

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 681**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)

B65D 81/22 (2006.01)

B65D 85/50 (2006.01)

B65D 33/01 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2018 PCT/US2018/020962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2018 WO18165045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2018 E 18763981 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.12.2021 EP 3592284**

54 Título: **Sistemas y procedimientos de envasado con gestión de humedad**

30 Prioridad:

06.03.2017 US 201762467684 P

01.03.2018 US 201815909111

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

23.03.2022

73 Titular/es:

EDWARDS LIFESCIENCES CORPORATION

(100.0%)

**One Edwards Way
Irvine, CA 92614, US**

72 Inventor/es:

**MOURHATCH, RYAN y
LIBURD, GREGORY G.**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 901 681 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

Sistemas y procedimientos de envasado con gestión de humedad

5 **Campo técnico**

Esta exposición se refiere en general a sistemas de envasado para almacenar dispositivos bioprotésicos y, más particularmente, a sistemas de envasado que incluyen un sistema de control de humedad configurado para mantener una humedad relativa objetivo en un intervalo de temperaturas.

10

Antecedentes

Los dispositivos bioprotésicos y otros componentes médicos y quirúrgicos pueden ser sensibles a la humedad. Un solo fabricante de dispositivos médicos puede suministrar productos sensibles a la humedad en muchas regiones diferentes del mundo, así como en distintas temporadas. El amplio intervalo de temperatura y humedad en estas regiones y temporadas supone cargas significativas a la optimización del sistema de envasado de estos productos. Por ejemplo, un sistema que funciona bien en América del Norte puede fallar rápidamente en el sudeste asiático.

15

20

En el pasado, los sistemas de envasado para almacenar dispositivos bioprotésicos generalmente funcionaban simplemente como envases estériles. Sin embargo, sería deseable tener envases con gestión de la humedad, tal como un sistema de gestión de humedad bidireccional, que pueda funcionar como humidificador y deshumidificador compensando lo que de otro modo serían cambios en la humedad relativa del envase. Esto podría hacerse, por ejemplo, en respuesta a cambios de temperatura. También sería deseable tener un sistema de gestión de humedad (por ejemplo, un sistema de gestión de humedad bidireccional) para mantener la humedad relativa en condiciones extremas y durante acontecimientos de choque térmico.

25

30

El documento WO 98/36992 se refiere a recipientes y a procedimientos asociados para el almacenamiento de dispositivos en un entorno húmedo sin sumergir el dispositivo en líquido. Los recipientes presentan una fuente de humedad que presenta un suministro de líquido aislado de una cámara principal que contiene el dispositivo. La fuente de humedad está en comunicación de vapor con la cámara principal para mantener una humedad relativa alta. Los recipientes son propicios para almacenar el dispositivo en un entorno estéril.

Sumario

35

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Las formas de realización no cubiertas por las reivindicaciones son ilustrativas. Este sumario pretende proporcionar algunos ejemplos y no pretende limitar el alcance de la invención en modo alguno. Por ejemplo, las reivindicaciones no requieren ninguna característica incluida en un ejemplo de este sumario, a menos que las reivindicaciones mencionen explícitamente las características. Además, las características descritas pueden combinarse de diversas formas. La descripción en la presente memoria se refiere a sistemas, conjuntos, procedimientos, dispositivos, aparatos, combinaciones, etc. que pueden utilizarse para el control del entorno en el envase. En los ejemplos resumidos aquí pueden incluirse diversas características y etapas tal como se describe en otra parte de esta exposición.

40

45

Por ejemplo, en la presente memoria se describen diversas formas de realización de sistemas de envasado, que pueden servir para almacenar un dispositivo bioprotésico a la vez que se mantiene una humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura. El/los sistemas de envasado pueden proporcionar un sistema de gestión de humedad (por ejemplo, un sistema de gestión de humedad bidireccional) que puede ajustar y controlar la humedad relativa, tal como en un intervalo de humedad relativa especificado o deseado, dentro de un grado de fiabilidad y confianza estadística. El sistema de envasado puede estar compuesto por materiales de calidad médica disponibles comercialmente y puede que no se requiera el mantenimiento o reemplazo del sistema.

50

55

En una forma de realización, el sistema de envasado incluye un envase sellado, que define un espacio interno que presenta un volumen interno. El sistema de envasado puede incluir además opcionalmente tanto el dispositivo bioprotésico como un dispositivo de control de humedad dentro del espacio o volumen interno del envase. El dispositivo de control de humedad puede incluir una barrera, que define un espacio cerrado. Por lo menos una parte de la barrera puede incluir una membrana permeable a los gases. En el espacio cerrado puede proporcionarse una disolución de control de humedad que comprende glicerol. Puede proporcionarse la humedad relativa objetivo dentro del volumen interno del envase sellado, y el dispositivo de control de humedad puede mantener la humedad relativa objetivo en el intervalo de temperatura liberando y absorbiendo selectivamente vapor de agua. En una forma de realización, el sistema de envasado puede mantener la humedad relativa objetivo dentro de una tolerancia de aproximadamente \pm el 10%. En una forma de realización, el sistema de envasado puede mantener la humedad relativa objetivo dentro de una tolerancia de aproximadamente \pm el 5%.

60

65

En una forma de realización, el dispositivo bioprotésico puede comprender un tejido bioprotésico que presenta un contenido de agua reducido de aproximadamente el 25% (en peso) o menos. En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede glicerolizarse. En una forma de realización, el dispositivo bioprotésico puede comprender una

válvula cardiaca, y el tejido bioprotésico puede formar valvas de la válvula cardiaca.

En una forma de realización, la membrana permeable a los gases puede presentar una tasa de transferencia de vapor de agua de aproximadamente entre 0.02 y 0.07 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 3-10 mg/cm²) cada 24 horas. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases puede presentar una porosidad promedio de aproximadamente entre 8 y 36 unidades Gurley (de 8 a 36 μm·Pa⁻¹·s⁻¹). En una forma de realización, la membrana permeable a los gases puede presentar un área superficial, y la razón del área superficial de la membrana permeable a los gases con respecto al volumen interno del envase sellado puede ser de entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.5 g/in³ (aproximadamente 6-30 mg/ml). En algunas formas de realización, la membrana permeable a los gases puede comprender o consistir en un homopolímero hidrófobo. En algunas formas de realización, la membrana permeable a los gases puede comprender o consistir en un polietileno de alta densidad que presenta una estructura microfibrrosa. En algunas formas de realización, la membrana permeable a los gases puede ser un material de calidad médica.

En algunas formas de realización, el envase sellado puede incluir una bolsa de polímero/lámina. En algunas formas de realización, el envase sellado puede presentar una tasa de transferencia de vapor de agua de menos de aproximadamente 0.002 gramos por día. En algunas formas de realización, el envase sellado puede estar sellado herméticamente.

Cada característica o concepto explicado de manera resumida anteriormente es independiente y puede combinarse con otras características o conceptos explicados de manera resumida anteriormente o con cualquier otra característica o concepto divulgado en esta solicitud.

En una forma de realización, el sistema de envasado incluye un envase sellado, que presenta un espacio interno que presenta un volumen interno. El dispositivo bioprotésico y un dispositivo de control de humedad pueden proporcionarse dentro del espacio interno. El dispositivo de control de humedad puede presentar una barrera, que define un espacio cerrado que está en comunicación de vapor con el envase sellado. Puede proporcionarse una disolución de control de humedad que comprende glicerol en el espacio cerrado. La disolución de control de humedad puede presentar un peso total de por lo menos aproximadamente 0.1 g por pulgada cúbica (aproximadamente 6 mg/ml) del volumen interno.

En una forma de realización, la disolución de control de humedad puede mantener la humedad relativa objetivo en el intervalo de temperatura liberando y absorbiendo selectivamente vapor de agua. En una forma de realización, la disolución de control de humedad puede incluir además una disolución acuosa. En algunas formas de realización, puede proporcionarse glicerol en una concentración de entre aproximadamente el 34% y aproximadamente el 96% (en peso) de la disolución de control de humedad y la disolución acuosa puede proporcionarse en una concentración de entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 66% (en peso) de la disolución de control de humedad. En algunas formas de realización, la concentración del glicerol (G_w) en la disolución de control de humedad puede definirse por la humedad relativa (RH) objetivo que va a mantenerse dentro del volumen interno del envase sellado según la ecuación 1.

$$G_w = 383(-0.189(RH) + 19.9)^{0.0806} - 383 \quad \text{Ec. 1}$$

En una forma de realización, la disolución de control de humedad puede incluir además un agente microbicida. En una forma de realización opcional adicional, el agente microbicida puede ser glutaraldehído. En algunas formas de realización, el glutaraldehído puede proporcionarse en una cantidad de entre aproximadamente el 0.3% y aproximadamente el 1%. En una forma de realización, la disolución acuosa puede ser aproximadamente el 97% (en volumen) de agua y aproximadamente el 3% (en volumen) de una disolución de glutaraldehído a aproximadamente el 0.625% (en peso).

En algunas formas de realización, el sistema de envasado puede mantener la humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -18°C y aproximadamente 45°C. En algunas formas de realización, la humedad relativa objetivo puede ser de entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 95%. En una forma de realización, el sistema de envasado puede mantener la humedad relativa objetivo dentro de una tolerancia de aproximadamente ± el 10%. En una forma de realización, el sistema de envasado puede mantener la humedad relativa objetivo dentro de una tolerancia de aproximadamente ± el 5%. En una forma de realización, la humedad relativa (RH) objetivo que va a mantenerse dentro del volumen interno del envase sellado puede determinarse por la concentración del glicerol (G_w) en la disolución de control según la ecuación 2.

$$RH = -\frac{\left(\frac{G_w+383}{383}\right)^{12.4} - 19.9}{0.189} \quad \text{Ec. 2}$$

Cada característica o concepto explicado de manera resumida anteriormente es independiente y puede combinarse con otras características o conceptos explicados de manera resumida anteriormente o con cualquier otra característica o concepto divulgado en esta solicitud.

También se proporciona un procedimiento para almacenar un dispositivo bioprotésico dentro de un sistema de envasado que mantiene una humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura. En una forma de realización, el procedimiento incluye determinar un volumen interno de un envase exterior, seleccionar la humedad relativa objetivo, proporcionar un dispositivo de control de humedad que comprende una disolución de control de humedad dispuesta dentro de un recinto permeable a los gases, y sellar el dispositivo de control de humedad y el dispositivo bioprotésico dentro del volumen interno del envase exterior. En algunas formas de realización, la disolución de control de humedad puede incluir glicerol.

En una forma de realización, el procedimiento puede incluir además seleccionar una humedad relativa objetivo de entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 95%. En una forma de realización, el procedimiento puede mantener la humedad relativa objetivo dentro del sistema de envasado dentro de una tolerancia de aproximadamente \pm el 10%. En una forma de realización, el procedimiento puede mantener la humedad relativa objetivo dentro del sistema de envasado dentro de una tolerancia de aproximadamente \pm el 5%. En una forma de realización, la humedad relativa (RH) objetivo que va a mantenerse dentro del volumen interno del envase exterior puede determinarse por la concentración del glicerol (G_w) en la disolución de control de humedad según la ecuación 2.

$$RH = -\frac{\left(\frac{G_w+383}{383}\right)^{12.4} - 19.9}{0.189} \quad \text{Ec. 2}$$

En una forma de realización, una concentración de glicerol (G_w) (en peso) en la disolución de control de humedad puede definirse por la humedad relativa (RH) objetivo que va a mantenerse dentro del volumen interno del envase exterior según la ecuación 1.

$$G_w = 383(-0.189(RH) + 19.9)^{0.0806} - 383 \quad \text{Ec. 1}$$

En una forma de realización, el peso de la disolución de control de humedad proporcionada puede ser de por lo menos aproximadamente 0.1 g por pulgada cúbica (aproximadamente 6 mg/ml) del volumen interno. En una forma de realización, el procedimiento puede mantener la humedad relativa objetivo en el intervalo de temperatura de entre aproximadamente -18°C y aproximadamente 45°C. En una forma de realización, el recinto permeable a los gases puede presentar una tasa de transferencia de vapor de agua de entre aproximadamente 0.02 y aproximadamente 0.07 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 3-10 mg/cm²) cada 24 horas. En una forma de realización, el procedimiento puede incluir además someter el envase exterior a un procedimiento de esterilización terminal.

