

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 268**

51 Int. Cl.:

**B65D 81/26** (2006.01)

**A61B 19/02** (2006.01)

**B65D 77/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2010 E 10725599 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2435338**

54 Título: **Producto con materiales de soporte biorreabsorbibles y envase**

30 Prioridad:

**30.05.2009 EP 09007271**

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

**06.11.2013**

73 Titular/es:

**BAYER INNOVATION GMBH (100.0%)  
Kaiser-Wilhelm-Allee 20  
51373 Leverkusen , DE**

72 Inventor/es:

**BAECKER, IWER;  
BRAUN, ARNE y  
GLAUBITT, WALTHER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 428 268 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Producto con materiales de soporte biorreabsorbibles y envase

La presente invención se refiere a un producto con materiales de soporte biorreabsorbibles, en especial para la regeneración de tejido y a un envase, así como a procedimientos para fabricar el producto.

5 En los materiales de soporte biorreabsorbibles para la regeneración de tejido, como por ejemplo apósitos de fibras de gel de sílice o materiales no tejidos, se constató que periodos de almacenamiento en el intervalo de varios meses o años influyen negativamente en las propiedades de biodegradación de los materiales de soporte. Se ha mostrado, en particular, que los materiales de soporte biorreabsorbibles que se almacenaron en envases convencionales muestran una biorreabsorción retardada y una biorreabsorción incompleta. Esto último puede provocar que queden  
10 restos en el tejido, que durante mucho tiempo causan reacciones inflamatorias y no pueden conducir a una cicatrización fisiológica. Es un objeto de la presente invención que ahora sorprendentemente se ha descubierto que las características de biodegradación de los materiales de soporte biorreabsorbibles se pueden garantizar por un periodo largo mediante materiales de envase adecuados. Esto es, en particular, especialmente significativo en relación con el almacenamiento de materiales de soporte biorreabsorbibles para la regeneración de tejido, como por ejemplo apósitos biorreabsorbibles de gel de sílice.

Se proponen apósitos de material de soporte biorreabsorbible para el tratamiento de heridas de difícil curación, como las existentes por ejemplo en úlceras causadas por diabetes, decúbito, heridas por abrasión o también heridas quirúrgicas. En este caso el comportamiento de reabsorción del material durante el procedimiento de curación tiene una importancia básica en el éxito del tratamiento. Los apósitos a base de fibra de gel de sílice son perfectamente apropiados, entre otros aspectos debido a sus características de biorreabsorción y a su biocompatibilidad, para su uso en la cicatrización de heridas de difícil curación. Según el tipo de aplicación y el tipo de herida se requiere un comportamiento de reabsorción específico, que se debe conservar durante el tiempo de almacenamiento del producto. Además del mantenimiento de las características de biodegradación, la garantía de estabilidad mediante una protección mecánica de los apósitos durante el almacenamiento y el transporte es otro aspecto importante que se debe considerar en la preparación de un envase adecuado. Influencias externas, como por ejemplo las que se presentan en el transporte, pueden provocar movimientos relativos del apósito en el envase, que originan que se deshilachen las esquinas y los bordes y conlleven el desprendimiento o rotura de las fibras, que por razones estéticas y prácticas es indeseable en la aplicación. Por ello se necesita una forma que limite al mínimo los movimientos relativos en todas las direcciones. A este respecto, debido a la compresibilidad del material (en especial en el caso de grandes dimensiones del apósito en el intervalo de 10 cm x 10 cm o superiores) hay que mantener lo más pequeña posible, o bien evitar, una fijación mecánica que origine una presión superficial sobre el material, como por ejemplo se podría lograr mediante vacío en un sistema flexible. Además, en un envase sencillo en una bolsa laminada compuesta no se proporciona la protección suficiente frente a la acción mecánica del exterior, que puede conllevar un deterioro del apósito. Se conocen envases para el almacenamiento de materiales de soporte biorreabsorbibles por los documentos US 5.322.161 y GB 2.103.565. Existe la necesidad de productos con materiales de soporte biorreabsorbible, en especial para la regeneración de tejido, que puedan evitar la pérdida de las propiedades de biorreabsorción de los materiales de soporte biorreabsorbibles. Al mismo tiempo los productos deben proteger lo suficiente los materiales de soporte biorreabsorbibles frente a la acción mecánica.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era facilitar productos con materiales de soporte biorreabsorbibles, en especial para la regeneración de tejido, que solucionen las desventajas existentes y cumplan con las exigencias mencionadas anteriormente respecto a garantizar las características de biodegradación y la protección mecánica. Según la invención, el objetivo se logra proporcionando un producto según la reivindicación 1 que comprende:

a) un envase de

- 1) un elemento base (1) mecánicamente estable con al menos una cavidad (2a) abierta al menos por un lado, para la extracción de al menos un material de soporte biorreabsorbible dispuesto en la cavidad (2a),
- 2) al menos un adsorbente,
- 3) al menos una lámina de sellado (3), que al menos cierre la abertura de la cavidad, que contiene un material de soporte biorreabsorbible alojado en la misma y
- 4) opcionalmente una bolsa (4) de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio, que rodea por completo y cierra el elemento base (1) con lámina de sellado (3),

b) un material de soporte biorreabsorbible, que al menos se encuentra en una cavidad (2a) del elemento base (1) mecánicamente estable del envase.

El producto según la invención destaca de forma sorprendente por garantizar las características de biodegradación de los materiales de soporte biorreabsorbibles, por su estabilidad frente a las acciones mecánicas externas y/o movimientos, y por un sencillo manejo durante la aplicación.

En el sentido de la presente invención el término “biorreabsorbible” o “biodegradable” expresa la característica del material de soporte de degradarse si el material de soporte se expone a condiciones que son típicas para los materiales presentes en una regeneración de tejido (por ejemplo de una herida o cartilago o en el medio óseo). “Biorreabsorbible” o “biodegradable” en el sentido de la invención son los materiales de soporte biorreabsorbibles o biodegradables, en especial si después de 48 horas, preferentemente 36 horas y especialmente preferente después de 24 horas se disuelven por completo en solución tampón Tris 0,05 M, pH 7,4, (Fluka 93371) regulada a 37 °C (véase el ejemplo 3).

