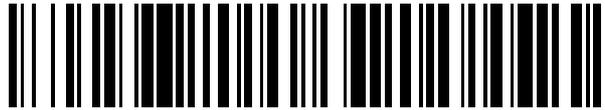


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 652**

51 Int. Cl.:

**C08J 3/00** (2006.01)  
**C08J 3/28** (2006.01)  
**A61L 27/22** (2006.01)  
**A61L 27/52** (2006.01)  
**C08J 7/12** (2006.01)  
**A23L 1/0562** (2006.01)  
**A61L 15/60** (2006.01)  
**C08J 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2009 E 09731782 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2268715**

54 Título: **Procedimiento para fabricar un cuerpo de moldeo rápidamente humectable**

30 Prioridad:

**15.04.2008 DE 102008020197**

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

**25.09.2015**

73 Titular/es:

**GELITA AG (100.0%)  
Uferstrasse 7  
69412 Eberbach, DE**

72 Inventor/es:

**AHLERS, MICHAEL;  
ÖSSER, STEFFEN;  
GRZINIA, MICHAEL y  
FLECHSENHAR, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 546 652 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**

Procedimiento para fabricar un cuerpo de moldeo rápidamente humectable

El objeto de la presente invención es un procedimiento para fabricar un cuerpo de moldeo rápidamente humectable a partir de un material que contiene hidrocoloide natural.

5 Se conocen como hidrocoloides una serie de diferentes sustancias poliméricas que, en la mayoría de los casos, son de origen natural (en particular polisacáridos y proteínas), aunque en parte también se fabrican de forma sintética. Están caracterizados por la propiedad de formar geles o soluciones viscosas en sistemas acuosos, siendo algunos hidrocoloides solubles en agua (en función de la temperatura), mientras que otros existen en forma de soluciones coloides, dispersiones o emulsiones. En éstas y otras propiedades de los hidrocoloides se puede influir en algunos  
10 casos mediante el grado de hidrólisis, por ejemplo, en la fabricación de gelatina soluble a partir de colágeno insoluble.

Debido a estas propiedades y a su inocuidad fisiológica, los hidrocoloides naturales se aplican ampliamente en la fabricación de alimentos y cosméticos como espesantes o estabilizadores, es decir, para ajustar una determinada consistencia o textura de los productos. Además, los hidrocoloides o materiales que contienen hidrocoloide también  
15 se emplean en la medicina, por ejemplo, en el cuidado de heridas o como sustrato para células vivas, pudiendo aprovecharse también en este caso de manera ventajosa la buena compatibilidad fisiológica, la biodegradabilidad y las propiedades de gelificación de muchos hidrocoloides.

Un problema que aparece a menudo en el uso de hidrocoloides en todos los campos anteriormente mencionados es su mala o poca humectabilidad. Este fenómeno se debe supuestamente a que, por regla general, en la fabricación o  
20 extracción de los hidrocoloides se tiene que realizar un secado, orientándose hacia el aire regiones hidrófobas de las moléculas de hidrocoloide hidrófilas que están en contacto con el aire de modo que las partículas, aglomerados o cuerpos de moldeo formados tienen una superficie repelente al agua.

Esta mala humectabilidad tiene como consecuencia de que, por ejemplo, en el ámbito alimenticio sea necesario un tiempo más largo, una agitación intensa o una temperatura más elevada para la disolución o la dispersión de un  
25 polvo de hidrocoloide de lo que sería el caso con un producto rápidamente humectable. En el ámbito industrial, esto conduce a costes más elevados, mientras que para el consumidor final reduce la manejabilidad del producto (por ejemplo, polvo de gelatina).

En particular para diferentes aplicaciones médicas se emplean hidrocoloides en forma de cuerpos de moldeo. También en este caso son básicamente deseables materiales que contienen hidrocoloide que en contacto con  
30 medios acuosos, en particular líquidos corporales, se puedan humectar rápidamente.

El documento US 2003/0232071 A1 da a conocer un material compuesto biomimético como material de sustitución de huesos. Este material compuesto comprende una matriz orgánica hinchable con líquido y una fase mineral inorgánica, pudiendo la matriz hinchable comprender, por ejemplo, colágeno. Además se da a conocer una modificación superficial de la matriz hinchable, entre otras cosas, mediante un tratamiento de plasma.

35 En el artículo de M. Markowicz *et al.* en *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* 17 (2006) 61-75 se da a conocer un procedimiento para la esterilización de esponjas de colágeno porosas aplicando un plasma de gas.

El artículo de G. Köse *et al.* en *Biomaterials* 26 (2005) 5187-5197 da a conocer esponjas de colágeno para la colonización con condrocitos que se esterilizan mediante la aplicación de radiación gamma.

40 Para resolver este problema se propone de acuerdo con la invención un procedimiento del tipo mencionado al inicio en el que un material que contiene gelatina en forma de un cuerpo de moldeo se expone a un plasma.

Se ha hallado sorprendentemente que mediante el tratamiento de un material que contiene hidrocoloide con un plasma, es decir, un gas al menos en parte ionizado, se puede mejorar de forma muy clara su humectabilidad de modo que el material resultante se puede humectar a menudo completamente en el tiempo más breve. Sin embargo, al mismo tiempo, las propiedades ventajosas de los hidrocoloides se quedan fundamentalmente inalteradas, en  
45 particular también queda fundamentalmente inalterado el valor pH en la superficie del material que contiene hidrocoloide. Esto es un indicio de que, a pesar de las condiciones extremas que constituye un plasma, al parecer sólo se realiza una modificación química en una medida pequeña del hidrocoloide que, sin embargo, aun así es suficiente para mejorar claramente la humectabilidad.

La invención se refiere a un procedimiento para fabricar un cuerpo de moldeo rápidamente humectable a partir de un  
50 material que contiene gelatina en el que un cuerpo de moldeo a partir de un material que contiene gelatina con una estructura celular en primer lugar se comprime mecánicamente y, a continuación, se expone a un plasma.

