

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 696**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/44** (2006.01)

**A61L 15/42** (2006.01)

**A61L 15/58** (2006.01)

**A61L 15/64** (2006.01)

**A61L 26/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2008 E 08870494 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2234652**

54 Título: **Vendaje del tejido de la mucosa y método de uso**

30 Prioridad:

**31.12.2007 US 17976**

**12.05.2008 US 52413**

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

**11.12.2014**

73 Titular/es:

**ACCLARENT, INC. (100.0%)  
1525-B O'BRIEN DRIVE  
MENLO PARK, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**MAKOWER, JOSHUA;  
CHANG, JOHN, Y.;  
MUNI, KETAN, P.;  
CARLYLE, WENDA;  
LEVINE, HOWARD y  
FACTEAU, WILLIAM, M.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 524 696 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**

Vendaje del tejido de la mucosa y método de uso

**5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 La amigdalectomía y la adenoidectomía son dos de los procedimientos quirúrgicos más comunes realizados a niños. Tanto la amigdalectomía como la adenoidectomía se asocian con un dolor postoperatorio considerable que a menudo puede prolongarse hasta dos semanas. Debido a este dolor postoperatorio, que es más fuerte cuando se trata de ingerir alimentos, los niños por lo general no pueden comer alimentos sólidos durante al menos dos días después de la cirugía y a menudo hasta seis días después de la cirugía. Además del dolor postoperatorio, los niños también sufren normalmente de sangrado postoperatorio, náuseas, y / o mal aliento después de la amigdalectomía / adenoidectomía. A pesar de que la amigdalectomía y la adenoidectomía se realizan con menor frecuencia en adultos, los procedimientos causan dolor postquirúrgico y molestias similares en pacientes adultos.

15 En general, los procedimientos quirúrgicos en la mucosa, tales como la amigdalectomía y la adenoidectomía, presentan varios desafíos postoperatorios. La mucosa suele ser muy delicada y difícil de vendar. La mucosa debe permanecer húmeda a menudo para sanar y para realizar a cabo su función prevista. La mucosa dañada puede producir un malestar significativo al paciente.

20 En un intento por reducir el dolor postoperatorio y el malestar causado por el procedimiento se han desarrollado una serie de procedimientos de amigdalectomía / adenoidectomía. Por ejemplo, el procedimiento de la amigdalectomía por la técnica Coblation desarrollada por Arthrocare Corporation (Austin, Texas) fue desarrollado como el método de amigdalectomía "menos invasivo" y por tanto, menos doloroso. Sin embargo, incluso utilizando el procedimiento de amigdalectomía por la técnica Coblation u otros procedimientos menos invasivos, el dolor postoperatorio y el sangrado siguen siendo significativos para muchos niños y pacientes adultos, a menudo les impide alimentarse durante días después de sus cirugías. Hasta la fecha, no se han desarrollado tratamientos postoperatorios satisfactorios para aliviar este dolor y permitir a los pacientes comer a gusto después de los procedimientos de amigdalectomía y adenoidectomía.

25 Por tanto, existe una necesidad de un tratamiento postquirúrgico que ayudaría a los niños y pacientes adultos a recuperarse de la amigdalectomía y adenoidectomía. Idealmente, dicho tratamiento actuaría como una barrera para proteger la mucosa en y alrededor del sitio quirúrgico para que cuando un paciente deglute sea más fácil y menos doloroso. Idealmente, la barrera se adherirá a la mucosa incluso con las fuerzas de abrasión de la deglución y, además de reducir el dolor, reduciría también el sangrado. Al menos algunos de estos objetivos se alcanzarán mediante diversas realizaciones de la presente invención.

30 Además del tratamiento post - amigdalectomía / adenoidectomía, existen otros muchos tratamientos en oído, nariz, garganta o boca que se podrían realizar o mejorar con un apósito de la mucosa. Por ejemplo, sería deseable tener un apósito de la mucosa que pudiese adherirse al tejido y administrar una o más sustancias terapéuticas a un área deseada en el oído, nariz, garganta o boca. Sería beneficioso también tener un apósito para detener la pérdida de líquido cefalorraquídeo, reducir la pérdida de sangre de una incisión, actuar como un refuerzo o soporte de una pieza de tejido y / o similares. En cualquiera de estos contextos, los desafíos para proporcionar un apósito de la mucosa son similares, ya que el apósito debe permanecer en un sitio el tiempo suficiente, realizar su función, y no interferir con la función fisiológica normal. Varias realizaciones de la presente invención también cumplirán al menos algunos de estos objetivos para fines distintos al apósito de una post - amigdalectomía / adenoidectomía.

35 El documento WO - A - 2005027852 describe composiciones que contienen diferentes polímeros bioabsorbibles para prevenir las adhesiones postquirúrgicas.

40 El documento US - A - 20050048102 describe dispositivos de administración farmacéutica para administrar agentes activos a la superficie mucosa. Los dispositivos de administración comprenden una capa adhesiva y una capa de refuerzo adhesiva. Una o dos capas pueden contener los agentes activos.

45 El documento US - A - 5456745 describe mezclas de polímeros para formar una película de gel flexible, hidrófila, hinchable en agua aunque insoluble para su uso en diversas aplicaciones médicas.

50 El documento US - A - 5137729 describe composiciones de película adhesiva blanda para la administración sostenida de agentes activos en las superficies de mucosas.

**60 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION**

65 La presente invención proporciona un producto que comprende: un material adhesivo; y un material barrera para la aplicación postquirúrgica simultánea o secuencial en la mucosa que proporciona un apósito de película de múltiples capas que comprende una capa de dicho material barrera y una capa de dicho material adhesivo en contacto con el material barrera y la mucosa, en el que el material barrera y el material adhesivo permanecen

básicamente intactos durante un periodo de tiempo de 48 horas a 14 días tras la aplicación de la película de múltiples capas a la mucosa, en el que el material barrera, el material adhesivo, o los dos comprenden celulosa, celulosa modificada, o combinaciones de las mismas, dicho apósito de película de múltiples capas tiene un borde externo y una región central cóncava.

5 Ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan una película biodegradable o revestimiento que sirve como barrera mecánica para reducir el dolor causado, por ejemplo, por fricción entre el alimento sólido y el tejido en proceso de curación en los primeros días después de la cirugía.

10 Algunas realizaciones pueden incluir una o más sustancias terapéuticas para reducir de forma local el dolor, facilitar la curación y / o de otra manera tratar la mucosa en o cerca del lecho amigdalino. En algunas realizaciones, las capas múltiples del apósito de tejido pueden contener sustancias terapéuticas diferentes. Algunas realizaciones pueden permitir al médico inyectar o de otra manera aplicar una o más sustancias terapéuticas en un apósito de tejido antes de aplicar el apósito al paciente.

15 En algunas realizaciones, un apósito de tejido o se puede aplicar en diferentes áreas al lecho amigdalino y para fines diferentes al alivio del dolor y malestar después de la amigdalectomía. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un apósito de tejido puede ser aplicado al tabique nasal para facilitar o mejorar un procedimiento de septoplastia nasal. En diversas realizaciones, un apósito de tejido puede ser aplicado en cualquier número de lugares de una  
20 cavidad nasal o paranasal, en el seno paranasal, en pólipos situados en la cavidad nasal o paranasal, en las trompas de Eustaquio, en la boca o similares, para realizar cualquier número de funciones. Por ejemplo, el apósito de tejido puede ser colocado como un vehículo de administración terapéutica de fármacos. En algunas realizaciones, el apósito de tejido puede ser utilizado para endurecer o fortalecer los tejidos blandos, como el tratamiento de la apnea del sueño. En otras realizaciones, el apósito de tejido puede ser utilizado para cubrir o  
25 taponar la pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR). En otras realizaciones, un apósito de tejido puede ser utilizado como una almohadilla de iontoforesis a través de la cual puede pasar la energía eléctrica. Estas y otras realizaciones se describen adicionalmente a continuación con referencia a las figuras adjuntas.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE VARIAS VISTAS DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra una vista en perspectiva de un apósito de referencia.

La Figura 2 ilustra una vista en perspectiva de un apósito de referencia de dos capas.

35 La Figura 3 ilustra una vista en perspectiva de un apósito de referencia de múltiples capas.

La Figura 4 ilustra una vista en perspectiva de un apósito de tejido según una realización de la presente invención.

40 La Figura 5 ilustra una vista en perspectiva de un apósito con forma cilíndrica para el tejido de referencia para su uso en o cerca de una trompa de Eustaquio.

La Figura 6 ilustra un método de preparación de un apósito de referencia para su uso.

45 La Figura 7 ilustra un método de envasado y preparación de un apósito de referencia de múltiples capas para su uso.

Las Figuras 8A y 8B ilustran métodos de envasado de un apósito de referencia para su uso.

50 La Figura 9 ilustra un método de envasado de un apósito de referencia para su uso.

La Figura 10 ilustra un dispositivo y un método útiles en la aplicación de un apósito *in situ* según una realización de la presente invención.

55 La Figura 11A ilustra un dispositivo y un método útiles en la aplicación de un apósito *in situ* y la Figura 11B ilustra una vista ampliada de una sección del mismo dispositivo y método según una realización de la presente invención.

60 La Figura 12 ilustra un método de aplicación de un apósito para la amigdalectomía según una realización de la presente invención.

La Figura 13 ilustra un método de aplicación de un apósito para la amigdalectomía *in situ* según una realización de la presente invención.

65 La Figura 14 ilustra un método de aplicación de una película a un tabique nasal según una realización de la presente invención.

La Figura 15 ilustra un método de aplicación de un apósito de tejido a una cara posterior de la lengua realizando un procedimiento de tratamiento de la apnea del sueño según una realización de la presente invención.

5 La Figura 16 ilustra un procedimiento de ensayo de adherencia de desgarro

La Figura 17 ilustra un procedimiento de ensayo de adherencia de pelado.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10 Diversas realizaciones de la presente invención comprenden en general un apósito de la mucosa que se aplica a la mucosa. En algunos casos, el apósito de tejido puede ser aplicado después de una escisión quirúrgica del tejido, tal como en un procedimiento de amigdalectomía o adenoidectomía, mientras que en otros casos puede ser aplicado al tejido que no ha sido operado. En diversas realizaciones, el apósito puede tener cualquier número de configuraciones adecuadas, algunas de las cuales se describen a continuación. El apósito puede incluir también una o más sustancias terapéuticas que pueden administrarse al tejido al que se aplica y / o a tejidos circundantes.

20 Ciertas realizaciones de la presente invención son útiles para reducir el dolor postoperatorio asociado con la cirugía realizada en o cerca de la mucosa. Puede ser deseable que los apósitos realizados y utilizados según ciertas realizaciones de la presente invención lleven a cabo todas o algunas de las siguientes funciones y tengan todas o algunas de las siguientes propiedades deseables:

25 El apósito puede ser aplicado intraoperatoriamente, de forma rápida y fácil, inmediatamente después de la finalización de la cirugía en el sitio.

El apósito se puede adaptar fácilmente para su uso después de un procedimiento quirúrgico o médico, tal como una amigdalectomía o adenoidectomía.

30 El apósito forma una barrera mecánica que es suficiente para proteger el tejido en proceso de curación de la abrasión, como la debida a la deglución de alimentos sólidos.

El apósito tiene cierta flexibilidad tanto en condiciones secas como húmedas. El apósito se adapta fácilmente a formas complejas.

35 El apósito incluye una película hidratada que no se hincha excesivamente, es elástica y flexible después de la adhesión al tejido.

40 El apósito incluye una película que se coloca y / o se adhiere rápidamente al tejido húmedo, está firme y no es pegajoso cuando se coloca.

El apósito se adhiere al lecho quirúrgico durante 12 horas a 5 días.

El apósito permanece intacto y en su lugar durante un mínimo de 48 horas.

45 El apósito se disuelve completamente en 10 – 14 días.

El apósito no se hincha para crear una obstrucción o llegar a ser incómodo.

50 El apósito comienza a disolverse lentamente sin riesgo de liberar fragmentos grandes de material que causan peligro de asfixia u otra complicación.

El apósito no retrasa la curación y en algunas realizaciones puede facilitar la curación.

55 En aplicaciones orales, el apósito no tiene mal sabor. En algunas aplicaciones, el apósito puede incluso tener sabores diferentes.

El apósito proporciona una sensación de “frescor”.

60 El apósito está hecho de materiales de bajo costo.

Las realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento pueden contener todas o algunas de estas propiedades y realizar todas o algunas de estas funciones.

65 Ciertas realizaciones de la presente invención se aplican a un lecho quirúrgico como un vendaje o un apósito. El apósito puede estar preformado y / o cortado con un tamaño y forma a medida. Las realizaciones del vendaje pueden tener un refuerzo extraíble que revela una capa adhesiva cuando se retira. El apósito puede proporcionar

una plataforma útil para la administración de fármacos o la liberación de otras sustancias terapéuticas.