Materiales de soporte biorreabsorbibles adecuados (sin estar limitados por ello) son por ejemplo gel de sílice, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polidioxanona, poliláctido-co-glicólido, poli-ε-caprolactona, polianhídrido, polifosfaceno, poliortoéster, alginato, condroitin-6-sulfato, quitosano, ácido hialurónico, colágeno, poliisina, dextrano, heparina etc. Según la invención, materiales de soporte biorreabsorbibles son los que se pueden usar para la regeneración de tejido. Con el concepto “materiales de soporte para la regeneración de tejido” se entiende elementos superficiales y/o elementos espaciales tridimensionales, que están compuestos por un material biorreabsorbible y favorecen la regeneración de tejido. El material biorreabsorbible se puede usar para la regeneración de cualquier tejido como por ejemplo epitelio, endotelio, urotelio, mucosa, duramadre, tejido conjuntivo, etc. Así, se puede usar, por ejemplo para la cicatrización de heridas, como material de soporte biorreabsorbible, un elemento superficial (apósito). Para la regeneración de cartilago o la regeneración ósea se usa un elemento superficial y/o un elemento espacial tridimensional. Materiales de soporte biorreabsorbibles preferentes son los que son a base de gel de sílice. Los materiales de soporte de gel de sílice pueden comprender fibras de gel de sílice, materiales no tejidos, monolitos, hidrogeles y/o polvo. Son preferentes materiales de soporte biorreabsorbibles a base de fibras de gel de sílice y/o materiales no tejidos de gel de sílice. Son especialmente preferentes apósitos a base de fibras de gel de sílice y/o materiales no tejidos de gel de sílice, como por ejemplo los que se han descrito en los documentos DE 102004063599B4 o WO2008086970A1. Otros materiales de soporte biorreabsorbibles a base de gel de sílice son injertos de piel, como los que se conocen del documento WO200142428A1 o asociaciones de células, estructuras anatómicas, tejidos o injertos compuestos como los que se describen en el documento EP1262542A2.

El elemento base (1) mecánicamente estable según la invención está compuesto por materiales plásticos como por ejemplo poli(tereftalato de etileno) (PETG), poli(cloruro de vinilo) (PVD), COC (copolímero de cicloolefina, por ejemplo Topas®), polímero de cicloolefina (COP), policlorotrifluoroetileno (por ejemplo ACLAR®), polietileno (PE), polipropileno, poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), policarbonato, poliéster, poliacrilato, poliamida u otros materiales plásticos.

El elemento base mecánicamente estable puede comprender opcionalmente una lámina de metal de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio. En esta forma de realización de la invención se sella a modo de ejemplo una carcasa de aluminio rebajada con una lámina compuesta de aluminio, dado el caso en un ligero vacío con una lámina compuesta de aluminio. La carcasa de aluminio está provista incluso dentro (es decir en aquel lado en el que se aloja el material de soporte biorreabsorbible o el adsorbente) de un sello lacrado y/o un recubrimiento de una base de polímero. En el lado externo se puede fortalecer la carcasa de aluminio opcionalmente mediante un envase alveolado de material plástico. La lámina de sellado (3) es en esta forma de realización de la invención también preferentemente una lámina de aluminio o una lámina compuesta de aluminio.

La estabilidad mecánica de un elemento base está garantizada si la rigidez a la flexión así como la estabilidad frente a la doblez son tan altas que al retirar la lámina sellada la forma del elemento base se mantiene en su mayor parte, de tal manera que el usuario pueda extraer con seguridad un material de soporte biorreabsorbible y en especial un apósito, y por ejemplo se evite que caiga al suelo si se manipula correctamente. La rigidez se puede garantizar a través de, por ejemplo, la elección de materiales fuertes, como también a través del perfilado del elemento base (1) en la embutición profunda. El elemento base representa una superficie, en la que al menos se ha formado una cavidad. En una forma de realización preferente de la invención el elemento base (1) mecánicamente estable comprende una segunda cavidad (2b) para alojar un adsorbente. En caso de haber una segunda cavidad, la lámina de sellado (3) cierra preferentemente las aberturas de ambas cavidades (2a y 2b).

Las superficies del elemento base son preferentemente planas, si se prescinde de las cavidades. Las aberturas de las cavidades están preferentemente en el mismo lado del elemento base. Un elemento base plano puede adoptar cualquier forma geométrica. Preferentemente el elemento base es cuadrado. El elemento base puede también adoptar la función de una barrera estéril. En la forma de realización preferente de la invención se han dispuesto al menos las dos cavidades del elemento base en una fila, paralela, circular, espiral o en varias filas y pueden adoptar cualquier forma geométrica, como por ejemplo redonda, cuadrada, hexagonal etc. Preferentemente la cavidad es cuadrada para alojar el material de soporte biorreabsorbible y en este caso en especial el apósito. En una forma de realización preferente la cavidad (2a) contiene para alojar el apósito otra escotadura (11), que facilita la extracción del apósito, sin embargo la fijación mecánica del apósito a la cavidad (2b) no influye. La escotadura (11) se ha configurado en esta forma de realización de la invención de tal manera que sólo ocupa una parte de una pared de la cavidad (10).

La cavidad (2b) para alojar el adsorbente se puede abrir o cerrar. En el último caso el elemento base, durante la fabricación, se ha moldeado de tal manera que él mismo forma un hueco cerrado con un material adsorbente contenido dentro. Entre la cavidad (2a) y la cavidad (2b) está presente un nervio (9), que se forma a través del

elemento base. El nervio se puede formar también sólo parcialmente, de tal manera que por ejemplo la lámina de sellado (3), en caso de cierre de las cavidades (2a) y (2b), no entre en contacto con el nervio (9).

Sorprendentemente se ha descubierto que mediante la adición de al menos un adsorbente en el envase según la invención, se puede garantizar la biodegradabilidad del material de soporte durante un largo periodo. En el caso de materiales de soporte a base de gel de sílice se trata en el caso del al menos un adsorbente de un adsorbente para agua y etanol.

Preferentemente se usan uno o varios adsorbentes para agua y para etanol. Los adsorbentes para agua y etanol se conocen de la literatura. Para el agua son apropiados por ejemplo geles de sílice y/o zeolitas con un diámetro de poro en el intervalo de 2-5 nm (Hinkle, L. D., "Effect of purge pressure on desorbing water removal rate" *Journal of Vacuum Science and Technology A: Vacuum, Surfaces and Films* 2004, 22 (4), 1799-1803 / Gorbach, A.; Stegmaier, M.; Eigenberger, G., "Measurement and Modeling of Water Vapor Adsorption on Zeolite 4A-Equilibria and Kinetic." *Adsorption* 2004, 10 (1), 29-46 / Grubner, O. y col., „Molekularsiebe", Berlín, Deutscher Verlag der Wissenschaften 1968). Por ejemplo, se pueden mencionar gel de sílice, zeolita 3A y zeolita 4A.

