162 (20(685) - 11466)}{1000 (363.6)}$$

10.

$$\text{D.S.} = 1.00$$

El mismo día que la reacción se llevó a cabo, la solución de reacción fué filtrada para separar todas las partículas mayores de 5 micras.

15.

El pH de la solución filtrada se ajustó a 4.0 mediante ácido acético. La solución fué dializada por canalizaciones de celulosa con el fin de separar las sales de bajo peso molecular hasta que la conductancia específica de la solución se mantuvo constante. La solución se concentró sobre un evaporador a una concentración de sólidos del 13.2%.

20.

Una solución del succinato de amilosa resultante (13.2% de sólidos, D.S.=1.00 y pH 4.0) en forma parcial de sal de sodio fué moldeada en forma de película de 1 mm. de espesor sobre láminas de vidrio. Las películas fueron secadas a 60 °C durante 2 horas mediante una corriente forzada de aire y se formó inmediatamente el enlace cruzado al colocarlas en una corriente forzada de aire a 120°C durante 20 minutos aproximadamente. Después de enfriarles, las películas y las láminas fueron remojadas durante 15 minutos en una solución acuosa del 5% de bicarbonato de sodio. La película fué separada de

25.

30.

- la lámina y fué recogida sobre un tejido Cerex[®] 0.85 oz. por sq. yd. (Monsanto - Corpo.). Esta se dispuso en agua destilada (un cuarto de la misma) en un mezclador durante quince segundos a alta velocidad. El pH se ajusto a un valor aproximado de 7.0 con solución acuosa de ácido succínico. El
5. productos, ahora ara un hidrogel en polvo, fué recogido en un tejido Cerex[®] y lavado dos veces con 5 veces su volumen hinchado de agua destilada. El gel era disolvente seco mediante precipitado en 10 veces su volumen hinchado de acetona
10. anhidro. La acetona fué decantada y el producto fué secado en un horno de vacio a una temperatura de 60 °C durante una hora. El producto fué ligeramente triturado en un mortero para romper sus agregados y el polvo resultante fué cribado, sucesivamente, en cribas de 50, 100 y 200 mallas.
15. La retención salina se determinó al hinchar 500 mg. del polvo de un contenido de humedad predeterminado, retenido en la criba de 100 mallas, en 50 ml. de una solución acuosa del 0.9% de cloruro de sodio durante 10 minutos con agitado. El
20. polvo hidrogel fué recubierto mediante drenado por una pieza de tejido Cerex[®] de peso predeterminado hasta que paro de gotear. El polvo húmedo fué pesado sobre el tejido Cerex[®] y el valor de la retención salina se calculó mediante la ecuación:
- $$\text{Retención salina (S.R.)} = \frac{\text{Peso de polvo húmedo}}{\text{Peso de polvo seco}}$$
25. El número de Retención Salina fué de 19.5
30. El ensayo del efecto hemostático se determinó mediante la capacidad del material para detener la sangria resultante de la excisión del tejido esplénico en un perro adulto. El animal fué anestesiado utilizando pentobarbital de sodio. Se hizo una línea media abdominal de incisión y el bazo fué ex-

- traído. Utilizando tijeras de disección curvas Mayo, se extirpó una porción del tejido de bazo. El área separada fué de aproximadamente $1 \times \frac{3}{8}$ de inch (pulgada) con la profundidad determinada por la curvatura de las tijeras (aproximadamente $\frac{1}{8}$ de pulgada). Después de que la profusa sangria fué observada, el área fué esponjada con una gasa de algodón seca e inmediatamente una cantidad de hidrogel de succinato de amilosa de sodio neutro (aproximadamente 300 mg.) seco y en polvo del de este ejemplo, se puso en la herida y se mantuvo durante 30 segundos mediante la aplicación de una presión suave sobre el polvo con una esponja de gasa de celulosa seca. Después de la separación de la esponja de gasa, la sangria no rezumó y, de hecho, la mayor parte del polvo no se observó nunca húmedo de sangre. Después de 10 minutos de observación, no fué observada ninguna sangria subsiguiente, de modo que el exceso de polvo se eliminó por adición de salina isotónica al polvo. La mayor parte del polvo se hinchó en la solución salina y se lavó, pero el polvo que se humedeció con la sangre, permaneció en el lugar de la herida y mantuvo la hemostasis y se transformó en elástico y consistente. El polvo resistió el movimiento considerable y no se produjo sangria porque el coagulo tenía una consistencia elástica y se adhirió tenazmente al tejido subyacente.

Ejemplo 2

25. pH PARA PELICULAS DE ENLACE CRUZADO

- A partir de un baño de succinato de amilosa (D.S. 1.0) que fué sintetizado y purificado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 anteriormente citado, se prepararon muestras ajustando el pH a 5.0, 5.2 y 5.5 con una solución de bicarbonato de sodio. Las películas (de 1 mm de espesor) de estas muestras fueron calentadas a 60 °C durante dos horas y enton-

- ces a 120 °C durante hora y media en hornos de aire forzado. Ocurriendo muy buenos enlaces cruzados cuando el pH era de 5.0 y 5.2 como se evidenció por la insolubilidad de la película resistente, cuando se neutralizó en Na_2HCO_3 del 5%. La muestra de pH 5.5 formó una película de color crema coloreada opaca que se disolvió en NaHCO_3 del 5% indicando que el enlace cruzado no había tenido lugar.

Ejemplo 3

SUCCINATO DE AMILOSA CON UN GRADO

10.

DE SUSTITUCION MAXIMO

- Se preparó succinato de amilosa de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, utilizando 30 gramos de amilosa disuelta en 200 ml. de agua, 200 gramos de anhídrido succínico, 21.1 gramos de NaOH del 50.6% y 784.9 gramos de NaOH 5 normal. El D.S. del succinato de amilosa resultante fué de 2.43. Este producto fué filtrado, dializado y se llevó a cabo el enlace cruzado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, excepto que algunas películas fueron calentadas durante 22 minutos a 120 °C y las otras durante 35 minutos a 120 °C. El S.R. para estas muestras (polvos de 100 mallas) fueron 16.0 y 15.6, respectivamente. Estos polvos (de 100 mallas) detuvieron la sangría del bazo canino herido en menos de 30 segundos.