5 Generalmente, un apósito de la mucosa puede realizar funciones adhesivas, de barrera, mecánicas y / o de disolución en diversas realizaciones. En muchas realizaciones, el apósito de tejido puede realizar una función local, tal como la reducción del dolor y malestar, reducción del sangrado, reducción de la pérdida de LCR y / o similares. En algunas realizaciones, el apósito de tejido puede realizar también de manera alternativa o adicional una función central, tal como la administración de un fármaco al torrente sanguíneo o al sistema nervioso central. En varias realizaciones, el apósito de tejido puede proporcionar una plataforma de administración de fármacos para una variedad de enfermedades o afecciones de oído, nariz y garganta ("ONG") y puede aplicarse a cualquier superficie mucosa. En una realización, por ejemplo, un apósito de tejido puede utilizarse como barrera de adhesión en la cavidad nasal o senos para evitar la fusión iatrogénica del tejido tras la cirugía. En otro ejemplo, el apósito de tejido puede aplicarse a superficies que se encuentran en el sitio de los pólipos recurrentes para proporcionar una barrera a la recurrencia ya sea mecánicamente o a través de la administración de fármacos sostenida.

15 La Figura 1 ilustra una vista en perspectiva de una realización de referencia de la presente invención. El apósito 100 tiene una superficie adhesiva 110 y una superficie barrera 120. La superficie adhesiva 110 está diseñada para ponerse en contacto y adherirse al tejido, tal como la mucosa o membranas mucosas. La superficie adhesiva 110 puede tener una textura para facilitar la adhesión al tejido. La superficie adhesiva 110 puede tener texturas tales como texturas fibrosas, porosas, con orificios, estriadas u otras texturas, incluyendo combinaciones de las mismas. Las texturas de la superficie adhesiva también pueden seleccionarse para facilitar la curación y facilitar la retirada del apósito 100 en realizaciones en las que la retirada es parte del método de tratamiento.

20 Con referencia aún a la Figura 1, la superficie barrera 120 está diseñada para proporcionar resistencia a las fuerzas mecánicas, tales como la abrasión. La superficie barrera 120 también puede proporcionar resistencia para infiltrar o difundir las sustancias del medio biológico circundante a la zona en la que se aplica el apósito. La superficie barrera 120 puede estar lubricada para evitar la adhesión de partículas extrañas tales como alimentos. La superficie barrera 120 puede tener texturas, tales como las descritas para la superficie adhesiva 110 u otras. Las texturas de la superficie barrera pueden seleccionarse para evitar la adhesión de materiales en el apósito 100. Tanto la textura de la superficie barrera como la textura de la superficie adhesiva pueden seleccionarse para facilitar la disolución del apósito 100 en realizaciones en las que la disolución es parte del método de tratamiento.

25 La Figura 2 ilustra una vista en perspectiva de una realización de referencia de la presente invención. El apósito 200 tiene una capa adhesiva 210 y una capa barrera 220. La capa adhesiva 210 puede estar estructurada para favorecer la adhesión al tejido. Por ejemplo, la capa adhesiva 210 puede tener una estructura porosa que facilita la penetración del tejido en la capa. En general, la elevada área de superficie contacta entre dos superficies que favorece la adhesión. Cualquier estructura que aumente el contacto del área de superficie entre el lecho quirúrgico y la capa adhesiva 210 puede ser útil.

35 Con referencia de nuevo a la Figura 2, la capa adhesiva 210 puede estar estructurada para adaptar su velocidad de disolución. Algunos materiales, tales como polianhídridos, se disuelven a partir de su superficie. Otros materiales, tales como poli ( $\alpha$  - hidroxíésteres), se disuelven a partir de su masa. Tanto para los materiales de erosión superficial como los materiales de erosión en masa, el control del área de superficie puede tener un impacto en la velocidad de disolución. Una estructura preferente para la capa adhesiva 210 puede equilibrar los requisitos del área de superficie para adherirse a los de la disolución. Asimismo, tal y como se describe con más detalle a continuación, el área de superficie puede tener un efecto en el perfil de administración de fármacos del apósito. Una estructura preferente de la capa adhesiva 210 puede tener en cuenta además los efectos de administración de fármacos.

40 Haciendo referencia aún a la Figura 2, la capa adhesiva 210 incluye una superficie adhesiva 215 que está designada para ponerse en contacto y adherirse al tejido. La superficie adhesiva 215 puede tener una textura tal como se ha descrito anteriormente en referencia a la Figura 1.

45 Con referencia de nuevo a la Figura 2, la capa barrera 220 puede estar estructurada para favorecer la durabilidad mecánica y resistencia a la infiltración. Recordando que los apósitos de ciertas realizaciones de la presente invención pueden ser flexibles, la capa barrera 220 puede tener una estructura que proporciona flexibilidad y durabilidad para permitir el movimiento del tejido natural durante la deglución sin provocar daños por el paso de alimentos sólidos. Al igual que la capa adhesiva 210, la capa barrera puede estructurarse para adaptar su velocidad de disolución. La capa barrera 220 puede estar hecha de un material de erosión superficial o un material de erosión en masa, o una combinación de los mismos. Por tanto, una estructura preferente para la capa barrera 220 puede equilibrar los requisitos estructurales para la durabilidad mecánica a los de la disolución. Ya que la capa barrera 220 puede actuar además como un depósito de administración de fármacos, una estructura preferente de la capa barrera 220 puede tener en cuenta además los efectos de administración de fármacos.

50 Con referencia aún a la Figura 2, la capa barrera 220 incluye una superficie barrera 225 que está designada para proporcionar resistencia a la penetración por fuerzas mecánicas, partículas extrañas o bacterias y la infiltración de componentes de tejido circundante. La capa barrera 220 y / o superficie barrera 225 puede presentar

propiedades absorbentes de choque. La superficie barrera 225 puede tener una textura tal como se describe anteriormente en referencia a la Figura 1.

5 El grosor total del apósito puede oscilar en un intervalo de 0,1 mm a 0,7 mm. El grosor preferente de ciertas realizaciones es de aproximadamente 0,3 mm. El grosor de la capa adhesiva puede ser de 0,1 mm y el grosor de la película barrera puede ser de 0,2 mm. En ciertas realizaciones, el grosor del apósito puede no ser uniforme. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los bordes del apósito pueden ser más delgados que el centro del apósito.

10 La Figura 3 ilustra una vista en perspectiva de una realización que no pertenece a la presente invención. El apósito 300 se compone de una capa adhesiva 310 y una capa barrera 330. La capa de conexión 320 conecta la capa adhesiva 310 y la capa barrera 330. La capa de conexión 320 puede estar estructurada tal y como se ha descrito anteriormente con respecto a las capas adhesivas y las capas barrera. Es decir, la capa de conexión 320 puede tener una estructura que se adapta para producir una determinada velocidad de disolución. Además, la capa de conexión 320 puede actuar como un depósito de administración de fármacos. Una estructura preferente de la capa de conexión 320 se adapta para proporcionar la velocidad de disolución deseada y la velocidad de administración de fármacos.

20 Con referencia aún a la Figura 3, la capa adhesiva 310 y la capa barrera 330 pueden estructurarse cada una tal como se ha descrito anteriormente en referencia a la Figura 2. En ciertas realizaciones, cuando la capa adhesiva 310 está estructurada para proporcionar adhesividad y la capa barrera 330 está estructurada para proporcionar durabilidad mecánica, la capa de conexión 320 puede estructurarse para proporcionar una unión duradera entre las dos capas. Es decir, la estructura de la capa adhesiva 310 puede ser altamente porosa, por ejemplo, mientras la estructura de la capa barrera 330 puede estar completamente llena, por ejemplo. La capa de conexión 320 puede proporcionar un gradiente estructural entre estas dos estructuras diferentes para formar una conexión duradera entre las capas.

25 La Figura 3 ilustra un apósito de tres capas. Los apósitos de ciertas realizaciones de la presente invención pueden componerse de más de tres capas. La capa adhesiva de ciertas realizaciones puede comprenderse de varias capas, cada una con una estructura y composición igual o diferente a otra capa. Cada capa en un conjunto de capas adhesivas puede estructurarse para conseguir propiedades específicas. De manera similar, la capa de conexión y la capa barrera pueden cada una estar compuestas por varias capas, cada una con una estructura y composición igual o diferente a otra capa. En ciertas realizaciones, una o más capas del apósito pueden colorearse para facilitar su uso y / o identificar las diferentes capas. En algunas realizaciones, parte o la totalidad del apósito puede colorearse para ayudar al médico y / o paciente a confirmar que el apósito sigue todavía en su lugar, cuánto se ha disuelto del apósito o similares.

30 En una serie de realizaciones, una o más capas del apósito de la mucosa pueden configurarse para mantener y eluir una o más sustancias terapéuticas u otras sustancias. Por ejemplo, esteroides, anestésicos, medicamentos antiinflamatorios, mucolíticos, antibióticos y otras sustancias pueden ser introducidos en una capa del apósito de la mucosa con el fin de eluirse fuera del apósito a una velocidad deseada una vez que se aplica al tejido. Muchas enfermedades se localizan en una parte específica del cuerpo y son tratadas más eficazmente con terapia dirigida directamente al sitio de la enfermedad. La administración local proporcionada por un apósito de la mucosa que eluye el fármaco puede permitir concentraciones terapéuticas más elevadas de fármaco cuando se necesite y puede evitar muchos efectos secundarios sistémicos no deseados.

35 Las enfermedades del tracto digestivo son a menudo difíciles de tratar debido a que la superficie mucosa no propicia la unión de materiales del apósito estándar y un flujo constante de jugos digestivos funciona para degradar y lavar los productos de administración de fármacos mucoadhesivos. Diversas realizaciones de la presente invención pueden involucrar una película mucoadhesiva que puede incluir una vía de administración de fármacos y una capa barrera que permite la administración de fármacos prolongada. Las enfermedades del tracto digestivo que pueden beneficiarse de este método de administración de fármacos terapéutico incluyen:

40 Enfermedades o tratamientos de la cavidad oral, tales como la infección oral por *Candida* (candidiasis), xerostomía (sequedad bucal), manejo del dolor postquirúrgico e infección, cáncer oral, halitosis, administración de flúor, ablandamiento de las encías durante el tratamiento de ortodoncia y similares.

45 Enfermedades o tratamientos de garganta tales como amigdalitis o el manejo postquirúrgico de la amigdalectomía u otros procedimientos quirúrgicos de garganta, tratamiento de la disfunción de las cuerdas vocales tales como parálisis o pólipos, cáncer de laringe y similares.

50 Enfermedades o tratamientos del tracto gastrointestinal, tales como úlceras gástricas, gastritis, enfermedad por reflujo, cáncer, infecciones por *Helicobacter pylori*, disfunción de la bomba de protones, obesidad y similares.

55 En diversas realizaciones, el fármaco puede incorporarse en el apósito en el momento de fabricación o en el momento de aplicación. El apósito puede ser biodegradable o puede no ser biodegradable y retirarse según sea necesario. Uno o más fármacos pueden ser incorporados en la misma película y administrados en los mismos o

diferentes planes de liberación. El apósito puede ser aplicado manualmente o con el uso de herramientas de endoscopia. El apósito puede ser diseñado para liberar fármacos ya sea hacia la superficie mucosa o hacia el tracto oral / laríngeo / gastrointestinal.

5 La administración de fármacos a las superficies mucosas se ha visto obstaculizada por la falta de agentes que forman películas que pueden unirse de manera efectiva al tejido y permanecer en su lugar durante el tiempo suficiente para administrar la terapia durante el periodo necesario. Se han desarrollado un gran número de materiales de apósitos orales, tales como SaliCept Oral Patch por Laboratorios Carrington y gel Geldair Oral por Sinclair Pharmaceuticals. Estos materiales se adhieren a la mucosa oral pero se disuelven en cuestión de minutos y por tanto no son útiles para la administración prolongada de agentes terapéuticos.

10 En diversas realizaciones, el apósito de la mucosa de la presente invención puede adherirse firmemente a las superficies mucosas y permanecer en su lugar durante un periodo de días a semanas. En algunas realizaciones, el apósito puede ser colocado directamente sobre el sitio de la úlcera gastrointestinal o lesión y puede proporcionar una administración continua de fármacos prolongada en el sitio. En algunas realizaciones, el apósito de la mucosa puede colocarse endoscópicamente en el tracto gastrointestinal.

15 Si el material del apósito está designado para no degradarse, entonces el sistema de administración de fármacos puede también retirarse y finalizar la administración de fármacos si es necesario. El apósito puede incluir una capa barrera que evita la disolución del material por el contenido ácido del tracto digestivo. Del mismo modo, la capa barrera puede evitar que el apósito interactúe con alimentos, nutrientes esenciales o fármacos administrados de forma oral en el tracto digestivo.