Cada característica o concepto explicado de manera resumida anteriormente es independiente y puede combinarse con otras características o conceptos explicados de manera resumida anteriormente o con cualquier otra característica o concepto divulgado en esta solicitud. Otras características y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción de las formas de realización preferidas, tomadas conjuntamente con los dibujos adjuntos que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A y 1B son vistas en perspectiva de un envase exterior a modo de ejemplo.

Las figuras 2A a 2C son vistas en perspectiva de formas de realización a modo de ejemplo de dispositivos de control de humedad.

La figura 2D es una vista en sección transversal lateral de un dispositivo de control de humedad a modo de ejemplo.

La figura 3 es una vista en perspectiva de un sistema de envasado a modo de ejemplo.

La figura 4 es una vista en sección transversal lateral de un sistema de envasado a modo de ejemplo.

La figura 5 es un gráfico que ilustra el rendimiento de un dispositivo de control de humedad a modo de ejemplo que presenta una humedad relativa objetivo del 35%.

La figura 6 es un gráfico que ilustra el rendimiento de tres masas o pesos diferentes de una disolución de control de humedad a modo de ejemplo que presenta una humedad relativa objetivo del 40%.

La figura 7 es un gráfico que ilustra una tasa de cambio de la humedad relativa con cambio en temperatura para diferentes razones del peso total de la disolución de control de humedad con respecto al volumen interno de un envase sellado según una forma de realización.

La figura 8 es un gráfico que ilustra el cambio en porcentaje máximo de la humedad relativa para diferentes razones del peso total de la disolución de control de humedad con respecto al volumen interno de un envase sellado según una forma de realización.

La figura 9 ilustra un procedimiento a modo de ejemplo de almacenaje de un dispositivo bioprotésico dentro de un sistema de envasado.

Descripción detallada de determinadas formas de realización

Con referencia ahora a la figura 1A a la figura 4 de los dibujos ilustrativos, se muestran unos sistemas de envasado a modo de ejemplo (por ejemplo, el sistema de envasado 400 en la figura 4) y unos elementos a modo de ejemplo de los mismos para almacenar un dispositivo bioprotésico (por ejemplo, un dispositivo bioprotésico 300 a modo de ejemplo en las figuras 3 y 4). Los sistemas de envasado incluyen generalmente un envase exterior 100 que define un espacio interno 104 (figuras 1A y 1B). Los sistemas incluyen generalmente uno o múltiples dispositivos bioprotésicos y uno o múltiples dispositivos de control de humedad (por ejemplo, los dispositivos de control de humedad 200 a modo de ejemplo en las figuras 2A a 2D), que se almacenan preferentemente dentro del espacio interno del envase exterior.

Tal como se describirá a continuación, el sistema de envasado está configurado generalmente para mantener una humedad relativa objetivo dentro del espacio interno en un intervalo de temperaturas. Tal como se utiliza en la presente memoria, cada uno de los términos "humedad relativa objetivo" y "humedad relativa deseada" puede referirse a un valor de humedad relativa particular o a un intervalo de humedades relativas que incluye el valor particular, tal como se pondrá de manifiesto según el contexto. Cuando el sistema de envasado se expone a temperaturas ambientales más altas, la humedad relativa dentro del espacio interno tenderá a disminuir y el dispositivo de control de humedad liberará vapor de agua o vapor de humedad 210 para restablecer la humedad relativa dentro del espacio interno a la humedad relativa objetivo. Cuando el sistema de envasado se expone a temperaturas ambientales más bajas, la humedad relativa dentro del espacio interno tenderá a aumentar y el dispositivo de control de humedad absorberá vapor de agua para restablecer la humedad relativa dentro del espacio interno a la humedad relativa objetivo.

Dispositivos bioprotésicos

El/los dispositivos bioprotésicos que pueden almacenarse utilizando el sistema y el procedimiento descritos en la presente memoria pueden abarcar una variedad de dispositivos diferentes. Los ejemplos de tales dispositivos bioprotésicos incluyen válvulas cardíacas de reemplazo, conductos aórticos, catéteres, endoprótesis, injertos, endoprótesis recubiertas, endoprótesis vasculares, injertos vasculares, parches, injertos óseos e injertos tisulares, por nombrar solo algunos.

El/los dispositivos bioprotésicos pueden incluir tejido bioprotésico u otros materiales biológicos. El tejido bioprotésico incorporado en los dispositivos bioprotésicos puede ser un tejido biológico o cualquier tejido conjuntivo o de colágeno, ya sea directamente o derivado de origen animal o humano, y ya sea en su forma nativa, o modificado químicamente o de otro modo. El tejido bioprotésico puede incluir, por ejemplo, todo o una parte de por lo menos uno de entre válvulas cardíacas nativas, vasos sanguíneos, piel humana, pieles de animal, epidermis, duramadre, pericardio, submucosa del intestino delgado, ligamentos y tendones. El tejido bioprotésico puede ser pericardio de origen animal, que incluye pero sin limitarse a pericardio bovino, porcino, de canguro, de bisonte y equino. El tejido bioprotésico también puede seleccionarse basándose en determinadas características deseadas del tejido, tal como la orientación de las fibras de colágeno. Por ejemplo, se cree que las pieles de canguro presentan fibras de colágeno que están alineadas de manera sustancialmente paralela entre sí. El tejido bioprotésico puede ser además cualquier tejido artificial que se forme utilizando una estructura de soporte sintética natural o biodegradable que pueda sembrarse con células de origen humano (autólogas o alogénicas) o de origen animal.

Las formas de realización del sistema también son adecuadas para envasar, almacenar y/o enviar cualquier dispositivo u objeto para el que se desee el control de la humedad, por ejemplo, dispositivos médicos, componentes electrónicos, semiconductores, baterías, medios magnéticos, componentes ópticos, documentos, aleaciones, joyas, productos químicos, productos farmacéuticos, productos biológicos, o similares.

Procedimiento de fijación

Algunas formas de realización del tejido bioprotésico pueden someterse a un procedimiento de fijación que preferentemente hace que el tejido bioprotésico sea menos antigénico y por lo menos parcialmente, si no completamente, reticulado. Se entiende que el procedimiento de fijación incluye cualquier procedimiento químico, térmico o de otro tipo, como resultado del cual el tejido bioprotésico se conserva y se vuelve más estable mecánica y dimensionalmente que si el tejido no se hubiera sometido al procedimiento de fijación.

El procedimiento de fijación puede incluir poner en contacto el tejido con uno o más agentes de fijación o de reticulación. Los agentes de fijación o de reticulación conocidos incluyen aldehídos, dialdehídos, polialdehídos, aminas, diaminas (tales como 1,6-hexanodiamina y 1,7-heptanodiamina), poliaminas, diisocianatos, carbodiimidas, agentes de fotooxidación y compuestos de poliepóxido. En una forma de realización, el agente de fijación es un aldehído, tal como formaldehído o glutaraldehído.

El tejido fijado con glutaraldehído es particularmente vulnerable a la calcificación porque la fijación con glutaraldehído genera grupos aldehído residuales y bases de Schiff lábiles. Se cree que los aldehídos residuales y las bases de Schiff son sitios de unión potenciales para el calcio. Además, los grupos aldehído libres pueden oxidarse a grupos de ácido carboxílico, que se sabe que atraen y se unen al calcio. Por tanto, se han desarrollado diversas técnicas para reducir los niveles de aldehído y/o ácido de los tejidos fijados con glutaraldehído y, por tanto, su propensión a calcificarse después de la implantación en un huésped.

Una técnica para reducir los niveles de aldehído y/o ácido en tejido fijado con glutaraldehído es incluir una etapa de tratamiento térmico durante o después de que el tejido bioprotésico se ponga en contacto o se trate con glutaraldehído. En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse térmicamente en cualquier momento antes de la implantación en un huésped mediante calentamiento en una solución salina o una disolución fisiológica o bien antes o bien después de la fijación con glutaraldehído. En otra forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse térmicamente en una disolución de glutaraldehído, o bien durante o bien después de la fijación inicial del tejido utilizando glutaraldehído. El tratamiento térmico puede realizarse sumergiendo el tejido en la solución salina, la disolución fisiológica y/o de fijación seleccionada, y calentando la disolución hasta una temperatura de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 80°C o de entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 55°C. La disolución puede calentarse o bien antes o bien después de que el tejido bioprotésico se añada a la disolución. El tejido puede tratarse térmicamente durante algunos segundos hasta varios meses, o desde aproximadamente 4 semanas hasta aproximadamente 22 semanas. En una forma de realización, el tejido se calienta en una disolución de glutaraldehído a una temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C durante un tiempo de aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 7 días. En una forma de realización, el tejido se calienta en una disolución de glutaraldehído a una temperatura de aproximadamente 65°C durante aproximadamente 3-5 días o durante aproximadamente 4 días.

Las formas de realización de tejido fijado con glutaraldehído demuestran contenidos reducidos de aldehído y ácido carboxílico después del tratamiento térmico, y por tanto una marcada reducción en la calcificación después de la implantación, en comparación con tejido fijado con glutaraldehído sin tratamiento térmico. El tratamiento térmico de tejido fijado con glutaraldehído se describe, por ejemplo, en la patente US n.º 6.561.970, expedida el 13 de mayo de 2003 concedida a Edwards Lifesciences.

El procedimiento de fijación también puede incluir adicionalmente precondicionar, pretensar o dañar previamente el tejido bioprotésico fijado para generar sitios de unión de calcio adicionales, que posteriormente pueden protegerse, tal como se describe en la publicación de solicitud de patente US n.º 2008/0302372 A1, publicada el 11 de diciembre de 2008, titulada "Methods for Pre-Stressing and Capping Bioprosthetic Tissue" concedida a Edwards Lifesciences. En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede someterse a un flujo de fluido pulsado rápido (por ejemplo, desde aproximadamente 4 Hz hasta aproximadamente 1,500 Hz), flexionarse repetidamente, exponerse a temperatura elevada (por ejemplo, de entre aproximadamente 26°C y aproximadamente 65°C), ponerse en contacto con una disolución ácida (por ejemplo, pH en el intervalo de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7), ponerse en contacto con una disolución alcalina (por ejemplo, pH en el intervalo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10), o cualquier combinación de los anteriores con el fin de generar sitios de unión de calcio adicionales, que pueden protegerse y/o reducirse en un procedimiento de tratamiento independiente.

Tratamiento con agentes de protección y/o reducción

Las formas de realización del tejido bioprotésico pueden incluir grupos funcionales que predisponen al tejido a la calcificación, que pueden incluir cualquier combinación de los que existen de manera nativa en el tejido bioprotésico, que se generan mediante reticulación o fijación, o que resultan de cualquier número de procedimientos químicos o físicos, incluyendo el precondicionamiento, el pretensado y/o el daño previo divulgados en la presente memoria.

Por ejemplo, se cree que muchos grupos de ácido carboxílico cargados negativamente se forman después de la fijación con glutaraldehído del tejido bioprotésico, y estos grupos atraen y se unen a iones de calcio debido a sus cargas negativas e interacciones electrostáticas con iones cargados positivamente, lo que conduce a la calcificación del tejido o a otras interacciones celulares adversas.

Por consiguiente, las formas de realización del tejido bioprotésico pueden tratarse con un agente de protección. El agente de protección puede ser cualquier agente que pueda bloquear, eliminar o alterar un grupo funcional que puede producir real o potencialmente una interacción indeseable entre el tejido bioprotésico y el huésped, tal como calcificación, reacción inmunológica, formación de paño (*pannus*) y similares.