Como adsorbentes para etanol son apropiados por ejemplo silicalita-1, F-silicalita y ZSM-5 (Cekova Blagica y col., "Zeolites as alcohol adsorbents from aqueous Solutions", *Acta periodica technologica*, ed. 37, páginas 83-87, 2006).

Por medio del gel de sílice como adsorbente en el envase según la invención se puede conseguir una biodegradación de un material de soporte a base de gel de sílice durante un periodo de almacenamiento de varias semanas (véase el ejemplo 3). El gel de sílice es apropiado como adsorbente para agua y etanol. El etanol y el agua se diferencian entre otros aspectos en su volumen molecular. Por ello un adsorbente especialmente adecuado para el etanol tiene un diámetro de poro ajustado al volumen molecular del etanol, mientras un adsorbente especialmente adecuado para el agua muestra un diámetro ajustado al volumen molecular del agua.

Sorprendentemente, se ha señalado que mediante la adición de dos adsorbentes diferentes al envase según la invención, de los que uno es especialmente adecuado para el agua y el otro es especialmente adecuado para el etanol, se obtiene un producto, en el que se ha garantizado una biodegradación de varios meses (véase el ejemplo 3).

Por lo tanto, el producto según la invención comprende preferentemente al menos dos adsorbentes, por lo que al menos uno de los adsorbentes es un adsorbente para agua (como por ejemplo zeolita 3A o zeolita 4A) y al menos uno de los adsorbentes es un adsorbente para etanol (como por ejemplo silicalita-1).

Se pueden introducir uno o varios adsorbentes dentro (es decir por ejemplo a la cavidad prevista para ello o a otro lugar dentro del elemento base) y/o disponerse fuera (es decir en la bolsa, pero no en la cavidad prevista para ello) del elemento base. Preferentemente se introduce el adsorbente/se introducen los adsorbentes en la cavidad prevista para ello del elemento base. Con ello se simplifica la aplicación, puesto que el adsorbente no puede caer fuera de la bolsa. En otras formas de realización se pueden introducir uno o varios adsorbentes, pero por ejemplo también como monolito en la cavidad (2a), y se pueden cubrir con una lámina permeable. Sobre esta lámina se proporciona después el material de soporte biorreabsorbible (por ejemplo un apósito). Alternativamente se pueden introducir uno o varios adsorbentes también en una pequeña bolsa, y en esta forma se sella bajo la lámina compuesta de aluminio que se va a sellar, es decir la lámina de sellado (3).

La proporción entre el material de soporte biorreabsorbible, a base de gel de sílice y el material adsorbente está preferentemente entre 2:1 y 1:20 y de modo especialmente preferente entre 1:2 y 1:10.

Según la invención se cierra al menos la abertura de la cavidad del elemento base, que contiene un material de soporte readsorbible colocado dentro, con una lámina de sellado (3) (mediante sellado de calor de la lámina sobre el elemento base). La lámina de sellado impide que penetren las partículas y posibilita, por ejemplo ante la presencia de una bolsa (4), una extracción de los materiales de soporte biorreabsorbibles de tal forma que éstos no se puedan caer ya al abrir la bolsa (4). La lámina de sellado es una lámina de metal y/o de polímero. Pero la lámina de sellado puede ser también una bolsa de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio. En este caso la lámina de sellado puede cerrar por ejemplo las aberturas del elemento base, de tal manera que el elemento base, el adsorbente y el material de soporte biorreabsorbible están rodeados por completo por la lámina de sellado (como bolsa). En esta forma de realización la lámina de sellado no se debe unir con el elemento base, por ejemplo mediante sellado por calor, sino que se puede cerrar por ejemplo aplicando un ligero vacío consigo mismo (es decir sellado). La lámina de sellado (3) puede fabricarse del mismo material que el elemento base. Como lámina de metal se usa por ejemplo una lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio. Como lámina de polímero se puede usar por ejemplo una lámina de base de Tyvek (DuPont). La capa de aluminio de las láminas de aluminio o de las láminas compuestas de aluminio de la presente invención tienen preferentemente un grosor de capa de al menos 10 µm, de modo particularmente preferente de al menos 16 µm. La lámina de aluminio o la lámina compuesta de aluminio está constituida en una forma de realización preferente de la invención por varias capas. Por ejemplo, la lámina tiene tres capas y de fuera a dentro está constituida por poli(tereftalato de etileno), aluminio y polietileno. En otra forma de realización preferente de la invención una bolsa adicional de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio (4) rodea por completo el elemento base (1) con lámina de sellado (3), así como el

adsorbente y el material de soporte biorreabsorbible, que se encuentra en la cavidad del elemento base, y cierra éste (por ejemplo mediante sellado de calor consigo mismo). En una forma de realización especialmente preferente de la invención la bolsa consta de al menos dos capas diferentes, en las que la unión entre la capa interior (es decir la capa que entra en contacto con el elemento base y la lámina de sellado) y la lámina de aluminio se efectúa mediante laminado termoplástico. A este respecto se puede renunciar al empleo de un adhesivo. Alternativamente son preferentes los adhesivos o agentes de adherencia en cuya elaboración no se han usado isocianatos. Trazas de, por ejemplo, diisocianato de metileno (MDI) o diisocianato de tolueno (TDI) pueden causar, en relación con componentes menores, decoloraciones indeseadas en las fibras de gel de sílice. Las láminas compuestas de la realización descrita están disponibles en el mercado, por ejemplo de Amcor. La bolsa se cierra de tal manera que el elemento base con la lámina de sellado se encuentran en la bolsa. En una forma de realización preferente la bolsa laminar o una parte de la misma puede extraerse para lograr una abertura sencilla por parte del usuario o puede perfeccionarse con una cremallera (representada en la figura 3 b por (8)).