20 En algunas realizaciones, se puede diseñar una sustancia terapéutica que pase a través de la barrera hematoencefálica (BHE) para entrar en el sistema nervioso central (SNC). El factor más importante que limita el desarrollo de nuevos fármacos para tratar la enfermedad del SNC es la BHE que limita la penetración de la mayoría de los candidatos de fármacos en el SNC. Una ubicación en la que la BHE no limita la penetración es en la interfase entre el epitelio nasal y el cerebro. Cuando se administra a partir del epitelio nasal, la concentración de fármacos en el SNC puede exceder la concentración plasmática sistemática. La administración a partir de la nariz al SNC ocurre también a lo largo de las vías neural olfatoria y del trigémino y, además se dirige a los tejidos linfoides asociados a la mucosa nasal y a los ganglios linfáticos cervicales profundos. Por tanto, la administración de los fármacos a través de la mucosa nasal puede ser una manera de dirigirse al SNC y / o a los ganglios linfáticos.

25 Algunas de las enfermedades del SNC que pueden ser tratadas utilizando fármacos administrados por vía intranasal eluidos a partir del apósito de la mucosa de la presente invención, incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cáncer cerebral, derrame cerebral, migraña, psicosis, epilepsia, meningitis, pérdida de memoria u otras formas de neurodegeneración, linfoma, neuro - SIDA, diversas adicciones, ciertas formas de obesidad y similares. Las formulaciones de fármacos pueden incluir, por ejemplo, aerosoles nasales y microemulsiones mucoadhesivas, algunas de las cuales pueden desarrollarse en el futuro.

30 Un apósito de tejido de la presente invención, en algunas realizaciones, puede utilizarse para proporcionar la administración de fármacos localizada y controlada selectivamente en el SNC. Los fármacos pueden encapsularse en el apósito en el momento de la fabricación o pueden añadirse al apósito en el momento de la colocación en la mucosa nasal o en la mucosa del seno. Los fármacos adicionales pueden añadirse según sea necesario más adelante en algunas realizaciones de esta invención. El apósito puede ser bioabsorbible y se degrada eventualmente para no tener que ser retirado, o puede ser no absorbible y retirarse según sea necesario para reemplazar o interrumpir la terapia.

35 Un fármaco administrado a partir de un apósito de la mucosa se administrará de forma más local en el sitio de la colocación y puede ser dirigido hacia abajo en la mucosa en lugar de las vías respiratorias. No todos los fármacos pueden formularse fácilmente para ser aerosolizados y la formulación por lo general requiere excipientes adicionales con el potencial de efectos adversos, en particular en la mucosa. Los aerosoles nasales requerirán probablemente una administración repetida de dosis relativamente elevadas para lograr una dosis terapéutica en el sitio diana y mantener la dosis en el rango terapéutico entre administraciones. Por el contrario, el apósito de la mucosa puede administrar fármacos a una velocidad constante o controlada de forma continua durante el tiempo que sea necesario. Esto permite en general la administración de dosis más bajas y no causa cambios en la concentración de fármacos de "máximos y mínimos" con el tiempo. En algunas realizaciones, el depósito de fármacos puede ser relleno con fármacos más adelante si es necesario para la terapia continua o puede retirarse si existe una necesidad de detener rápidamente la terapia. Las películas de administración de fármacos nuevas que se encuentran ahora en desarrollo permiten la administración de más de un fármaco de manera simultánea pero a una velocidad diferente basada en su perfil farmacocinético.

40 En algunas realizaciones, el apósito de administración de fármacos puede aplicarse como una evaluación preliminar de la eficacia del fármaco para tratar la condición del SNC antes de una técnica de administración de fármacos invasiva. De esta manera, diferentes candidatos terapéuticos pueden examinarse de la eficacia potencial en un paciente individual antes de someterse a un procedimiento quirúrgico arriesgado.

La discusión anterior pone de relieve ciertos rasgos, características, y / o propiedades de los apósitos de la mucosa. Muchos de estos rasgos serán útiles en algunas de las realizaciones específicas descritas a continuación.

5 La Figura 4 ilustra una realización alternativa del apósito de tejido 40 con forma curvada para ajustarse a un lecho amigdalino a partir del que se han retirado las amígdalas. El apósito 40 tiene un borde externo 42 configurado para su colocación de un tejido normal sin operar circundante al lecho amigdalino y una región central cóncava 44 configurada para ajustarse al lecho amigdalino. El borde externo 42 puede tener el mismo grosor que la región central 44, o el borde externo 42 puede ser más fino que la región central 44. En algunas realizaciones, el borde externo 42 es más fino que la región central 44. El borde externo 42 puede ayudar al apósito 40 a permanecer en su lugar proporcionando una mayor área de contacto con un tejido sano.

10 Con referencia aún a la Figura 4, el apósito 40 puede tener diferentes formas y tamaños que se adaptan para su uso en los lechos quirúrgicos y / o pacientes de varios tamaños. El apósito 40 puede oscilar entre un rango de formas y tamaños predeterminados. Por ejemplo, el apósito 40 puede tener un rango de tamaños de la región central 44 en el que la profundidad, diámetro, y / o radio de curvatura puede variar. Del mismo modo, el borde externo 42 puede tener un rango de diámetros. Un médico puede seleccionar un apósito de tamaño y forma apropiados para su colocación después de la cirugía. Alternativamente, un médico puede dar forma a un apósito 40 para crear un ajuste a medida en el lecho quirúrgico del paciente. En otra realización alternativa, un médico puede combinar un borde externo 42 de tamaño y forma específicos con una región central 44 de tamaño y forma específicos para formar un apósito a medida.

15 Haciendo referencia de nuevo a la Figura 4, el borde externo 42 y la región central 44 pueden estar formados del mismo material o de materiales diferentes. Los materiales y / o textura del borde externo 42 pueden elegirse para minimizar la irritación o lesión en el tejido sano en el que se coloca. Los materiales y / o la textura de la región central 44 pueden elegirse para facilitar el proceso de curación del lecho quirúrgico. La región central 44 y / o borde extremo 42 puede además incluir agentes terapéuticos u otros.

20 La Figura 5 ilustra un apósito de tejido de referencia 50 en el que el apósito tiene forma cilíndrica. El apósito cilíndrico 50 puede ser utilizado en o cerca de las cavidades tubulares del cuerpo, tales como, por ejemplo, las trompas de Eustaquio. El fluido en las trompas de Eustaquio es un problema común, y el apósito tiene ciertas características que pueden ser útiles en el tratamiento de las trompas de Eustaquio. Por ejemplo, el apósito cilíndrico 50 puede colocarse en la base de las trompas de Eustaquio y puede administrar una o más sustancias terapéuticas, tales como esteroides o surfactantes. El apósito cilíndrico 50 puede designarse para actuar como una válvula de una vía que permite que el flujo salga fuera de las trompas de Eustaquio pero no dentro. El apósito cilíndrico 50 puede designarse para absorber fluidos, o puede realizarse alguna combinación de estos u otras funciones. La elección de materiales, estructuras, y textura de paredes del apósito cilíndrico 50 afectarán a la función y propiedades del apósito, tal y como se describe en otra parte de este documento.

25 La Figura 6 ilustra una realización de referencia en la que un apósito se hace a medida para la aplicación a un lecho quirúrgico. El apósito 400 tiene una superficie barrera 410 y un refuerzo opcional 420. En ciertas realizaciones de la presente invención, el apósito puede tener un refuerzo en su superficie adhesiva, su superficie barrera, o en las dos. En la realización ilustrada de la Figura 6, el refuerzo 420 cubre la superficie adhesiva (sin numerar) del apósito 400. El refuerzo 420 se ilustra en forma de lengüeta opcional que facilita la retirada. Un refuerzo puede preservar la integridad de la superficie adhesiva o la superficie barrera antes de su utilización. Un refuerzo puede asimismo evitar la liberación prematura de cualquier agente del apósito.

30 Haciendo referencia aún a la Figura 6, las tijeras 450 pueden utilizarse para cortar el apósito 400 en una forma a medida para que coincida con el lecho quirúrgico. El apósito 400 puede tener configuraciones preformadas, tales como forma de mariposa, forma lobulada, forma triangular, o cualquier otra forma convencional de vendaje. El apósito 400 puede también tener forma curvada u otra forma que se extiende fuera del plano del apósito. Además, el apósito 400 puede moldearse, de manera que cuando el usuario lo manipule, el apósito 400 mantiene su forma moldeada. Los materiales seleccionados para el adhesivo, barrera, y capa de conexión (si están presentes) pueden proporcionar esta propiedad moldeable.

35 En ciertas realizaciones de la presente invención, se aplica un material adherente sobre lechos postquirúrgicos para cubrirlos y protegerlos de la abrasión de alimentos u otros elementos. El material pegajoso puede ser un polímero. La aplicación del material puede ser mediante pulverización, mediante una toallita, aplicación u otro método. El lecho quirúrgico está protegido contra una alteración mecánica o irritación. Adicionalmente, la barrera puede proteger el lecho quirúrgico de la infiltración de patógenos u otros infiltrados dañinos. El apósito puede proporcionar una plataforma útil para la administración de fármacos o la liberación de otras sustancias terapéuticas.

40 La Figura 7 ilustra un apósito de tejido de referencia 70 y un método de envasado del mismo. En esta realización, el apósito de tejido 70 incluye una capa adherente de tejido 71 que incluye uno o más orificios 72. El apósito de tejido 70 puede también incluir una capa absorbente 73 y una capa barrera 74. La capa adherente 71 tiene una superficie externa capaz de adherirse a la mucosa y una superficie interna capaz de adherirse a la capa

absorbente 73. La capa adherente 71 está hecha de materiales adecuados para estos fines tal y como se describe en otra parte en esta solicitud. La capa absorbente 73 está designada para absorber agentes terapéuticos u otros antes de colocarse en un lecho quirúrgico y permite a estos agentes eluirse con el tiempo. La capa absorbente 73 puede tener una estructura porosa (incluyendo estructuras macroporosas, microporosas, o nanoporosas) que facilitan la captación y liberación de agentes. Pueden preferirse ciertos materiales sobre otros para su uso con agentes específicos. Por ejemplo, un material hidrogel puede proporcionar un perfil de elución adecuado para un agente hidrófilo, mientras que un material hidrófobo puede proporcionar un perfil adecuado para un agente hidrófobo. La capa barrera 74 puede proporcionar un refuerzo estructural de la capa absorbente 73, favorecer la resistencia a la abrasión mecánica en la superficie externa del apósito de tejido 70 una vez que se aplique al lecho quirúrgico y proporcionar una barrera para eluir el agente de manera que el agente se eluya preferentemente a través de la capa adhesiva 71 (y / o a través de los orificios 72).

Con referencia aún a la Figura 7, aunque todo el apósito de tejido pueda envasarse junto, en algunas realizaciones, la capa adherente 71 puede envasarse por separado de la capa absorbente 73 y / o capa barrera 74. En algunas realizaciones, y en particular aquellas realizaciones en las que la capa adherente 71 se envasa por separado, un médico puede añadir un agente terapéutico u otro a la capa absorbente 73 y luego aplicar la capa adherente 71 a la capa absorbente 73. Por tanto, el envasado de la capa adherente 71 por separado permite la selección del agente a medida, incluyendo la dosificación a medida. La sustancia terapéutica u otra sustancia pueden añadirse en cualquier forma adecuada mediante la inyección con una jeringa, vertiéndola en un recipiente, por pulverizado o similares. En realizaciones alternativas, las tres capas 71, 73, 74 pueden separarse y pueden unirse entre sí por el médico u otro usuario. En algunas realizaciones, las diferentes capas de absorción 73 pueden preenvasarse con sustancias terapéuticas diferentes u otras sustancias, de manera que el médico puede seleccionar una capa de absorción 73 dependiendo de las necesidades de un paciente particular. En realizaciones alternativas, la capa barrera 74 puede envasarse por separado de la capa adherente 71 y la capa de absorción 73.

En algunas realizaciones, cualquier capa que se aplica a las demás puede actuar para sellar cualquier sustancia terapéutica u otra introducida en una capa de absorción 73. Este sellado puede permitir que el apósito de tejido 70 actúe como un depósito rellenable que eluye una sustancia con el tiempo. Tal y como se ha discutido previamente, la capa que se aplica a las otras capas y que sella esencialmente puede ser una capa adherente del tejido 71, una capa barrera 74, o incluso otra capa en realizaciones alternativas. En algunas realizaciones, la capa de sellado puede ser impermeable, de manera que la (s) sustancia (s) terapéutica (s) cargada (s) u otra (s) sustancia (s) deben eluirse a través de una capa diferente o a través de uno o más orificios en una capa. De manera alternativa, la capa de sellado puede ser permeable o semipermeable, de manera que mientras se sella en la sustancia cargada inicialmente, permite la elución de la sustancia con el tiempo.

Las Figuras 8A y 8B ilustran métodos alternativos de envasado de apósitos para su uso según ciertas realizaciones. Con referencia a la Figura 8A, el apósito de tejido múltiple puede envasarse en una pila 80 unida a un borde de la pila 81. Un usuario puede retirar un apósito de tejido en el momento desde la pila 80 para su uso. De modo similar, en referencia a la Figura 8B, los apósitos tisulares múltiples pueden almacenarse en un dispensador 85 y retirarse a través de la ranura del dispensador 86.