Ejemplo 4

25.

SALES DE SUCCINATO DE AMILOSA

- Las sales de Ca, Mg, K, y NH_4 de un polvo de enlace cruzado de succinato de amilosa (D.S., 1,1; S.R., 13.4, preparado de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 1) fueron preparadas como sigue: Aproximadamente 1.3 gramos en forma de sal de sodio de 100 mallas fueron agitados en 50 ml.

de agua y acidificados con HCl de pH 4,0, 1 normal. El gel fué lavado dos veces en agua (en 100 ml. cada vez) y se agitó en una solución del 5 por ciento en peso de una sal particular especificada en la table que sigue, durante 4 minutos. El gel fué entonces lavado tres veces en agua (en 100 ml. cada vez), dos veces en acetona (en 100 ml. cada vez) y calentado bajo vacio a 70 °C, durante una hora.

5.

<u>Ión de sal</u>	<u>Solución de sal utilizada</u>	<u>S.R.</u>	<u>Proporción de hemostasis</u>
Ca	CaCl ₂ del 5%	8.1	La sangria paró en menos de 30 segundos.
Mg	Acetato de mag nesio del 5%	11.0	La sangria se detuvo en menos de 30 segundos.
10. K	Acetato de Potasio del 5%	10.6	La sangria se detuvo en menos de 30 segundos.
NH ₄	Bicarbonato de amonio del 5%	10.2	La sangria se detuvo en menos de 30 segundos.

Ejemplo 5

SUCCINATO DEXTRAN

15.

A 100 gramos de dextran en un litro de agua a 10 °C, se añadieron alternativamente anhídrido succínico (100 gramos) y NaOH 5 normal (314.8 gramos), manteniendo el pH comprendido entre 8 y 9 y la temperatura entre 6 y 10 °C. El D.S. del succinato dextran resultante fué de 1.14. Esta solución de

20.

succinato dextran fué acidificada a un pH de 4 con ácido acético helado, dializada con agua destilada hasta que la conductancia específica no manifestó cambio con el tiempo, y concentrada sobre un evaporador a 45-55 °C a un 51% de sólidos. Unas películas de un milímetro de espesor de la solución

25.

del polímero fueron extendidas sobre placas de vidrio. Algunas placas fueron calentadas a 60 °C durante 2 horas y después a 120 °C durante 1 hora, y algunas calentadas a 60 °C durante 220 minutos y después a 120 °C durante 127 minutos. Las películas fueron neutralizadas en una solución de bicarbonato de sodio del 5%, dispuestas en 100 ml. de agua en un agi-

30.

- tador Waring durante 15 segundos, filtradas y mezcladas con 600 ml. de agua. Después de que el pH de esta mezcla se ajustó a 7.0 con ácido succínico, la película introducida fué lavada dos veces más en el agua (600 -ml. cada vez) y dos veces en acetona (400 ml. cada vez), y calentada en un horno al vacío a 60 grados durante 1 hora. Esta mezcla seca fué introducida en un mortero y reducida a un tamaño de malla de 100 (300 a 150 micras), 200 (150 a 75 micras) y mayores de 200 (menos de 75 micras). El S.R. de la muestra de malla 100 calentada durante un tiempo más corto fué de 15.4. Las muestras de estos polvos dieron una buena hemostasis en un bazo canino herido, deteniendo la sangría en menos de 30 segundos.

Ejemplo 6

SUCCINATO DE PULULANO

15. A 25 gramos de pululano en 225 ml. de agua a 10 °C, se añadieron 24.0 gramos de NaOH del 50.6% en peso. Se añadieron alternativamente anhídrido succínico (35 gramos) y NaOH 5 normal (53.7 gramos) a la solución de pululano de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5. El D.S. del succinato de pululano fué calculado como de 1.1. Esta solución de succinato de pululano se transformó en polvo de enlace cruzado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5, excepto en que la película se moldeó a partir de una solución del 36.3% calentada durante 90 minutos a 60°C, y después durante 40 minutos a 120 °C. El S.R. fué de 19.9 para polvo de 100 mallas. Una muestra de polvo de 100 mallas dió una buena hemostasis en un bazo canino herido, deteniendo la sangría en menos de 30 segundos.

Ejemplo 7

GLUTARATO DE AMILOSA

30.

- A 55 gramos de amilosa en 550 ml. de agua a 10 °C, se añadieron 25.8 gramos de NaOH del 50.6% en peso. Se añadieron alternativamente anhídrido glutárico (114.1 gramos) y NaOH 5 normal (277 gramos) a la solución de amilosa de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5. El D.S. del glutarato de amilosa se calculó en 1.6. Esta solución de glutarato de amilosa se transformó en polvo de enlace cruzado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5, excepto en que la película se moldeó a partir de una solución del 27.1% calentada a 60 °C durante 1,5 horas y al 120 °C durante 25 minutos. El S.R. fué de 14.3. Una muestra de este polvo dió una buena hemostasis en un bazo canino herido, deteniendo la sangria en menos de 30 segundos.

Ejemplo 8

15. DEXTRAN-SUCCINATO-AMILOSA

- Cuarenta y cuatro gramos (52% de sólidos) de succinato de dextran de enlace cruzado preparados en el ejemplo 5 fueron mezclados con 156 gramos (14.5% de sólidos) de succinato de amilosa de enlace cruzado, preparado según se describió en el ejemplo 1 utilizando un agitador mecánico y se ajustó el pH a 4.2 con una solución de NaHCO_3 . Una película de 1 mm de esta solución fué calentada a 60 °C durante 150 minutos y a 120 °C durante 100 minutos y se provocó su transformación en polvo de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5. El S.R. fué de 11.5 en el polvo de 100 mallas. Una muestra de polvo de 100 mallas dió una buena hemostasis, parando la sangria en menos de 30 segundos en un bazo canino herido.

Ejemplo 9

PULULANO-SUCCINATO-AMILOSA

30. Cincuenta y seis gramos (52% sólidos) de succinato de pululano de enlace cruzado preparados según el ejemplo 6 fueron

- mezclados con 142 gramos (14.5% sólidos) de succinato de amilosa de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 8, excepto en el hecho de que la película se calentó durante 35 minutos a 120 °C. El S.R. fué de 16.1 y la hemostasis fué buena, deteniendo la sangría en menos de 30 segundos.
- 5.