**Materiales que contienen hidrocoloide**

Para el procedimiento de acuerdo con la invención, el hidrocoloide está seleccionado de gelatina.

5 Preferiblemente, el material que contiene hidrocoloide está compuesto principalmente, es decir, en más de un 50 % en peso, por hidrocoloide. Aunque componentes adicionales dado el caso solubles en agua están contenidos en el material, se puede producir una falta de humectabilidad debido a la parte de hidrocoloide. Componentes adicionales que preferiblemente pueden estar contenidos en el material que contiene hidrocoloide se exponen en detalle más abajo en relación con formas de realización especiales de la invención.

En formas de realización preferidas de la invención, el material comprende más de aproximadamente un 80 % en peso, preferiblemente más de aproximadamente un 90 % en peso de hidrocoloide. En particular, el material también puede estar compuesto fundamentalmente de forma completa por hidrocoloide.

10 En la composición del material cabe tener en cuenta que el hidrocoloide puede contener una determinada parte de agua que en equilibrio con el aire ambiente se aglutina por el hidrocoloide.

El material que contiene hidrocoloide se puede emplear en esta forma para el procedimiento de acuerdo con la invención. De forma alternativa se puede reducir mediante secado el contenido en agua del hidrocoloide antes del tratamiento de plasma, por lo que en algunos casos se puede conseguir una capacidad de absorción de líquido aumentada del material fabricado.

15 El material que contiene hidrocoloide puede existir en forma de un polvo, granulado o aglomerado para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención. Hidrocoloides en una forma de este tipo se emplean en particular como materias primas en el ámbito de alimentos y cosméticos. Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden fabricar polvos, granulados o aglomerados correspondientes que se pueden humectar rápidamente y, por tanto, se pueden procesar de manera más rápida y más económica.

20 De acuerdo con la invención, el material que contiene hidrocoloide existe como cuerpo de moldeo. Un cuerpo de moldeo en el sentido de la presente invención tiene una estructura espacial previamente establecida a diferencia de, por ejemplo, un polvo. Los cuerpos de moldeo pueden ser macizos o huecos o tener una estructura celular. Algunos ejemplos de cuerpos de moldeo comprenden láminas, esponjas, tejidos, materiales no tejidos, tubitos, partículas o bolas. Formas de realización preferidas de cuerpos de moldeo de este tipo y su uso se describen en detalle más  
25 abajo.

#### **Tratamiento con plasma**

En el procedimiento de acuerdo con la invención, el plasma es preferiblemente un plasma de baja presión, es decir, un plasma cuya presión se encuentra claramente por debajo de la presión normal de 1013,25 mbar. En particular, el  
30 procedimiento se puede realizar con un plasma de baja presión de aproximadamente 1 mbar o menos, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mbar o menos, de manera más preferible de aproximadamente 0,2 mbar o menos.

De manera ventajosa, el plasma es un plasma de O<sub>2</sub> y/o un plasma de H<sub>2</sub>O. La generación de plasmas correspondientes es conocida por el estado de la técnica.

35 El procedimiento se realiza preferiblemente de modo que el material que contiene hidrocoloide está expuesto al plasma en un espacio cerrado en el que se genera este último. El procedimiento de acuerdo con la invención se puede realizar en particular en una instalación de plasma disponible en el mercado.

La duración de tiempo durante la que el material que contiene hidrocoloide se expone al plasma se puede variar según el tipo del hidrocoloide y el aspecto y el tamaño del material para conseguir el efecto deseado sobre la humectabilidad. En la mayoría de los casos, el material se debería exponer al plasma durante más de  
40 aproximadamente 1 minuto para conseguir un efecto notable. Preferiblemente, la duración de tiempo asciende aproximadamente a de 5 a aproximadamente 180 minutos, de manera más preferible aproximadamente a de 20 a aproximadamente 60 minutos.

45 El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de modo que al menos una parte de la superficie del material que contiene hidrocoloide se expone al plasma. Sin embargo, preferiblemente se expone toda la superficie al plasma.

#### **Materiales que contienen gelatina**

En una forma de realización preferida de la invención, el hidrocoloide comprende gelatina. La gelatina no sólo desempeña un papel sobresaliente en la fabricación de alimentos sino también es adecuada especialmente como producto de partida para diferentes materiales para la aplicación médica.

50 Precisamente con respecto a la aplicación médica, la gelatina está caracterizada por una compatibilidad de tejido y células muy buena y una biodegradabilidad fundamentalmente completa en caso de una pureza correspondiente. Estas propiedades quedan fundamentalmente inalteradas por el tratamiento de plasma de acuerdo con la invención. En particular, el material tratado con plasma tiene una compatibilidad de células muy buena y no se realiza un cambio medible del valor pH en la superficie, lo que, por ejemplo, es importante en caso de un uso de materiales

que contienen gelatina como sustrato para células vivas.

La gelatina utilizada para el procedimiento de acuerdo con la invención puede estar modificada químicamente. La modificación puede consistir en particular en que cadenas laterales de aminoácidos individuales se dotan de grupos funcionales adicionales para aumentar o reducir la afinidad del material que contiene gelatina con respecto a determinados tipos de tejido o célula.

De acuerdo con una forma de realización adicional de la invención, la gelatina está al menos en parte reticulada. Mediante una reticulación de la gelatina, que se puede realizar de forma química y/o enzimática, ésta se convierte en una forma insoluble de modo que los materiales correspondientes que contienen gelatina reticulada no se disuelven inmediatamente en contacto con un medio acuoso a una temperatura elevada (por ejemplo, de 37 °C) sino sólo se degradan hidrolíticamente durante un tiempo determinado. La duración de este tiempo de degradación se puede variar mediante el grado de reticulación.

Una reticulación de este tipo para reducir la solubilidad del material se puede realizar de forma análoga también en otros hidrocoloides solubles en agua.

