(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 684**

(51) Int. Cl.:
A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/24 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07004275 .9**
(96) Fecha de presentación : **01.03.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1964580**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

(54) Título: **Estructura de espuma que contiene plata.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

(73) Titular/es: **MÖLNLYCKE HEALTH CARE AB.**
405 03 Göteborg, SE

(72) Inventor/es: **Areskoug, Stefan Bengt;**
Johannison, Ulf Ingvar y
Prydz, Malin Christine

(74) Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a una estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica. De manera más específica, la estructura de espuma antibacteriana e hidrofílica contiene una cantidad incrementada de plata tanto en la matriz polimérica como en el interior de las celdas de la espuma. Además, la presente invención da a conocer un método para la fabricación de dicha estructura de espuma antibacteriana e hidrofílica.

Antecedentes técnicos

El documento WO-A1-97/42985 da a conocer un apósito para heridas que comprende una capa de material de espuma absorbente que incluye un patrón de huecos. Los huecos se abren en la cara del material de espuma que se encuentra próxima a la piel del portador cuando se lleva el apósito y la capa del material de espuma está cubierta con una capa de gel hidrofóbico que se adhiere a la piel, donde las partes finales de las paredes de los agujeros en el material de espuma se encuentran próximas a la piel del portador cuando el apósito se lleva recubierto de gel. No se ha dado a conocer nada sobre la inclusión de compuestos antibióticos particulares en el apósito.

El documento US. A. 5.662.913 describe la utilización de sales de plata que se estabilizan mediante la formación de complejos con polímeros de poliéteres acíclicos. Además, los aniones de las sales de plata están presentes en exceso en relación con los iones de plata. Los complejos de sales de plata estabilizados del documento US. A. 5.662.913 se pueden incluir en las estructuras de espuma. El objetivo de la invención descrito en esta patente es dar a conocer composiciones metálicas fotoestables, antimicrobianas y que no manchan para la protección contra infecciones, y para hacer que un objeto de espuma de base poliuretano sea antimicrobiano. No se ha dado a conocer nada sobre el control de la liberación de plata de una estructura de poliuretano.

El documento WO 2004/007595 da a conocer un producto de espuma de poliuretano celular flexible que se ha producido en presencia de un componente de plata de liberación controlada. La liberación de plata de la estructura es, en general, lenta, lo cual es ventajoso en algunas aplicaciones.

Los documentos EP-A1-1 486 523 y US 4.937.273 se refieren ambos a espumas de poliuretano que contienen plata antimicrobiana unida a partículas de zeolita. La liberación de plata de la estructura es, en general, lenta, lo cual es ventajoso en algunas aplicaciones.

Diferentes heridas requieren diferentes patrones de liberación para agentes antimicrobianos, tales como la plata. Para heridas infectadas y heridas que se infectan fácilmente, sería deseable, sin embargo, utilizar un apósito que inicialmente fuera capaz de liberar grandes cantidades de plata antimicrobiana y que fuera capaz de mantener dicha liberación durante un periodo de tiempo prolongado.

Características de la invención

La presente invención da a conocer un método para preparar una estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica que se puede utilizar como apósito para heridas. El método comprende las etapas de

a) proveer una fase acuosa que contiene un tensoactivo;

b) proveer un poliéter terminado con isocianato que tiene una funcionalidad de más de 2;

c) mezclar dicha fase acuosa y dicho poliéter terminado con isocianato, transferir inmediatamente la mezcla resultante a un molde o una red continua, mediante los cuales se obtiene una estructura de espuma; y

d) secar dicha estructura de espuma hasta que tenga un contenido de humedad, como máximo, del 10% (en peso), preferentemente, como máximo, el 8% (en peso), y, aún más preferentemente, como máximo, el 5% (en peso).

La característica esencial del método es que la fase acuosa en la etapa a) también contenga una sal de plata. Una parte de dicha sal de plata se disuelve en dicha fase acuosa y el resto de dicha sal de plata se dispersa en dicha fase acuosa. La ventaja de este método es que los iones de plata antibacterianos se liberan de una manera favorable durante un periodo de tiempo prolongado. La sal de plata mencionada anteriormente se elige del grupo de sulfato de plata, citrato de plata, acetato de plata, carbonato de plata, lactato de plata y fosfato de plata, o una mezcla de estas sales.

Además, se prefiere recubrir dicho molde o red continua con papel de molde antes de añadir la mezcla en la etapa c). Dicho papel de molde de extrae antes de la etapa de secado d).

También se prefiere añadir un gel de silicona reticulada a una superficie de la estructura de espuma obtenida después de la etapa d), después de lo cual dicho gel se cura en presencia de un catalizador. Dicho catalizador es preferentemente un complejo de platino.

Finalmente, la presente invención da a conocer una estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica que tiene un tamaño de poro entre 30 y 1000 μm, donde dicha estructura se puede preparar mediante el método descrito anteriormente. Preferentemente, la liberación de plata acumulada por cm^2 de la estructura de espuma después de 48 horas asciende a no más de 0,2 mg/cm^2, más preferentemente a más de 0,25 mg/cm^2 y, lo más preferente, a más de 0,30 mg/cm^2. Además, la liberación de plata acumulada por cm^2 de la estructura de espuma después de 72 horas asciende preferentemente a más de 0,3 mg/cm^2, más preferentemente a más de 0,35 mg/cm^2 y, lo más preferente, a más de 0,40 mg/cm^2. Preferentemente, la liberación de plata acumulada asciende, como máximo, a 0,80 mg/cm^2 después de 8 horas, más preferentemente después de 96 horas, y, lo más preferente, después de 120 horas.