Una forma de realización preferente de la presente invención se refiere a un producto que comprende un envase, en el que la cavidad (2a) del elemento base (1) estable mecánicamente, para extraer al menos un apósito dispuesto en la cavidad (2a), se ha configurado en altura, anchura y longitud de tal manera que se imposibilite esencialmente un corrimiento del apósito en la cavidad en una de las tres dimensiones. El principio base es en este caso que, a través de estrechas escotaduras entre el borde de la cavidad y el vendaje de las heridas, se limita estrechamente la velocidad relativa entre el apósito y el envase alveolado en el caso de una acción mecánica externa (por ejemplo sacudida), de tal manera que al golpear el apósito contra el envase alveolado la energía puesta en juego es tan pequeña que tampoco en el caso de un uso reiterado se origina un deterioro del producto. Por lo tanto para la protección mecánica del apósito se adapta la dimensión de la cavidad del elemento base para alojar el apósito a las dimensiones del apósito. Especialmente preferente es una distancia lateral del borde del apósito con respectivamente una de las paredes de la cavidad (10) de menos de aproximadamente 1 mm, de manera particularmente preferente de menos de aproximadamente 0,5 mm. Con ello se impide un corrimiento lateral, que puede conllevar especialmente que se deshilachen las esquinas. La altura de la cavidad (desde la base (5) y desde el nervio (7) a la lámina de sellado) para alojar el apósito supera la anchura del apósito en menos de aproximadamente 5 mm, de manera especialmente preferente en menos de aproximadamente 2 mm. De esta manera se fija mecánicamente en la cavidad el apósito en todas las 3 dimensiones (altura, anchura, longitud). El apósito tiene preferentemente las siguientes dimensiones 2,5 x 2,5 cm hasta 20 x 20 cm. Es ilustrativo, por lo tanto, que en el caso de un apósito de 10 x 10 cm la cavidad para alojar el apósito se haya perfeccionado de la siguiente manera: Longitud y anchura de la cavidad preferentemente en cada caso de aproximadamente 10,01 - 10,1 cm; de manera preferente, la altura se corresponde con la anchura del apósito más 0,3 mm hasta 5 mm adicionales.

El riesgo de deshilachamiento del apósito se puede seguir reduciendo troquelando el apósito de tejido de materiales no tejidos de tal manera que surjan piezas redondas o cuadradas. En las formas poligonales, como por ejemplo cuadrado o hexágono, se ejecutan los medidores del troquelamiento de tal manera que las esquinas de los apósitos se redondeen.

En otra forma de realización preferente se configura de tal manera el producto según la invención que comprende un envase que la cavidad (2a) del elemento base (1) mecánicamente estable muestra para la extracción de al menos un apósito dispuesto en la cavidad (2a) una base (5) con canales (6) para alojar el líquido humectante y nervios (7) para drenar el líquido humectante en la extracción. A través de la configuración de la base con canales y nervios se puede humedecer un apósito hidrófobo antes de la extracción (por ejemplo con unas pinzas) con una solución salina (isotónica) o solución tampón. De esta manera se posibilita una aplicación simplificada (sin complicación) del apósito directamente sobre la piel y se garantiza un cambio rápido y considerable con el tejido y el exudado de la herida. La distancia entre los nervios, es decir la anchura del canal es al menos tan grande que se pueda realizar su humedecimiento con el líquido humectante y éste pueda fluir al exterior de forma sencilla. Al mismo tiempo la anchura del canal se tiene que elegir tan pequeña que el apósito humedecido, en su manejo, no caiga entre los nervios. La anchura de los nervios se ha elegido preferentemente de manera que se garantice un apoyo suficiente del apósito. Otros aspectos de la elección del número y dimensiones de los nervios y canales son la embutición profunda del material actual, así como puntos de vista estéticos.

Otra forma preferida de realización se refiere al producto según la invención que comprende un envase en el que la cavidad (2b) del elemento base (1) mecánicamente estable para alojar un absorbente está abierta al menos por un lado del elemento base y la lámina de sellado cierra las aberturas de al menos dos cavidades (2a y 2b) abiertas por un lado del elemento base, con formación de huecos, y permite extraer la lámina de sellado por parte de un usuario solo para extraer al menos un material de soporte biorreabsorbible dispuesto en la cavidad (2a). En la integración del absorbente en una cavidad (2b) del elemento base se debe evitar un contacto con un líquido humectante. Para esto, esta (segunda) cavidad (2b) debe cerrarse con una lámina de sellado y tampoco debe abrirse al abrir la cavidad (2a) que incluye el material de soporte biorreabsorbible para la regeneración de tejido.

Por ello, en otra forma de configuración preferente según la invención se encuentra en el nervio (9) entre la lámina de sellado, que cierra la cavidad con el material de soporte (2a) y la que cierra la cavidad con el absorbente (2b), una escotadura. Alternativamente se puede, mediante perforación de la lámina de sellado sellada en el nervio (9), crear un borde de corte definido. Por lo tanto, la cavidad del elemento base que aloja el absorbente se mantiene cerrada al abrir la lámina de sellado.

En una forma de realización alternativa de la invención el material absorbente se integra de tal manera en la cavidad del elemento base, que está rodeado por completo por el elemento base y ya no se debe cerrar con una lámina de sellado. La cavidad para alojar el adsorbente constituye en esta forma de realización de la invención un hueco cerrado por el elemento base automoldeado.

- 5 La presente invención se refiere además también a un procedimiento para la elaboración de un producto según la invención en el que
- a) en un envase con un elemento base (1) mecánicamente estable con al menos una cavidad abierta (2a) por un lado, para extraer al menos un material de soporte biorreabsorbible presente en la cavidad (2a), se mete al menos un material de soporte biorreabsorbible en la cavidad (2a),
- 10 b) una lámina de sellado (3) de al menos la cavidad que contiene un material de soporte biorreabsorbible alojado, se cierra de tal manera que o bien entre la lámina de sellado (3) y una parte del elemento base (1) surge una unión sellada con calor que rodea por completo la cavidad, o bien entre las partes de la lámina de sellado (3) misma surge una unión sellada con calor, de tal manera que el elemento base y el material de soporte biorreabsorbible se encuentran después del cierre en la lámina de sellado (3),
- 15 c) opcionalmente el elemento base mecánicamente estable se sella mediante la cavidad cerrada por la lámina sellada (3) con una bolsa (4) de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio, que envuelve por completo el elemento base (1) con la lámina de sellado (3) y/o opcionalmente el elemento básico (1) mecánicamente estable está provisto adicionalmente de una lámina de metal de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio y
- 20 d) al menos se añade un adsorbente, en el caso de gel de sílice como material de soporte preferentemente un adsorbente para agua y un adsorbente para etanol, antes del sellado en la etapa b) o c) para el envase.

En el caso de un elemento base (1) mecánicamente estable existe una segunda cavidad (2b), así la lámina de sellado (3) cierra preferentemente ambas cavidades. El al menos un adsorbente se introduce antes del sellado por calor con la lámina de sellado (3) en la cavidad (2b). Alternativamente también se puede presentar el al menos un adsorbente en una pequeña bolsa y de esta manera se sella bajo la lámina de sellado (3). En esta forma de realización también puede existir sólo una cavidad (2a) mientras exista suficiente sitio para el material de soporte biorreabsorbible y esté presente el al menos un adsorbente. También en esta forma de realización se debe introducir en la cavidad el al menos un adsorbente incluso antes del sellado por calor. Alternativamente el adsorbente se puede añadir a la bolsa (4) de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio antes del sellado de la bolsa.