Como dato interesante, se halló que mediante el tratamiento de plasma de acuerdo con la invención se mejora la humectabilidad del hidrocoloide pero que no se influye o no se influye fundamentalmente en la solubilidad del material y en el comportamiento de degradación del cuerpo de moldeo formado a partir del mismo.

### **Espojas de gelatina**

Un aspecto especial de la presente invención se refiere a la aplicación del procedimiento con un material que contiene gelatina que tiene una estructura celular. Materiales de este tipo con una estructura celular se denominan a continuación esponjas.

Espojas de gelatina se utilizan en la medicina en particular para favorecer la hemostasia, es decir, para detener hemorragias (por ejemplo, como apósito o en operaciones) o como sustrato para células vivas (por ejemplo, en la fabricación de implantes de tejido). En todos estos casos son deseables una humectación e hidratación completas de la esponja antes o en la aplicación de modo que se pueden utilizar de manera fundamentalmente más eficaz esponjas de gelatina rápidamente humectables que están fabricadas mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

Las esponjas de gelatina conocidas por el estado de la técnica se tienen que humedecer previamente mediante una inmersión en agua debido a su mala humectabilidad, por ejemplo, antes de que se puedan utilizar como apósito, ya que sólo en el estado húmedo tienen una capacidad de absorción notable. En cambio, esponjas de gelatina que se han fabricado de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención ya tienen una capacidad de absorción sorprendentemente elevada con respecto a sangre en el estado seco. También la capacidad de absorción es claramente mayor en comparación con esponjas de gelatina no tratadas con plasma, es decir, se absorbe en total una mayor cantidad de sangre a lo largo del tiempo.

Espojas de gelatina como tales se pueden fabricar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el documento DE 10 2004 024 635 A1 en el que una solución de gelatina acuosa se espuma y, a continuación, se seca. Una reticulación de la gelatina se puede realizar a este respecto mediante la adición de un agente de reticulación en la solución de gelatina y/o mediante el efecto de un agente de reticulación sobre la esponja fabricada. La esponja de gelatina puede contener además componentes adicionales como, por ejemplo, plastificantes.

Espojas de gelatina pueden existir en aspectos diferentes en función del lugar de aplicación deseado. Formas preferidas son, por ejemplo, paralelepípedos con diferentes dimensiones como apósito o para operaciones, cilindros para su uso como tampones, películas de esponja para cuidar heridas de gran superficie o esponjas en forma de bolas.

La estructura celular de las esponjas de gelatina tiene preferiblemente un diámetro de poro medio de menos de aproximadamente 300 µm. Los diámetros de poro en este intervalo son muy adecuados para las aplicaciones anteriormente mencionadas, en particular también para una colonización de la esponja con células vivas.

El procedimiento de acuerdo con la invención comprende una compresión mecánica del material que contiene gelatina. Mediante esta compresión de una esponja de gelatina frágil en el estado seco se provoca una rotura parcial de la estructura celular y se obtiene un material de poros abiertos. Esta rotura de la estructura celular se realiza sin que se altere la cohesión estructural de la esponja y sin que ésta pierda su integridad. En combinación con el tratamiento de plasma, mediante el que no sólo se mejora la humectabilidad de la superficie exterior sino preferiblemente también de toda la superficie interior de la estructura celular, se puede fabricar de este modo una esponja de gelatina que, en caso de un contacto con un medio acuoso, absorbe éste rápidamente y se humecta y se hidrata completamente.

La compresión mecánica del material se realiza antes del tratamiento de plasma, ya que, en este caso, el tratamiento de plasma es más eficaz con respecto a la superficie interior de la estructura celular.

Para conseguir un efecto notable mediante la compresión mecánica, la esponja de gelatina se comprime preferiblemente en al menos una dirección en aproximadamente un 40 % o más, de manera más preferible en aproximadamente un 50 % o más. La compresión en sólo una dirección, por ejemplo, mediante una laminación del material, es a menudo suficiente, aunque también es posible una compresión del material en varias direcciones.

5 En la humectación e hidratación de una esponja de gelatina comprimida tratada con plasma se vuelve a anular en parte la compresión, es decir, la esponja expande con la absorción del medio acuoso. Este efecto se puede aprovechar para fabricar esponjas de gelatina que en el caso de un contacto con líquidos no sólo se humectan rápidamente sino también aumentan su volumen en una medida considerable, en parte hasta su tamaño original antes de la compresión. En este caso es preferible cuando el material se comprima en el procedimiento de acuerdo con la invención en al menos una dirección en aproximadamente un 65 % o más, de manera más preferible en aproximadamente un 75 % o más.

10 Esponjas de gelatina muy comprimidas y rápidamente humectables de este tipo no sólo son capaces de absorber cantidades especialmente grandes de sangre o también de otros líquidos corporales sino también pueden adoptar una función de apoyo o cierre para el tejido circundante. En particular en el caso de un cuidado de heridas postoperatorio, esponjas de gelatina de este tipo proporcionan unas condiciones previas excelentes en comparación con materiales no reabsorbibles, ya que debido a la biodegradabilidad de gelatina no es necesaria una intervención adicional para eliminar el material.

15 De manera especialmente ventajosa, esponjas de gelatina rápidamente humectables con una alta capacidad de expansión también se pueden utilizar como tampones nasales, concretamente tanto para el cuidado urgente en caso de hemorragias nasales intensas como en operaciones en la zona nasal (en particular en la cirugía sinusal endoscópica funcional y en la turbinoplastia). En las indicaciones mencionadas se tienen que absorber lo más rápidamente posible cantidades relativamente grandes de sangre.

20 Para garantizar una expansión lo más uniforme posible de la esponja de gelatina, la compresión se puede realizar en varias direcciones (por ejemplo, se puede realizar una compresión radial en una esponja cilíndrica, en particular en un tampón nasal).

