



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 189 830**

(51) Int. Cl.⁷: A61L 15/28
A61L 15/60

(12)

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **95934759.2**
(86) Fecha de presentación: **27.10.1995**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0 788 378**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.1997**

(54) Título: **Apósito para heridas.**

(30) Prioridad: **27.10.1994 GB 9421653**

(73) Titular/es:
Advanced Medical Solutions Limited
Road Three, Winsford Industrial Estate
Winsford, Cheshire CW7 3PD, GB

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.07.2003

(72) Inventor/es: **Qin, Yimin y**
Gilding, Keith Dennis

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.07.2003

(74) Agente: **Manresa Val, Manuel**

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).

DESCRIPCION

Apósito para heridas.

La presente invención se refiere a apósitos para heridas.

Para el tratamiento de muchos tipos de heridas, y en particular de heridas con un grado de exudación desde mediano hasta alto (como es p. ej. el caso de las quemaduras de 2° y de 3^{er} grado, las úlceras por decúbito y las úlceras de la pierna), es necesario asegurar que el exudado masivo sea retirado de la herida y de la piel periférica para reducir o eliminar la maceración. Los apósitos del estado de la técnica no siempre han resultado satisfactorios para dar salida a la gran cantidad de exudado que está presente en una herida. Como tal, el apósito llega a quedar saturado, y esto redundante en una maceración y excoriación. Adicionalmente, el apósito puede requerir ser cambiado con relativa frecuencia, y esta es una operación que consume gran cantidad de mano de obra.

Según la presente invención, se aporta un apósito para heridas en el que están previstas en combinación:

(I) una primera capa que es la que queda en contacto con la herida y ejerce preferiblemente un efecto positivo en la curación de la herida, y

(II) una segunda capa que tiene mayor hidrofiliidad que la primera capa.

La capa (I) está destinada a aportar una acción positiva que ayude a la curación de la herida, y puede adoptar varias formas (como se describirá más adelante) en dependencia del tipo de herida a tratar. La capa (II) (que tiene mayor hidrofiliidad que la capa (I)) se prevé para asegurar que el exudado que está presente en la capa (I) pueda pasar al interior de la capa (II) para así incrementar el tiempo que deberá transcurrir antes de que quede saturada la capa (I). Preferiblemente, la hidrofiliidad de la capa (II) es al menos dos veces, y más preferiblemente de 3 a 5 veces la de la capa (I).

La capa (I) (es decir, la capa que queda en contacto con la herida) será en general relativamente delgada (siendo de p. ej. 50-1000 micras) y puede ser tal que interactúe positivamente con la herida para ayudar a la curación de la misma. Así por ejemplo, la capa (I) puede ser una capa que suscite la coagulación por medio de la aglutinación de glóbulos rojos. Como alternativa, la capa puede ser una capa que sea capaz de desbridar la herida. Una posibilidad adicional es la de que la capa sea una capa que suministre a la herida un componente como p. ej. un ion, una droga o un agente antimicrobiano. Son ejemplos de los materiales que pueden ser usados para la capa (I) los siguientes:

(a) alginato cálcico, que aportará iones de calcio para la hemostasia;

(b) alginato de zinc para suministrar a la herida iones de zinc para ayudar a la curación;

(c) alginato de plata para suministrar a las heridas infectadas iones de plata como potentes agentes antimicrobianos;

(d) quitosan para suscitar la hemaglutinación (es decir la coagulación por gelificación de glóbulos rojos dejando intacta la cascada de coagulación intrínseca y extrínseca). El quitosan pa-

rece también tener algunos efectos beneficiosos en las alergias de contacto y actividad antimicrobiana a base de estimular el ataque oxidativo de los glóbulos blancos. Se ha informado también de que el quitosan ayuda a la curación y reduce la cicatrización;

(e) pectina para estimular la autólisis y el desbridamiento de las heridas. La pectina puede preverse, por ejemplo, en forma de pectina/carboximetilcelulosa/alginate o de pectina/alginate;

(f) N,O-carboximetilchitosan de plata u O-carboximetilchitosan de plata;

(g) un material hecho a base de gasa y preparado como se describe en nuestra anterior Solicitud de Patente U.K. N° 9415828 y que incorpora iones de plata destinados a ser suministrados a la herida;

(h) un hidrogel deshidratado, p. ej. de alginato o quitosan, que es de alta integridad cuando adquiere agua.