La Figura 9 ilustra otro método de envasado de apósitos tisulares para su uso según ciertas realizaciones. El dispensador 90 incluye un rollo 91 de apósitos tisulares que pueden retirarse y cortarse en un tamaño apropiado utilizando un corte en el borde 92. Un médico puede seleccionar un tamaño adecuado para el apósito de tejido del rollo 91.

La Figura 10 ilustra una realización de la presente invención en la que el apósito se aplica y se forma *in situ* en el lecho quirúrgico. El dispositivo 500 incluye un depósito 510, un miembro alargado 520, y un extremo distal 530. El depósito 510 contiene al menos un material en forma administrable, tal como un líquido o gel. El depósito 510 puede ser un cilindro de jeringa o un dispositivo similar. El depósito 510 se conecta al miembro alargado 520. El miembro alargado 520 tiene al menos un lumen a través del cual puede pasar el material contenido en el depósito 510. El miembro alargado 520 puede ser flexible, rígido, o una combinación. La flexibilidad o rigidez deseadas del miembro alargado 520 depende de la parte del sitio de tratamiento. Por ejemplo, un sitio de tratamiento en un lumen del cuerpo distante requiere un miembro alargado flexible capaz de acceder a través de una anatomía tortuosa.

Con referencia aún a la Figura 10, el material del depósito 510, que fluye a través del miembro alargado 520, se aplica al sitio de tratamiento a través del extremo distal 530. El extremo distal 530 puede tener una dimensión transversal aproximadamente igual que la dimensión transversal del lumen del miembro alargado 520. Alternativamente, el extremo distal 530 puede estrecharse o ensancharse para que tenga diferentes dimensiones en el lumen del miembro alargado 520. Además, el extremo distal 530 puede configurarse para proporcionar un patrón de pulverización específico. Por ejemplo, el extremo distal 530 puede configurarse como un capuchón del extremo con un patrón de orificios. En la Figura 10, el patrón de pulverización 550 se utiliza para formar la capa 540.

Asimismo, el extremo distal 530 puede ser maleable, de manera que un usuario puede preformar un ángulo en el que el extremo distal 530 se forma con un miembro largado 520 que dirige la aplicación del material. El extremo distal 530 puede ser orientado, proporcionando al usuario la capacidad de controlar la dirección de la aplicación por

pulverización después de que el dispositivo haya alcanzado el área de tratamiento.

Si el extremo distal 530 es capaz de aplicar material en un patrón de pulverización 550, se puede aplicar también material de cualquier modo líquido, gel, o puede aplicarse otro material. Por ejemplo, un líquido o gel puede filtrarse, supurarse, o rezumarse del extremo distal 530. Los dispositivos adecuados conocidos para la aplicación de material incluyen agujas, cánulas, y catéteres. Otros dispositivos capaces de aplicar material en un lecho quirúrgico, tales como una esponja, son también útiles.

En una realización, un material del apósito de tejido pulverizable o suspensible en líquidos puede aplicarse en áreas diferentes a los lechos quirúrgicos de la post – amigdalectomía / adenoidectomía. Los materiales del apósito aplicados en otras áreas pueden tener propiedades o características diferentes a las de los apósitos de la post - amigdalectomía / adenoidectomía para realizar la función requerida en otras áreas. Por ejemplo, un apósito de tejido suspensible en líquidos puede aplicarse antes de una cirugía en la mucosa para reducir el sangrado y la supuración después del procedimiento. En otra realización, un material pulverizable puede aplicarse en el seno paranasal para reducir o detener el movimiento ciliar y por tanto evitar que el fármaco que ha sido administrado al seno se mueva movido / elimine del seno por la acción ciliar. Un apósito pulverizable o suspensible en líquidos puede utilizarse además para taponar las pérdidas del SNC como puede utilizarse también una película sólida.

Las Figuras 11A y 11B ilustran otra realización de la presente invención en la que el apósito se aplica y se forma *in situ* en el lecho quirúrgico utilizando una fuente de energía. La parte distal 600 del dispositivo incluye un miembro tubular alargado 620 y un conductor alargado 630. El miembro tubular alargado 620 es similar al miembro alargado 520 ya que se puede conectar a un depósito y puede utilizarse para suministrar y aplicar material al sitio de tratamiento. El conductor alargado 630 se muestra unido al miembro tubular alargado 620, aunque en algunas realizaciones el conductor alargado puede ser un dispositivo distinto. El conductor alargado 630 es capaz de conducir energía, tal como luz ultravioleta, luz visible, luz infrarroja, energía de radiofrecuencia, ondas de sonido (incluyendo ultrasonidos), calor, otras formas de energía, o combinaciones de las mismas. El conductor alargado 630 puede también utilizarse para proporcionar un vacío o favorecer el flujo de aire sobre el apósito para facilitar el secado, curado, o adhesión del material. El conductor alargado 630 tiene un extremo distal conductor 650 que puede enfocar o dirigir la energía conducida por el conductor alargado 630. El extremo distal conductor 650 puede ser una lente, por ejemplo. La energía conducida por el conductor alargado 630 es útil para curar el material aplicado en el sitio de tratamiento en una capa, tal como una capa del apósito 660.

Haciendo referencia a la Figura 11B, la capa del apósito 660 está formada por líquido, gel u otro material aplicado al sitio de tratamiento. En ciertas realizaciones, el material aplicado puede transformarse de un estado a otro, por ejemplo, de líquido a gel, de líquido a sólido, de gel a sólido, o cualquier combinación de los mismos. Dichas transformaciones pueden denominarse "curado" e incluyen aquellas conocidas convencionalmente como gelación, solidificación, polimerización, y procesos equivalentes para cada transformación. Estas transformaciones pueden realizarse por cualquiera de las formas conocidas convencionalmente. Por ejemplo, una polimerización de un líquido a gel o sólido en los sitios de tratamiento puede ocurrir cuando el material aplicado se pone en contacto con el fluido en el sitio de tratamiento, como puede suceder con N – vinil – 2 – pirrolidina (NVP). La polimerización en el sitio de tratamiento puede realizarse aplicando tanto un líquido polimerizable como un agente de polimerización, tales como óxido de polietileno lineal. Del manera similar, la gelación en el sitio de tratamiento puede realizarse aplicando tanto líquido gelificable (o gel) como un agente gelificante, tal como NVP.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el apósito puede contener fármacos o sustancias activas que puede ser liberadas en el entorno del tejido local. Ejemplos de fármacos o sustancias activas adecuados incluyen antiinflamatorios, antibióticos, analgésicos, anestésicos, y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de fármacos o sustancias activas adecuados incluyen eucalipto, lidocaína, o esteroides. Ciertas realizaciones de la presente invención pueden incluir sustancias que favorecen la adhesión tisular, tales como factores de crecimiento o péptidos RGD. Tal adhesión favorece que las sustancias puedan ser preferentemente localizadas en una capa adhesiva o en una superficie adhesiva del apósito. En otras realizaciones, el apósito de tejido puede incluir fármacos que previenen la adhesión tisular postquirúrgica. Ciertas realizaciones pueden incluir sustancias que evitan la adhesión bacteriana o la colonización o la acumulación de restos, tales como plata coloidal o toxinas microbianas. Tal adhesión previene que las sustancias puedan ser preferentemente localizadas en una capa barrera o en una superficie barrera. Otras realizaciones de la presente invención pueden incluir agentes hemostáticos tales como fibrinógeno o trombina que pueden ayudar en la reducción del sangrado postquirúrgico. En algunas realizaciones, el apósito de tejido puede incluir un fármaco que inhibe el crecimiento celular. Por ejemplo, en algunos casos de amigdalectomía, si la amígdala no se ha retirado completamente, la amígdala puede crecer de nuevo con el tiempo. Si los fármacos de inhibición del crecimiento celular se aplican de forma local, no obstante, puede inhibirse dicho crecimiento de nuevo. Si el procedimiento quirúrgico consiste en la extirpación del tejido cancerígeno, los tratamientos anticáncer pueden incluirse en el apósito.

Cualquiera de las sustancias discutidas anteriormente, o cualquier combinación de las mismas, pueden ser incluidas en las realizaciones del apósito preformado o en el apósito formado *in situ*. En algunas realizaciones, dos o más sustancias terapéuticas pueden contenerse en y administrarse en un apósito de tejido. Por ejemplo, un apósito con múltiples capas puede contener una sustancia diferente en cada capa. Los apósitos tisulares de la mucosa de

administración de fármacos pueden colocarse en cualquier lugar de la garganta, boca, cavidad nasal, senos paranasales o similares para realizar una función deseada. Por ejemplo, en una realización, las piezas pequeñas del apósito de tejido que contienen esteroides pueden colocarse sobre o en pólipos nasales para reducir los pólipos. En otra realización, un apósito de tejido puede ser colocado en la cavidad nasal para administrar un fármaco al nervio olfativo y desde allí hacia el sistema nervioso central, por ejemplo para tratar la enfermedad de Alzheimer, meningitis o similares.

Las realizaciones de la presente invención descritas anteriormente pueden realizarse de varias formas. Ciertos métodos de fabricación y materiales pueden ser adecuados para diversas realizaciones, tanto si son apósitos preformados o si son apósitos formados *in situ*. Una descripción de un determinado método o material en referencia a una realización de apósito específica no está destinada a limitar el uso de ese método o material en la realización específica.

El material utilizado en ciertas realizaciones puede ser polímeros. Polímeros adecuados pueden incluir versiones de origen natural y sintéticas de los siguientes: polisacáridos (incluyendo, por ejemplo, polímeros basados en celulosa, polímeros basados en alginato, polímeros basados en quitina y quitosano, y polímeros basados en glicosaminoglicanos), polímeros proteicos (incluyendo, por ejemplo, colágeno, elastina, laminina, poli (aminoácidos) y pseudo - poli (aminoácidos)), poli ( $\alpha$  - hidroxísteres), policaprolactonas, poli (ortoésteres), polianhídridos, polihidroxibutiratos, polifosfacenos, polidioxanonas, polioxalatos, poliéteres (incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, óxido de polietileno, óxido de polipropileno), poliminas, poliuretanos, poli (alcohol vinílico) y copolímeros, mezclas y combinaciones de los mismos. Más generalmente, puede ser adecuado cualquier biomaterial que muestra una o más de las propiedades descritas en la presente como deseables para ciertas realizaciones de la presente invención.

Los materiales pueden ser elegidos para su uso en ciertas realizaciones por su capacidad para formar un hidrogel. Un hidrogel se forma normalmente a partir de una red polimérica en la que se dispersa un gran volumen de agua. El esqueleto polimérico es normalmente insoluble en agua y puede tener grupos polares anexos a él para favorecer la interacción con el agua. Los hidrogeles generalmente son flexibles y mecánicamente similares al tejido vivo, debido en parte al alto contenido de agua.

Los materiales también pueden ser elegidos por su capacidad para degradarse o disolverse después del implante. Muchos de los materiales poliméricos mencionados anteriormente son conocidos por degradarse o disolverse *in vivo*. Tal y como se ha descrito anteriormente, los materiales pueden erosionar la superficie o erosionar en masa, o ambos. La composición química y la estructura física de un material implantado pueden afectar a la velocidad de degradación. En diversas realizaciones, las superficies y las capas del apósito se diseñarán de tal manera que la degradación o la disolución se produzca a partir de 48 horas a 14 días después del implante. En ciertas realizaciones, la capa adhesiva se degrada más rápido que la capa barrera cuando entra en contacto con la saliva.

Los materiales que se pueden utilizar para formar la capa adhesiva y / o la superficie adhesiva pueden incluir pero no se limitan a polímeros basados en celulosa basados en etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o combinaciones de los mismos. Otros materiales para su uso en la capa adhesiva o la superficie adhesiva pueden incluir pero no se limitan a polivinilpirrolidona, polipropilenglicol, ácido hialurónico, colágeno, quitina, quitosano, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, fibrina, fibrinógeno o similares.

Los materiales que se pueden utilizar para formar la capa barrera o la superficie barrera pueden incluir pero no se limitan a polímeros basados en etilcelulosa, metilcelulosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol.

Como se describe anteriormente, la superficie adhesiva y la superficie barrera pueden ser tratadas para proporcionar propiedades adhesivas o biorresistentes. Por ejemplo, las superficies de biomaterial pueden tratarse químicamente de manera que las moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, o grupos funcionales se unen a la superficie. Tales superficies pueden exhibir drásticamente propiedades adhesivas o biorresistentes mejoradas. Alternativamente, por ejemplo, las superficies pueden ser tratadas mediante el bombardeo con iones o plasma u otras técnicas de modificación superficial impulsadas por energía o sus equivalentes. Dichas superficies pueden además exhibir drásticamente propiedades adhesivas o biorresistentes mejoradas. Además, la textura de una superficie puede también influenciar sus propiedades adhesivas o resistentes. Los hoyuelos o poros pueden ser moldeados en una superficie, mecanizados en una superficie, grabados químicamente, o ablacionados por un láser, por ejemplo. Otras texturas o patrones también son posibles.