Una intervención quirúrgica adicional, en la que dado el caso se producen hemorragias posoperativas, es la amigdalectomía (eliminación de las amígdalas palatinas). También en este caso se pueden cuidar hemorragias de este tipo con ayuda de esponjas de gelatina rápidamente humectables.

30 Según el ámbito de aplicación pueden ser deseables esponjas de gelatina con una dureza mayor o inferior en el estado hidratado. Por ejemplo, son preferibles el menor número posible de materiales bajo el aspecto de evitar una formación de cicatrices en el caso de la cirugía sinusal endoscópica funcional, mientras que en la turbinoplastia son ventajosas esponjas de gelatina con una resistencia algo mayor para ejercer cierta presión sobre la arteria nasal. En la dureza de las esponjas de gelatina en el estado hidratado se puede influir en particular mediante la densidad del material así como la estructura celular.

35 En una forma de realización adicional de la invención, el material que contiene gelatina comprende uno o varios principios activos farmacéuticos que pueden estar seleccionados según el caso de aplicación. Para mejorar adicionalmente el efecto hemostático, esponjas de gelatina pueden comprender en particular agentes hemostáticos.

40 Además, las esponjas de gelatina pueden estar coloreadas para facilitar al usuario la distinción de diferentes productos. Esto es válido del mismo modo para otros materiales que contienen gelatina que se describen a continuación.

#### **Aspectos adicionales de la invención**

45 El objeto de la presente invención es además un material rápidamente humectable que contiene hidrocoloide natural en forma de un cuerpo de moldeo que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. Ventajas y formas de realización especiales del material de acuerdo con la invención ya se explicaron en relación con el procedimiento de acuerdo con la invención.

El material de acuerdo con la invención se puede definir además mediante su humectabilidad inicial que se manifiesta en la velocidad con la que se absorbe una determinada cantidad de un medio acuoso por el material.

50 De acuerdo con una forma de realización preferida, la invención se refiere a un material rápidamente humectable que contiene hidrocoloide con una estructura celular, teniendo el material tal humectabilidad inicial que absorbe 50 µl de un medio acuoso dentro de, como máximo, 10 segundos, en particular dentro de, como máximo, 5 segundos. El material que contiene hidrocoloide es en particular un material que contiene gelatina en forma de una esponja de gelatina.

55 Preferiblemente, este material tiene además tal capacidad de hinchamiento que aumenta su volumen en al menos un 200 % en caso de una inmersión en agua dentro de, como máximo, 6 segundos. Un material de este tipo se puede obtener en particular mediante la compresión anterior del material con la estructura celular.

La medición de la humectabilidad inicial y del aumento de volumen está descrita en detalle en los siguientes ejemplos.

La invención se refiere además al uso de un material que contiene hidrocoloide de acuerdo con la invención en la fabricación y/o en el procesamiento de alimentos, tal como se indicó anteriormente.

5 Además, la invención se refiere al uso de los materiales de acuerdo con la invención en la medicina humana o veterinaria, en particular para favorecer la hemostasia (es decir, para detener hemorragias), como apósito y/o como tampón nasal así como sustrato para células vivas y/o para la fabricación de implantes de tejido. Para detalles de los respectivos usos también se hace referencia a la descripción anterior del procedimiento de acuerdo con la invención.

10 Éstas y ventajas adicionales de la invención se explican en más detalle mediante los siguientes ejemplos haciendo referencia a las figuras. Muestran en cada caso:

- La Figura 1: una representación esquemática de un intento de determinar la humectabilidad inicial;
- La Figura 2: una representación esquemática de un intento de determinar la velocidad de la absorción de sangre;
- 15 La Figura 3: un diagrama con respecto a la velocidad de la absorción de sangre mediante esponjas de gelatina tratadas con plasma (de acuerdo con la invención) y no tratadas con plasma; y
- La Figura 4: una representación fotográfica del hinchamiento de una esponja de gelatina muy comprimida.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Fabricación de una esponja de gelatina rápidamente humectable

20 Este ejemplo describe el uso del procedimiento de acuerdo con la invención para fabricar un material rápidamente humectable que contiene hidrocoloide en forma de una esponja de gelatina.

Como material de partida se emplearon esponjas de gelatina habituales en el mercado que se utilizan como apósito. Mediante la reticulación de la gelatina, estas esponjas son insolubles en agua pero se pueden degradar en condiciones fisiológicas.

25 Las esponjas de gelatina individuales, que originalmente tenían dimensiones de 80x50x10 mm, se laminaron en una primera etapa de modo que se obtuvo un grosor de 4 mm de modo que resultaron unas medidas de 80x50x4 mm. Mediante esta compresión de las esponjas de gelatina en una dirección en un 60 % se rompió la estructura celular para posibilitar la mayor eficacia posible del siguiente tratamiento de plasma con respecto a toda la superficie interior de las esponjas.

30 A continuación, las esponjas se secaron en vacío (< 1mbar) durante 2 horas a 50 °C para reducir en la mayor medida posible el contenido en agua de la gelatina que, por regla general, se sitúa en aproximadamente un 8 a aproximadamente un 12 % en peso, por ejemplo, hasta de un 2 a un 7 % en peso.

35 70 esponjas de gelatina laminadas y secadas con las medidas 80x50x4 mm se trataron con un plasma de O<sub>2</sub> en la cámara de plasma (con un volumen de 30 l) de una instalación de plasma de baja presión con una alimentación de alta frecuencia de 40 kHz para una duración de 30 minutos. A este respecto se ajustaron los parámetros de máquina de acuerdo con la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Parámetro	Valor nominal
Presión de evacuación	0,4 mbar
Duración máxima de evacuación	10 min
Parte de flujo de gas	100 % O <sub>2</sub>
Desviación de gas máxima posible	10 %
Tiempo de estabilización	1 min
Presión de proceso	0,5 mbar
Desviación de presión máxima admisible	+/- 0,25 mbar
Potencia	1440 W

(continuación)

Parámetro	Valor nominal
Desviación de potencia máxima admisible	15 %
Duración de proceso	30 min
Tiempo de enjuague	1 min
Tiempo de ventilación	1 min

Las esponjas de gelatina se almacenaron durante el tratamiento de plasma de modo que estuvieron expuestas de manera uniforme desde los seis lados al plasma.