La capa (I) puede preverse en forma de un material tejido, no tejido o tricotado, o bien en forma de un gel. La capa puede estar en forma de un "cordel" para que queden formadas en la misma cavidades profundas, o en forma de un gel amorfo para que queden formados en la misma senos.

Pueden ser incorporadas en la capa (I) varias especies para ser suministradas a la herida, como p. ej.:

sencillos agentes antimicrobianos (como p. ej. Zn^{2+} y Ag^+) e iones metálicos que sean cofactores enzimáticos;

enzimas tales como colagenasa y metaloproteasas tales como plasmina o plasminógeno, de las que pueden ser incorporadas dosis en la capa (I) para ser liberadas al interior de la herida durante la curación para ayudar a la fibrinólisis y reducir la formación de cicatrices;

drogas tales como antiinflamatorios, etc. para aplicación dermatológica.

La capa (I) capturará también proteínas y factores de crecimiento de la herida, inicialmente por adsorción, y al hidratarse esta capa posteriormente en el proceso de curación estas proteínas y estos factores de crecimiento serán suministrados de nuevo a la herida en proceso de curación.

La capa (II) es también preferiblemente de un material fibroso tejido, no tejido o tricotado, como p. ej. un fieltro.

La capa (II) tendrá generalmente un espesor de 1000 a 5000 micras, y preferiblemente de 1000 a 2500 micras, y puede comprender:

(a) fieltro de alginato sódico/alginate cálcico (conteniendo p. ej. un 20-60 % de sodio);

(b) un fieltro de carboximetilcelulosa sódica-cálcica;

(c) un fieltro de carboximetilcelulosa sódica de zinc;

(d) un fieltro de poliacrilato sódico-cálcico; o

(e) un fieltro de carragaenina sódica-cálcica;

(f) un fieltro de alginato/CMC;

(g) fieltro de carboximetilcelulosa (CMC); o

(h) fieltro de N,O-carboximetilchitosan (NOCC).

En los materiales anteriormente mencionados, el sodio puede ser sustituido por potasio.

Un ejemplo particular de apósito para heridas según la invención comprende chitosan en calidad de la capa (I) y un fieltro de alginato o alginato/CMC en calidad de la capa (II).

Como se ha explicado anteriormente, la capa (II) tiene mayor hidrofiliidad que la capa (I). La hidrofiliidad (velocidad de absorción del exudado) necesaria para la capa (II) puede ser obtenida a base de mezclar fibras de distintas relaciones de sodio/calcio (para los fieltros (a), (b), (d) y (e)) y a base de mezclar fibras de distintas relaciones de sodio/zinc (para el fieltro (e)). La capacidad absoluta del fieltro para absorber el exudado puede ser variada a base de mezclar fibras de distinta hidrofiliidad. Por ejemplo, la capacidad de absorción de los fieltros hechos a base de CMC, poliacrilato o NOCC, todos los cuales son muy hidrofílicos, puede ser disminuida mediante la incorporación de fibras de alginato. Como alternativa, los materiales que tengan la necesaria capacidad de absorción pueden comprender alginatos cohilados con otros materiales poliméricos como se describe en nuestra copendiente Solicitud de Patente UK N° 9419572.

Como alternativa a que las capas tanto (I) como (II) sean ambas no-tejidos, es posible que las capas (I) y/o (II) sean de otros tipos de material (siempre que la capa (II) sea más hidrofílica que la capa (I)). Son ejemplos de tales construcciones alternativas los que se indican a continuación.

(1) La capa (I) es un fieltro no tejido, y la capa (II) es un hidrogel. Un ejemplo de un apósito de este tipo es un apósito que comprende un fieltro no tejido de chitosan (en calidad de capa (I) con un hidrogel hidratado de NOCC (en calidad de capa (II)). En un apósito de este tipo, el chitosan aporta propiedades hemostáticas y antimicrobianas, y el NOCC altamente absorbente aporta las propiedades de transporte del exudado. La naturaleza exclusiva del gel asegura que los factores de crecimiento y las otras proteínas de la herida permanezcan en la capa (I) (es decir, en la capa de chitosan) para ser finalmente suministrados de nuevo a la herida. El apósito es adecuado para sitios dadores y quemaduras de 2° y 3^{er} grado. Obviamente, puede ser usado un hidrogel hidratado de NOCC en conjunción con otros materiales (menos hidrofílicos) en calidad de la capa (I).