En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse con el agente de protección sin una etapa de fijación o reticulación del tejido bioprotésico. En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse con el agente de protección antes o después de la etapa fijación o reticulación del tejido bioprotésico.

En una forma de realización, el agente de protección puede ser uno o una combinación de entre los siguientes: aminas, incluyendo alquilaminas, aminoalcoholes, incluyendo etanolamina, aminoácidos (incluyendo lisina e hidroxilisina), aminosulfonatos (incluyendo taurina, aminosulfatos, sulfato de dextrano y sulfato de condroitina), un polímero multifuncional hidrófilo (incluyendo poli(alcohol vinílico) y polietilenimina), un polímero multifuncional hidrófobo, un α -dicarbonilo (incluyendo metilglioxilo, 3-desoxiglucosona y glioxal), una hidrazida (incluyendo hidrazida adípica), un carbonato de *N,N*-disuccinimidilo, una carbodiimida (incluyendo clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC), *N*-ciclohexil-*N'*-(2-morfolinoetil)carbodiimida (CMC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (CMPI)), un antibiótico, un agente de reclutamiento de células, un agente de hemocompatibilidad, un agente antiinflamatorio, un agente antiproliferativo, un agente supresor inmunogénico, un agente reductor (incluyendo cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, bisulfito de sodio en acetilacetona, y ácido fórmico en formaldehído), y un mono-, di- o poliepoxicano.

En una forma de realización, el agente de protección puede ser cualquier agente que sea reactivo con un grupo funcional, en el que el grupo funcional es un aldehído libre o un ácido carboxílico libre. El agente de protección puede ser una amina, tal como una alquilamina o un aminoalcohol. El agente de protección puede ser una etanolamina, por ejemplo, etanolamina.

En cualquier caso, determinadas reacciones del agente de protección y los grupos funcionales pueden producir bases de Schiff lábiles, y puede ser deseable reducir las bases de Schiff, convirtiéndolas de ese modo en aminas más estables.

Por consiguiente, alguna forma de realización del tratamiento del tejido bioprotésico puede incluir además tratamiento con un agente reductor. El agente reductor puede seleccionarse para reducir bases de Schiff formadas a partir de la reacción del agente de reticulación y el tejido bioprotésico, el agente de protección y el tejido bioprotésico, y/o el agente de protección y el agente de reticulación. En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse con el agente reductor, con o sin fijar o reticular el tejido bioprotésico. En otra forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse con el agente reductor, con o sin el agente de protección. En una forma de realización adicional, el tejido bioprotésico puede tratarse con el agente reductor, con o sin fijación o reticulación, y protección del tejido bioprotésico.

El agente reductor puede ser uno cualquiera o una combinación de agentes reductores, por ejemplo, agentes reductores que comprenden un borohidruro. En una forma de realización, el agente reductor puede ser uno o una combinación seleccionada de entre el grupo que consiste en borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de alquilo, aminoborohidruro, aminoborohidruros de litio y una sal de hidruro de organoborato que presenta la fórmula XBR_3H , donde cada R es un grupo alquilo seleccionado independientemente y X es litio, sodio o potasio. El aminoborohidruro de litio puede ser un dimetilaminoborohidruro de litio, un morfolinoborohidruro de litio y un pirrolidinoborohidruro de litio, o las correspondientes sales de sodio o potasio, por nombrar algunas. El agente reductor de sal de hidruro de organoborato puede ser un tri-sec-butil(hidrido)borato de litio, un tri-sec-butil(hidrido)borato de sodio o un tri-sec-butil(hidrido)borato de potasio. La reactividad de los aminoborohidruros en general puede adaptarse modificando el grupo amina y/o el catión (litio > sodio > potasio). En algunas formas de realización, el agente reductor comprende bisulfato de sodio en acetilacetona y/o ácido fórmico en formaldehído.

El tejido bioprotésico puede someterse a una etapa de tratamiento en la que se trata con un agente de protección y un agente reductor en una disolución. En una forma de realización, el agente de protección se selecciona para reaccionar con uno o más grupos funcionales asociados con el tejido bioprotésico y el agente reductor se selecciona para reducir bases de Schiff. Las bases de Schiff pueden formarse a partir de una cualquiera o más de la reacción del agente de reticulación y el tejido bioprotésico, la reacción del agente de protección y el tejido bioprotésico, y la reacción del agente de protección y el agente de reticulación. El agente de protección puede ser una amina o un aminoalcohol, tal como una etanolamina, los grupos funcionales pueden ser un aldehído o un ácido carboxílico, el agente reductor puede ser un borohidruro, tal como un borohidruro de sodio y el agente de reticulación puede ser un agente que contiene aldehído, tal como glutaraldehído. El tratamiento puede realizarse secuencialmente con una primera etapa de poner en contacto el tejido con una disolución del agente de protección y una segunda etapa de poner en contacto el tejido con una disolución del agente reductor, o simultáneamente tanto con el agente de protección como con el agente reductor presentes en la disolución. En una forma de realización, el tratamiento puede realizarse con el agente de protección y el agente reductor en una disolución en un agitador orbital que funciona a entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100 rpm durante aproximadamente 4 horas.

Los procedimientos a modo de ejemplo para tratar el tejido bioprotésico con agentes de protección y agentes reductores se describen, por ejemplo, en la patente US n.º 7.972.376, expedida el 5 de julio de 2011, concedida a

Edwards Lifesciences Corp.

Almacenamiento en seco

5 El tejido bioprotésico puede tratarse de manera que no requiera almacenamiento en un líquido, tal como una disolución conservante. Los ejemplos de tales disoluciones conservantes incluyen glutaraldehído, formaldehído y soluciones salinas. El almacenamiento en seco de dispositivos bioprotésicos presenta determinadas ventajas, incluyendo necesidades reducidas de almacenamiento y facilidad de manipulación. Dado que las disoluciones conservantes a menudo incluyen productos químicos tóxicos y/o carcinogénicos, los dispositivos médicos implantables almacenados en disoluciones conservantes a menudo requieren un aclarado exhaustivo antes de su implantación. Eliminar la utilización de tales disoluciones conservantes obvia por tanto la necesidad del aclarado exhaustivo y por tanto permite una mayor eficacia en el quirófano antes de la implantación, así como una exposición reducida del personal a una disolución conservante potencialmente peligrosa.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, se entiende que “almacenamiento en seco” significa que el dispositivo bioprotésico no se sumerge parcial o completamente en una disolución conservante líquida para el almacenamiento. Por ejemplo, “almacenamiento en seco” puede referirse al entorno en el que se almacena el dispositivo bioprotésico implantable cuando se envasa para su tránsito después de la fabricación. Sin embargo, el “almacenamiento en seco” no excluye la etapa de hidratar el dispositivo médico implantable una vez que se abre el envase o justo antes de la implantación. El “almacenamiento en seco” tampoco excluye la presencia de humedad o agua residual que pueda estar presente en el tejido bioprotésico o humedad en el sistema de envasado.

25 En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede someterse a tratamiento con disoluciones anhidras, no acuosas o acuosas para deshidratar parcial o sustancialmente, si no completamente, el tejido bioprotésico para su almacenamiento en seco. El tejido bioprotésico tras el tratamiento puede contener agua o humedad residual dentro de los intersticios del tejido, pero puede envasarse para su almacenamiento en seco.

Tratamiento con glicerol

30 El tejido bioprotésico puede someterse además a tratamiento con disoluciones anhidras, no acuosas o acuosas para deshidratar por lo menos parcial, sustancial o completamente el tejido bioprotésico para su almacenamiento en seco, tal como se describió anteriormente. Se entiende que el tejido bioprotésico puede retener una cantidad de agua dentro de sus intersticios y/o unida al tejido, por ejemplo, a colágeno. Las formas de realización de tejido bioprotésico adecuadas para el almacenamiento en seco incluyen agua unida al propio tejido, sustancialmente con toda el agua intersticial eliminada.

40 En una forma de realización, la disolución comprende glicerol y, preferentemente, una disolución que comprende aproximadamente el 75% en peso de glicerol y aproximadamente el 25% en peso de etanol. En una forma de realización, la disolución es no acuosa, es decir, una disolución en la que el disolvente no es agua. En una forma de realización, la disolución puede ser anhidra. El tejido bioprotésico puede ponerse en contacto con la disolución de glicerol, por ejemplo, sumergirse en ella, durante un tiempo suficiente para penetrar a través del tejido y desplazar una cantidad sustancial de agua en los intersticios del tejido. En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede ponerse en contacto con la disolución de glicerol durante aproximadamente 4 o más horas. El tejido bioprotésico glicerolizado puede extraerse entonces de la disolución y puede retirarse el exceso de disolución, por ejemplo, dejándolo estar en una campana limpia.

50 En otra forma de realización, una disolución de glicerol y un alcohol C₁-C₃ puede ser anhidra o no acuosa, comprendiendo la disolución de tratamiento aproximadamente el 60-95% en volumen de glicerol. Se entiende que una disolución anhidra no contiene agua, mientras que una disolución no acuosa puede contener agua. El tratamiento adecuado para los tejidos biológicos se describe en la patente US n.º 8.007.992, expedida el 30 de agosto de 2011, concedida a Edwards Lifesciences Corp.

55 Aún en una forma de realización adicional, puede utilizarse una disolución acuosa de glicerol para deshidratar por lo menos parcialmente y para glicerolizar el tejido, tal como se describe en la patente US n.º 6.534.004, expedida el 18 de marzo de 2003, concedida a The Cleveland Clinic Foundation.

60 En una forma de realización, puede añadirse uno o más antioxidantes a la disolución de tratamiento con glicerol, lo que se cree que reduce o impide la oxidación del tejido bioprotésico durante la esterilización y el almacenamiento posteriores del tejido.

65 En una forma de realización, el tejido bioprotésico puede tratarse con una disolución anhidra, no acuosa o acuosa que comprende glicerol. En una forma de realización, la disolución anhidra, no acuosa o acuosa puede comprender glicerol a aproximadamente el 25% en volumen, aproximadamente el 30% en volumen, aproximadamente el 35% en volumen, aproximadamente el 40% en volumen, aproximadamente el 45% en volumen, aproximadamente el 50% en volumen, aproximadamente el 55% en volumen, aproximadamente el 60% en volumen, aproximadamente el 65% en volumen, aproximadamente el 70% en volumen, aproximadamente el 75% en volumen,

aproximadamente el 80% en volumen, aproximadamente el 85% en volumen, aproximadamente el 90% en volumen, o aproximadamente el 95% en volumen. En una forma de realización, la disolución anhidra, no acuosa o acuosa comprende una cantidad de glicerol dentro de dos cualesquiera de los valores anteriores e incluyendo estos.

5 En una forma de realización, la disolución anhidra, no acuosa o acuosa de glicerol puede comprender alcohol. En una forma de realización, la disolución anhidra, no acuosa o acuosa puede comprender alcohol a aproximadamente el 5% en volumen, aproximadamente el 10% en volumen, aproximadamente el 15% en volumen, aproximadamente el 20% en volumen, aproximadamente el 25% en volumen, aproximadamente el 30% en volumen, aproximadamente el 35% en volumen, aproximadamente el 40% en volumen, aproximadamente el 45% en volumen, aproximadamente el 50% en volumen, aproximadamente el 55% en volumen, aproximadamente el 60% en volumen, aproximadamente el 65% en volumen, aproximadamente el 70% en volumen, o aproximadamente el 75% en volumen. En una forma de realización, la disolución anhidra, no acuosa o acuosa comprende una cantidad de alcohol dentro de dos cualesquiera de los valores anteriores e incluyendo estos. El alcohol puede ser uno
10
15 cualquiera o una combinación de alcoholes C₁, C₂, C₃, C₄ y C₅, tales como etanol, propanol y butanol.