Adicionalmente, la estructura tridimensional de una capa adhesiva o una capa barrera puede favorecer o evitar la adhesión, y puede favorecer la resistencia mecánica. La capa porosa puede ser formada utilizando técnicas de espumado por evolución de gas, incorporando y disolviendo posteriormente porosígenos, o por técnicas de separación de fases. Alternativamente, por ejemplo, las superficies fibrosas pueden producirse utilizando técnicas comunes en la industria textil, tales como tejido o fieltro. El tamaño y la forma de los poros y los intersticios entre las fibras pueden influenciar las propiedades adhesivas y mecánicas de la capa.

La textura de la superficie y la estructura de la capa tridimensional de ciertas realizaciones pueden influenciar el perfil de administración de fármacos de los apósitos. Por ejemplo, los fármacos o sustancias activas que se difunden desde la masa de la capa a través de la superficie pueden administrarse a una velocidad mayor en un apósito con un área de superficie mayor que en un apósito con un área de superficie de tamaño relativamente menor. De manera similar, una mayor porosidad interna de un apósito da lugar a una velocidad mayor de difusión. Por supuesto, muchos otros parámetros influyen en el perfil de administración de fármacos de un implante, tales como la solubilidad del fármaco en el portador polimérico y la solubilidad del fármaco en el medio biológico.

La Figura 12 ilustra un método de uso de una realización de la presente invención en el que se coloca un apósito preformado en un lecho quirúrgico. El paciente 700 tiene un sitio postoperatorio 710, en el que se ha dañado la mucosa. Después de finalizar el procedimiento quirúrgico, un usuario puede aplicar el apósito preformado 730 en el sitio postoperatorio 710 utilizando el fórceps 720. Como se ha discutido anteriormente, el apósito preformado 730 puede haber sido cortado o formado por el usuario para hacerlo a medida para este lecho quirúrgico particular, o puede haberse proporcionado en una forma y tamaño ya adecuados para este lecho quirúrgico particular. En ciertas realizaciones, el apósito puede ser aplicado en un estado seco y humedecido por la aplicación de solución salina en el apósito y / o lecho quirúrgico.

La Figura 13 ilustra un método de uso de una realización de la presente invención en el que el apósito se forma *in situ* en un lecho quirúrgico. El paciente 800 tiene un sitio postoperatorio 810, en el que se ha dañado la mucosa. Después de finalizar el procedimiento quirúrgico, un usuario puede insertar la sección distal del dispositivo de administración 820 de manera que el extremo distal del dispositivo de administración 820 esté próximo al sitio postoperatorio 820. El material puede ser aplicado a través del dispositivo de administración 820. El material puede formar capas tal como se ha descrito anteriormente. Por último, el material aplicado forma *in situ* el apósito 830.

Los dispositivos y métodos descritos en las realizaciones anteriores en algunos casos hacen referencia particular a una mucosa asociada con procedimientos quirúrgicos en amígdalas o adenoides. Sin embargo, también se contemplan en estas descripciones apósitos capaces de tratar la mucosa asociada con procedimientos quirúrgicos en el seno, cornetes, encía, mejilla, faringe, esófago, estómago, intestino, o ano.

En algunas realizaciones, el apósito de tejido puede utilizarse como estructura de soporte o para añadir masa a una pieza de tejido para una función particular. Por ejemplo, la Figura 14 ilustra los resultados de un método de reparación de un tabique nasal 1400 utilizando un soporte tisular 1410. En procedimientos quirúrgicos de tratamiento de un tabique desviado, un médico utiliza normalmente una férula o un dispositivo similar para apoyar el tabique reparado. En la realización ilustrada en la Figura 14, el soporte tisular 1410 ha sido colocado en, o al menos parcialmente dentro de, el tabique reparado 1400. A diferencia de la férula, que puede ser difícil de insertar y maniobrar y requiere la retirada eventual del tabique curado, el soporte tisular 1410 puede añadirse a la estructura del tabique reparado mediante, en parte, la adhesión al tejido. El soporte tisular 1410 puede incluir terapéuticos, analgésicos, anestésicos u otros agentes. El soporte tisular 1410 puede ser diseñado para degradarse con el tiempo eliminando así la necesidad de retirarlo más tarde.

La Figura 15 ilustra otro ejemplo de realización en el que una película de soporte tisular 1500 se adhiere a la parte posterior de la lengua 1510 para hacer que la parte de la lengua 1510 sea más rígida. Existe alguna evidencia de que la apnea del sueño puede ser causada por la lengua que se retrae hacia atrás mientras se duerme y un tejido más rígido en la cara posterior de la lengua puede evitar esta retracción. En algunas realizaciones, la película de soporte 1500 puede incluir ranuras longitudinales para facilitar la respiración haciendo la lengua posterior más gruesa. En una realización alternativa, un apósito de tejido impregnado con lidocaína u otro anestésico puede aplicarse a un sitio quirúrgico después de un procedimiento quirúrgico de la apnea del sueño tradicional. Al igual que con otras realizaciones, los materiales, estructuras, y texturas de la película de soporte 1500 pueden ser elegidos para cumplir los objetivos de rendimiento de estas realizaciones.

En otras realizaciones, el apósito de tejido puede ser utilizado con otros fines. Por ejemplo, el apósito de tejido puede ser utilizado como un tapón para detener las pérdidas del SNC después de una cirugía de la base de cráneo, como se ha mencionado anteriormente. Un apósito puede utilizarse también para cubrir el sitio de una punción a través de la fosa canina en un seno maxilar. A veces se forman tales punciones, por ejemplo, para acceder al seno maxilar para realizar una cirugía de seno. El apósito de tejido puede utilizarse en la cirugía oral o en extracciones dentales para ayudar a detener o minimizar el sangrado.

En otra realización, la película del apósito de tejido de la mucosa puede utilizarse como una almohadilla de iontoforesis para administrar el fármaco a o a través de un tejido. La iontoforesis en general se implica en la conducción de la sustancia a través de un tejido aplicando energía eléctrica a la sustancia y conduce la sustancia hacia un receptor de energía eléctrica. En una realización, la película tisular puede utilizarse en esta capacidad de conducción de la sustancia a lo largo de cualquier membrana tisular en el oído, nariz, garganta o boca.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 1

En este ejemplo, los apósitos están hechos de películas compuestas de celulosa modificada.

Método – todas las materias primas se preparan en soluciones en determinadas concentraciones, respectivamente; a continuación las soluciones se recubren en una lámina de PTFE de forma individual o en mezclas con capas únicas o dobles para hacer películas diferentes.

5 1. Materias primas

Polipropilenglicol (PPG), Alfa Aesar Cat# 40811, Lote# K28Q011, utilizado tal como se recibió.  
 Agua DI preparada en el lugar por el sistema de generación de agua DI.  
 Las siguientes materias primas se preparan en soluciones para su uso:

10

Etanol, Aldrich Cat# 493546 – 1L, Lote# 06862EH

Etilcelulosa (EC), Spectrum Cat# ET110, Lote# UT0371

15

Metilcelulosa (MC), Aldrich Cat# M0555 – 100 G, Lote# 037K00611

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Aldrich Cat# H3785 – 100G, Lote# 086K0115.

20

2. Preparación de la solución

Preparación de la solución de etilcelulosa

Composición: 20 % en peso de etilcelulosa (EC) en etanol grado USP.

25

Ejemplo: 37,5 g de EC en 150 g de etanol.

Preparación: pesar las cantidades deseadas de EC y etanol, mezclarlas en una botella de almacenamiento, agitar la solución en un vórtex, y dejarla durante 2 – 3 días antes de su uso.

30

Preparación de la solución de metilcelulosa

Composición: 5 % en peso de metilcelulosa (MC) en etanol USP / agua DI (1 / 1 en peso).

35

Ejemplo: 32 g de MC en 300 g de etanol / 300 g de agua DI.

Preparación: pesar las cantidades deseadas de MC, etanol y agua DI, mezclarlas en una botella de almacenamiento, añadir después agua DI, agitar la solución en un vórtex, y dejarla durante 2 – 3 días antes de su uso.

40

Preparación de la solución de hidroxipropilmetilcelulosa

Composición: 7 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en etanol USP / agua DI (1 / 1 en peso).

Ejemplo: 28,6 g de HPMC en 190 g de etanol / 190 g de agua DI.

45

Preparación: pesar las cantidades deseadas de HPMC, etanol y agua DI; transferir la HPMC pesada a una botella de almacenamiento, transferir el etanol a la botella y mezclar la solución para dejar que el polvo de HPMC se disperse uniformemente en el etanol; añadir el agua DI pesada a una botella mientras se agita hasta finalizar; agitar la solución, y dejarla durante 2 – 3 días antes de su uso.

50

3. Equipo o herramientas

Horno de vacío: Lab – Line Instruments, modelo# 3608, utilizado para el secado de la película.

55

Secador de gel: Bio – Rad, modelo# 583, utilizado para el secado y aplanamiento de la película.

Agitador: New Brunswick Scientific, modelo# Classic C1, utilizado para agitar la solución.

60

Lámina de PTFE: 1,0 mm de grosor, tamaños: 6x6, 6x12, 6x18 cm<sup>2</sup>, utilizada como sustrato de revestimiento de la película.

Bandeja revestida de PTFE: tamaño final: 10x20 cm<sup>2</sup>, utilizada como un sustrato de revestimiento de la película.

65

Espátulas de acero inoxidable: utilizadas para el revestimiento de la película.

Botellas de reactivos de boca ancha de 500 ml: utilizadas para el almacenamiento de la solución.

Vasos de precipitación de cristal: 250 ml, utilizados para mezclar la mezcla de la solución para el revestimiento de la película.

5 Pipetas desechables: utilizadas para transferir líquido PPG.

Papel de aluminio: utilizado para recubrir las películas revestidas.

#### 4. Preparación de la película

10 El grosor de la película preparada depende principalmente de varios factores, por ejemplo, la densidad aparente del material, el área de la superficie del sustrato, la cantidad de la solución del material recubierto en la superficie del sustrato. La siguiente fórmula puede ser utilizada para estimar el grosor de la película seca preparada:

$$q = (W \times C) / (D / A)$$

15 En el que, W es la cantidad de la solución de material utilizado para fundir una película; C se refiere al contenido sólido de la solución de material del porcentaje en peso; D es la densidad aparente del material; y A representa el área de la superficie del sustrato. Las láminas o placas de polímeros PTFE y PE, o la bandeja revestida de PTFE, pueden utilizarse como superficies del sustrato para fundir la película.

20 1) Preparación de la película de una sola capa

Procedimientos generales:

25 a) Basándonos en la fórmula anterior, se pesa una determinada cantidad de solución de material (o soluciones, si se utiliza una mezcla de la solución) (o se mezclan a continuación).

30 b) Recubrir la solución pesada (o soluciones mezcladas) en la superficie de una lámina o placa de sustrato dado.

c) Poner la lámina o placa del sustrato recubierto en una campana química u horno de vacío para secarla lentamente.

35 d) Una vez que la película esté completamente seca, pelarla de la superficie del sustrato, pesarla y medir su grosor.

Ejemplo de una película de una sola capa:

40 Preparación de una película de una sola capa de HPMC en una lámina de PTFE de 6x18 cm<sup>2</sup>.

Grosor diana: 0,3 mm, densidad de la película seca: 0,85 g / cm<sup>3</sup>.

45 Pesar la lámina de PTFE (24,16 g), y pesar 39,36 g de solución de HPMC del 7 % en peso en la lámina de PTFE, aplanar uniformemente la solución de HPMC viscosa en toda la lámina, ponerla en una bandeja con una cubierta de aluminio, y a continuación, colocar la bandeja en un horno de vacío para secarla lentamente (aproximadamente 65 h).

Pesar y medir el grosor de la película seca.

50 2) Preparación de la película de doble capa

Procedimientos generales:

55 a) La capa protectora se recubre primero de acuerdo con los procedimientos 1a, 1b, y 1c.

b) Una vez que esté parcialmente seca la capa protectora (secar durante 1 ~ 2 horas dependiendo del grosor de la película prevista). El grado de sequedad puede observarse como la pérdida del área húmeda de la superficie recubierta.). Comenzar a recubrir la capa superior.

c) La capa superior se recubre de acuerdo los procedimientos 1a, 1b, y 1c.

60 d) Una vez que la película de doble capa esté completamente seca, pelarla de la superficie del sustrato, pesarla y medir su grosor.

Ejemplo de una película de doble capa:

65 Preparación de una película de doble capa de HPMC en una lámina de PTFE de 6x18 cm<sup>2</sup>.

Estructura de la película: EC:MC:PPG / HPMC:PPG = 4:4:2 / 8:2 (en peso).

a) Capa protectora

Grosor diana: 0,1 mm, densidad de la capa seca: 0,67 g / cm<sup>3</sup>.

Pesar la lámina de PTFE (24,58 g).