Ejemplo 10

GLUTARATO DE AMILOSA-SUCCINATO DE AMILOSA

- Ochenta gramos (21.7% de sólidos) de glutarato de amilosa de enlace cruzado preparados de acuerdo con el ejemplo 7, se mezclaron con 120 gramos (14.5% de sólidos) de succinato de amilosa de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 8, excepto en el hecho de que la película fué calentada durante 25 minutos a 120 °C. La S.R. fué de 22.8 y la hemostasis fué buena, deteniendo la sangría en menos de 30 segundos.
- 10.

Ejemplo 11

PREPARACION DE ESPONJAS DE SUCCINATO DE AMILOSA UTILIZANDO FORMAMIDAS COMO AGENTE DE RETICULACION.

- Cuatrocientos gramos de amilosa de patata (superlose[®], Stein Hall, 12.2% de humedad), fueron introducidos en 4700 ml. de agua agitada rápidamente a 23 °C, con el fin de obtener una mezcla lechosa uniforme. La mezcla fué enfriada en un baño enfriado a 10 °C y se añadieron 1475.3 gramos de hidróxido de sodio 4,94 normal. Después de que la amilosa se había disuelto y la temperatura era de 8 °C, se añadieron a la mezcla de reacción 585.0 gramos de anhídrido succínico en polvo. Después de que el pH alcanzó el valor de 7, se añadió hidróxido de sodio 4,94 normal mediante un cuentagotas (1000 ml. de esta solución previamente pesados fueron utilizados) en una proporción suficiente como para mantener el
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

pH de la reacción alrededor de 8±1. El hidróxido de sodio se añadió, hasta que la solución estabilizó su pH en 8.5. La solución de hidróxido de sodio remanente fué pesada y la base total utilizada fué determinada exactamente y resultó ser de 2257.2 gramos ó 1912.9 ml. Al transcurrir la reacción el recipiente fué enfriado para mantener una temperatura de reacción comprendida entre 8 °C y 20 °C. El grado de sustitución de los grupos de succinato por unidad anhidroglucosa fué calculado de la estequiometria de la reacción utilizando la ecuación discutida con relación al ejemplo 1:

$$D.S. = \frac{162(20(585) - 9449.7)}{1000(351.2)} = 1.04$$

Tan pronto como terminó la reacción, el pH fué ajustado a 4.5 con ácido acético y la solución fué filtrada para separar todas las partículas de tamaño mayor a 5 micras. La solución filtrada fué entonces dializada para separar las moléculas de bajo peso molecular. La diálisis se llevó a cabo en una unidad de diálisis de fibra hueca (Bamberg® dializador, Asahi Chemical Industries, Japón) con agua destilada de una conductancia específica constante a una presión diferencial de 500 mm. de mercurio. El pH de la solución se ajustó a 4.0 durante la diálisis. La solución final de succinato de amilosa en forma parcial de sal de sodio de pH 4.0 resultó de un contenido de sólidos del 5.15%. Una porción de esta solución (126.2 gramos lo cual es equivalente a 6.5 gramos de sólidos) fueron mezclados convenientemente con 2.4 ml. de formamida y agua suficiente como para alcanzar el peso total de 160 gramos. Esta solución fué congelada uniformemente sobre las paredes de un frasco virtis Shell Freeze de capacidad de 1.200 ml. (Modelo núm. F-128) mediante la rotación del frasco y la solución, dispuestos horizontalmente en un

- baño de acetona/hielo seco (a -78°C) hasta que la solución helada se contrajo hacia afuera de las paredes de vidrio - (acompañada de un alto sonido de rotura). Después de extraer el frasco del baño de acetona)hielo seco, se hizo deslizar
5. inmediatamente hacia un manguito de malla de unión de cobre circular, de una longitud de 10 pulgadas (suministrado por Metex Corp., Edison, New Jersey) y la botella se sujetó a la múltiple de un secador-congelador (New Brunswick Scientific Company, Modelo núm. B66) con un tubo de acero inoxidable de 8 centímetros de longitud y 16 mm. de diámetro interno. La presión se mantuvo en 600 micras de mercurio, medidas entre la muestra y la trampilla enfriada. La malla de cobre provee un flujo de calentamiento más uniforme para la botella durante el secado a baja temperatura; así, se produjo
10. un producto de esponja hidrogel más uniforme.
15. El frasco se expuso a las condiciones atmosféricas del ambiente a aproximadamente 24°C y 50% de humedad relativa y cuando fué posible fué girada periódicamente con el fin de eliminar en parte las diferencias de flujo de calentamiento de lado a lado. Mediante el enfriamiento de una sonda termocoplable al producto interior al frasco, se encontró que
20. la mayor parte del secado por enfriamiento (alrededor de 4.5 horas) ocurrió entre -11°C y -9°C con una pastilla delgada a temperatura de -13°C justo antes de una acusada subida de temperatura para terminar secando por enfriamiento a una
25. temperatura cercana a la ambiente. El secado por enfriamiento ocurrió más rápidamente (alrededor de 1 hora más rápida) en los extremos del frasco. El frasco se dejó en un secador por enfriamiento durante varias horas después de que la temperatura se elevó a la temperatura ambiente.
- 30.

La esponja fué separada cuidadosamente del frasco con una espátula, cortada y aplanada, secada a 60 °C durante 2 horas en un horno de aire forzado, e inmediatamente transformada en enlace cruzado a 120 °C durante 25 minutos en un horno de aire forzado.

5.

La esponja de enlace cruzado quedó caracterizada por las siguientes medidas: peso básico, espesor, densidad aparente, volumen vacío, porosidad al flujo de aire y número de retención salina. Todas estas medidas se basaron sobre una pieza

10.

de 41.7 centímetros cuadrados de esponja neutralizada durante 48 horas ó más a 21 °C y 65% de humedad relativa, excepto para el número de retención salina. El peso básico fué de -

15.