El tejido bioprotésico también puede tratarse por medios distintos al procedimiento de tratamiento con glicerol descrito anteriormente para secar o deshidratar el tejido bioprotésico. Se entiende que los términos "secar" o "deshidratar", tal como se utilizan en la presente memoria con referencia al tejido bioprotésico o el dispositivo bioprotésico, incluyen formas de realización que incluyen agua o humedad residual que puede estar presente en el tejido bioprotésico después del tratamiento con glicerol u otro para reducir el contenido de agua del tejido bioprotésico. En una forma de realización, el contenido de agua del tejido bioprotésico seco o deshidratado después del tratamiento con glicerol u otro es de aproximadamente el 25% en peso o menos, aproximadamente el 20% en peso o menos, aproximadamente el 15% en peso o menos, aproximadamente el 10% en peso o menos, aproximadamente el 9% en peso o menos, aproximadamente el 8% en peso o menos, aproximadamente el 7% en peso o menos, aproximadamente el 6% en peso o menos, aproximadamente el 5% en peso o menos, aproximadamente el 4% en peso o menos, aproximadamente el 3% en peso o menos, aproximadamente el 2% en peso o menos, o aproximadamente el 1% en peso o menos. Se entiende que los porcentajes proporcionados en la presente memoria se basan en el peso combinado del tejido bioprotésico y el contenido de agua.
20
25
30

Sistema de envasado

Con referencia ahora a las figuras 1A y 1B, en una forma de realización, el sistema de envasado incluye un envase exterior 100, que puede ser una bolsa, bandeja y/o recipiente tipo concha de almeja sellable, que puede comprender, por ejemplo, lámina, polímero, o una combinación de los mismos. Cuando está sellado, el envase exterior 100 proporciona un espacio interno 104 para almacenar uno o múltiples dispositivos bioprotésicos en un entorno relativamente estéril. El envase exterior 100 puede ser una bolsa rectangular, tal como se muestra en las figuras 1A y 1B, o cualquier otra forma o configuración adecuada para almacenar el dispositivo bioprotésico y un dispositivo de control de humedad 200 en un entorno relativamente sellado. Además, el envase exterior 100 puede formarse a partir de una bolsa de polímero/lámina o cualquier otro material de envasado 102 que sea impermeable a los microorganismos y que presente una baja tasa de transferencia de vapor de humedad o agua. La baja tasa de transferencia de vapor de agua del envase exterior puede mitigar el efecto de la humedad ambiental sobre la humedad relativa dentro del espacio interno 104 del envase exterior sellado 100. En una forma de realización, el envase exterior 100 presenta preferentemente una tasa de transferencia de vapor de agua de menos de aproximadamente 2 miligramos por día por envase.
35
40
45

Tal como se muestra en la figura 3, por lo menos un dispositivo bioprotésico 300 y por lo menos un dispositivo de control de humedad 200 pueden colocarse dentro del espacio interno 104 del envase exterior 100 para el almacenamiento. A continuación, el envase exterior 100 puede cerrarse y sellarse, después de lo cual el envase exterior sellado 100 proporciona un espacio interno 104 que puede ser inaccesible a los microorganismos y no resultar relativamente afectado por la humedad relativa ambiental.
50

Con referencia a las figuras 2A a 2D, se muestran unas formas de realización ilustrativas del dispositivo de control de humedad 200. Aunque estas ilustraciones representan que el dispositivo de control de humedad 200 presenta una forma generalmente similar a una bolsa o similar a una caja, la forma global del dispositivo de control de humedad no es crítica. Por ejemplo, el dispositivo de control de humedad 200 puede ser generalmente similar a una bolsa, tal como se ilustra en las figuras 2A, 2B y 2D, similar a una caja tal como se ilustra en la figura 2C, esférico, cilíndrico, o de cualquier otra forma adecuada. En algunas formas de realización, el dispositivo de control de humedad 200 está integrado por lo menos parcialmente con el envase exterior, por ejemplo, dispuesto en por lo menos un pocillo en una bandeja o recipiente tipo concha de almeja, o compartiendo por lo menos una pared o superficie con una bolsa, tapa, o cubierta.
55
60

El dispositivo de control de humedad 200 incluye preferentemente una barrera 202 que define un espacio cerrado 204. En una forma de realización, la barrera 202 está formada por una primera parte 203 y una segunda parte 205, que están selladas en su periferia para definir el espacio cerrado 204 entre ellas.
65

Por lo menos una parte de la barrera 202 incluye preferentemente una membrana permeable a los gases 208. Por ejemplo, con referencia a la figura 2A, en una forma de realización, la primera parte incluye la membrana permeable a los gases 208 y la segunda parte 205 comprende un material no permeable, tal como una película orientada biaxialmente de calibre aproximadamente 100 (aproximadamente 25 μm) compuesta por resina de poliamida (BOPA o nailon biaxial), aunque en otras formas de realización se utilizan otros grosores, materiales y/o polímeros. Por ejemplo, algunas formas de realización de la segunda parte son suficientemente rígidas como para mantener una forma deseada en las condiciones de utilización esperadas. En una forma de realización, mostrada en la figura 2B, tanto la primera parte como la segunda parte 205 comprenden la membrana permeable a los gases. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases es un material de calidad médica. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases comprende un homopolímero hidrófobo. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases comprende un polietileno de alta densidad que presenta una estructura microfibrrosa.

La membrana permeable a los gases 208 puede facilitar la transferencia bidireccional de vapor de agua entre el espacio cerrado 204 del dispositivo de control de humedad 200 y el espacio interno 104 del envase exterior 100. El movimiento hacia delante y hacia atrás del vapor de agua 210 entre estos volúmenes o espacios establece un equilibrio de humedad relativa que tiende a mantener un intervalo de humedad relativa objetivo deseado en el espacio cerrado 204. Para reducir, minimizar o evitar el daño al dispositivo bioprotésico, es preferible restablecer el intervalo de humedad relativa objetivo en un sistema de envasado de manera relativamente rápida. En general, cuanto mayor sea la tasa de transferencia de vapor de agua de la membrana permeable a los gases, mejor será el rendimiento en la retención del intervalo de humedad relativa objetivo dentro del espacio cerrado. Sin embargo, pueden producirse filtraciones indeseables si la tasa de transferencia de vapor de agua supera aproximadamente 0.07 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 10 mg/cm^2) cada 24 horas. Por tanto, en una forma de realización, la membrana permeable a los gases 208 puede presentar una tasa de transferencia de vapor de agua de entre aproximadamente 0.02 y aproximadamente 0.07 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 3-10 mg/cm^2) cada 24 horas. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases 208 puede presentar una tasa de transferencia de vapor de agua de entre aproximadamente 0.03 y 0.05 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 5-8 mg/cm^2) cada 24 horas. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases 208 puede presentar una tasa de transferencia de vapor de agua de aproximadamente 0.03 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 5 mg/cm^2) cada 24 horas. En una forma de realización, la membrana permeable a los gases 208 puede presentar una porosidad promedio de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 36 unidades Gurley (entre 8 y 36 $\mu\text{m}\cdot\text{Pa}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) (norma ISO 5636-5:2003).

Con referencia a la figura 4, se muestra una vista en sección lateral de una forma de realización a modo de ejemplo del sistema de envasado 400 para almacenar un dispositivo bioprotésico 300. Esta forma de realización incluye un envase sellado 100 que define un espacio interno 104 que presenta un volumen interno. El o los dispositivos bioprotésicos y un o unos dispositivos de control de humedad 200 se almacenan preferentemente dentro del espacio interno del envase sellado. En una forma de realización, el dispositivo de control de humedad 200 incluye una barrera que define un espacio cerrado y una disolución de control de humedad en el espacio cerrado 104. Una parte de la barrera puede incluir una membrana permeable a los gases. Se proporciona un intervalo de humedad relativa objetivo dentro del volumen interno del envase sellado, manteniendo la disolución de control preferentemente el intervalo de humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura liberando y absorbiendo selectivamente vapor de agua. En una forma de realización, tal como se muestra, el dispositivo bioprotésico no está protegido dentro del envase sellado. En una forma de realización, el dispositivo bioprotésico se almacena dentro de un envase interno, por ejemplo, una bandeja de poli(tereftalato de etileno) (PETG) con una tapa transpirable (no mostrada) antes de colocarse dentro del espacio interno del envase sellado. En algunas formas de realización, el dispositivo bioprotésico se acopla a un accesorio, por ejemplo, por lo menos a una parte de un soporte o dispositivo de suministro, por ejemplo.

Debe entenderse que el volumen interno del espacio interno del envase exterior dará una idea de la configuración de la membrana permeable a los gases. Por ejemplo, para mantener el rendimiento adecuado y restablecer la humedad relativa al intervalo de humedad relativa objetivo dentro de un intervalo de tiempo deseado, el área superficial de la membrana permeable a los gases puede ser mayor para volúmenes internos mayores. En una forma de realización, la razón del área superficial de la membrana permeable a los gases con respecto al volumen interno del envase sellado es de entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.5 g/in^3 (aproximadamente 6-30 mg/ml). Algunas formas de realización incluyen una pluralidad de dispositivos de control de humedad para proporcionar las características deseadas de rendimiento y/o dimensionales.

Con referencia ahora a la figura 2D, se dispone una disolución de control de humedad 206 dentro de la barrera 202. En algunas formas de realización, la disolución de control de humedad 206 comprende glicerol, que es un compuesto de poliál con tres grupos hidroxilo y una alta afinidad por agua. Las disoluciones de glicerol absorberán o liberarán humedad hasta que se alcance una concentración que esté en equilibrio con la humedad relativa del sistema de envasado.

Por ejemplo, una disolución acuosa de 80 gramos de glicerol y 20 gramos de agua presentará una humedad relativa de equilibrio de aproximadamente el 50%, a 24°C, dentro de un sistema cerrado. El aumento de la

ES 2 901 681 T3

temperatura ambiental desde 24°C hasta 45°C disminuiría normalmente la humedad relativa dentro del sistema, pero el agua se evaporará de la disolución de glicerol para devolver la humedad relativa a aproximadamente el 50%. Por otro lado, si la temperatura ambiental cambia desde 24°C hasta 1°C, la humedad relativa normalmente aumentará, pero la disolución de glicerol absorberá agua para devolver la humedad relativa a aproximadamente el 50%.

La relación entre la concentración de glicerol, medida como densidad relativa (SG), y una humedad relativa (RH) de equilibrio que se forma en un sistema cerrado a 24°C se describe en la ecuación 3.

$$RH = -\frac{SG^{12.4} - 19.9}{0.189} \quad \text{Ec. 3}$$

Para ayudar en la determinación de una disolución necesaria para producir una humedad relativa de equilibrio dada, puede reordenarse la fórmula anterior para la densidad relativa. Por tanto, la densidad relativa de una disolución de glicerol necesaria para producir una humedad relativa de equilibrio deseada se define por la ecuación 4.

$$SG = (-0.189RH + 19.9)^{0.0806} \quad \text{Ec. 4}$$

La razón de agua y glicerol que proporciona una densidad relativa deseada puede calcularse por la ecuación 5, en la que G_w es el glicerol en porcentaje (en peso) en la disolución:

$$G_w = 383SG - 383 \quad \text{Ec. 5}$$

El volumen de glicerol necesario para preparar las disoluciones puede calcularse según la ecuación 6, en la que G_v es el volumen de glicerol en mililitros, W_t es la masa o el peso total de la disolución en gramos, y 1.2262 es la densidad del glicerol puro en gramos por mililitro, a 24°C:

$$G_v = \frac{G_w W_t}{100 \times 1.262} \quad \text{Ec. 6}$$

Finalmente, el volumen de agua necesario para preparar las disoluciones puede calcularse según la ecuación 7, en la que H_v es el volumen de agua en mililitros y 1 es la densidad del agua, en gramos por mililitro:

$$H_v = \frac{100 - G_v}{100 \times 1} \quad \text{Ec. 7}$$

En una forma de realización opcional, puede añadirse un agente microbicida tal como glutaraldehído al volumen de agua para mantener la reducción logarítmica adecuada de actividad microbiana dentro del dispositivo de control de humedad, por ejemplo, a un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10^{-6} . En una forma de realización preferida, la disolución de control de humedad comprende glicerol y una disolución acuosa que contiene aproximadamente el 97% (en volumen) de agua y aproximadamente el 3% (en volumen) de una disolución acuosa de glutaraldehído a aproximadamente el 0.625% (en peso).