(2) La capa (I) puede constar de hidrocoloide hilado que incluya una mezcla de componentes para producir un producto que constituya un cruce entre un alginato y un hidrocoloide. Así por ejemplo, es posible hilar hidrocoloides a partir de soluciones de alginato, gelatina, pectina y CMC, p. ej. en las cantidades siguientes:

Alginato	Gelatina	Pectina	CMC
45	10	25	20
35	10	35	20

En este caso, la capa (II) puede ser por ejemplo un material como el descrito en nuestra copendiente Solicitud de Patente U.K. N° 9415828 anteriormente mencionada; un alginato cálcico con un porcentaje relativamente alto de sodio o potasio (p. ej. de un 20-60 %); carboximetilcelulosa o ácido poliacrílico/alginato.

Las capas (I) y (II) pueden ser unidas una a otra, p. ej. por punzonado, o bien pueden ser aplicadas por separado a la herida.

En una realización muy preferida de la invención, el apósito que comprende las capas (I) y (II) está asociado con una película transpirable que tiene una incrementada velocidad de permeación del vapor húmedo (MVTR) en presencia de agua líquida en comparación con tan sólo vapor húmedo. La MVTR en presencia de agua líquida puede ser medida mediante el método ASTM E96BW, mientras que la MVTR en presencia de vapor húmedo solamente puede ser medida mediante el método ASTM E96B (método del agua). Preferiblemente, el valor de la transpirabilidad en presencia de agua líquida es al menos dos veces y preferiblemente al menos tres veces el valor de la transpirabilidad en presencia de vapor húmedo solamente. El valor puede ser hasta 30 o 40 veces el correspondiente al vapor húmedo solamente. Típicamente, la película será de un material que tenga una MVTR en presencia de vapor húmedo solamente (ASTM E96B) de 2.000 a 2.500 g m⁻² 24 h⁻¹ y una MVTR en presencia de agua líquida (ASTM E96BW) situada dentro de la gama de valores que va desde 6.000 hasta 30.000 g m⁻² 24 h⁻¹ (y p. ej. desde 6.000 hasta 10.000 g m⁻² 24 h⁻¹). Típicamente, la película tendrá un espesor de 30-70 micras, más preferiblemente de 40-60 micras, y p. ej. de 50 micras aproximadamente.

La película puede ser por ejemplo de poliuretano. Son suministradas por la Innovative Technologies Limited películas adecuadas con las designaciones IT325, IT425 e IT625.

Estará provisto sobre la película un adhesivo para unir la a la piel en torno a la herida. El adhesivo es preferiblemente un adhesivo hidroactivo, y con la máxima preferencia es un adhesivo que aplicado en forma de una capa continua que tiene un espesor de 20 micras tiene una MVTR de 15.000 g m⁻² 24 h⁻¹ según el método ASTM E96B. Preferiblemente, la combinación del adhesivo y de la película es tal que proporciona una MVTR de 6.000 a 10.000 g m⁻² 24 h⁻¹. Un ejemplo de un adhesivo adecuado es un adhesivo hidroactivo que es suministrado por la Innovative Technologies con la designación ITHA.

El adhesivo hidroactivo puede preverse en forma de una capa continua sobre la película. El espesor del recubrimiento está preferiblemente situado dentro de la gama de espesores que va desde 15 hasta 25 micras, y es p. ej. de aproximadamente 20 micras.

Como alternativa, el adhesivo puede ser un adhesivo piezosensible previsto en forma de un dibujo de líneas entrecruzadas para cubrir un 20-50 % de la superficie y para lograr similares MVTRs para la combinación de adhesivo y película de 6.000 a 10.000 g m⁻² 24 h⁻¹.

Cuando el apósito es aplicado a una herida, la película será en general simplemente depositada sobre la combinación de las capas (I) y (II).