0.0192 gramos por centímetro cuadrado, El espesor fué de 0.165 cm. y fué determinado como un promedio de 13 medidas las cuales se hicieron con un micrómetro tipo dial sin ninguna carga en su pie. La densidad aparente fué de 0.116 gramos por centímetros cúbico. El volumen vacío se basó sobre una densidad absoluta del polímero de 1.50 gramos por centímetro cúbico según se determinó por el hecho de que un polvo hecho de

20.

su espuma se sumergió lentamente en cloroformo (sp. gr. 1.498 g/ml.) y flotó en cloroformo que contenida el 25% de tetracloruro de carbono (sp. gr. del tetracloruro de carbono es 1.595 gr/ml.). El volumen vacío fué del 92.3 por ciento y se calculó por la siguiente fórmula:

25.

$$\left(1 - \frac{\text{densidad aparente}}{\text{densidad absoluta}}\right) \times 100 = \% \text{ de volumen vacío}$$

La porosidad al flujo de aire fué medida mediante una Máquina de Permeabilidad Frazier (Frazier Precisión Instrument Company, Gathersburg, Md) utilizando una lámina adaptadora

30.

- especial la cual redujo el área de esponja a través de la cual se hizo pasar el aire a 6.26 centímetros cuadrados. Las medidas de porosidad al flujo de aire se hicieron en tres áreas de la esponja. El valor medio fué de $829 \text{ ft}^3/\text{ft}^2/\text{min.}$, a 30 pulgadas de mercurio, 21 °C t 65% de humedad relativa.
5. El número de retención salina se determinó sobre una porción de la muestra que fué secada en un horno a 60 °C hasta que se hizo quebradiza, suavemente triturada para conseguir un polvo y tamizado para obtener la fracción que pasaba a través de un tamiz de 50 mállas y que fué retenida en un tamiz de 100 mállas (0.30 a 0.15 mm.). Esta fracción fué agitada en una solución de bicarbonato de sodio al 5% (75 ml./g. de polvo), recogida sobre un tejido Cerex[®] de 0.85 oz./yd² y lavada tres veces con 5 veces su volumen hinchado de agua destilada. El 10. gel como solvente fué cambiado por 10 veces su volumen de acetona anhidro. El producto fué secado en un horno al vacío a 60 °C durante una hora hasta que secó. Quinientos miligramos de este polvo (peso en seco en el horno), fueron agitados durante 10 minutos en 50 ml. de una solución de cloruro de sodio al 0.9% a 23 °C. El polvo hinchado fué recubierto por drenaje con una pieza de tejido Cerex[®] previamente pesado hasta que cesó el goteo. El polvo húmedo fué pesado en el tejido Cerex[®] y el número de retención salina calculado por la ecuación mostrada en el ejemplo 1 se encontró que será 13.25.
15. Para el test hemostático, la esponja fué neutralizada mediante agitado suave en una solución de acetato de calcio al 10% (74 ml./g. de esponja) con la consiguiente adición de un hidróxido de calcio indistintamente hasta que el pH se estabilizó durante 10 minutos en 6.5. La esponja fué separada de la 20. solución, suavemente exprimida para separar el exceso de so-
25. 30.

lución, y lavada tres veces en porciones de 1300 ml. de agua destilada. La humedad de la esponja mojada fué cambiada de solvente con acetona seca la cual provocó que la esponja se comprimiera hasta casi un tamaño original. Esta fué entonces estrujada y se le permitió secar entre secantes de pulpa.

5.

Las propiedades hemostáticas fueron determinadas por la capacidad de la esponja neutralizada para detener la sangria resultante de la excisión del tejido de bazo en un perro adulto. El animal fué anestesiado utilizando para ello fenobarbitol de calcio. Se utilizó una línea mediante abdominal de incisión y se extrajo el bazo. Utilizando tijeras curvas de disección Mayo, se extrajo una porción del tejido de bazo. El área separada fué aproximadamente de $1 \times 3/8$ de pulgada. con la profundidad determinada por la curvatura de las tijeras

10.

(aproximadamente una profundidad de $1/8$ de pulgada). Después de que se observó la sangria resultante, el área fué esponjada con una gasa de algodón seca e inmediatamente una pieza doble de esponja, de 1×1.5 pulgadas (aproximadamente 300 mg.) fué dispuesta en la herida y retenida durante 30 segundos mediante la aplicación de una ligera presión sobre la esponja

15.

con una gasa de celulosa mojada. Después de la separación del tampón de gasa, se aplicaron otros 30 segundos de presión sobre la sangria rezumada. La proporción se basó sobre el número de períodos de 30 segundos de presión que se requerían. Después de un mínimo de observación de 15 minutos sin ninguna sangria, la esponja fué saturada con salina isotónica y separada físicamente de la herida para valorar sus características de adherencia. Solamente el periodo de presión inicial de 30 segundos, fué requerido para mantener la hemostasis. Esta se adhirió tenazmente a la herida resistiendo a la presión,

20.

Después de un mínimo de observación de 15 minutos sin ninguna sangria, la esponja fué saturada con salina isotónica y separada físicamente de la herida para valorar sus características de adherencia. Solamente el periodo de presión inicial de 30 segundos, fué requerido para mantener la hemostasis. Esta se adhirió tenazmente a la herida resistiendo a la presión,

25.

30.

movimiento, extensión del bazo y elasticidad.

Ejemplo 12

CARACTERIZACION MICROSCOPICA DE LAS ESPON-
JAS DE SUCCINATO DE AMILOSA.

5. Seis esponjas (A-F) se prepararon de acuerdo con el ejemplo 11, excepto en el hecho de que se utilizaron las siguientes cantidades de formamida; A, ninguna; B, 1.9 ml; C, 2.2 ml.; D, 2.4 ml.; E, 2.8 ml.; F, 3.2 ml. Estas esponjas abarcaron desde ninguna reticulación (A), a muy fina en estructura (b), hasta muy gruesa (F). Una comparación de las medidas físicas efectuadas en estas esponjas, se da en la tabla que sigue.