- 5 Se obtuvieron esponjas meramente blancas con bajos tiempos de humectación.

**Ejemplo 2:** Determinación de la humectabilidad inicial

Para la determinación cuantitativa de la humectabilidad de las esponjas de gelatina tratadas con plasma de acuerdo con la invención se midió el tiempo necesario para la absorción de una determinada cantidad de una solución acuosa mediante la esponja seca (humectabilidad inicial).

- 10 La realización del ensayo se representa esquemáticamente en la figura 1. Se proporcionaron en cada caso 50 µl de un tampón PBS con un 0,03 % en peso de azul de metileno (10) con una pipeta (12) sobre un punto de la superficie de esponja (14). Se midió el período de tiempo desde la entrega de la gota ( $t=0$ ) hasta su penetración completa en la esponja ( $t=x$ ). El punto final se determinó visualmente mediante la detección de la estructura de esponja por debajo de la gota (16) que se hunde.

- 15 Se examinaron en cada caso al menos tres esponjas de gelatina y se realizó la medición en cada esponja en de cuatro a seis puntos de la superficie. A partir de todas estas mediciones se formó un valor medio.

Para las esponjas de gelatina fabricadas de acuerdo con el ejemplo 1 resultó directamente tras el tratamiento de plasma un valor promedio de 4,4 segundos con una desviación estándar de 1,7 segundos para la humectabilidad inicial.

- 20 La medición se repitió después de que las esponjas tratadas con plasma se almacenaron 24 horas en condiciones atmosféricas. A este respecto, las esponjas secadas antes del tratamiento de plasma volvieron a absorber cierta cantidad de humedad. En este caso se midió una humectabilidad inicial de 3,6 segundos en promedio con una desviación estándar de 0,9 segundos.

- 25 A diferencia de ello, la humectabilidad inicial de las esponjas de gelatina no tratadas que sirven como material de partida en el ejemplo 1 era tan pequeña que la gota de tampón de PBS colocada sobre la superficie aún no había penetrado en la esponja incluso tras 20 minutos.

Este ejemplo muestra de forma impresionante que la humectabilidad de esponjas de gelatina se mejora claramente mediante el tratamiento de plasma de acuerdo con la invención. Esto es muy ventajoso para la aplicación médica de esponjas de este tipo, tal como también se muestra en los siguientes ejemplos

- 30 **Ejemplo 3:** Determinación de la capacidad de absorción de sangre

En este ejemplo se determinó de forma cuantitativa la capacidad de absorción de sangre de una esponja de gelatina de acuerdo con la invención (fabricada de acuerdo con el ejemplo 1) en comparación con el producto de partida no tratado con plasma.

- 35 Para ello, las esponjas secas se pesaron en cada caso y, a continuación, se colocaron durante 20 segundos sobre la superficie de una muestra de sangre (sangre humana con un hematocrito de aproximadamente un 50 %). A continuación, las esponjas se colocaron durante 60 segundos sobre un papel de filtro para provocar la evacuación de sangre excedente. Las esponjas con la sangre absorbida se pesaron de nuevo y se calculó la cantidad de sangre absorbida con respecto al peso del material de esponja mediante la diferencia con respecto al peso original. Se formó en cada caso el valor medio a partir de tres mediciones.

- 40 También en este ensayo se mostró una diferencia clara entre las dos esponjas: Mientras que la esponja de gelatina tratada con plasma absorbió 58 veces su propio peso en sangre, el valor correspondiente en la esponja de gelatina seca no tratada se situó aproximadamente en una vez el peso propio, lo que es casi insignificante para el uso práctico.

Por tanto, la humectabilidad rápida de la esponja de gelatina de acuerdo con la invención conduce a una capacidad

de absorción de sangre fundamentalmente mayor en caso de que la esponja seca entre en contacto con sangre.

En un ensayo adicional con respecto a la capacidad de absorción de sangre se determinó la velocidad con la que se absorbe la sangre (en contra de la gravedad) por la esponja de gelatina.

5 También en este caso se utilizaron la esponja no tratada y la esponja tratada con plasma de acuerdo con el ejemplo 1, concretamente tanto secas como en un estado humedecido o humectado. Para humedecer las esponjas, éstas se sumergieron completamente en agua y, a continuación, se exprimieron antes de realizar el ensayo.

La realización del ensayo se representa esquemáticamente en la figura 2.

10 Las esponjas (20) examinadas tenían en cada caso una longitud de 80 mm, un ancho de 20 mm y un grosor de 10 o 4 mm (véase el ejemplo 1). Las esponjas (secas o humedecidas) se colocaron sobre una regla (22) de modo que el escalado de la regla discurría a lo largo del lado con una longitud de 80 mm de la esponja. La regla con la esponja se sujetó en un ángulo de 25° con respecto a la horizontal y el extremo inferior de la esponja (es decir, el lado con un ancho de 20 mm) se sumergió en un concentrado de sangre (hematocrito de aproximadamente un 50 %) diluido con una solución de cloruro de sodio de un 0,9 % en peso (24). Empezando con el momento de la inmersión se midió la altura de ascensión de la sangre en la esponja de gelatina en función del tiempo, es decir, se leyó mediante la  
15 escala lineal el trayecto que había recorrido la sangre mediante una absorción en la esponja.

El resultado de este ensayo se representa en la figura 3. Ésta muestra un diagrama en el que se representa la altura de ascensión de la sangre en cm en función del tiempo en segundos para las cuatro esponjas de gelatina examinadas.