Pesar y poner a cero el vaso de precipitación vacío. Pesar 1,86 g del 20 % en peso de la solución de EC, 7,5 g del 5 % en peso de la solución de MC, y 0,186 g de PPG en el vaso de precipitación, mezclar las soluciones en una suspensión uniforme (7,11 g de esta mezcla se utilizarán para recubrir una capa en la lámina de PTFE de 6x18 cm<sup>2</sup>, suponiendo que no hay evaporación del disolvente). Pesar de nuevo la mezcla para calcular la pérdida de peso del disolvente, a continuación transferir la mezcla en un peso equivalente a la cantidad teórica de 7,11 g a la lámina de PTFE. Aplanar uniformemente la mezcla en la lámina, y después ponerla en la campana química para evaporar el disolvente.

b) Capa adhesiva

Grosor diana: 0,2 mm, densidad de la capa seca: 0,85 g / cm<sup>3</sup>.

Pesar la lámina recubierta de la capa protectora y controlar el peso restante con el tiempo.

Pesar y poner a cero el vaso de precipitación vacío. Pesar 130 g del 7 % en peso de la solución de HPMC y 0,502 de PPG en el vaso de precipitación, mezclar las soluciones en una suspensión uniforme (20,92 g de esta mezcla se utilizarán para recubrir una capa en la capa protectora recubierta superior, suponiendo que no hay evaporación del disolvente); cuando el porcentaje del peso restante de la capa protectora recubierta sea del 25 % en peso, pesar de nuevo la mezcla para calcular la pérdida de peso del disolvente, a continuación transferir la mezcla en un peso equivalente a la cantidad teórica de 20,92 g a la capa protectora. Aplanar uniformemente la mezcla en la capa, y después ponerla en la campana, horno de vacío, y secador de gel para secarla lentamente, por ejemplo, campana – 30 min, 50 °C horno – 3 horas, 35 °C horno – 17 horas, 50 °C horno – 4 horas, 70 °C secador de gel – 2 horas.

Pesar y medir el grosor de la película seca, por ejemplo, 2,5 g y 0,31 mm de la película CMT1114 – 1a.

Ejemplo de película de múltiples capas

Preparación de una película de doble capa de MC en una lámina de PTFE de 6x18 cm<sup>2</sup>.

Estructura de la película: EC:MC:PPG / MC:PPG = 4:4:2 / 8:2 (en peso).

a) Capa protectora

Grosor diana: 0,1 mm, densidad de la capa seca: 0,67 g / cm<sup>3</sup>.

Pesar la lámina de PTFE (24,62 g).

Pesar y poner a cero el vaso de precipitación vacío. Pesar 1,86 g del 20 % en peso de la solución de EC, 7,5 g del 5 % en peso de la solución de MC, y 0,186 g de PPG en el vaso de precipitación, mezclar las soluciones en una suspensión uniforme (7,12 g de esta mezcla se utilizarán para recubrir una capa en la lámina de PTFE de 6x18 cm<sup>2</sup>, suponiendo que no hay evaporación del disolvente). Pesar de nuevo la mezcla para calcular la pérdida de peso del disolvente, a continuación transferir la mezcla en un peso equivalente a la cantidad teórica de 7,11 g a la lámina de PTFE. Aplanar uniformemente la mezcla en la lámina, y después ponerla en la campana química para evaporar el disolvente.

b) Capa adhesiva

Grosor diana: 0,2 mm, densidad de la capa seca: 0,85 g / cm<sup>3</sup>.

Pesar la lámina recubierta de la capa protectora y controlar el peso restante con el tiempo.

Pesar y poner a cero el vaso de precipitación vacío. Pesar 40 g del 5 % en peso de la solución de MC y 0,5 de PPG en el vaso de precipitación, mezclar las soluciones en una suspensión uniforme (29,39 g de esta mezcla se utilizarán para recubrir una capa en la capa protectora recubierta superior, suponiendo que no hay evaporación del disolvente); cuando el porcentaje del peso restante de la capa protectora recubierta sea del 25 % en peso, pesar de nuevo la mezcla para calcular la pérdida de peso del disolvente, a continuación transferir la mezcla en un peso equivalente a la cantidad teórica de 29,39 g a la capa protectora. Aplanar uniformemente la mezcla en la capa, y después ponerla en la campana, horno de vacío, y secador de gel para secarla lentamente, por ejemplo, 35 °C

campana – 15 horas, 50 °C horno – 8 horas, 35 °C horno – 15 horas, 70 °C secador de gel – 2 horas.

Pesar y medir el grosor de la película seca, por ejemplo, 2,22 g y 0,29 mm de la película CMT1114 – 4.

5 5. Composiciones de la película

	Capa adhesiva de HPMC		Capa adhesiva de MC		Capa protectora		
	Peso de HPMC (g)	Peso de PPG (g)	Peso de MC (g)	Peso de PPG (g)	Peso de EC (g)	Peso de MC (g)	Peso de PPG (g)
10 Película de una sola capa de HPMC de 6x18cm <sup>2</sup>	2,76	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15 Película de doble capa de HPMC de 6x18cm <sup>2</sup>	1,44	0,36	NA	NA	0,28	0,28	0,14
Película de doble capa de MC de 6x18cm <sup>2</sup>	NA	NA	1,45	0,36	0,28	0,25	0,14

20 6. Discusiones

1) Preparación de la solución

25 En la preparación de soluciones del material, las soluciones deben dejarse durante varios días para asegurar que estas sean homogéneas. Si las soluciones no son homogéneas, las películas hechas de las soluciones no serán iguales.

2) Almacenamiento de la solución y utilización

30 Las soluciones preparadas deben de pesarse y después sellarse bien para evitar la evaporación del disolvente. La pérdida de disolvente a través de la evaporación puede calcularse pesando las soluciones antes y después de su uso. Si ocurre cualquier pérdida de disolvente, el disolvente debe añadirse a la cantidad de la fórmula. La pérdida de disolvente causará que la concentración de solución cambie dificultando el control del grosor de la película.

35 3) Secado de la capa protectora

40 El secado de la capa protectora es crítico para el revestimiento de la capa adhesiva. Si la capa adhesiva está recubierta sobre una capa protectora que no se ha secado lo suficiente, las dos capas pueden mezclarse, por lo que la estructura de doble capa puede destruirse. Si la capa adhesiva está recubierta sobre la capa protectora que está seca completamente, las dos capas pueden separarse fácilmente después de la aplicación.

Se puede utilizar un factor para estimar el grado de secado, es decir, el porcentaje de peso restante de la capa protectora recubierta, que puede ser calculado utilizando la siguiente ecuación:

45 
$$\% \text{ peso restante} = (W_t - W_s) / (W_i - W_s) \times 100 \%$$

50 En el que,  $W_t$  es el peso de la lámina de PTFE recubierta después de secarse durante un determinado tiempo,  $W_s$  es el peso de la lámina de PTFE no recubierta, y  $W_i$  es el peso inicial de la lámina de PTFE recubierta. Cuando el % de peso restante desciende en el rango del 15 – 30 % o mejor al nivel del 25 %, la capa adhesiva debe recubrirse inmediatamente sobre la capa protectora.

4) Secado de la capa adhesiva

55 Pueden surgir varios problemas durante el tiempo de secado de la capa adhesiva (incluyendo la lámina de una sola capa), en especial cuando se produce la capa gruesa. En general, las grietas, la reducción, las ondas, las arrugas, las burbujas, y el grosor desigual, podrían observarse si las condiciones de secado no se controlan cuidadosamente.

60 Básicamente, un proceso de secado lento y en particular una evaporación lenta del disolvente en la superficie de la película pueden de manera significativa evitar los problemas anteriormente mencionados y mejorar la calidad del secado de la película. Mientras tanto, la forma ondulada puede eliminarse utilizando un secador de gel cuando la película esté casi totalmente seca.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

65 Test de resistencia de adhesión de la película

Para evaluar la resistencia de adhesión de las muestras de una película de apósito para heridas orales, se configuró un aparato que puede utilizarse para evaluar las muestras de la película de su rendimiento de adhesión. Los dos tipos de fuerzas de adhesión, es decir, fuerza de pelado y fuerza de desgarro pueden medirse a través del uso del aparato.

- 5
1. Configuración del test de fuerza de adhesión de desgarro y procedimientos
- 10
- Midiendo la fuerza y tiempo de desgarro vertical, puede probarse la fuerza de adhesión de desgarro de la película que se adhiere al trozo de carne de cerdo. El aparato de ensayo 1600 se configura tal como se muestra en la Figura 16. Las pruebas se realizan a temperatura ambiente de 23 grados. Los procedimientos se describen a continuación:
- 15
- 1) Cortar una película de muestra 1610 a un determinado tamaño, por ejemplo, 15x15 mm<sup>2</sup>;
- 20
- 2) Utilizar pegamento instantáneo para fijar el trozo de carne de cerdo y deshuesada 1620 en el fondo de una placa;
- 3) Utilizar cinta Scotch para fijar la cuerda en el centro de la muestra (para la película de una sola capa) o la capa protectora de muestra (para la película de doble capa); una pequeña cantidad de pegamento instantáneo puede utilizarse para asegurar aún más la cinta a la muestra siempre y cuando el pegamento instantáneo no penetre en la muestra afectando a sus propiedades adhesivas.
- 25
- 4) Poner la capa adhesiva de muestra en la superficie del trozo de carne de cerdo 1610, y presionar la película para que se adhiera a la superficie del trozo de carne y dejarla durante 5 minutos (tiempo de curación);
- 6) Después de 5 minutos, iniciar el temporizador y añadir inmediatamente agua al vaso de carga 1630 gota a gota suavemente hasta que la película se desgarre o el vaso esté completamente llena;
- 30
- 7) Anotar el tiempo cuando la película se haya desgarrado del trozo de carne.
- 8) Si la película se ha desgarrado, pesar el peso del vaso de carga 1630 con agua y anotar el peso como la fuerza de adhesión de desgarro de la muestra.
- 35
- 9) Si el vaso de carga 1630 se agrega a todo el nivel y la película aún se adhiere a la carne, entonces registre la hora del desgarro. La fuerza de adhesión del desgarro debe anotarse como el tiempo de adhesión en la carga completa.

2. Configuración del test de fuerza de adhesión de pelado y procedimientos

- 40
- Medir el ángulo (45 grados), pelar la fuerza y el tiempo, puede probarse la fuerza de adhesión de pelado de la película que se adhiere al trozo de carne de cerdo. El aparato de ensayo 1700 se configura tal como se muestra en la Figura 17. Las pruebas se realizan a temperatura ambiente de 23 grados. Los procedimientos se describen a continuación:
- 45
- 1) Cortar una película de muestra 1710 en un determinado tamaño, por ejemplo, 15x15 mm<sup>2</sup>;
- 2) Utilizar pegamento instantáneo para fijar el trozo de carne de cerdo 1720 en el fondo de una placa;
- 50
- 3) Utilizar cinta Scotch para fijar la cuerda en el extremo de la muestra (para la película de una sola capa) o la capa protectora de muestra (para la película de doble capa); una pequeña cantidad de pegamento instantáneo puede utilizarse para asegurar aún más la cinta a la muestra siempre y cuando el pegamento instantáneo no penetre en la muestra afectando a sus propiedades adhesivas.
- 55
- 4) Poner la capa adhesiva de muestra en la superficie del trozo de carne de cerdo 1720, y presionar la película para que se adhiera a la superficie del trozo de carne y dejarla durante 5 minutos (tiempo de curación);
- 6) Después de 5 minutos, iniciar el temporizador y añadir inmediatamente agua al vaso de carga 1630 gota a gota 1730 suavemente hasta que la película se pele o el vaso esté completamente llena;
- 60
- 7) Detener el temporizador y anotar el tiempo cuando la película se haya pelado.
- 8) Después de que la película se haya pelado, pesar el peso del vaso de carga 1730 con agua y anotar el peso como la fuerza de adhesión de pelado de la muestra.
- 65
- 9) Si el vaso de carga 1730 se agrega a todo el nivel y la película aún se adhiere al trozo de carne, entonces registre la hora del tiempo de pelado. La fuerza de adhesión de pelado debe anotarse como el tiempo de

adhesión en la carga completa.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

5 En este ejemplo, se analizaron las películas para las propiedades deseables en un apósito. El tiempo establecido, o el tiempo que conlleva un hidrogel para formarse, se midió para cada una de las películas de adhesión. La carboximetilcelulosa se comportó mejor que la hidroxipropilmetilcelulosa, que a su vez se comportó mejor que la metilcelulosa. Todas las películas de adhesión y la película de adhesión mostraron una buena flexibilidad y falta de hinchado. Todas las películas de adhesión y la película barrera permanecieron intactas en saliva artificial. En las pruebas de degradación, después de 5 días, la película de carboximetilcelulosa se degradó un 70 %, la película de metilcelulosa se degradó un 25 %, y las películas barrera se degradaron un 15 %, Todos los valores de degradación son dados en peso.