Utilizando las ecuaciones anteriores, pueden utilizarse diversas disoluciones de control de humedad de glicerol, agua y glutaraldehído para mantener prácticamente cualquier humedad relativa deseada. La tabla I siguiente proporciona ejemplos de niveles de humedad relativa objetivo y algunas posibles configuraciones de la disolución de control de humedad asociada, donde "RH" es la humedad relativa objetivo, "SG" es la densidad relativa de la disolución de control de humedad, " G_w " es el glicerol en porcentaje (en peso) en la disolución de control de humedad, " W_t " es la masa o el peso total de la disolución de control de humedad en gramos, G_v es el volumen de glicerol en mililitros en la disolución de control de humedad, " H_v " es el volumen de agua en mililitros en la disolución de control de humedad, " G_L " es el volumen en mililitros de una disolución acuosa que es el 97% (en volumen) de agua y el 3% (en volumen) de una disolución acuosa de glutaraldehído al 0.625% (en peso), y "Glutaraldehído" es el volumen de glutaraldehído en mililitros contenido en la disolución de la columna " G_L ".

Tabla I

RH (%)	SG	G_w (%)	W_t (g)	G_v (ml)	H_v (ml)	G_L (ml)	Glutaraldehído (ml)
15	1.257	98.4	8	6.24	0.13	0.13	0.00
			16	12.48	0.26	0.26	0.01
			24	18.71	0.38	0.40	0.01
20	1.251	96.2	8	6.10	0.30	0.31	0.01
			16	12.20	0.61	0.63	0.02
			24	18.29	0.91	0.94	0.03
25	1.245	93.9	8	5.95	0.49	0.51	0.02
			16	11.90	0.98	1.01	0.03

ES 2 901 681 T3

RH (%)	SG	G _w (%)	Wt (g)	G _v (ml)	H _v (ml)	G _L (ml)	Glutaraldehído (ml)
			24	17.85	1.47	1.52	0.05
			8	5.79	0.69	0.71	0.02
30	1.239	91.4	16	11.59	1.38	1.42	0.04
			24	17.38	2.06	2.13	0.06
			8	5.63	0.90	0.93	0.03
35	1.232	88.8	16	11.26	1.79	1.85	0.06
			24	16.88	2.69	2.78	0.08
			8	5.45	1.12	1.16	0.03
40	1.225	86.0	16	10.90	2.24	2.31	0.07
			24	16.35	3.36	3.47	0.10
			8	5.26	1.36	1.40	0.04
45	1.217	83.0	16	10.52	2.72	2.81	0.08
			24	15.78	4.08	4.21	0.13
			8	5.06	1.62	1.67	0.05
50	1.208	79.7	16	10.11	3.24	3.34	0.10
			24	15.17	4.86	5.01	0.15
			8	4.83	1.90	1.96	0.06
55	1.199	76.2	16	9.66	3.80	3.92	0.12
			24	14.50	5.71	5.88	0.18
			8	4.59	2.21	2.28	0.07
60	1.189	72.4	16	9.17	4.42	4.56	0.14
			24	13.76	6.63	6.84	0.21
			8	4.32	2.55	2.63	0.08
65	1.178	68.1	16	8.63	5.11	5.26	0.16
			24	12.95	7.66	7.90	0.24
			8	4.01	2.94	3.03	0.09
70	1.165	63.3	16	8.02	5.87	6.05	0.18
			24	12.04	8.81	9.08	0.27
75	1.151	57.8	8	3.67	3.37	3.48	0.10
			16	7.33	6.75	6.96	0.21
			24	11.00	10.12	10.43	0.31
			8	3.26	3.88	4.00	0.12
80	1.134	51.5	16	6.53	7.76	8.00	0.24
			24	9.79	11.65	12.01	0.36
			8	2.78	4.49	4.63	0.14
85	1.114	43.8	16	5.56	8.99	9.27	0.28
			24	8.33	13.48	13.90	0.42
			8	2.17	5.26	5.43	0.16
90	1.089	34.2	16	4.34	10.53	10.85	0.33
			24	6.50	15.79	16.28	0.49
			8	1.34	6.31	6.51	0.20
95	1.055	21.1	16	2.67	12.62	13.01	0.39
			24	4.01	18.94	19.52	0.59

Por tanto, para configurar un dispositivo de control de humedad que mantenga una humedad relativa deseada de aproximadamente el 35%, un usuario proporcionaría preferentemente una disolución de control de humedad que presenta aproximadamente el 88.8% (en peso) de glicerol.

5 Las formas de realización de las disoluciones, los dispositivos y los sistemas de control de humedad son eficaces en un intervalo de temperaturas, por ejemplo, de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 50°C, o de entre aproximadamente -15°C y aproximadamente 45°C. Las formas de realización de las disoluciones, los dispositivos y los sistemas de control de humedad mantienen una humedad dentro de un intervalo de humedad
10 relativa de aproximadamente \pm el 10% que incluye la humedad relativa deseada, por ejemplo, aproximadamente \pm el 5% del porcentaje de humedad relativa deseada. Por ejemplo, para una humedad relativa objetivo del 35%, las formas de realización de las disoluciones, los dispositivos y los sistemas mantienen una humedad relativa real de entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 40% (35% \pm 5%).

15 Tal como se comentará a continuación en relación con la figura 7, el rendimiento del dispositivo de control de humedad se determina, en parte, por la razón del peso total de la disolución de control de humedad con respecto al volumen interno del envase exterior. Un usuario puede proporcionar una disolución de control de humedad que presente un peso total, por ejemplo, de aproximadamente 8 gramos, aproximadamente 16 gramos, aproximadamente 24 gramos, o cualquier otro valor apropiado para el volumen interno del envase exterior. Si, por

ejemplo, un usuario proporciona aproximadamente 24 gramos de una disolución de control de humedad que presenta aproximadamente el 88.8% (en peso) de glicerol, la disolución puede comprender aproximadamente 16.88 ml de glicerol, aproximadamente 2.69 ml de agua y aproximadamente 0.08 ml de una disolución de glutaraldehído al 0.625% (en peso). Por tanto, una forma de realización de la disolución de control de humedad comprendería aproximadamente 16.88 ml de glicerol y aproximadamente 2.78 ml de una disolución acuosa que es aproximadamente el 97% (en volumen) de agua y el 3% (en volumen) de una disolución acuosa de glutaraldehído al 0.625% (en peso).

La figura 5 ilustra la humedad relativa en una forma de realización de un sistema de envasado para almacenar un dispositivo bioprotésico utilizando 16 g de una disolución con una humedad relativa objetivo del 35% en un intervalo de temperaturas. La humedad relativa y la temperatura están en la misma escala. A lo largo de varios días, el sistema de envasado se expuso a temperaturas de entre aproximadamente -18°C y aproximadamente 45°C. A temperaturas ambientales más altas, la humedad relativa dentro del sistema de envasado disminuyó antes de volver a aproximadamente el 35%, mientras que a temperaturas ambientales más bajas, la humedad relativa dentro del sistema de envasado aumentó antes de volver a aproximadamente el 35%.

La figura 6 ilustra formas de realización de sistemas de envasado que incluyen diferentes cantidades de una disolución de control de humedad que presenta una humedad relativa objetivo del 40% (preparada según la tabla I). Las masas o pesos totales de las disoluciones de control de humedad fueron de 8 gramos, 16 gramos y 24 gramos. La humedad relativa y la temperatura están en la misma escala. Tal como se muestra, el rendimiento y la respuesta del sistema de control de humedad a los cambios de temperatura mejoraron con masas más altas de la disolución de control de humedad.

Con referencia a la figura 7, un diagrama de cajas de la tasa de cambio de la humedad relativa para diferentes razones del peso total de la disolución de control de humedad con respecto al volumen interno del envase exterior ("razón del peso total con respecto al volumen") muestra los datos de 8 g, 16 g y 24 g de disoluciones de control objetivo al 35% en dos bolsas de lámina laminadas de diferente tamaño, más una muestra de control. Este gráfico proporciona una indicación de la capacidad de respuesta del sistema de envasado. Tal como se muestra, el control de la humedad relativa mejora a medida que aumenta la razón del peso total con respecto al volumen. Por tanto, el rendimiento del dispositivo de control de humedad se determina, en parte, por la razón de la masa o el peso total con respecto al volumen.

Con referencia a la figura 8, se muestra un diagrama de cajas del cambio máximo en la humedad relativa para diferentes razones del peso total de la disolución de control de humedad con respecto al volumen interno del envase para las mismas muestras ilustradas en la figura 7. Este gráfico proporciona una indicación de la eficacia del sistema de envasado. Tal como se muestra, el control de la humedad relativa generalmente mejora a medida que aumenta la razón del peso total con respecto al volumen. Sin embargo, con una razón del peso total con respecto al volumen de aproximadamente 0.1 g por pulgada cúbica (aproximadamente 6 mg/ml) del volumen interno, el cambio máximo de la humedad relativa es de aproximadamente \pm el 10% y aumentos adicionales en la razón del peso total con respecto al volumen no producen mejoras materiales en el cambio máximo de la humedad relativa para el intervalo de temperatura sometido a prueba. Por tanto, una disolución de control de humedad que presenta un peso total con respecto al volumen de aproximadamente 0.1 g por pulgada cúbica (aproximadamente 6 mg/ml) del volumen interno o más puede controlar la humedad relativa dentro de aproximadamente \pm el 5% de la humedad relativa de equilibrio objetivo.

La figura 9 representa un procedimiento 900 a modo de ejemplo para almacenar un dispositivo bioprotésico dentro de un sistema de envasado que mantiene un intervalo de humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura. En una primera etapa 902, se determina el volumen interno de un envase exterior. El volumen interno puede determinarse utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el volumen interno puede obtenerse experimentalmente o calcularse a partir de la geometría del envase exterior.

El envase exterior es preferentemente estéril y, en una etapa opcional (no mostrada), el envase exterior puede someterse a un procedimiento de esterilización terminal o producción aséptica.

La etapa 904 ilustra proporcionar una disolución de control de humedad que presenta un peso dentro de un recinto permeable a los gases para producir un dispositivo de control de humedad. La disolución de control de humedad incluye preferentemente glicerol. El recinto permeable a los gases puede comprender, por ejemplo, una bolsa sellable. En este caso, la disolución de control de humedad puede verterse o inyectarse en la bolsa y la bolsa puede sellarse entonces con la disolución de control de humedad dentro del recinto permeable a los gases. Naturalmente, la disolución de control de humedad puede proporcionarse dentro de un recinto permeable a los gases mediante cualquier otro procedimiento bien conocido en la técnica. En una forma de realización, el recinto permeable a los gases presenta una tasa de transferencia de vapor de agua de entre aproximadamente 0.02 y aproximadamente 0.07 gramos por pulgada cuadrada cada 24 horas (aproximadamente 3-11 mg/cm²/24 h).

En una forma de realización, puede realizarse una etapa adicional (no mostrada) de seleccionar la humedad relativa objetivo de entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 95%. Esta etapa de selección puede

estar determinada por los requisitos técnicos del dispositivo bioprotésico. La humedad relativa objetivo seleccionada definirá la concentración de glicerol (en peso) en la disolución de control de humedad. En una forma de realización, la concentración de glicerol (G_w) (en peso) en la disolución de control de humedad se define por la humedad relativa (RH) objetivo que va a mantenerse según la ecuación 1, que se deriva de las ecuaciones anteriores.

$$G_w = 383(-0.189(RH) + 19.9)^{0.0806} - 383 \quad \text{Ec. 1}$$

Por ejemplo, si la humedad relativa objetivo de almacenamiento para el dispositivo bioprotésico es de aproximadamente el 35%, la concentración de glicerol en la disolución de control de humedad puede ser de aproximadamente el 88.8% (en peso). Si la humedad relativa objetivo de almacenamiento para el dispositivo bioprotésico es de aproximadamente el 65%, la concentración de glicerol en la disolución de control de humedad puede ser de aproximadamente el 68.1% (en peso).