20 En el caso de la esponja seca no tratada con plasma (curva 1) no se realizó una absorción apreciable de la sangre al interior de la esponja durante todo el período de observación de 5 minutos. Si esta esponja se humedeció anteriormente (curva 2), se realizó una absorción de sangre hasta una altura de ascensión de casi 1 cm durante los tres primeros minutos que entonces permaneció constante. Esto muestra que la esponja de gelatina no tratada con plasma se tiene que humedecer anteriormente debido a su mala humectabilidad para mostrar algún efecto de absorción.

25 En cambio, la esponja de gelatina tratada con plasma con el procedimiento de acuerdo con la invención muestra tanto en el estado húmedo (curva 3) como en el estado seco (curva 4) una absorción claramente más rápida de la sangre, es decir, una mayor capacidad de absorción. En ambos casos, la sangre aumentó continuamente hasta un nivel de aproximadamente 3 cm durante el período de observación, es decir, hasta más que el triple del nivel en comparación con la esponja húmeda no tratada con plasma.

30 Mientras que la esponja de gelatina de acuerdo con el estado de la técnica se tiene que humedecer previamente para que se pueda emplear para la absorción de sangre (es decir, por ejemplo, como apósito), esto no es necesario en el caso de la esponja de gelatina de acuerdo con la invención, ya que ésta ya tiene un efecto de absorción o una fuerza de absorción claramente mayor en el estado seco.

**Ejemplo 4:** Examen del efecto hemostático

35 El efecto hemostático de la esponja de gelatina tratada con plasma de acuerdo con el ejemplo 1 y del material de comparación no tratado con plasma (GELITA-SPON) se examinó con ayuda de un modelo de venas ex vivo validado en condiciones estandarizadas.

40 A este respecto, un segmento cerrado en sí obtenido mediante varectomía de la vena saphena magna se llenó con sangre y se provocó una hemorragia difusa mediante una punción definida. La tensión sanguínea en la vena se mantuvo constantemente a 30 mm Hg durante todo el ensayo. Tras una duración de sangrado de 5 segundos se inició la hemostasia aplicando la respectiva esponja de gelatina sobre la punción.

Se registró tanto el tiempo hasta la detención completa de la hemorragia como la pérdida de sangre.

45 Como resultado de varios ensayos resultó para la esponja de gelatina no tratada con plasma un tiempo medio hasta la hemostasia completa de aproximadamente 5,5 minutos con una pérdida de sangre media de aproximadamente 8 ml. En cambio, el tratamiento de plasma de acuerdo con la invención de la esponja de gelatina condujo a una reducción considerable del tiempo de hemostasia medio a aproximadamente 3 minutos y a una reducción a la mitad de la pérdida de sangre media a aproximadamente 4 ml.

El ensayo muestra que el efecto hemostático de esponjas de gelatina se puede mejorar de forma sorprendentemente clara mediante el tratamiento de plasma de acuerdo con la invención.

50 **Ejemplo 5:** Fabricación de esponjas de gelatina muy comprimidas rápidamente humectables

Las esponjas de gelatina examinadas en este ejemplo se fabricaron de la siguiente manera:

Una solución de un 15 % en peso de gelatina de corteza de cerdo (300 g Bloom) se fabricó hinchando en primer

lugar la gelatina en agua y, a continuación, disolviendo ésta a 60 °C. La solución se desgasificó mediante ultrasonidos y se ajustó a un valor pH de 7,2 con 1 mol de una sosa cáustica. A continuación se añadió una cantidad correspondiente de una solución de formaldehído acuosa de 1 % en peso como agente de reticulación de modo que existieron 2.000 ppm de formaldehído (con respecto a la gelatina).

- 5 La temperatura de la solución se reguló en aproximadamente 45 °C tras un tiempo de reacción de 5 minutos y se espumó mecánicamente con aire. La solución de gelatina espumada que tenía una densidad en mojado de 120 g/l se coló en un molde con unas medidas de 40x20x6 cm y se secó a una humedad de aire relativa de un 10 % en primer lugar durante 2 horas a 20 °C y, a continuación, durante 5 a 7 días a 26 °C.

10 De la esponja de gelatina secada se recortaron tres muestras diferentes con las siguientes medidas (dimensiones axbxc):

Muestra 1: 40x150x35 mm

Muestra 2: 50x150x35 mm

Muestra 3: 80x150x35 mm

15 Las tres muestras se sometieron a continuación a una compresión intensa a lo largo de una dirección espacial, en la que la medida c (anteriormente 35 mm) se redujo mediante laminación a 10 mm en el caso de las muestras 1 y 3 y a 15 mm en el caso de la muestra 2. A continuación, en la medida b (anteriormente 150 mm) se volvieron a cortar a medida las esponjas de modo que resultaron muestras con las siguientes medidas (valores deseados):

Muestra 1: 40x7x10 mm

Muestra 2: 50x5x15 mm

20 Muestra 3: 80x10x10 mm

El tratamiento de las tres muestras de esponja diferentes con un plasma de baja presión de O<sub>2</sub> se realizó tal como se describió en el ejemplo 1 de manera diferente a los parámetros de máquina indicados en el mismo aunque con una presión de evacuación de 0,15 mbar y una presión de proceso de 0,2 mbar.

**Ejemplo 6:** Comportamiento de humectación y expansión de las esponjas de gelatina muy comprimidas

25 Las esponjas de gelatina comprimidas y tratadas con plasma, fabricadas de acuerdo con el ejemplo 5 se sumergieron en agua, lo que condujo a una humectación y un hinchamiento rápidos de las esponjas. A este respecto se midieron la duración de hinchamiento, las medidas de las esponjas antes y después del hinchamiento así como el aumento de volumen. Antes de cada muestra se examinaron dos ejemplares. Los resultados se representan en la siguiente tabla 2:

30 Tabla 2

	Duración de hinchamiento	Medidas antes del hinchamiento (mm)	Medidas después del hinchamiento (mm)	Aumento de volumen
Muestra 1-1	5 segundos	40x7x11	42x6x40	227 %
1-2	4 segundos	40x7x11	42x7x40	282 %
Muestra 2-1	6 segundos	50x5x16	53x5x39	158 %
2-2	6 segundos	50x5x16	53x4x40	112 %
Muestra 3-1	4 segundos	79x9x11	82x9x39	268 %
3-2	5 segundos	79x9x12	83x10x42	309 %

35 Estos resultados muestran que las esponjas de gelatina tratadas con plasma no sólo se humectan muy rápidamente en caso de un contacto con líquidos sino también se hinchan en una medida considerable y expanden su volumen. En caso de una compresión correspondiente de las esponjas de gelatina se pueden conseguir aumentos de volumen claramente superiores a un 200 %, en parte incluso superiores a un 300 %.