10 Aunque la invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar varios cambios y se pueden sustituir equivalentes sin alejarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un producto que comprende:
  - 5 un material adhesivo; y  
un material barrera,

para la aplicación postquirúrgica en una mucosa que proporciona un apósito de película de múltiples capas que comprende una capa de dicho material barrera y una capa de dicho material adhesivo que se ponen en

10 contacto con el material barrera y la mucosa, en el que el material barrera y el material adhesivo permanecen básicamente intactos durante un periodo de tiempo de 48 horas a 14 días después de aplicar la película de múltiples capas a la mucosa, en el que el material barrera, material adhesivo, o los dos comprenden una celulosa, celulosa modificada, o combinaciones de las mismas,

15 dicho apósito de película de múltiples capas tiene un borde externo y una región central cóncava.
2. El producto de la reivindicación 1, en el que el material barrera, el material adhesivo, o los dos comprenden una etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o combinaciones de las mismas.
3. Un producto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un agente terapéutico presente en uno o en los dos materiales.
4. El producto de la reivindicación 3, en el que el agente terapéutico comprende un antiinflamatorio, anestésico, antibiótico, analgésico, o combinaciones de los mismos.
- 25 5. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la forma de un apósito de la película de múltiples capas preformado que comprende dicha capa de material adhesivo que se pone en contacto con dicha capa de material barrera.
6. El producto de la reivindicación 5, en el que el grosor total del apósito oscila entre 0,1 mm y 0,7 mm.
- 30 7. El producto de la reivindicación 6, en el que el grosor total del apósito es de aproximadamente 0,3 mm.
8. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el grosor de la capa adhesiva del tejido es de aproximadamente 0,1 mm.
- 35 9. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el grosor de la capa barrera es de aproximadamente 0,2 mm.
- 40 10. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que la capa adhesiva del tejido se degrada más rápido en la saliva que la capa barrera.
11. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que la capa barrera proporciona propiedades de absorción de choque.
- 45 12. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que una o más capas están coloreadas.
13. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que los bordes del apósito son más finos que la parte central del apósito.

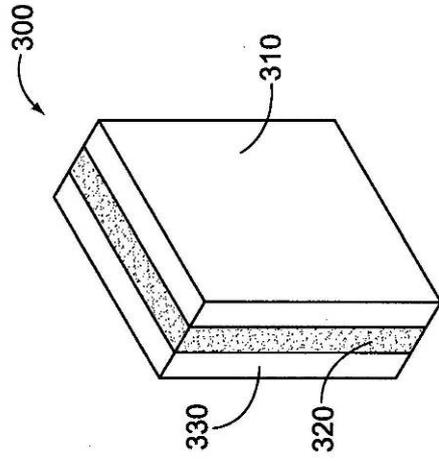


FIG. 3

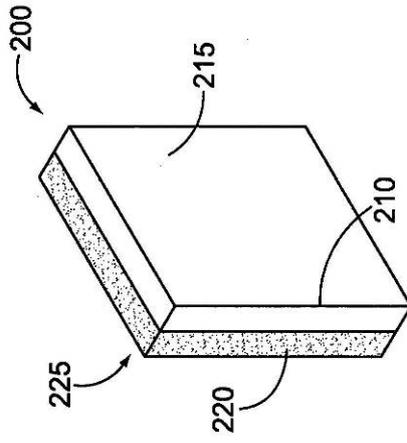


FIG. 2

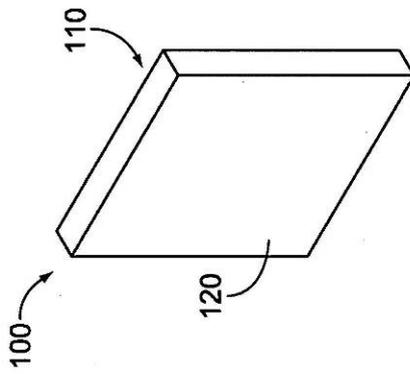
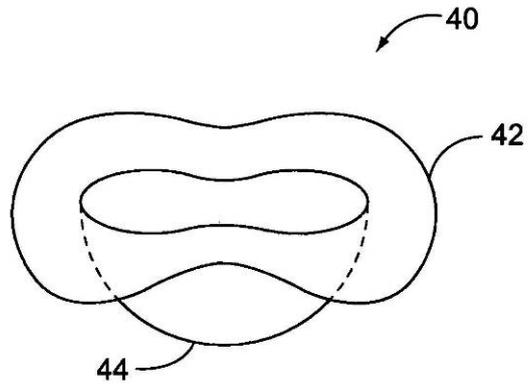
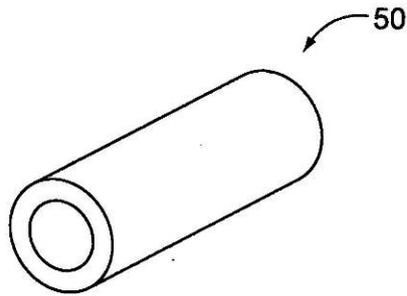


FIG. 1



**FIG. 4**



**FIG. 5**

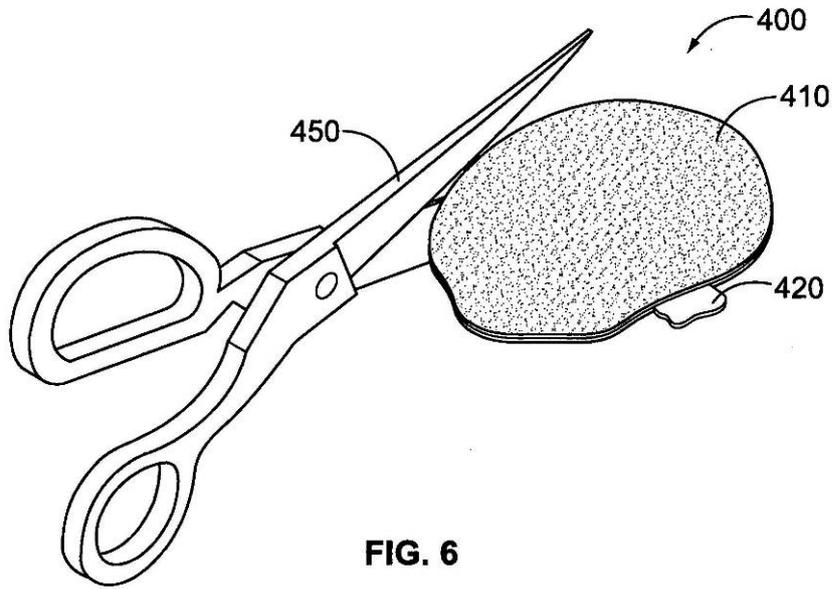


FIG. 6

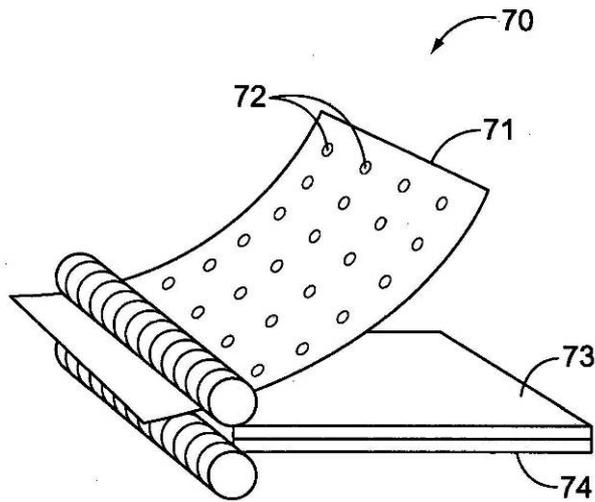
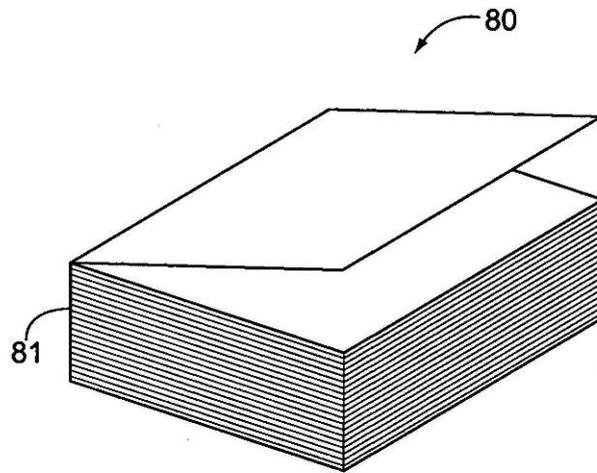
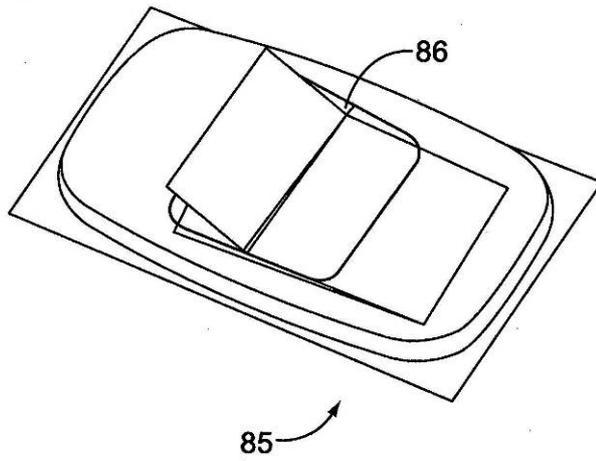