25 En otra forma de realización de la invención se limpian las cavidades del elemento base antes del sellado de la lámina de sellado (3) con un gas inerte sin agua (como por ejemplo nitrógeno).

En el caso de que el envase se haya diseñado de tal manera que la cavidad (2b) para alojar un adsorbente se haya abierto al menos por una parte del elemento base y la lámina de sellado (3) cierre las aberturas de las al menos dos cavidades (2a y 2b) abiertas al menos por un lado del elemento base con formación de huecos y la lámina de sellado se tenga que extraer por parte de un usuario sólo para la extracción de al menos un material de soporte biorreabsorbible dispuesto en la cavidad (2a), entonces se pueden sellar en caliente en la fabricación por ejemplo dos láminas de sellado separadas para la cavidad (2a) y para (2b). En otra forma de realización también se puede aplicar sólo una lámina de sellado (3), que entonces se perfora sobre el nervio (9), de tal manera que se origine un borde de corte definido.

- 35 Como elemento base estable mecánicamente se usa según la invención o bien envases alveolados prefabricados (elemento base con cavidad(es)) o bien los envases alveolados se embuten a partir de una lámina de plástico en una máquina de embutir. A continuación se mete un material de soporte biorreabsorbible, preferentemente un apósito, y un adsorbente en las cavidades previstas para ello del elemento base. A continuación se aplica la lámina de sellado y la lámina se une con el envase alveolado mediante sellado por calor. El envase alveolado cerrado se presenta preferentemente en una bolsa de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio prefabricada y la última costura se sella por calor por medio de una máquina de sellado. Alternativamente se puede fabricar la bolsa en una máquina de sellado de cuatro partes a partir de una lámina de aluminio o de una lámina compuesta de aluminio. El otro envase, por ejemplo en cajas plegables, la etiquetación, adición de hojas de instrucciones etc. se efectúan análogamente al estado de la técnica conocido.

- 50 La presente invención se refiere también a un uso del envase descrito en esta solicitud para envasar y almacenar los materiales de soporte biorreabsorbibles que se describen en la presente solicitud.

La invención se explica en detalle mediante las figuras y ejemplos siguientes, sin que se limite a las mismas

### Figuras

#### Leyenda:

- 55 (1): Elemento base

- (2a): Cavidad (2a) para la extracción de al menos un material de soporte biorreabsorbible dispuesto en la cavidad (2a)
- (2b): Cavidad (2b) para alojar un adsorbente
- (3): Lámina de sellado
- 5 (4): Bolsa
- (5): Base de la cavidad (2a)
- (6): Canal o canales para alojar el líquido humectante
- (7): Nervio para drenar el líquido humectante
- (8): Cremallera o elemento que facilita la apertura de la bolsa (4)
- 10 (9): Nervio entre la cavidad (2a) y la cavidad (2b)
- (10): Pared de la cavidad o paredes de la cavidad
- (11): Escotadura para la extracción simplificada de productos de la cavidad (2a)
- Figura 1: muestra un ejemplo de un elemento base con cavidades desde abajo
- Figura 2: muestra un ejemplo de un elemento base con cavidades representadas en vista superior
- 15 Figura 3a: muestra un ejemplo de un elemento base con cavidades desde el lateral
- Figura 3b: muestra un ejemplo de un elemento base con cavidades, de la lámina de sellado (3), así como la bolsa (4) opcionalmente presente desde el lateral
- Figura 4a: muestra un ejemplo de un elemento base con varias cavidades (2a y 2b)
- 20 Figura 4b: muestra un ejemplo de un elemento base con varias cavidades (2a y 2b) representadas en vista superior

### **Ejemplos**

#### Ejemplo 1: Descripción de la fabricación de materiales de soporte biorreabsorbibles (apósitos biorreabsorbibles)

La síntesis de los apósitos biorreabsorbibles que se usan para los ejemplos descritos a continuación (hidrólisis/condensación, evaporación reactiva y maduración) se realizó tal como se ha descrito en detalle en el documento WO2008086970A1. Los parámetros esenciales del procedimiento se resumen a continuación:

- Hidrólisis/condensación:
- en un tanque de agitación de 2 l
  - en relaciones molares
  - duración de la reacción aproximadamente 19 h
  - mezclada a 150 rpm
  - 30 - 2 h de forma de conducción adiabática, a continuación isotérmica a 37 °C
- Evaporación reactiva:
- en un tanque de agitación de 2 l
  - procedimiento: evaporación por medio de ocultación del aire de control
  - forma de conducción isotérmica a 63 °C
  - duración de la reacción aproximadamente 5:20 h
  - 35 - mezclada a 60 rpm
  - viscosidad al final (4 °C; 1 Os-l): 0,95 Pas
- Maduración:
- en un recipiente de maduración de 500 ml
  - temperatura de maduración: 4 °C
  - duración de la maduración (polimerización): 21 d

Después del almacenamiento provisional a  $-80^{\circ}\text{C}$  se efectuó la hilatura:

- durante la hilatura temperatura del sol a aproximadamente  $-12^{\circ}\text{C}$
- aire adicional en torre de hilado: Temperatura  $25^{\circ}\text{C}$ , punto de rocío  $0^{\circ}\text{C}$
- 5 - uso de una plancha 19 orificios de inyección
- acondicionamiento de todos los materiales no tejidos en la caja aislada durante aproximadamente 40 min.
- corte del material no tejido (5 cm x 5 cm). El material no tejido se corresponde con el apósito biorreabsorbible tratado en la presente solicitud

10 Ejemplo 2: Envase de los apósitos biorreabsorbibles

El apósito se colocó en un envase alveolado según la invención. Uno o varios adsorbentes se colocaron también en una cavidad prevista para ello en el envase alveolado (en el uso de 2 paquetes de adsorbentes, el segundo paquete de adsorbentes se añadió suelto). El envase alveolado llenado de este modo se empaquetó a continuación en una bolsa de láminas compuestas de aluminio prefabricada y se selló con un ligero vacío. Sobre la base del vacío la

15 bolsa casi forma un cierre del envase alveolado, de tal manera que el apósito no podría caerse al suelo. En los envases citados se realizaron las siguientes variaciones:

- Envase del apósito biorreabsorbible fabricado según el ejemplo 1 sin un medio de adsorción
- Envase del apósito biorreabsorbible fabricado según el ejemplo 1 con un paquete de 2,0 g de gel de sílice
- Envase del apósito biorreabsorbible fabricado según el ejemplo 1 con un paquete de 2,0 g de zeolita 4A
- 20 - Envase del apósito biorreabsorbible fabricado según el ejemplo 1 con un paquete de 2,0 g de zeolita 13X
- Envase del apósito biorreabsorbible fabricado según el ejemplo 1 con un paquete de 2,0 g de silicalita-1
- Envase del apósito biorreabsorbible fabricado según el ejemplo 1 con un paquete de 2,0 g de silicalita-1 y 2,0 g de zeolita 4A

Los materiales absorbentes pueden adquirirse en la empresa Multisorb.