40 El hinchamiento de una esponja de gelatina muy comprimida en la inmersión en agua se representa de forma fotográfica en la figura 4. Las representaciones individuales muestran la esponja directamente antes de la inmersión (t=0 s) y 2 segundos o 5 segundos tras la inmersión. La esponja se sujeta a este respecto en el lado derecho por una pinza, lo que evita un hinchamiento en esta zona. En cambio, en la zona izquierda de la esponja se muestra claramente el aumento de volumen considerable dentro de un tiempo corto.

Por ejemplo, esponjas de gelatina de este tipo altamente expandidas son especialmente adecuadas para su uso

como tampón nasal.

**Ejemplo 7:** Fabricación de materiales no tejidos de gelatina rápidamente humectables

Gasas de fibras no tejidas de fibras de gelatina (materiales no tejidos de gelatina) se fabricaron de acuerdo con el procedimiento de hilado rotatorio descrito en la solicitud de patente alemana n° 10 2007 011 606.

- 5 El punto de partida para la fabricación era una solución acuosa de un 20 % en peso de gelatina de corteza de cerdo (300 g Bloom) que se hiló mediante un dispositivo de hilado rotatorio, tal como también se describe, por ejemplo, en el documento DE 10 2005 048 939 A1, de modo que se obtuvo una gasa no tejida de fibras de gelatina. Varias capas de la gasa no tejida se colocaron unas sobre otras de forma plana de modo que se obtuvo un material no tejido de gelatina con un grosor de aproximadamente 1,7 mm.
- 10 La gelatina en el material no tejido se reticuló a continuación al someterse éste durante 17 horas a la presión de vapor en equilibrio de una solución de formaldehído de un 10 % en peso. A continuación se reguló la temperatura del material no tejido en aproximadamente 50 °C y con una humedad de aire relativa de aproximadamente un 70 % durante 48 horas para completar la reacción de reticulación y eliminar la parte excedente de formaldehído no consumido.
- 15 Piezas con una medida de 20x20 mm se recortaron a partir del material no tejido de gelatina y se sometieron a un tratamiento de plasma de acuerdo con la invención. Esto se realizó tal como se describe en el ejemplo 1 de manera diferente a los parámetros de máquina indicados en el mismo pero con una presión de proceso de 0,2 mbar y una duración de proceso de 15 minutos.
- 20 En la puesta en contacto del material no tejido de gelatina seco tratado con plasma con sangre humana se realizó una humectación y una absorción bruscas de la sangre mediante el material no tejido. A este respecto, el material no tejido tratado con plasma se impregnó completamente dentro de menos de 1 segundo, mientras que un material no tejido no tratado con las mismas medidas sólo se impregnó tras 45 segundos.

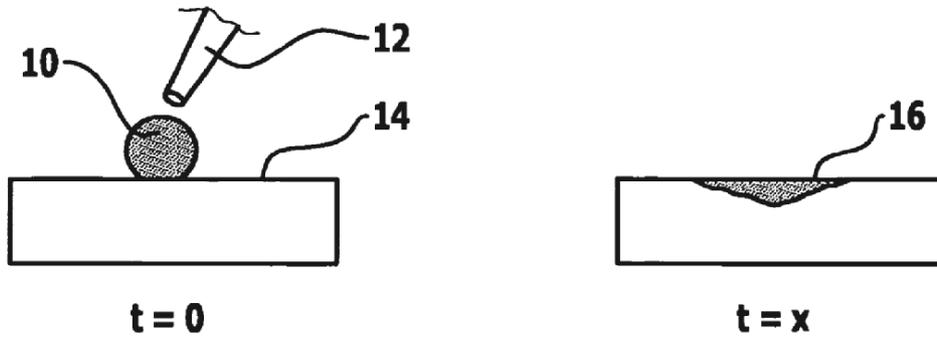
Materiales no tejidos de gelatina se pueden emplear de manera similar a las esponjas de gelatina anteriormente descritas para favorecer la hemostasia y/o para el cuidado de heridas en el ámbito médico.

25

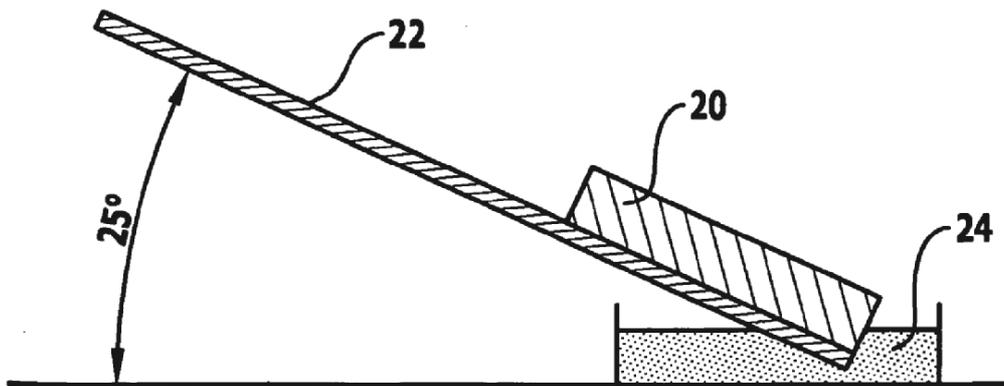
**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para fabricar un cuerpo de moldeo rápidamente humectable a partir de un material que contiene gelatina, en el que un cuerpo de moldeo de un material que contiene gelatina con una estructura celular en primer lugar se comprime mecánicamente y, a continuación, se expone a un plasma.
- 5 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, estando el material compuesto completamente por gelatina.
3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, secándose el material que contiene gelatina antes de que se exponga al plasma.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, siendo el plasma un plasma de baja presión.
- 10 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, exponiéndose el material al plasma durante más de un minuto.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, teniendo la estructura celular un diámetro de poro medio inferior a 300  $\mu\text{m}$ .
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, comprimiéndose el cuerpo de moldeo en al menos una dirección en un 40 % o más.
- 15 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el material uno o varios principios activos farmacéuticos.