En una forma de realización alternativa, la humedad relativa objetivo que va a mantenerse dentro del volumen interno del envase exterior se determina por la concentración de glicerol en la disolución de control de humedad, tal como se proporciona en la ecuación 2.

$$RH = -\frac{\left(\frac{G_w+383}{383}\right)^{12.4} - 19.9}{0.189} \quad \text{Ec. 2}$$

Por ejemplo, para una disolución de control de humedad con aproximadamente el 76.2% de glicerol (en peso), el dispositivo de control de humedad resultante mantendrá una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 55%.

En referencia de nuevo a la figura 9, la etapa 906 ilustra sellar el dispositivo de control de humedad y el dispositivo bioprotésico dentro del volumen interno del envase exterior. Esta etapa puede llevarse a cabo mediante cualquier medio, procedimiento o modalidad de sellado. Por ejemplo, si el envase exterior se proporciona como una bolsa con una solapa sellable 106, el dispositivo de control de humedad y el dispositivo bioprotésico simplemente se colocarían dentro del volumen interno antes de doblar la solapa para sellar la bolsa. Otros procedimientos de sellar el dispositivo de control de humedad y el dispositivo bioprotésico dentro del volumen interno del envase exterior incluyen, por ejemplo, termosellado, sellado a presión, sellado con adhesivo y/o sellado mecánico.

Siguiendo este procedimiento, una vez que el dispositivo bioprotésico y el dispositivo de control de humedad se sellan dentro del volumen interno del envase exterior, en una forma de realización, el dispositivo de control de humedad mantendrá la humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -18°C y aproximadamente 45°C .

Deberá apreciarse a partir de la descripción anterior que el sistema de envasado no solo almacena un dispositivo bioprotésico en un entorno relativamente estéril, sino que también mantiene una humedad relativa relativamente estable para el mismo en un intervalo de temperaturas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece esta forma de realización. Se describen procedimientos, dispositivos y materiales específicos, aunque puede utilizarse cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en la práctica o las pruebas de la presente forma de realización. Debe señalarse que tal como se utiliza en la presente memoria, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, una referencia a "un dispositivo bioprotésico" puede ser una referencia a uno o más dispositivos bioprotésicos e incluye equivalentes conocidos por los expertos en la técnica.

Otros objetivos, características y ventajas de las presentes formas de realización resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas, se proporcionan únicamente a modo de ilustración. Las características, los componentes, las etapas, etc. descritos en una forma de realización también pueden incluirse en otras formas de realización en la presente memoria. Por consiguiente, diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la exposición pueden resultar evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción detallada, incluyendo los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo

Se prepararon tres conjuntos de siete disoluciones de control de humedad. Cada disolución de control de humedad en el primer conjunto presentaba una masa total de 8 gramos, cada disolución de control de humedad en el segundo conjunto presentaba una masa total de 16 gramos, y cada disolución de control de humedad en el tercer conjunto presentaba una masa total de 24 gramos.

5 Para cada uno de los tres conjuntos, se prepararon las siete disoluciones de control de humedad según la tabla I tal como sigue: una con una concentración de glicerol suficiente para mantener una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 20%, una con una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 30%, una con una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 40%, una con una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 50%, una con una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 60%, una con una humedad relativa objetivo de aproximadamente el 90%, y una disolución de control sin glicerol.

10 Para formar los dispositivos de control de humedad, cada una de las disoluciones de control de humedad se vertió en unas bolsas respectivas de poliolefina no tejida de filamentos continuos (Tyvek®, DuPont) que presentaban entre 4.5 y 5.5 pulgadas (11-14 cm) de ancho y entre 5.5 y 7 pulgadas (14-18 cm) de largo. Cada bolsa presentaba un lado permeable a los gases y un lado no permeable. El lado permeable a los gases comprendía un envase COEX de HDPE de calidad médica, de 3 mil (75 μm) sin recubrimiento y el lado no permeable comprendía una película orientada biaxialmente de calibre 100 (25 μm) compuesta por resina de poliamida. Las bolsas presentaban una tasa de transferencia de vapor de agua de aproximadamente 0.03 gramos por pulgada cuadrada (aproximadamente 5 mg/cm^2) cada 24 horas.

20 Se selló cada dispositivo de control de humedad dentro de bolsas de polímero/lámina laminadas respectivas, que presentaban una tasa de transferencia de vapor de agua de aproximadamente 0.001 gramos por día por envase. Con esta baja tasa de transferencia de vapor de agua, la humedad relativa ambiental tuvo poco o ningún efecto sobre la humedad relativa dentro del espacio interno del envase sellado. La humedad relativa se midió utilizando un dispositivo de registro de temperatura/humedad iButton (modelo DS1923, Maxim Integrated, San José, CA).

25 Los tres conjuntos de sistemas de envasado se colocaron entonces dentro de una cámara de prueba donde se sometieron al siguiente perfil de temperatura: 25°C durante 10 horas, seguido por 45°C cada 24 horas, seguido por 15-20°C durante 50 horas, seguido por 45°C cada 24 horas, seguido por 1°C cada 24 horas, seguido por 45°C cada 24 horas, seguido por 1°C cada 24 horas, seguido por -18°C durante 48 horas, seguido por 1°C cada 24 horas, seguido por 45°C durante 32 horas.

30 Los sistemas de envasado controlaron satisfactoriamente la humedad relativa en el perfil de temperatura. Los sistemas de envasado mostraron un control bidireccional de la humedad relativa, añadiendo y retirando vapor de agua para controlar cualquier humedad objetivo. Tal como se esperaba, la humedad objetivo no se mantuvo dentro de los espacios internos por los sistemas de control, que no contenían glicerol.

35 Se encontró que la temperatura presentaba un efecto inverso sobre la humedad relativa de equilibrio. Por tanto, se encontró que la humedad relativa de equilibrio era más alta a temperaturas más bajas y más baja a temperaturas más altas.

40 Se encontró que el peso de la disolución de control de humedad no tenía ningún efecto sobre la humedad relativa de equilibrio para la misma concentración. Dicho de otro modo, para disoluciones de control de humedad con una concentración dada de glicerol, los sistemas de 8 gramos, 16 gramos y 24 gramos presentaban la misma humedad relativa de equilibrio.

45 Con referencia de nuevo a la figura 5, se encontró que un sistema de envasado con una humedad relativa objetivo del 35% presentaba un índice de capacidad del proceso de aproximadamente 1.45, donde el límite de especificación superior fue del 65% y el límite de especificación inferior fue del 25%.

50 La comparación de los sistemas de envasado que presentaban la misma humedad relativa objetivo pero diferentes razones del peso total con respecto al volumen mostró que el rendimiento y la respuesta a choques térmicos mejoran con disoluciones de control de humedad que presentan una mayor razón del peso total con respecto al volumen.

55 La tabla II expone los resultados de los experimentos incluyendo datos para un sistema de control y sistemas de envasado que presentan humedades relativas objetivo del 30% y el 40%, donde "masa" es la masa de la disolución de control en gramos, "volumen" es el volumen interno del envase en pulgadas cúbicas (123 $\text{in}^3 \approx 2 \text{ l}$), "m/V" es la razón de la masa con respecto al volumen en g/in^3 (1 $\text{g}/\text{in}^3 \approx 0.06 \text{ g}/\text{ml}$), " ΔT_n " es el enésimo cambio de temperatura, " ΔRH " es el cambio en la humedad relativa en estado estacionario, " Δt " es el tiempo hasta el cambio de la temperatura, " RH/t " es la tasa de cambio de la humedad relativa, y " $\text{RH}/t/\Delta T$ " es la tasa de cambio de la humedad relativa por cambio de temperatura.

60

Tabla II

<i>RH objetivo</i>	30%	30%	30%	40%	40%	40%	<i>Control</i>
Masa (g)	8	16	24	8	16	24	0
Volumen (in ³)	123	123	123	123	123	123	123
m/V (g/in ³)	0.065	0.13	0.195	0.065	0.13	0.195	0
ΔT_1	38	38	38	38	38	38	38
ΔRH	10	10	12	10	16	13	45
Δt (min)	165	165	195	150	165	165	180
RH/t	0.061	0.061	0.062	0.067	0.097	0.079	0.25
RH/t/ ΔT	0.0016	0.0016	0.0016	0.0018	0.0026	0.0021	0.0066
ΔT_2	25	25	25	25	25	25	25
ΔRH	7	2	4	6	7	6	23
Δt (min)	60	45	45	45	45	45	120
RH/t	0.117	0.044	0.089	0.133	0.156	0.133	0.192
RH/t/ ΔT	0.0047	0.0018	0.0036	0.0053	0.0062	0.0053	0.0077
ΔT_3	44	44	44	44	44	44	44
ΔRH	9	11	10.5	10.5	18	15	45
Δt (min)	195	165	180	180	165	210	165
RH/t	0.046	0.067	0.058	0.058	0.109	0.071	0.273
RH/t/ ΔT	0.001	0.0015	0.0013	0.0013	0.0025	0.0016	0.0062
ΔT_4	44	44	44	44	44	44	44
ΔRH	11	12	9	11	13.5	15	42
Δt (min)	210	210	165	180	180	165	165
RH/t	0.052	0.057	0.055	0.061	0.075	0.091	0.255
RH/t/ ΔT	0.0012	0.0013	0.0012	0.0014	0.0017	0.0021	0.0058
ΔT_5	44	44	44	44	44	44	44
ΔRH	10	13	12	14	16.5	15	14
Δt (min)	225	180	165	285	195	210	165
RH/t	0.044	0.072	0.073	0.049	0.085	0.071	0.085
RH/t/ ΔT	0.001	0.0016	0.0017	0.0011	0.0019	0.0016	0.0019
ΔT_6	16	16	16	16	16	16	16
ΔRH	3	2	2	3	3	1	12
Δt (min)	210	225	180	255	255	225	270
RH/t	0.014	0.009	0.011	0.012	0.012	0.004	0.044
RH/t/ ΔT	0.0009	0.0006	0.0007	0.0007	0.0007	0.0003	0.0028
ΔT_7	16	16	16	16	16	16	16
ΔRH	10	14	4	3	7	6	1
Δt (min)	300	300	300	285	315	315	300
RH/t	0.033	0.047	0.013	0.011	0.022	0.019	0.003
RH/t/ ΔT	0.0021	0.0029	0.0008	0.0007	0.0014	0.0012	0.0002

5 Con referencia a la tabla II y a las figuras 7 y 8, tanto el cambio máximo en la humedad relativa como la tasa de cambio de la humedad relativa mejoraron a medida que aumentaba la razón del peso total con respecto al volumen. Sin embargo, con una masa o peso total con respecto al volumen de aproximadamente 0.1 g por pulgada cúbica (aproximadamente 6 mg/ml) del volumen interno, el cambio máximo en la humedad relativa fue de aproximadamente \pm el 10% y los aumentos adicionales en la razón de la masa o el peso total con respecto al volumen no produjeron mejoras materiales.