25 Ejemplo 3: Reacción de degradación de los apósitos biorreabsorbibles

Para esta prueba se pesó un fragmento (aproximadamente 20-30 mg) del apósito biorreabsorbible, que se almacenó en un envase conforme al ejemplo 2 durante 22 días, y se lleva a una criba metálica. Ésta se dispuso después en un recipiente, en el que se encuentran 500 ml de solución tampón Tris 0,05 M, pH 7,4, (Fluka 93371) a  $37^{\circ}\text{C}$  de temperatura. Para mejorar el intercambio de materias la cesta de criba gira con un número de revoluciones de 50 rpm. Durante todo el tiempo de medición la solución tampón se templó a  $37^{\circ}\text{C}$ . A este respecto tiene lugar cierta entremezcla, no obstante mínima, del contenido del recipiente. El desarrollo de la degradación se observa por medio de un análisis de Si de la fase líquida. Al mismo tiempo se toman muestras (aproximadamente 1 ml de solución) a intervalos de tiempo dentro de un periodo de 24 horas y se analiza por plasma acoplado inductivamente-espectrometría de emisión atómica (ICP-OES) para determinar el contenido de Si. Los valores de los resultados en  $\mu\text{g/ml}$  se convierten con el factor 1,070 en valores absolutos en mg ( $60,09/28,09 \times 500/1000$ ). Los valores de medición absolutos en mg se aplican en una gráfica frente a los puntos temporales de medición. Sólo a través del intervalo lineal de la pendiente se realiza una regresión lineal. La pendiente corresponde a la descomposición en mg/h. Considerando el peso neto, la descomposición relativa se calcula en  $\%/h$  ( $[\text{mg}/h] / [\text{mg}] \times 100 = [\%/h]$ ). Para la recuperación [%] se multiplica el valor absoluto en mg con el contenido de Si teórico (0,38). La tabla 1 muestra los

30 resultados de la prueba de degradación para diferentes envases del ejemplo 2.

35

40

Tabla 1: Resultado de la prueba de degradación

Envase	Tiempo de almacenamiento hasta la prueba	Porcentaje [%/h]	Recuperación [%/h]	Observación
Sin adsorbente	22 días	2,8	67,2	Ligeros restos
Gel de sílice	28 días	10,2	91,7	Disuelto por completo Sin restos
Zeolita 4A	22 días	3,3	76,8	Disuelto por completo Sin restos
Zeolita 13X	22 días	2	47,3	Sólo parcialmente disuelto
Silicalita-1	28 días	7,4	90,4	Disuelto por completo Sin restos
Silicalita-1+ zeolita 4A	28 días	9,1	91,8	Disuelto por completo Sin restos

5 Los apósitos biorreabsorbibles que se almacenaron en un envase sin adsorbente se degradan claramente más despacio que aquellos que se conservaron en un envase con gel de sílice, zeolita 4A, zeolita 4A o silicalita-1 + zeolita 4A. La reabsorción retrasada y una reabsorción incompleta puede conllevar *in vivo* que queden restos en los tejidos, que provoquen durante mucho tiempo reacciones de inflamación no deseadas y pueden conllevar una cicatrización de la herida no fisiológica.

10 Se determinaron las concentraciones de fases de gas de agua y etanol en los envases del ejemplo 2 después de 3, 11 y 25 días. En el caso del envase sin adsorbente la concentración de agua está en un factor entre 1,8 (3 días, silicalita-1) y 6 (11 días, gel de sílice) más alta que en los envases con uno o varios adsorbentes.

En el caso de envase sin adsorbente la concentración de etanol está en un factor superior a 1000 más alto que en el caso del envase con silicalita-1 + zeolita 4A después de 25 días.

Los adsorbentes conducen con ello a una disminución de la concentración de agua y/o etanol en la fase gaseosa en el envase.

15 Se midieron por medio del espectroscopio NIR (valoración de las bandas de absorción en  $5250\text{ cm}^{-1}$ ) los contenidos de agua de los materiales de soporte de los envases del ejemplo 2, después de 25 días de almacenaje en el envase.

20 El contenido de agua de un material de soporte, almacenado en un envase con silicalita-1 como adsorbente ascendía de media al 4,5 % en peso, el contenido de agua de un material de soporte, almacenado en un envase con gel de sílice como adsorbente ascendía de media al 3,2 % en peso, el contenido de agua de un material de soporte, almacenado en un envase con silicalita-1 + zeolita 4A como adsorbentes ascendía de media al 1,1 % en peso.

Se midieron los contenidos de etoxi de los materiales de soporte de los ejemplos 2, después de un almacenamiento en el envase de 1 día, 8 días y 22 días.

25 En todos los materiales de soporte se mostró una disminución del contenido de etoxi con el transcurso del tiempo (a excepción de los materiales de soporte, que se almacenaron junto con la silicalita-1 + zeolita 4A como adsorbentes). En los materiales de soporte mencionados en último lugar no había ningún cambio temporal que observar tampoco después de 25 días, dentro de la exactitud de la medida. Los materiales de soporte, que se almacenaron en un envase con un adsorbente de agua (zeolita 4A) y un adsorbente de etanol (silicalita-1), muestran también biodegradación incluso después de muchos meses.

**REIVINDICACIONES**

1. Un producto que comprende

a) un envase de:

5 1) un elemento base (1) estable mecánicamente con al menos una cavidad (2a) abierta al menos por un lado, para la extracción de al menos un material de soporte biorreabsorbible presente en la cavidad (2a),

2) al menos un adsorbente,

3) al menos una lámina de sellado (3), que al menos cierra la abertura de la cavidad, que contiene un material de soporte biorreabsorbible alojado en la misma,

10 4) y opcionalmente una bolsa (4) de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio, que envuelve por completo y cierra el elemento base (1) con lámina de sellado (3), y

b) un material de soporte biorreabsorbible que al menos se encuentra en una cavidad (2a) del elemento base (1) mecánicamente estable del envase.