Muestra número	Peso - básico (g/cm ²)	Espesor (cm.)	Densidad aparente (g/cm ³)	Volumen vacío (%)	Porosidad chorro de aire (ft ³ /ft ² /min)	Número de retención salina
15. A ^l	0.0175	0.360	0.049	96.8	0	39.07
B ^l	0.0190	0.163	0.117	92.2	469 ^b	19.54
C ^c	0.0161	0.126	0.128	91.5	734	15.13
D ^l	0.0165	0.123	0.135	91.0	858 ^b	15.20
20. E	0.0150	0.105	0.143	90.5	996	13.27
F	0.0190	0.130	0.146	90.3	1072	12.72

donde: l está basada sobre una pieza de esponja de 100 cm²

b promedio de seis medidas en diferentes posiciones

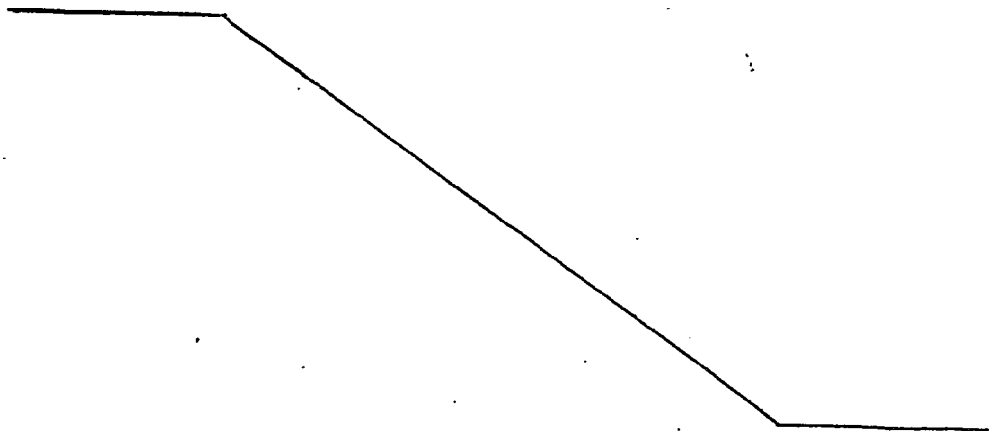
c la muestra no puede ser neutralizada sin desinte-

25. grarla en partículas de gel separadas.

Las muestras de las esponjas B, C, D y E fueron empotradas en resina epoxy. Los bordes de las esponjas empotradas fueron entonces pulidos a mano utilizando papel de lija grueso, papel de lija fino, tela de azafrán y finalmente una pasta acuosa de alúmina. La "sección transversal" de boca puli-

30.

- da, la cual se muestra con un aumento de 52 veces en la micro-
tografía de la figura 2 de los dibujos anexos. fué examinada
con luz incidente de proyección oscura. Varias áreas de cada
"sección transversal" fueron fotografiadas y aumentadas hasta
5. un aumento total de 160 veces. El número de microfotografías
tomadas varió desde 13 a 20 para cada una de las cuatro mues-
tras. Se dibujó una línea sobre cada aumento que pasaba a lo
largo y sobre la sección transversal del lado de la esponja.
Se dibujaron además cinco líneas más de 1 pulgada a través -
10. espesor de la sección y paralelas al plano de la esponja. Se
dispuso una medida métrica a lo largo de cada línea y la lon-
gitud de cada vacio encontrado por la línea fué medido dando
aproximadamente 0.1 cm (6.25 nm.) Las medidas de los vacios
de la línea 1 (boca apoyada-lado en contacto con la superficie
15. del contenedor durante el secado por enfriamiento-generalmen-
te más fina y cerrada en su estructura-ver la superficie infe-
rior de la sección transversal mostrada en la figura 2) y las
líneas 3, 4 y 5 (combinadas) que representan el volumen de la
esponja, fueron talladas en clases de longitud de 2 cm. sobre
20. las ampliaciones (125 micras en la actual esponja). Un porcen-
taje de la distribución frecuente de las clases de longitudes
vacías, se da en la tabla que sigue.



	Clasificación	Porcentaje del total de la masa central de la esponja				Porcentaje del total de la boca de apoyo de la esponja			
		Muestra núm.				Muestra núm.			
		B	C	D	E	B	C	D	E
	0 - 125	48.8	38.0	30.1	24.8	79	52	51	31
	125 - 250	27.7	22.6	23.8	22.3	12	30	25	35
5.	250 - 375	10.4	17.3	21.2	22.1	5	9	11	17
	375 - 500	8.0	8.3	12.6	11.5	2	5	9	2
	500 - 625	3.0	4.9	5.0	4.0	2	1	--	7
	625 - 750	1.3	3.4	3.8	4.4	1	3	2	5
	750 - 875	0.6	1.9	1.7	3.5	--	1	3	11
10.	875 - 1000		1.6	0.8	1.3	--			1
	1000-1125		---	0.4	1.8	1			---
	1125-1250		0.4		0.4				1
	1250-1375		0.8		0.9				
	1375-1500		---		0.4				
15.	1500-1625		0.8		---				
	1625-1750		---		0.9				
	1750-1875		0.4		0.4				
	1875-2000		---		0.4				
	2000-2125		0.4		0.4				

20.

Las representaciones gráficas de esta tabla se han mostrado en la figura 4 adjunta. Las representaciones para el lado liso de la esponja se representan sin sombrear, mientras que la masa central de la esponja se ha mostrado mediante la superficie sombreada.

25.

La tabla hemostática que sigue se obtuvo utilizando para ello el procedimiento del ejemplo 11.

	Núm. de períodos de 30 segundos de presión requeridos para contener la hemostasis	Comentarios sobre adherencia a la herida.-
5.	Muestra B 2	Ninguna adherencia; la sangre no penetró en la esponja sino que se recogió debajo formando un coágulo interior entre la esponja y la herida.
	Muestra D 1	Buena adherencia.
10.	Muestra F 3	Buena adherencia, pero sangró a través de los amplios poros cuando se estiró y removió.

Ejemplo 13

ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA PRODUCIDA UTILIZANDO FORMAMIDA COMO AGENTE DE RETICULACION

15. La esponja del ejemplo fué preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho que la solución de la muestra que fué secada por enfriamiento contenía 12.0 gramos de sólidos, 4.0 ml. de formamida y pesaba un total de 250 gramos, en vez de 6.5 gr., 2.4 ml., y 160 gr., respectivamente.

20. Los siguientes datos fueron obtenidos para una pieza de esponja de 100 centímetros cuadrados:

	peso de base (g/cm ²)	0.035
	espesor (cm.)	0.260
	densidad aparente (g/cm ³)	0.135
25.	volumen vacío (%)	91.0
	porosidad al flujo de aire (ft ³ /ft ² /min)	595 ^a
	número de retención salina	12.74

dónde a=promedio de 6 medidas.