En condiciones de uso del apósito que comprende una película de este tipo, el exudado que sale de la herida será inicialmente absorbido en el interior de la capa (II) y la atravesará hasta entrar en contacto con la película. La transpira-

bilidad de la película es incrementada en contacto con el líquido que está presente en la capa (II), siendo el incremento dependiente de la cantidad de exudado que esté presente en la capa (II) (produciendo una mayor cantidad de exudado en la capa (II) un mayor incremento de la transpirabilidad de la película). La humedad es por consiguiente capaz de salir de la capa (II) a través de la película a una velocidad que es mayor que la MVTR de la capa (II), a la cual se le impide por consiguiente que llegue a quedar saturada.

Al empezar la herida a secarse durante el proceso de curación, la MVTR de la película disminuye, con lo cual la capa (II) se mantiene húmeda y no se seca, facilitando así la curación.

Se ilustra a continuación la invención haciendo referencia a los siguientes Ejemplos no limitativos. Ejemplo 1

Un fieltro no tejido hecho de fibras de quitosán y un fieltro no tejido de un alginato sódico/cálcico fueron unidos por punzonado para formar un apósito de dos capas. El fieltro de quitosán proporciona una capa de contacto con la herida que fomenta la curación de la herida y aporta también propiedades antimicrobianas para el apósito. El fieltro de alginato sódico/cálcico tiene gran capacidad de absorción.

Este apósito combinado tiene las propiedades

de curación de heridas del fieltro de quitosán y la absorbencia del fieltro de alginato sódico/cálcico. Al ser el fluido succionado siendo así retirado de la superficie de la herida, se mantiene relativamente seca la herida, con lo cual es eliminada la acumulación de exudado de la herida y no tiene lugar la maceración de la piel.

Ejemplo 2

Un fieltro no tejido de fibras de alginato cálcico y un fieltro no tejido de un alginato sódico/cálcico fueron unidos por punzonado para formar un apósito de dos capas. El alginato sódico/cálcico contenía un mínimo de un 10% de sodio, lo cual le hacía más absorbente que el fieltro de alginato cálcico puro.

La fibra de alginato cálcico era una fibra de alta M que se gelifica más fácilmente que la fibra de alta G. al ser aplicada a una herida, la fibra de alginato cálcico se gelifica para formar una capa protectora húmeda, mientras que el fluido sobrante es recogido por el alginato sódico/cálcico. La herida es por consiguiente mantenida en un entorno húmedo en el que tiene lugar la curación, mientras que la maceración de la piel sana es impedida al ser el fluido sobrante retirado pasando a la fibra de alginato sódico/cálcico (la capa superior).

REIVINDICACIONES

1. Apósito para heridas que comprende en combinación:

(I) una primera capa que es la que queda en contacto con la herida y ejerce preferiblemente un efecto positivo en la curación de la herida;

(II) una segunda capa que tiene mayor hidrofilicidad que la primera capa; y

(III) una película transpirable que tiene una mayor MVTR (MVTR = velocidad de permeación del vapor húmedo) en presencia de agua líquida en comparación con vapor húmedo solamente.

2. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que la hidrofilicidad de la capa (II) es al menos dos veces la de la capa (I).

3. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 2, en el que la hidrofilicidad de la capa (II) es de 3 a 5 veces la de la capa (I).

4. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa (I) tiene un espesor de 50 a 1.000 micras.

5. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa (I) es una capa que suscita la coagulación por medio de la aglutinación de glóbulos rojos.

6. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa (I) es una capa que es capaz de desbridar la herida.

7. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa (I) suministra un componente a la herida.

8. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa (I) comprende alginato cálcico, alginato de zinc, alginato de plata, chitosan, pectina, N,O-carboximetilchitosan de plata, O-carboximetilchitosan de plata o un hidrogel deshidratado.

9. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la capa (II) es un material fibroso tejido, no tejido o tricotado.

10. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa (II) tiene un espesor de 1.000 a 5.000 micras.

11. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la capa (II) es un fieltro que consta de alginato sódico/alginato cálcico, carboximetilcelulosa sódica-cálcica, carboximetilcelulosa de sodio y de zinc, poliacrilato sódico-cálcico o carragaenina sódica-cálcica.

12. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la película tiene una MVTR en presencia de vapor húmedo solamente de 2.000 a 2.500 $\text{g m}^{-2} 24 \text{ h}^{-1}$.

13. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la película tiene una MVTR en presencia de agua líquida de 6.000 a 30.000 $\text{g m}^{-2} 24 \text{ h}^{-1}$.

14. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la película tiene un espesor de 30-70 micras.

15. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la película es de un poliuretano.

16. Apósito como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que un adhesivo está provisto sobre la película para unir ésta a la piel en torno a la herida.

17. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 16, en el que el adhesivo es un adhesivo hidroactivo.

18. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 17, en el que el adhesivo es un adhesivo que, en forma de una capa continua que tiene un espesor de 20 micras, tiene una MVTR de 15.000 $\text{g m}^{-2} 24 \text{ h}^{-1}$.

19. Apósito para heridas que comprende en combinación:

(I) una primera capa que es la que queda en contacto con la herida y comprende alginato o un material que suscita la coagulación por medio de la aglutinación de glóbulos rojos;

(II) una segunda capa que tiene mayor hidrofilicidad que la primera capa y está aplicada a dicha primera capa de contacto con la herida; y

(III) una película transpirable asociada a dicha primera capa de contacto con la herida y a dicha segunda capa y que tiene una mayor MVTR en presencia de agua líquida en comparación con vapor húmedo solamente.

20. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la hidrofilicidad de la capa (II) es al menos dos veces la de la capa (I).

21. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 20, en el que la hidrofilicidad de la capa (II) es de 3 a 5 veces la de la capa (I).

22. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (I) tiene un espesor de 50 a 1.000 micras.

23. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (I) es una capa que es capaz de desbridar la herida.

24. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (I) suministra un componente a la herida.

25. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (II) es un material fibroso tejido, no tejido o tricotado.

26. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (II) tiene un espesor de 1.000 a 5.000 micras.

27. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (II) es un fieltro que consta de alginato sódico/alginato cálcico, carboximetilcelulosa sódica-cálcica, carboximetilcelulosa de sodio y de zinc, poliacrilato sódico-cálcico o carragaenina sódica-cálcica.

28. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la película tiene una MVTR en presencia de vapor húmedo solamente de 2.000 a 2.500 $\text{g m}^{-2} 24 \text{ h}^{-1}$.

29. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la película tiene una MVTR en presencia de agua líquida de 6.000 a 30.000 $\text{g m}^{-2} 24 \text{ h}^{-1}$.

30. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la película tiene un espesor de 30-70 micras.

31. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la película es de un poliuretano.

32. Apósito como el reivindicado en la reivin-

dicación 19, en el que un adhesivo está provisto sobre la película para unir ésta a la piel en torno a la herida.

33. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 32, en el que el adhesivo es un adhesivo hidroactivo.

34. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 33, en el que el adhesivo es un adhesivo que, en forma de una capa continua que tiene un espesor de 20 micras, tiene una MVTR de $15.000 \text{ g m}^{-2} \text{ 24 h}^{-1}$.

35. El apósito para heridas de la reivindicación 19, en el que dicha primera capa de contacto con la herida consta de alginato cálcico.

36. El apósito para heridas de la reivindicación 19, en el que dicha primera capa de contacto con la herida consta de un material que suscita la coagulación por medio de la aglutinación de glóbulos rojos.

37. El apósito para heridas de la reivindicación 35, en el que dicha primera capa de contacto con la herida consta de quitosan.

38. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que la capa (I) es un material fibroso tejido, no tejido o tricotado.

39. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 38, en el que la capa (I) es un fieltro.

40. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que dicha capa (I) comprende alginato cálcico.

41. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que dicha capa (I) comprende alginato de zinc.

42. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 19, en el que dicha capa (I) comprende alginato de plata.

43. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 26, en el que la capa (I) es un material fibroso tejido, no tejido o tricotado.

44. Apósito como el reivindicado en la reivindicación 40, en el que la capa (I) es un fieltro.

45. Apósito para heridas que comprende en combinación:

(I) una primera capa que es la que queda en contacto con la herida y comprende alginato o un material que suscita la coagulación por medio de la aglutinación de glóbulos rojos, siendo dicha primera capa un material fibroso tejido, no tejido o tricotado;

(II) una segunda capa que tiene una hidrofili-
cidad mayor que la de la primera capa y está aplicada a dicha primera capa de contacto con la herida, siendo dicha segunda capa un material fibroso tejido, no tejido o tricotado; y

(III) una película transpirable asociada a dicha primera capa de contacto con la herida y a dicha segunda capa y que tiene una mayor MVTR en presencia de agua líquida en comparación con vapor húmedo solamente.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