**caracterizado porque**

15 el material de soporte biorreabsorbible es adecuado para la regeneración de tejidos y preferentemente está seleccionado del grupo constituido por fibras de gel de sílice y materiales no tejidos de gel de sílice, y porque

en el envase está presente al menos un adsorbente para agua y al menos un adsorbente para etanol.

2. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el elemento base (1) mecánicamente estable comprende adicionalmente una lámina metálica de una lámina de aluminio o una lámina compuesta de aluminio.

20 3. Producto según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el elemento base (1) mecánicamente estable del envase comprende una segunda cavidad (2b) para la incorporación de al menos un adsorbente.

4. Producto según la reivindicación 3, **caracterizado porque** al menos una lámina de sellado (3) cierra también la abertura de la cavidad (2b), que contiene al menos un adsorbente embebido en la misma.

5. Producto según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el material de soporte biorreabsorbible para la regeneración de tejido es un apósito.

25 6. Producto según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la cavidad (2a), para extraer al menos un apósito dispuesto en la cavidad (2a), se ha configurado en altura, anchura y longitud de tal manera que se imposibilite esencialmente un corrimiento del apósito en la cavidad en una de las tres dimensiones.

30 7. Producto según una de las reivindicaciones 5 o 6 que comprende un envase y un apósito que se encuentra en el envase, **caracterizado porque** la cavidad (2a) del elemento base mecánicamente estable del envase para la extracción de al menos un apósito dispuesto en la cavidad (2a) presenta una base (5), al menos un canal (6) para alojar líquido humectante y al menos un nervio (7) para drenar el líquido humectante.

8. Producto según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el grosor de la capa de la bolsa (4) de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio del envase es al menos de 16 µm.

35 9. Producto según una de las reivindicaciones 3 a 8, **caracterizado porque** la cavidad (2b) para alojar un adsorbente está abierta al menos por un lado del elemento base y la lámina de sellado cierra las aberturas de al menos dos cavidades (2a y 2b) del elemento base, abiertas al menos por un lado con formación de huecos, y permite extraer la lámina de sellado por un usuario solo para extraer al menos un material de soporte biorreabsorbible dispuesto en la cavidad (2a).

40 10. Producto según una de las reivindicaciones 3 a 9, **caracterizado porque** la cavidad (2b) para alojar el adsorbente crea un hueco cerrado formado en sí mismo a través del elemento base (1).

11. Procedimiento para fabricar un producto según una de las reivindicaciones 1 a 10 en el que

a) en un envase con un elemento base (1) mecánicamente estable con al menos una cavidad abierta (2a) por un lado, para extraer al menos un material de soporte biorreabsorbible de la cavidad (2a), se introduce al menos un material de soporte biorreabsorbible en la cavidad (2a),

45 b) una lámina de sellado (3) de al menos la cavidad que contiene un material de soporte biorreabsorbible alojado en ella, se cierra de tal manera que o bien entre la lámina de sellado (3) y una parte del elemento base (1) se genere un enlace sellado con calor que rodea por completo la cavidad o bien entre las partes de la lámina de sellado (3) misma se genere una unión sellada con calor, de tal manera que el elemento base y el material de

soporte biorreabsorbible se encuentren después del cierre en la lámina de sellado (3),

c) opcionalmente el elemento base mecánicamente estable se sella con la cavidad cerrada mediante la lámina de sellado (3) con una bolsa (4) de lámina de aluminio o de lámina compuesta de aluminio, que rodea por completo el elemento base (1) con la lámina de sellado (3) y

5 d) se añade al envase al menos un adsorbente para agua y al menos un absorbente para etanol antes del sellado en la etapa b) o c).

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado porque** el elemento base (1) mecánicamente estable de la etapa a) está equipado con una lámina metálica de lámina de aluminio o lámina compuesta de aluminio.

10 13. Uso de un producto de las reivindicaciones 1 a 10 para envasar y almacenar materiales de soporte biorreabsorbibles.