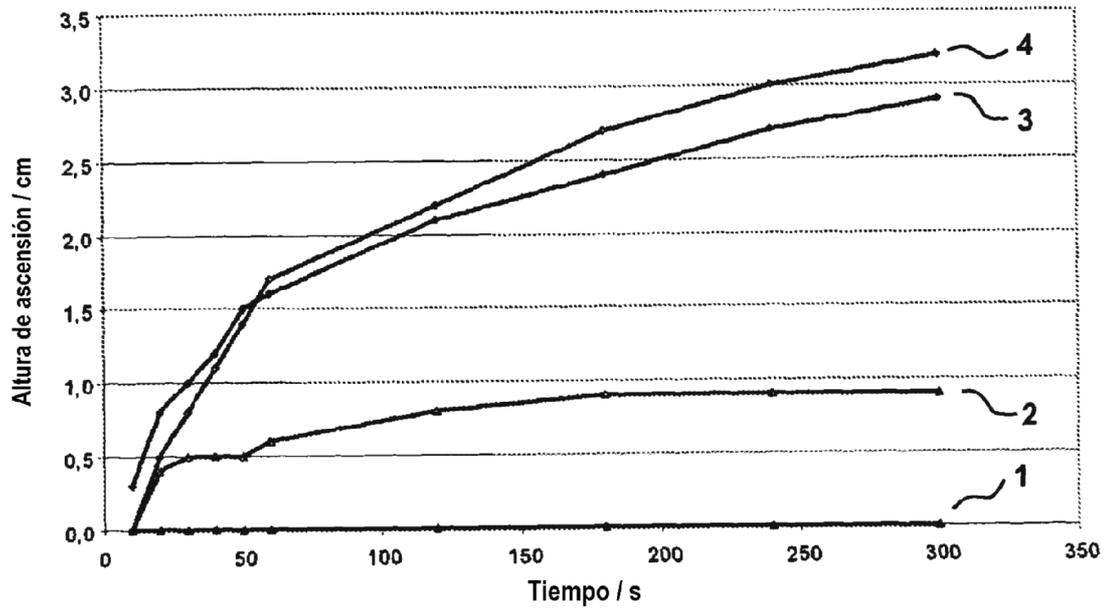
**FIG.1**



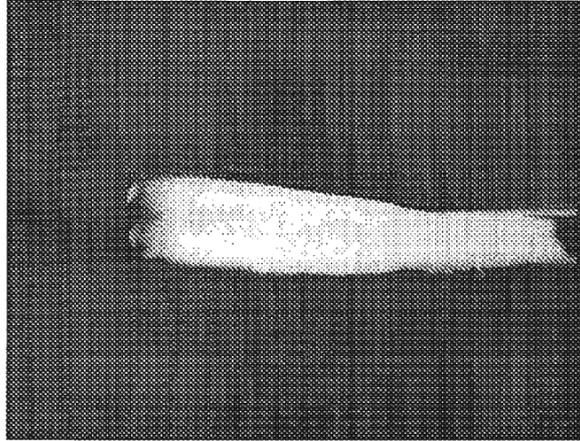
**FIG.2**



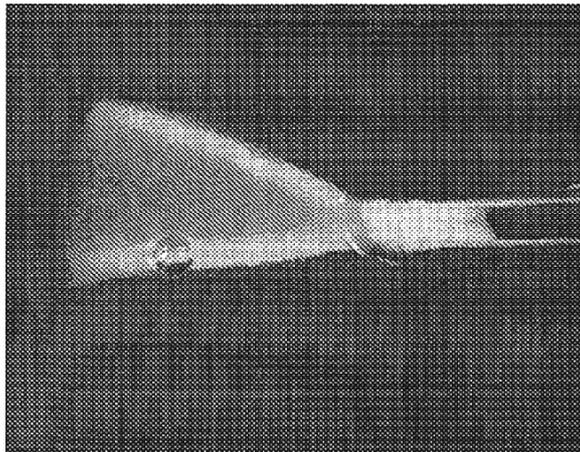
**FIG.3**



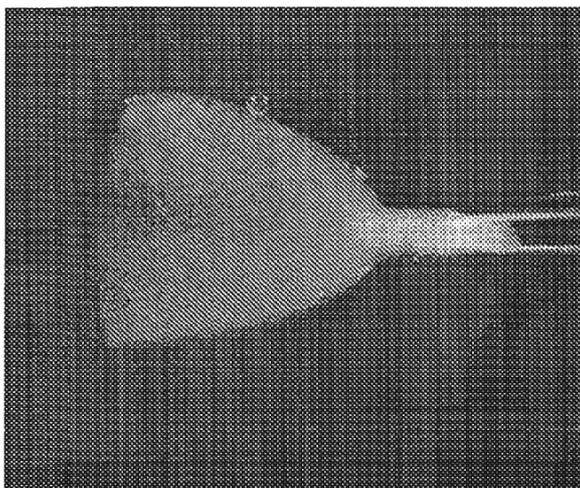
**FIG.4**



**t = 0 s**



**t = 2 s**



**t = 5 s**