10 En la presente memoria se han descrito en detalle determinadas formas de realización, que los expertos en la técnica apreciarán que pueden modificarse sin apartarse del alcance de la exposición, que se define solo mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de envasado para almacenar un dispositivo bioprotésico, en el que el sistema de envasado mantiene una humedad relativa objetivo en un intervalo de temperatura, comprendiendo el sistema de envasado:
- 5 un envase sellado (100) que define un espacio interno (104) que presenta un volumen interno;
- por lo menos un dispositivo bioprotésico (300) dispuesto dentro del espacio interno (104); y
- 10 por lo menos un dispositivo de control de humedad (200) dispuesto dentro del espacio interno (104), presentando el dispositivo de control de humedad (200) una barrera (202) que define un espacio cerrado (204) y una disolución de control de humedad que comprende glicerol en el espacio cerrado (204);
- 15 en el que por lo menos una parte de la barrera (202) comprende una membrana permeable a los gases (208);
- en el que se proporciona la humedad relativa objetivo dentro del volumen interno del envase sellado (100); y
- en el que el dispositivo de control de humedad (200) mantiene la humedad relativa objetivo en el intervalo de temperatura liberando y absorbiendo selectivamente vapor de agua (210).
- 20 2. Sistema de envasado según la reivindicación 1, en el que la membrana permeable a los gases (208) presenta una tasa de transferencia de vapor de agua de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 mg/cm² cada 24 horas.
- 25 3. Sistema de envasado según la reivindicación 1 o 2, en el que la membrana permeable a los gases (208) presenta un área superficial, y una razón del área superficial de la membrana permeable a los gases (208) con respecto al volumen interno del envase sellado (100) es de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 30 mg/ml.
- 30 4. Sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la membrana permeable a los gases (208) presenta una porosidad promedio de aproximadamente entre 8 y aproximadamente 36 unidades Gurley.
- 35 5. Sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la membrana permeable a los gases (208) es un homopolímero hidrófobo, y en el que la membrana permeable a los gases (208) es preferentemente un polietileno de alta densidad que presenta una estructura microfibrosa.
- 40 6. Sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el envase sellado (100) comprende una bolsa de polímero/lámina.
- 45 7. Sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el dispositivo bioprotésico (300) comprende un tejido bioprotésico que presenta un contenido de agua reducido de aproximadamente el 25% en peso o menos.
- 50 8. Sistema de envasado según la reivindicación 7, en el que el dispositivo bioprotésico (300) es una válvula cardíaca; y
- en el que el tejido bioprotésico forma unas valvas de la válvula cardíaca.
- 55 9. Sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la disolución de control de humedad comprende además una disolución acuosa, en el que el glicerol se proporciona en una concentración de entre aproximadamente el 34% y aproximadamente el 96% (en peso) de la disolución de control de humedad y la disolución acuosa se proporciona en una concentración de entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 66% (en peso) de la disolución de control de humedad.
- 60 10. Sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la disolución de control de humedad comprende además un agente microbicida.
- 65 11. Procedimiento de almacenamiento de uno o más dispositivos bioprotésicos (300) dentro de un sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:
- determinar un volumen interno de un envase exterior (100);
- seleccionar la humedad relativa objetivo;
- proporcionar uno o más dispositivos de control de humedad (200) que comprenden una disolución de control

de humedad dispuesta dentro de un recinto por lo menos parcialmente permeable a los gases, comprendiendo la disolución de control de humedad, glicerol; y

5 sellar el uno o más dispositivos de control de humedad (200) y el uno o más dispositivos bioprotésicos (300) dentro del volumen interno del envase exterior (100) para proporcionar un sistema de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

10 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la concentración del glicerol (G_w) (en peso) en la disolución de control de humedad está relacionada sustancialmente con la humedad relativa (RH) objetivo según la ecuación 1:

$$G_w = 383(-0.189(RH) + 19.9)^{0.0806} - 383 \quad \text{Ec. 1}$$

15 13. Procedimiento según la reivindicación 11 o 12, en el que la humedad relativa (RH) objetivo está relacionada sustancialmente con una concentración del glicerol (G_w) en la disolución de control de humedad según la ecuación 2:

$$RH = -\frac{\left(\frac{G_w+383}{383}\right)^{12.4} - 19.9}{0.189} \quad \text{Ec. 2}$$

FIG. 1A

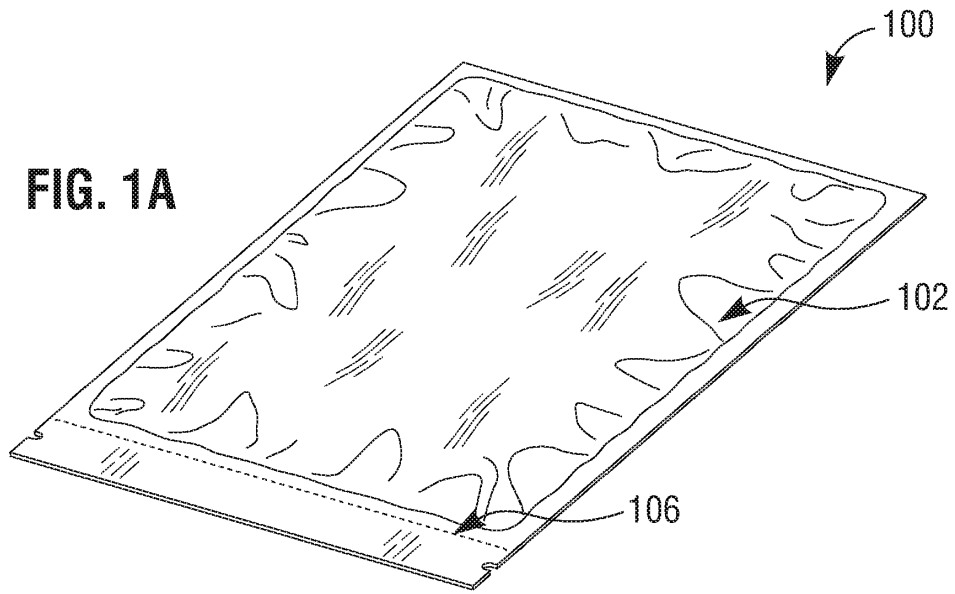
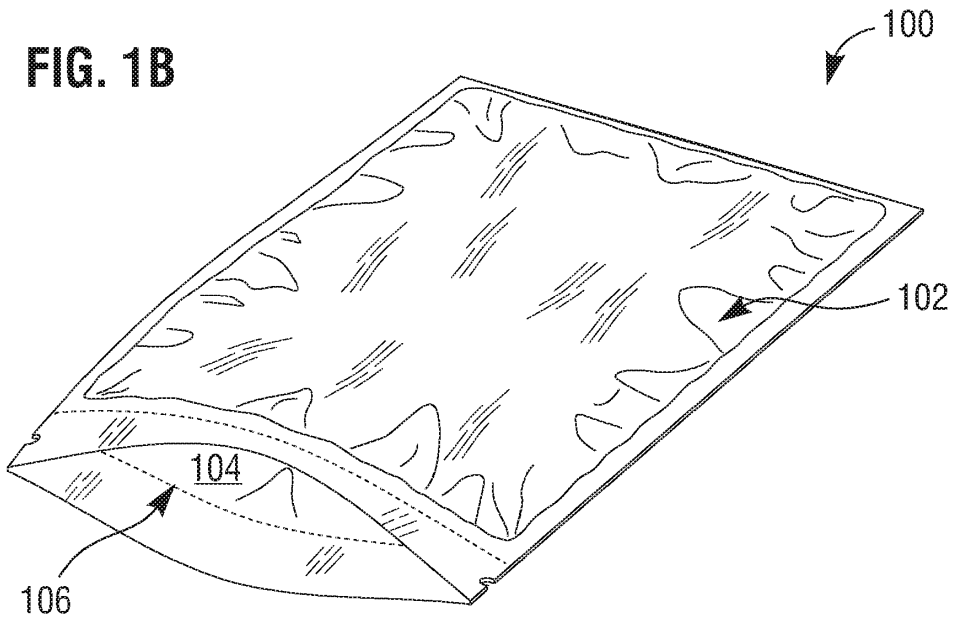