Figura 1

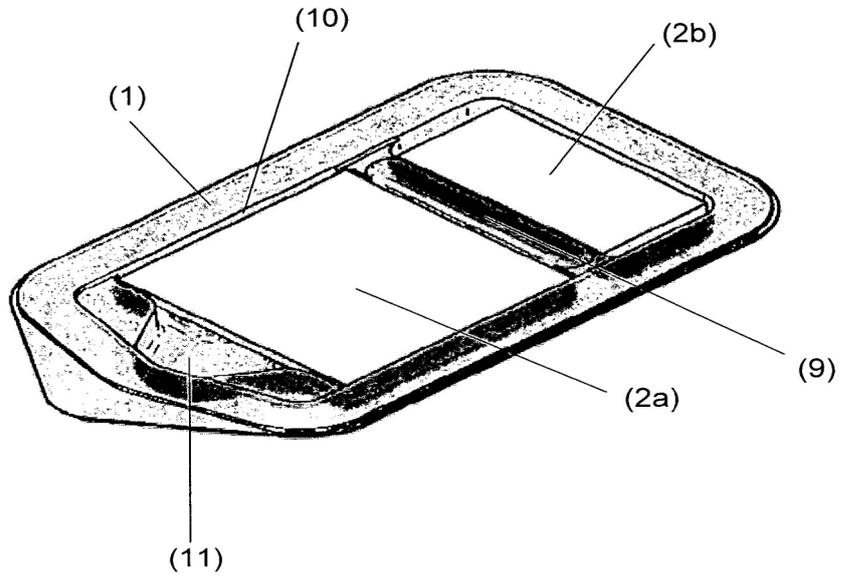


Figura 2

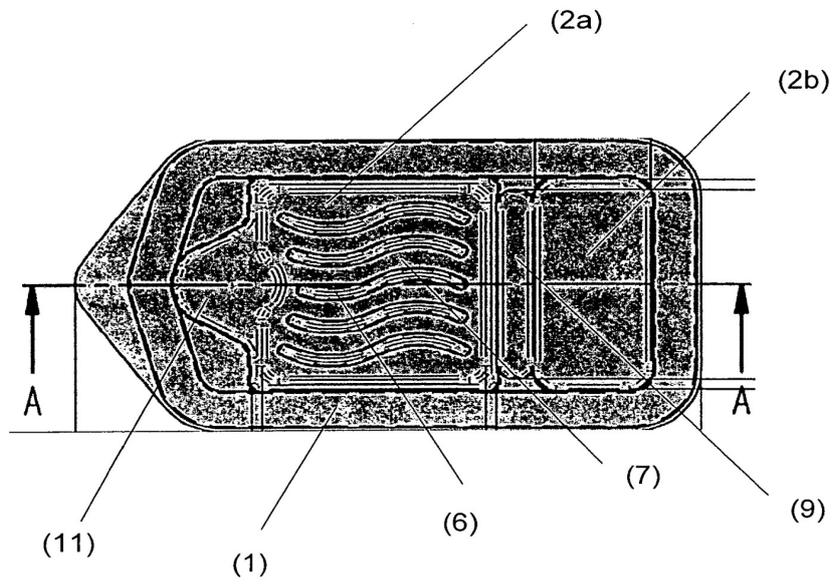


Figura 3a

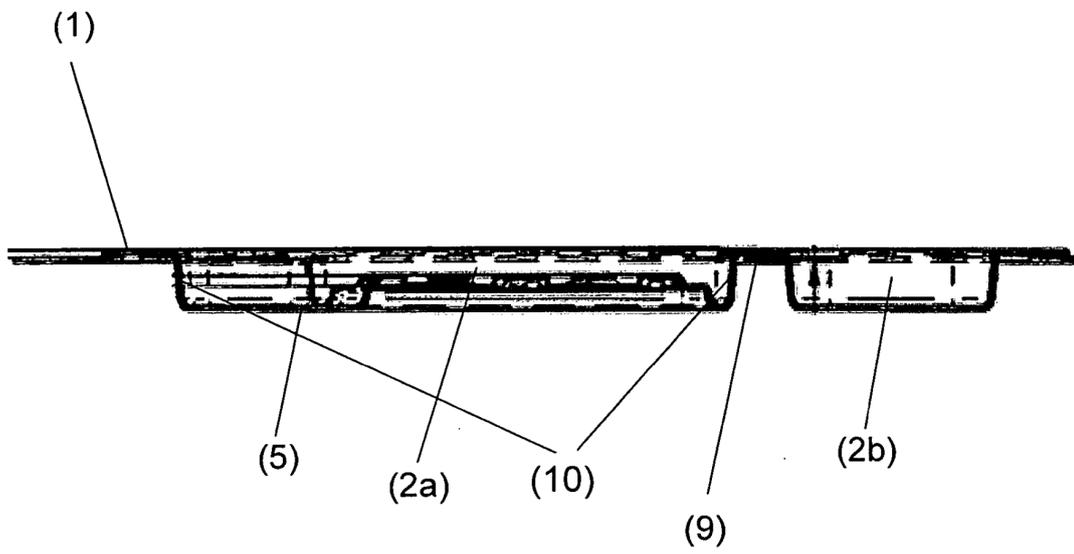


Figura 3b

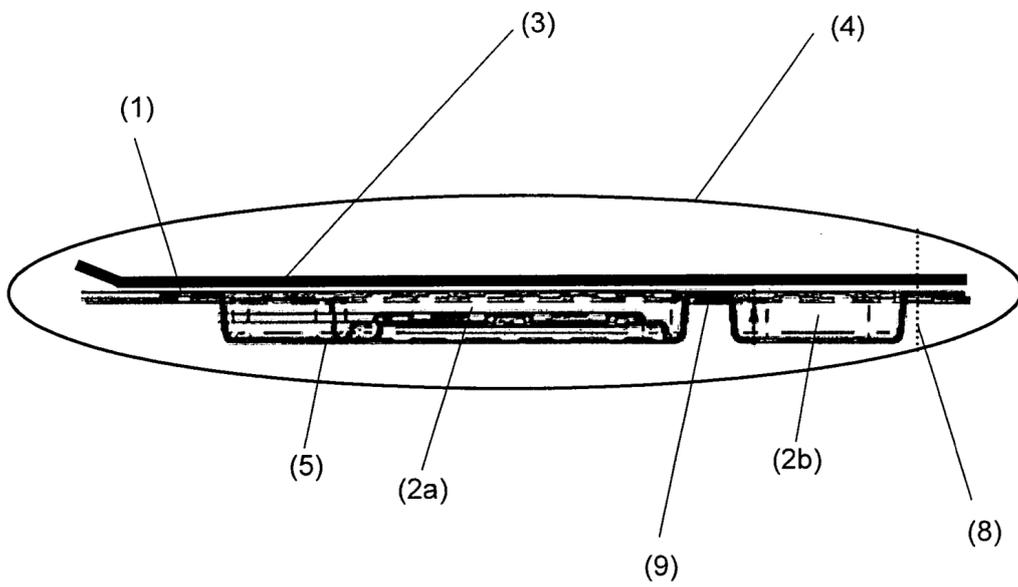


Figura 4a

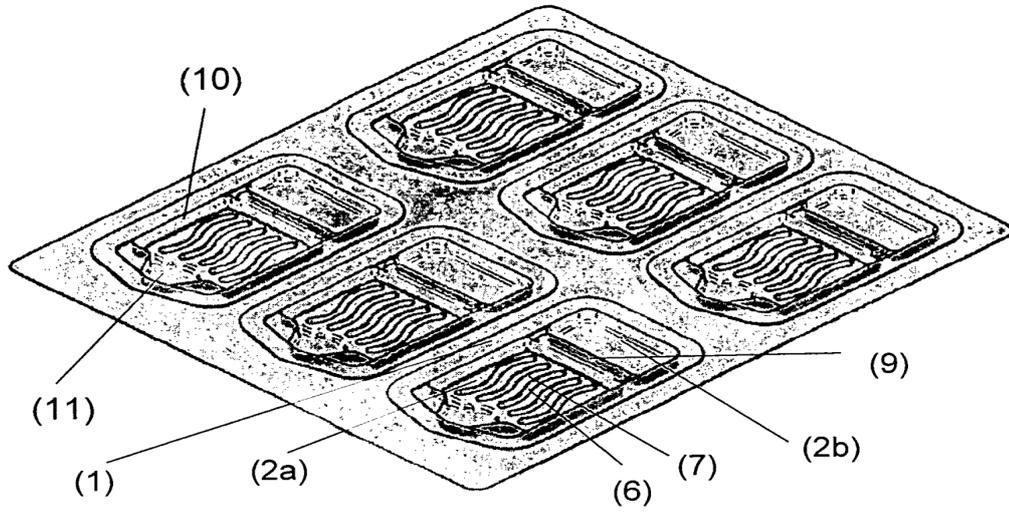


Figura 4b