30. Esta esponja (en forma de sal de calcio) fué examinada para determinar sus propiedades hemostáticas, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Se hicieron necesarios dos

períodos de presión de 30 segundos para mantener la hemostasis y la adherencia a la herida fué buena, excepto muy por los bordes.

Ejemplo 14

5. ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA DE BAJO D.S.

La esponja de este ejemplo fué preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que se utilizó menos anhídrido succínico en la reacción para -
10. obtener succinato de amilosa con un grado de sustitución de 0.324 en lugar de 1.04 y la cantidad de formamida utilizada para hacer la esponja fué de 1.2 ml. en lugar de 2.4 mililitros.

Se obtuvieron los siguientes datos, para una pieza de esponja de 100 centímetros cuadrados:

15.	peso de base (g/cm^2)	0.022
	espesor (cm)	0.130
	densidad aparente (g/cm^3)	0.166
	volumen vacío (%)	88.9
	porosidad al flujo del aire ($Ft^3/ft^2/min$)	595 ^a
20.	número de retención salina	se disolvió

donde a=promedio de 6 medidas.

Ejemplo 15

ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA DE ALTO D.S.

La esponja de este ejemplo fué preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que se utilizó mas anhídrido succínico en la reacción para obtener succinato de amilosa con un grado de sustitución de 2.08 en lugar de 1.04 y la cantidad de formamida utilizada fué de 2.5 ml. en lugar de 2.4 ml.

30. Se obtuvieron los siguientes datos para la esponja:

	peso de base (g/cm^2)	0.018
	espesor (cm)	0.133
	densidad aparente (g/cm^3)	0.138
	volumen vacio (%)	90.8
5.	porosidad al flujo de aire ($\text{ft}^3/\text{ft}^2/\text{min}$)	850
	número de retención salina	15.49

Esta esponja (en forma de sal de calcio) fué examinada para determinar sus propiedades hemostáticas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Se hicieron necesarios tres períodos de presión de 30 segundos para mantener la hemostasis y tuvo una excelente adherencia a la herida.

Ejemplo 16

ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA PRODUCIDA UTILIZANDO FORMAMIDA COMO AGENTE DE RETICULACION

15. La esponja hidrogel de este ejemplo fué preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que se utilizaron 2.6 ml. de formamida, y el recipiente de secado por enfriamiento fué un bote de aluminio recubierto de teflón (dimensiones: diámetro interior, 8.6 cm.; longitud interior, 18.5 cm.; espesor de pared, 8 mm.) el cual suministró un flujo de calentamiento mayor de lo que ocurre en las botellas de vidrio. La parte superior fué sellada con un tapón de caucho núm. 15 y conectada a un tubo de 9 mm. de diámetro interior.

25. Se obtuvieron los siguientes datos para una pieza de esponja de 100 centímetros cuadrados:

	peso de base (g/cm^2)	0.021
	espesor (cm)	0.086
	densidad aparente (g/cm^3)	0.245
	volumen vacio (%)	83.7
30.	porosidad al flujo de aire ($\text{ft}^3/\text{ft}^2/\text{min.}$)	498 ^a
	número de retención salina	11.97

donde a = promedio de 6 medidas.

5. Esta muestra de esponja (en forma de sal de calcio) fué examinada para determinar sus propiedades hemostáticas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Se hicieron necesarios tres períodos de 30 segundos de presión para mantener la hemostasis y la adherencia a la herida, fué buena, excepto por los bordes.

Ejemplo 17

ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA PRODUCIDA UTILIZANDO FORMAMIDA COMO AGENTE DE RETICULACION

10. La esponja hidrogel de este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que: (1) la solución contenida 7.0 gramos de sólidos, 3.0 ml. de formamida y pesaba 180 gr.; (2) fué enfriada sobre las paredes de un bote de aluminio recubierto de teflón (dimensiones: diámetro interior, 8.5 cm; longitud interior, 17.5 cm.; espesor de pared, 8 mm.) sellado por su parte superior con un tapón de caucho núm. 15 que poseía un agujero de 1 cm. en su centro; (3) fué secado por enfriamiento en un secador por enfriamiento típico (Virtis Company, Gardiner, New York, Modelo núm. 42-SRC) entre 350 y 400 - micras de mercurio (medidas entre la trampilla de enfriamiento y la bomba) y a una temperatura propia de 93 °C.

20. Los datos que se obtuvieron para la esponja fueron los siguientes:

25.	peso de base (g/cm^2)	0.022
	espesor (cm.)	0.187
	densidad aparente (g/cm^3)	0.115
	volumen vacío (%)	92.3
	porosidad al flujo de aire ($\text{ft}^3/\text{ft}^2/\text{min}$)	763
30.	número de retención salina	12.79

Ejemplo 18

ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA PRODUCIDA UTILIZANDO N-METIL-2-PIRROLIDONA COMO AGENTE DE RETICULACION.

5. La esponja hidrogel de este ejemplo, se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que se utilizaron 3.4 ml. de N-metil-2-pirrolidona como agente de reticulación en lugar de formamida y se añadió suficiente agua para que el volumen total de la solución alcanzara el valor de 220 ml.

10. Se obtuvieron los siguientes datos para una pieza de esponja de 100 centímetros cuadrados:

peso de base (g/cm ²)	0.020
espesor (cm)	0.184
densidad aparente (g/cm ³)	0.108
volumen vacío (%)	92.8
15. porosidad al flujo de aire(ft ³ (ft ² /min)	476 ^a
número de retención salina	25.96

donde a= promedio de 6 medidas.

20. Esta muestra de esponja se transformó en enlace cruzado durante 20 minutos adicionales a 120 °C para obtenerla de longitud suficiente como para convertirla en forma de sal de calcio y examinarla para determinar sus propiedades hemostáticas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Se necesitaron dos períodos de 30 segundos de presión y mostró una excelente adherencia a la herida.

25.

Ejemplo 19

ESPONJA DE SUCCINATO DE AMILOSA PRODUCIDA UTILIZANDO DIMETILSULFOXIDO (DMSO) COMO AGENTE DE RETICULACION.

30.