FIG. 1B



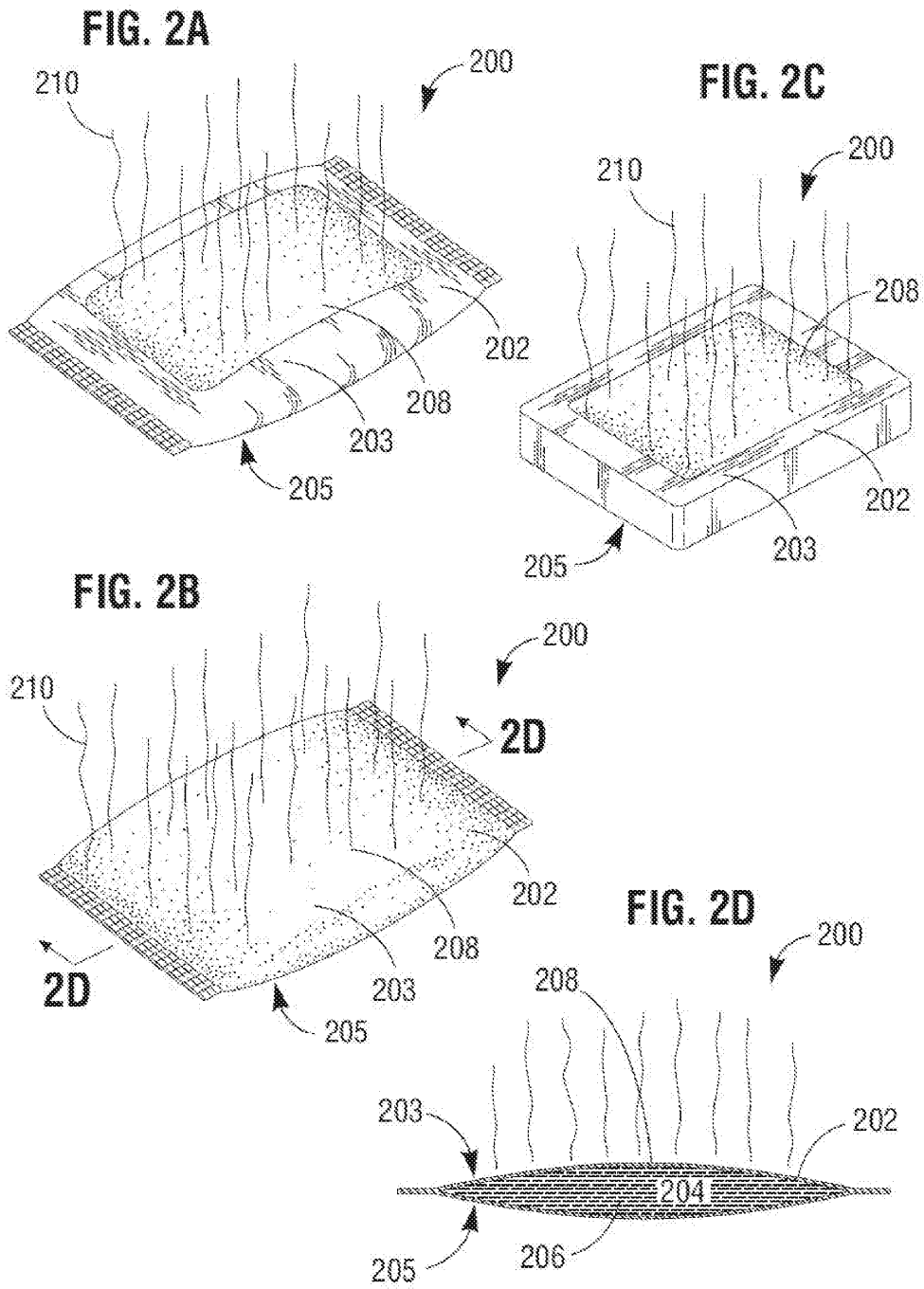


FIG. 3

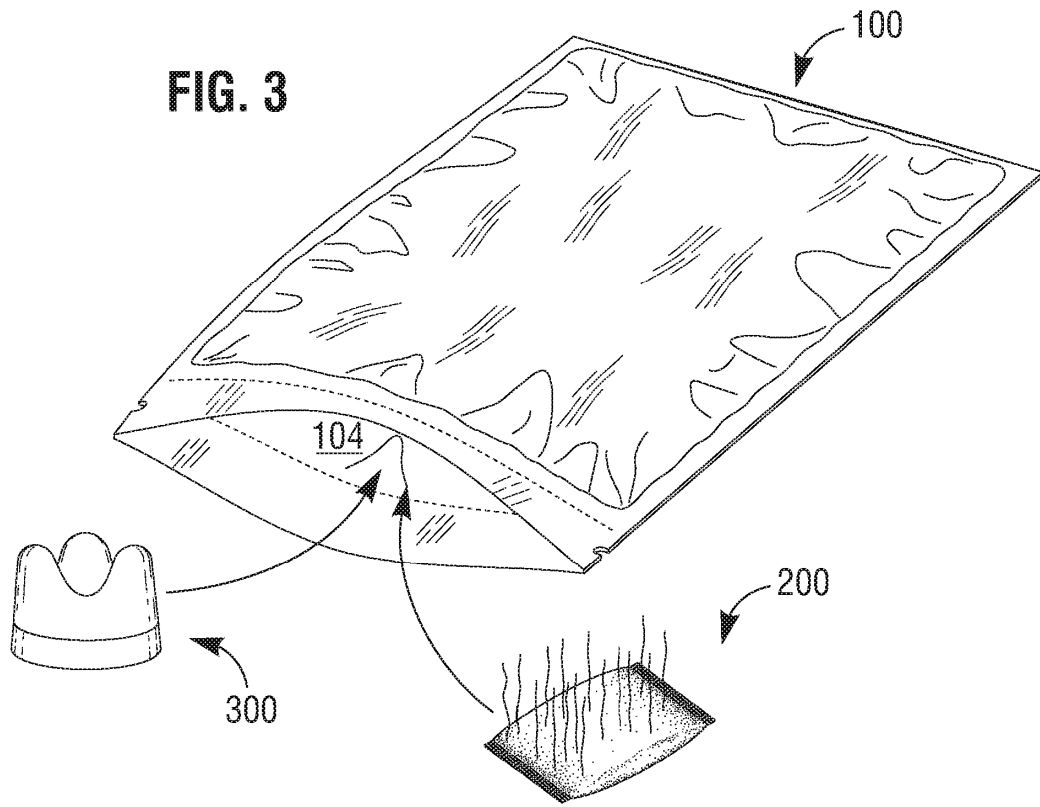


FIG. 4

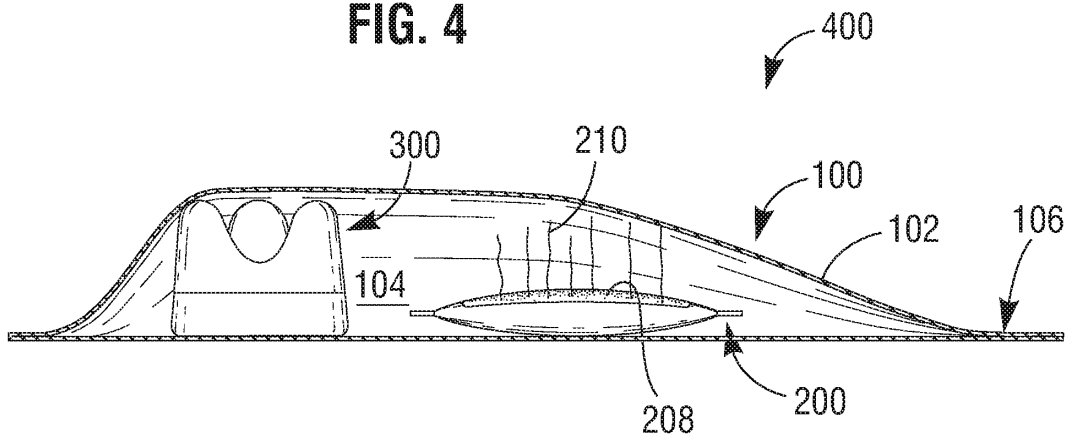


FIG. 5

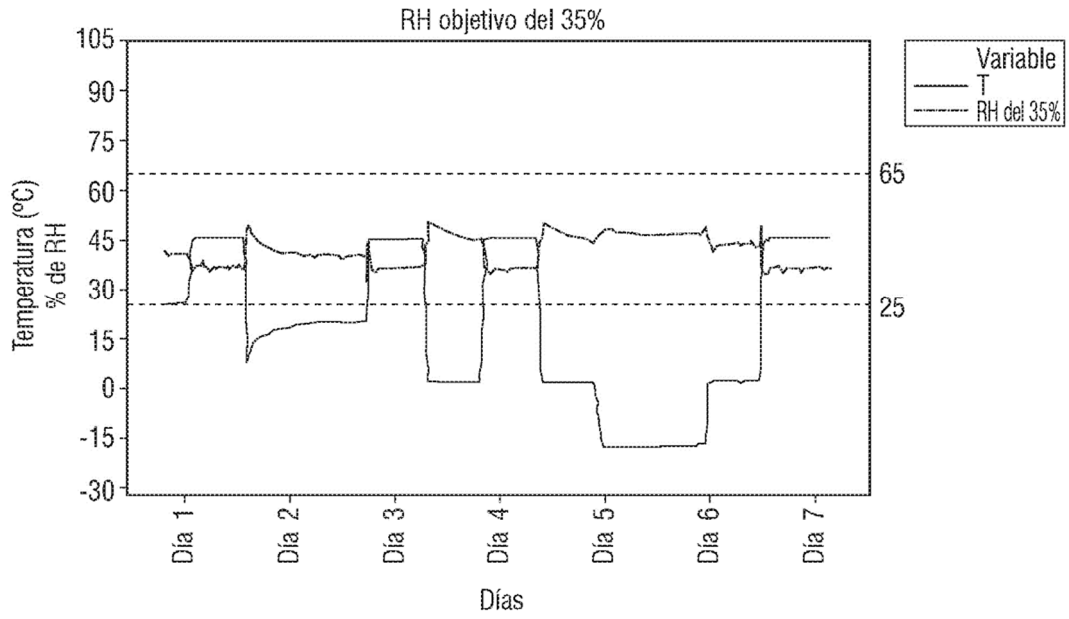


FIG. 6

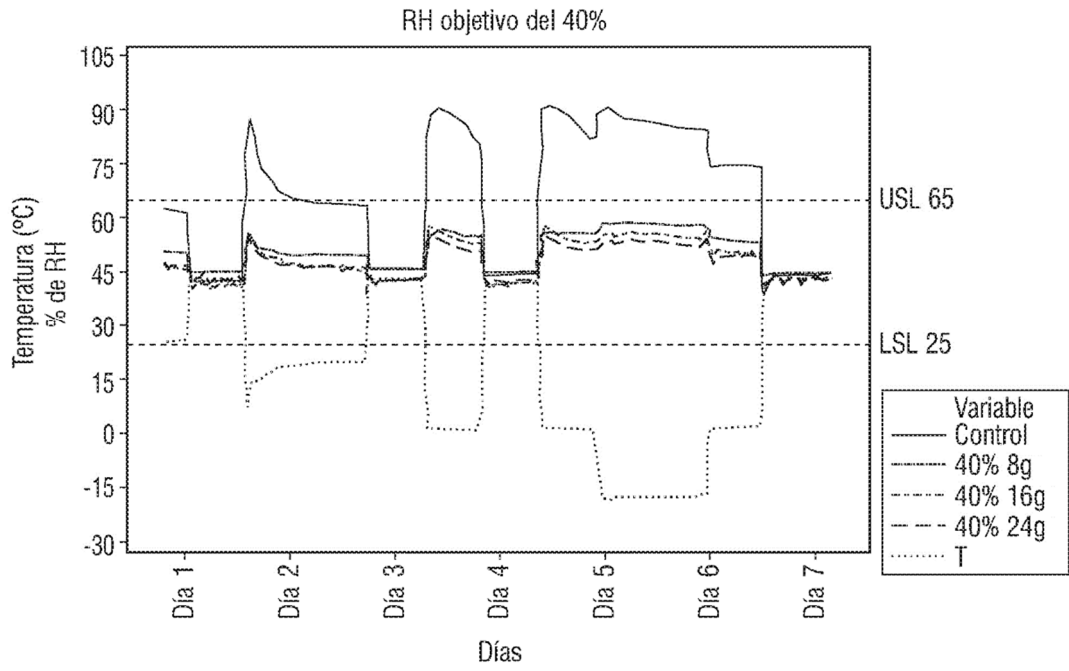


FIG. 7

Diagrama de cajas de la tasa de cambio de la RH por cambio de temperatura

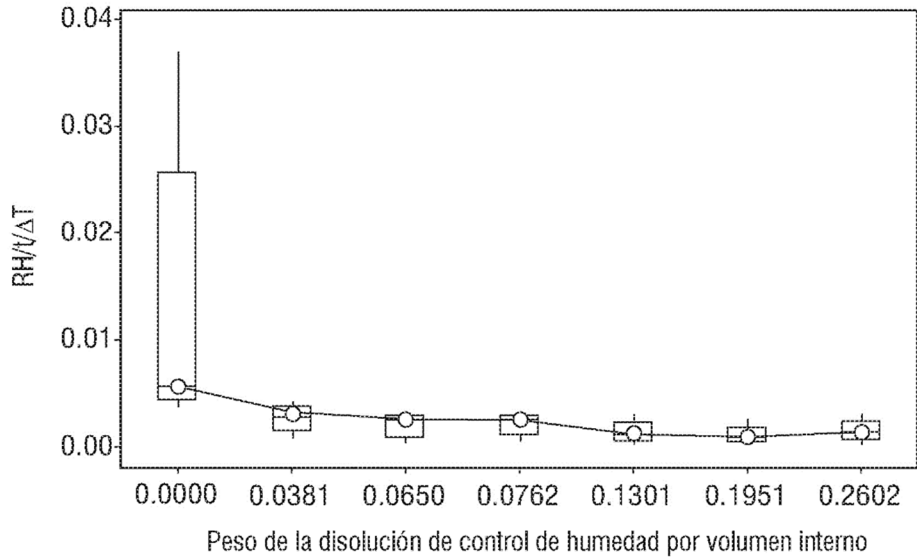


FIG. 8

Diagrama de cajas del cambio máximo en la RH

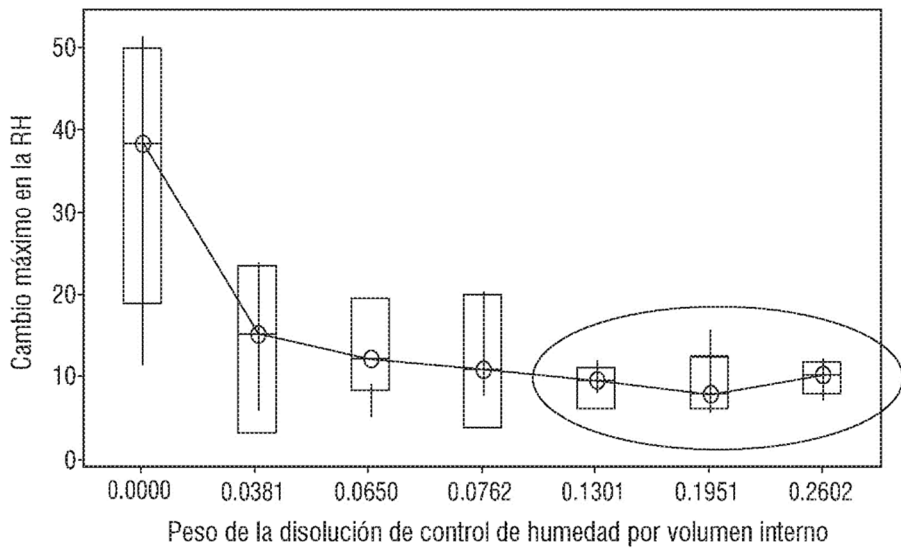


FIG. 9