FIG. 7



**FIG. 8A**



**FIG. 8B**

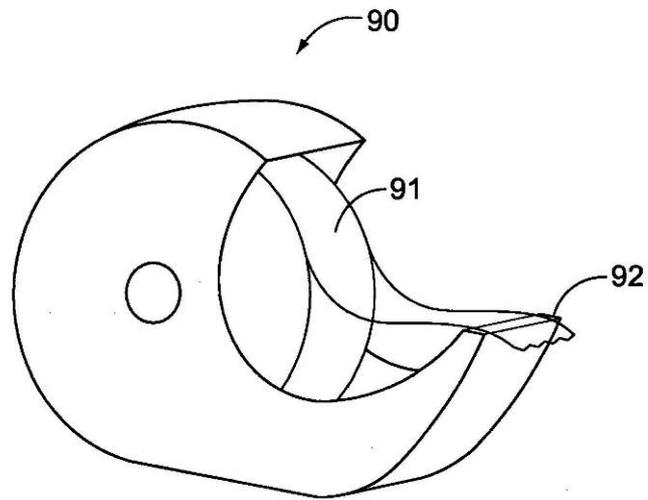


FIG. 9

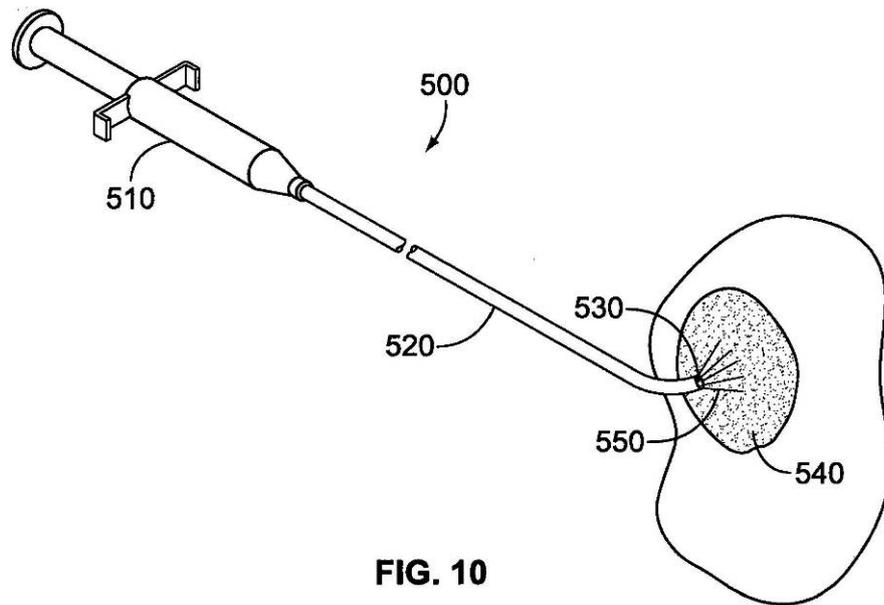


FIG. 10

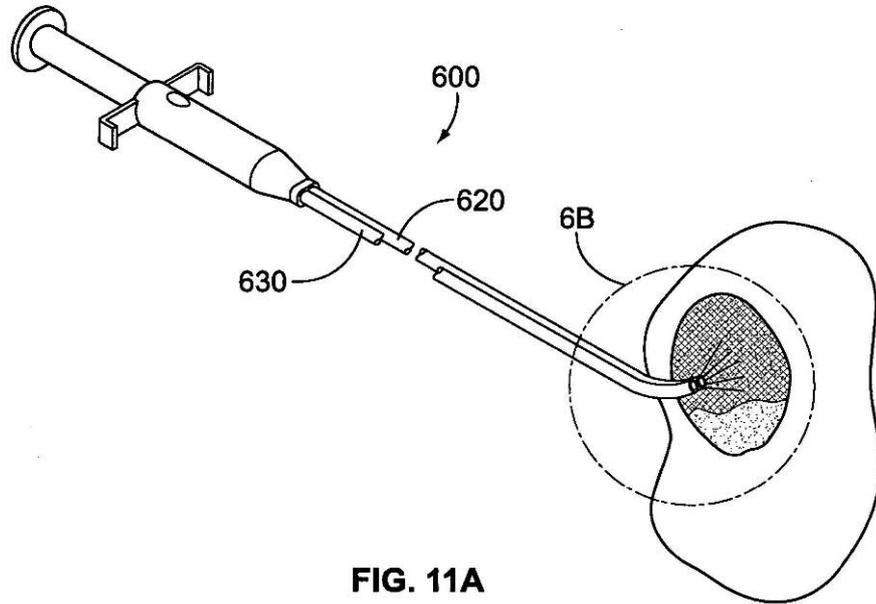


FIG. 11A

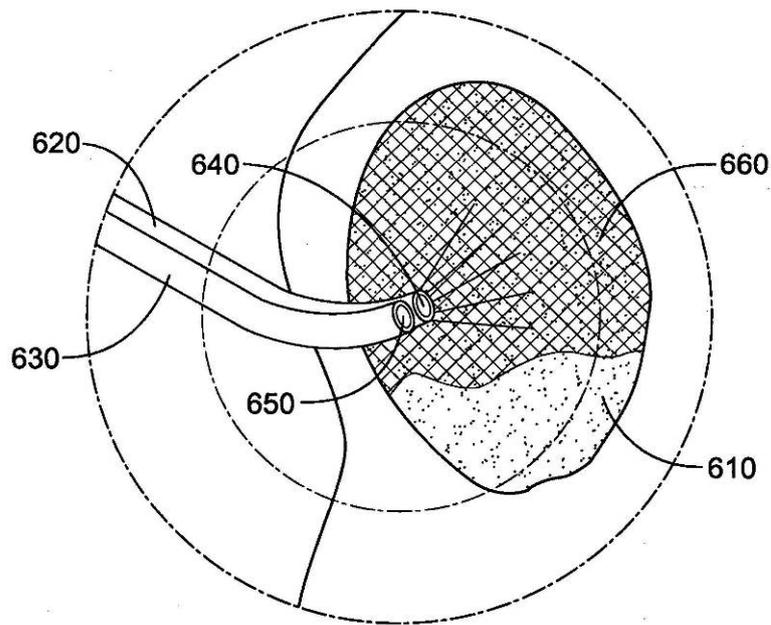


FIG. 11B

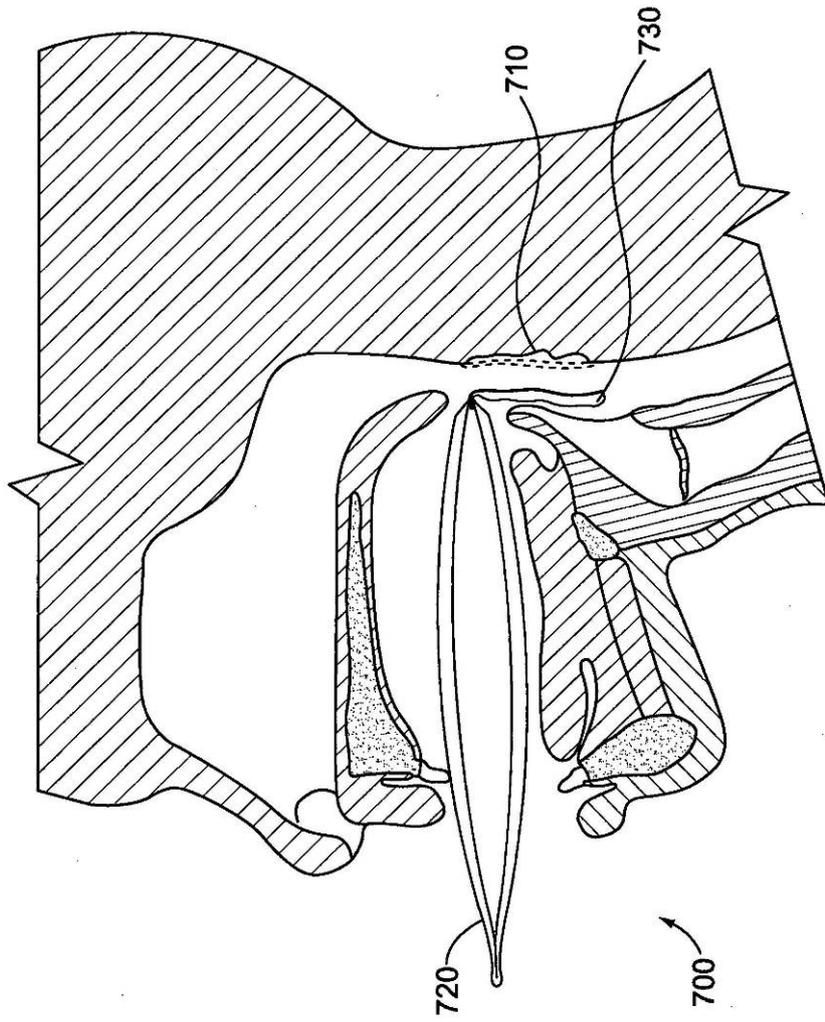


FIG. 12

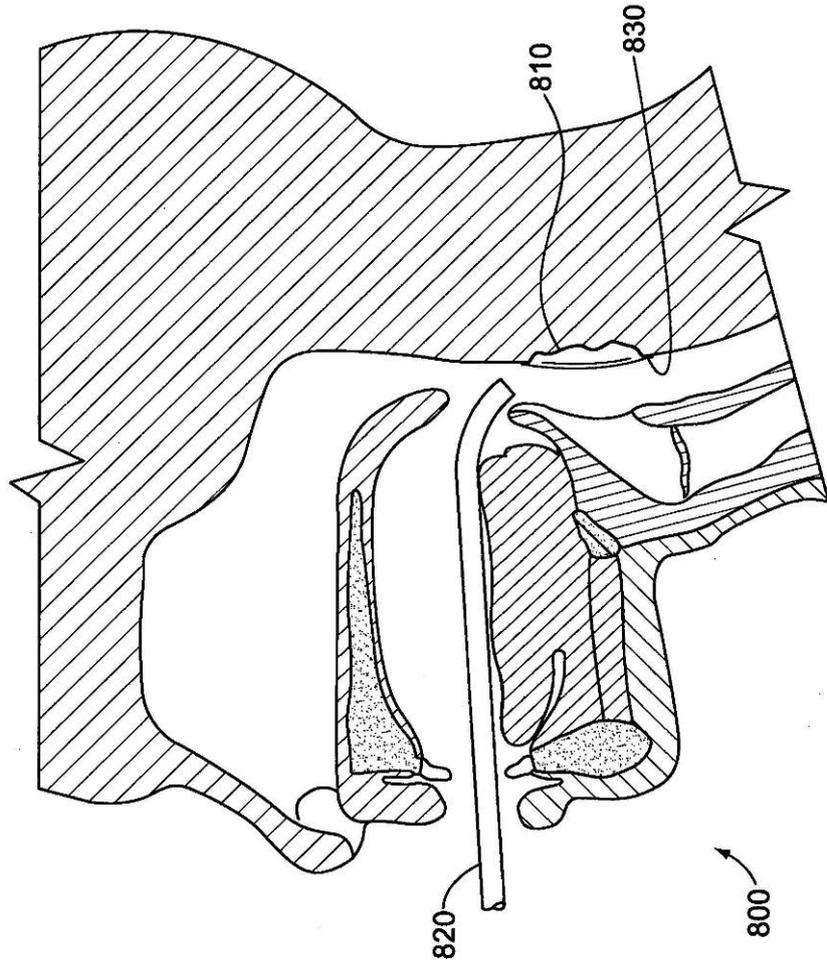
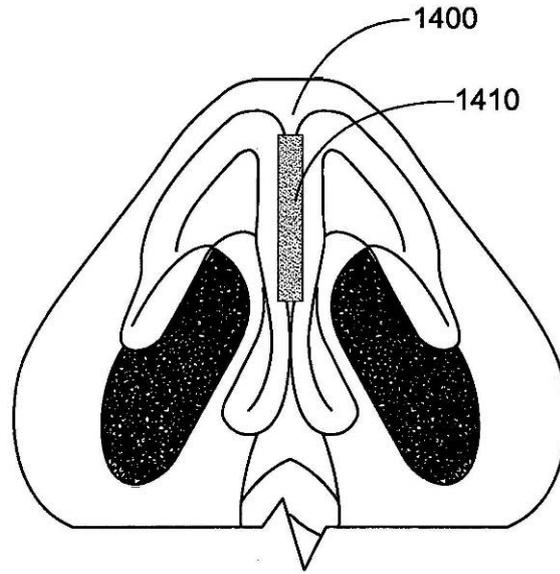
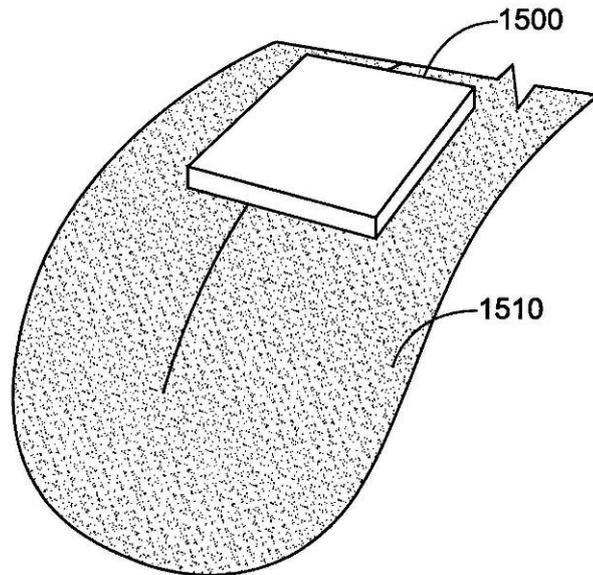


FIG. 13



**FIG. 14**



**FIG. 15**

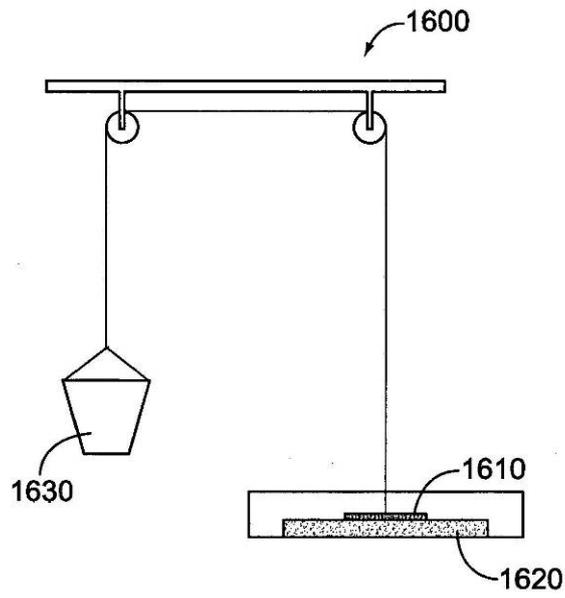


FIG. 16

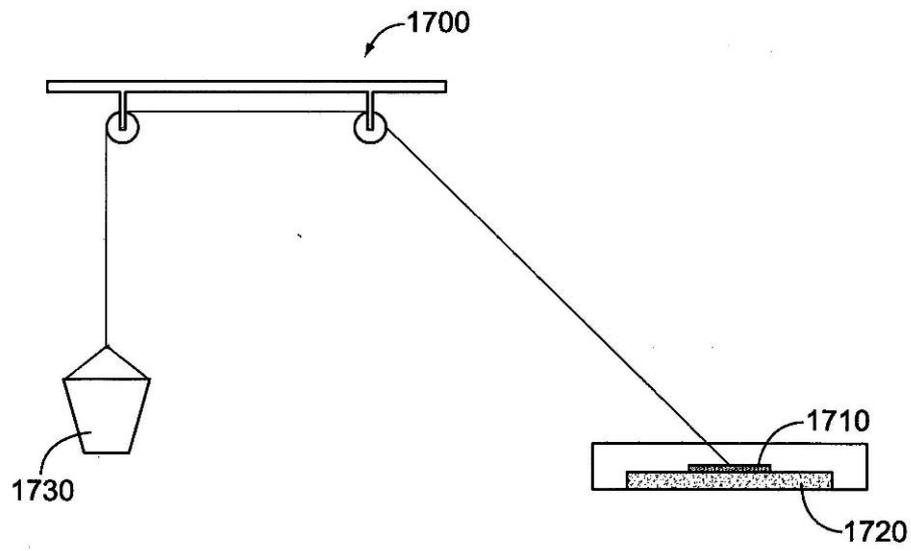


FIG. 17