La esponja de este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que 2.7 ml. de DMSO se utilizaron como agente de reticulación en lu-

gar de formamida.

Se obtuvieron los siguientes datos para una pieza de esponja de 100 centímetros cuadrados:

	peso de base (g/cm ²)	0.018
5.	espesor (cm)	0.164
	densidad aparente (g/cm ³)	0.112
	volumen vacio (%)	92.5
	porosidad al flujo de aire (ft ³ /ft ² /min)	653 ^a
	número de retención salina	21.68
10.	donde a=promedio de 6 medidas.	

Esta esponja (en forma de sal de calcio) fué examinada para determinar sus propiedades hemostáticas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Se hicieron necesarios dos períodos de 30 segundos de presión para mantener la hemostasis y mostró una excelente adherencia a la herida.

15.

Ejemplo 20

ESPONJA DE GLUTARATO DE AMILOSA

La esponja de este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, excepto en el hecho de que se utilizó glutarato de amilosa en lugar de succinato de amilosa. El procedimiento utilizado para obtener glutarato de amilosa consistió sustancialmente en el del ejemplo 11, excepto en el hecho de que el anhídrido succínico fué reemplazado por anhídrido glutérico en cantidad ajustada al resto de los otros reagentes empleados en las cantidades que se dan a continuación:

20.

25.

30.

	Superlose [®] (11.5% de humedad)	55.1 g.
	agua	500 ml.
	hidróxido de sodio (5 normal), adición inicial	65.0 ml.
	anhídrido glutérico (anhidro)	114.1 g.

hidróxido de sodio (5 normal), añadido durante
 la reacción 256.3 ml.
 total de NaOH añadido (379.2 g) = 321.3 ml.

5. La ecuación para determinar el grado de sustitución hubo de ser modificada a la

$$D.S. = \frac{162 \left(\frac{2000x}{114.1} - Y \right)}{1000Z}$$

donde: x= gramos de anhídrido glutárico

Y= moles de hidróxido de sodio utilizados

10. Z= peso en seco de amilosa en gramos.

De ahí que:

$$D.S. = \frac{162 \left(\frac{2000(114.1)}{114.1} - 5(321.3) \right)}{1000 (48.8)} = 1.31$$

Se obtuvieron los siguientes datos para la esponja resul-

15. tante:

peso de base (g/cm ²)	0.019
espesor (cm)	0.173
densidad aparente (g/cm ³)	0.111
volumen vacío (%)	91.6
20. porosidad al flujo de aire(ft ³ /ft ² /min)	504
número de retención salina	16.67

25. Está muestra de esponja (en forma de sal de calcio) fué examinada para determinar sus propiedades hemostáticas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Se hicieron necesarios dos períodos de 30 segundos para mantener la hemostasis y mostró una excelente adherencia a la herida.

Ejemplo 21

SUCCINATO DE AMILOSA EN POLVO EN ESPONJAS DE SUCCINATO DE AMILOSA.

30. Succinato de amilosa de enlace cruzado en polvo, produci-

- do de acuerdo con el ejemplo 1 fué aplicado sobre la superficie de una esponja de succinato de amilosa de enlace cruzado producida de acuerdo con el ejemplo 11. El procedimiento consistió en atomizar la esponja con una fina neblina de agua de modo que la superficie se humedeció lo suficiente como para que el polvo se adhiriera a la misma. El polvo fué entonces secado sobre la superficie de la esponja por colocación de la misma entre dos piezas de Cerex[®] y secado durante aproximadamente 15 minutos a 50 °C en un horno de aire forzado.
- 5.
- 10.

- Estas esponjas con el polvo sobre una de sus superficies fueron examinadas para determinar su actividad hemostática con la superficie polvoreada sobre la herida de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11. Cuando un polvo de tamaño de 50 a 100 mallas fué utilizado añadido sobre la misma, se observaron buena hemostasis y adherencia a la herida. Cuando se utilizó un polvo de 100 a 200 mallas dispuesto sobre la misma en un 30%, la hemostasis fué llevada a cabo y entonces tras mojarla con isotónica salina, la esponja pudo ser retirada dejando tras sí una porción de polvo que mantuvo la hemostasis.
- 15.
- 20.

- Los términos y expresiones que han sido empleados, se han utilizado como términos de descripción no limitativos, y no existe intención alguna en el uso de tales términos y expresiones para excluir cualesquiera otros equivalentes de las características mostradas y descritas ó partes variadas dentro del marco de la invención que reivindicamos.
- 25.
-

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se hace constar que esta solicitud se acoge a las prioridades de las solicitudes americanas números 490.968 y 568.030, depositadas el 23 de Julio de 1.974, y 14 de Abril de 1.975, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5. 1.- Procedimiento de preparación de productos hidrogel, caracterizado por el hecho de que comprende un poliglucano diéster de enlace cruzado el cual es succinato ó glutarato de amilosa, dextran ó pululano cuya sal de sodio tienen un pH neutro y una retención salina de solución salina isotónica suficiente para incrementar el peso de dicho sólido hidrogel en una cantidad comprendida entre 5 y 90 veces su peso.
10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el enlace cruzado citado, tiene un grado de sustitución comprendido entre 0,35 y 2.5.
15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que adopta forma de esponja porosa reticulada.
20. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que tiene un pH comprendido entre aproximadamente 5 y 8.
25. 5.- Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedente, caracterizado por el hecho de que el tamaño medio de los poros es menor de 1 milímetro.
30. 6.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado, por el hecho de que el volumen vacío comprende un valor entre el 80% y el 95% aproximadamente.
30. 7.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizada,

por el hecho de que el poliglucano diéster de enlace cruzado es succinato de amilosa o glutarato de amilosa.

5. 8.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el hidrogel en su forma de sal de sodio de pH neutro tiene una retención salina de salina isotónica suficiente como para incrementar el peso de dicho hidrogel a una cantidad comprendida entre alrededor de 5 y 40 veces su peso, tiene un tamaño de poro medio menor de 1 milímetro y un volumen vacío comprendido entre alrededor del 80% y el 95%, teniendo además capacidad para retener más de 40 veces su peso de salina isotónica.

10. 9.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizada por el hecho de que se ha aplicado polvo de sólido hidrogel al menos a una de sus superficies, el cual polvo comprende un glutarato o succinato de poliglucano diéster de enlace cruzado en una cantidad entre alrededor de 0.1 y 1.0 partes por unidad de peso de la esponja.

20. 10.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un succinato o glutarato de poliglucano monoéster, con un grado de sustitución comprendido entre 0.35 y 2.5, acidificando hasta un pH menor de 5.2 un succinato o glutarato de pol-iglucano monoéster, separando el agua del mismo a una temperatura por debajo de 135°C para formar un monoéster de enlace cruzado y obtener un diéster.

25. 11.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que el sólido hidrogel se forma de enlace cruzado hasta que alcanza un valor de retención salina comprendida entre alrededor de 5 y 40 veces su peso original.

30. 12.- Procedimiento, según la reivindicación 10 ó 11, caracterizado por el hecho de que el material corriente utilizado

como monoéster es succinato o glutarato de poliglucano que tenga un grado de sustitución comprendiendo entre alrededor de 0.8 y 1.2.

5. 13.- Procedimiento, según la reivindicación 12, caracterizada por el hecho de que tras la acidificación del glutarato o succinato monoéster, se añade un agente de reticulación en una cantidad capaz de proveer una disolución controlada durante el secado por enfriamiento, siendo congelada la mezcla resultante a una temperatura por debajo de menos 30 °C, siendo llevado a cabo el secado por enfriamiento bajo una presión absoluta menor de 1000 micras de mercurio, siendo separada el agua de las misma a una temperatura inferior a 135 °C para obtener el enlace cruzado del monoéster y formar un diéster que sea insoluble en agua, cuya sal de sodio de pH neutro tenga una retención salina de solución de salina isotónica suficiente como para incrementar el peso de dicho sólido hidrogel a una cantidad de entre alrededor de 5 y 40 veces su peso original.

10. 14.- Procedimiento, según reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que el poliglucano es amilosa.

15. 15.- Procedimiento, según la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que el agente de reticulación es: (1) de una presión de vapor menor que la del agua a una temperatura por debajo de 0 °C, (2) capaz de reducir el punto de congelación de la composición durante el secado por enfriamiento a un punto en el cual la composición remanente se disuelva y (3) en combinación con el agua remanente, resulte un solvente para el succinato o glutarato monoéster de poliglucano.

20. 16.- Procedimiento, según la reivindicación 15, caracterizado por el hecho de que el agente de reticulación es un solvente

30.

para el poliglucano monoéster.

17.- Procedimiento de preparación de productos hidrogel.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 45 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 22 de julio de 1975.

INTERNATIONAL PAPER COMPANY

p.a.

JAI ME I SERN

p. p.

Firmado: JOSÉ L. MORA

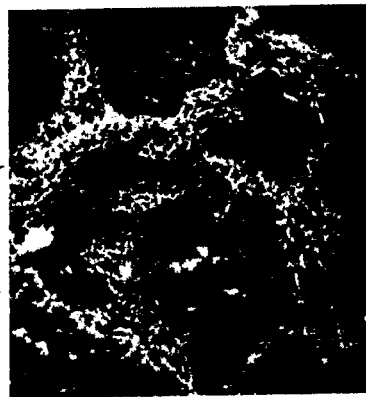
FIG. 1



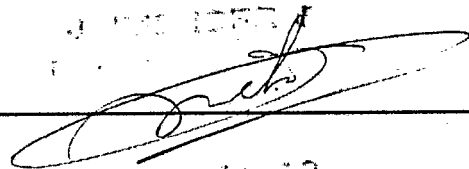
FIG. 2



FIG. 3



Madrid, a 22 de Julio 1975

J. L. G. 1975


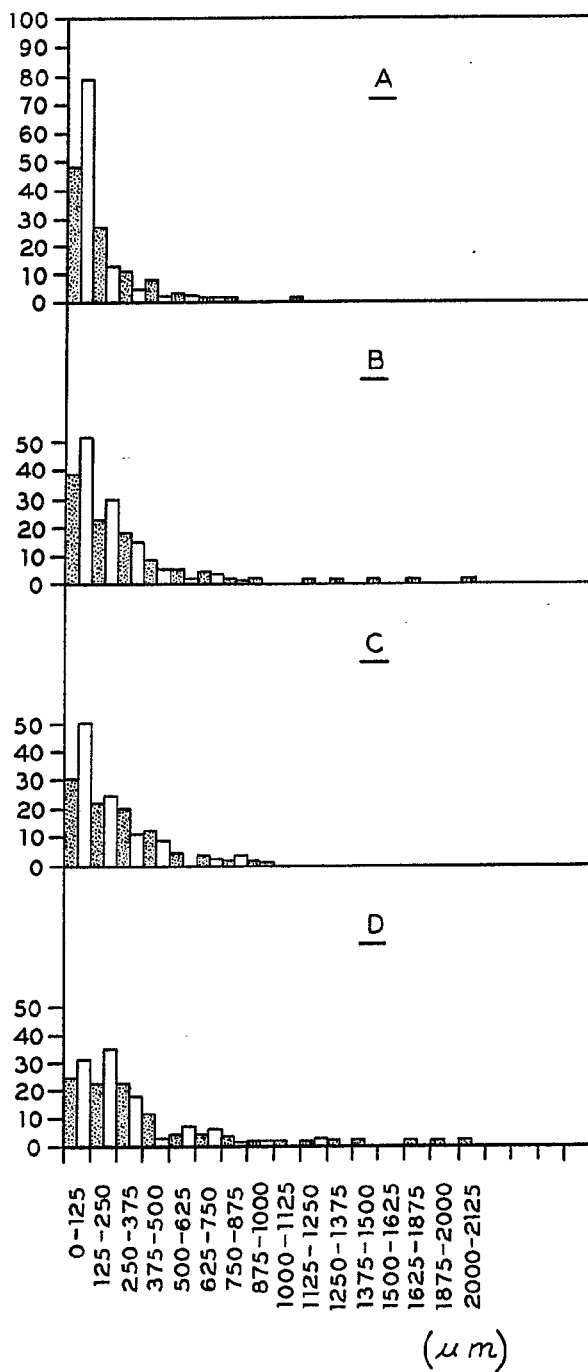


FIG. 4.

Madrid, a 22 Julio 1975

[Handwritten signature]