Preferentemente, las características antibacterianas de la estructura de espuma son aquellas en las que una muestra circular de dicha espuma que tiene un diámetro de 20 mm y un grosor de 5 mm, cuando se expone a 10 ml de un fluido de herida simulado que contiene bacterias (una solución 1:1 de suero fetal de ternera y agua de peptona (solución acuosa que contiene NaCl al 0,9% (en peso) y peptona al 0,5 % (en peso)) a una temperatura de 35°C +/- 2°C según el método de referencia ASTM E 2149, es capaz de reducir la cantidad de células de *Pseudomonas aeruginosa* viables de 10^6 a menos de 10^2 en 72 horas y de reducir la cantidad de células de *Staphylococcus aureus* viables de 10^6 a menos de 10^2 en 120 horas.

La presente invención también da a conocer un apósito para herida que comprende dicha estructura de espuma.

Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, la presente invención da a conocer un método para fabricar una estructura de espuma antibacteriana e hidrofílica que muestra una liberación mejorada de iones de plata antibacterianos con el tiempo.

La estructura de espuma hidrofílica de la presente invención es básicamente una espuma de poliuretano hidrofílica. Entre las espumas de poliuretano hidrofílicas adecuadas se incluyen las conocidas como espumas Hypol (marca comercial). Las espumas Hypol se pueden fabricar a partir de prepolímeros hidrofílicos Hypol comercializados por Dow Chemicals.

La espuma de poliuretano hidrofílica conformable se puede fabricar mezclando un poliéter terminado con isocianato que tiene funcionalidad de más de dos con un tensoactivo y agua y vertiendo la mezcla sobre la superficie.

Entre los poliéteres terminados con isocianato preferentes se incluyen Hypol FHP 2000, 2001, 3000, 3001, 2002 y 2000HD comercializado por Dow Chemicals. El Hypol se describe en un folleto publicado por W. R. Grace y colaboradores "Hypol: formable hydrophilic polymers--laboratory procedures and foam formulations" ("Hypol: polímeros hidrofílicos formables -– procedimientos de laboratorio y formulaciones de espumas"). Su preparación y utilización se dan a conocer en las memorias de patente de Gran Bretaña Nos. 1429711 y 1507232.

Entre los tensoactivos adecuados para formar espumas de polímero hidrofílicas conformables se incluyen tensoactivos no iónicos. Los tensoactivos no iónicos favorables son copolímeros en bloque de oxipropileno-oxietileno conocidos como Pluronic (marca comercial) comercializado por BASF Wyandotte. Entre los tensoactivos Pluronic preferentes se incluyen L65, F87, P38, P75 y L62.

Las fuentes adecuadas de plata son sales de plata con una solubilidad moderada en agua. También es importante que las sales de plata sean estables en condiciones de esterilización y que sean farmacéuticamente aceptables. En una realización de la presente invención, las sales de plata con una solubilidad moderada en agua se mezclan con sales de plata que presentan una solubilidad baja en agua. Es esencial que una parte de la sal de plata se disperse en la mezcla de reacción acuosa durante el proceso de fabricación. Ejemplos de sales de plata que se podría utilizar según la presente invención se encuentran en el grupo de sulfato de plata, citrato de plata, acetato de plata, carbonato de plata, lactato de plata y fosfato de plata, o una mezcla de estas sales.

Para preparar una espuma típica, se mezclan 100 partes en peso de Hypol FHP 2000, 2001, 3000, 3001, 2002 ó 2000HD con 0,3 a 7 partes en peso de tensoactivo o mezclas de tensoactivos, 2 a 9 partes en peso de una sal de plata, tal como sulfato de plata, y 30 a 300 partes en peso de agua y la mezcla espumante se vierte sobre una superficie. Las mezclas espumantes típicas presentan un tiempo de crema de 20 - 30 s, un tiempo de ascenso de 60-250 s y un tiempo de curado de 400-800 s. Además, los tamaños de poro de espuma adecuados pueden variar ente 30 y 1000 μm.

La espuma de poliuretano hidrofílica que contiene plata puede estar comprendida por residuos derivados de un monoalquil polialquilenglicol o un monoalcaril éter. Dichas espumas se pueden formar mediante la reacción con agua del producto de reacción de poliisocianato que tiene una funcionalidad superior a 2 y monoalquil polialquilenglicol o monoalcaril éter.

Los polialquilenglicol monoalcaril éteres preferentes son aquellos en los que el grupo alquileno contiene hasta 4 átomos de carbono. Más preferentemente, el grupo alquileno es etileno.

Los polialquilenglicol monoalquil éteres adecuados para formar el producto de reacción son aquellos en los que el grupo alquilo contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Los alquilen éteres favorables son aquellos en los que el grupo alquilo es un grupo metilo. Otra clase de polialquilenglicol monoalquil éteres preferentes son aquellos en los que el grupo alquilo contiene de 10 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, laurilo o cetilo.

Entre los polialquilenglicol monoalcaril éteres se incluyen aquellos en los que el grupo arilo es fenilo. Los éteres preferentes son aquellos en los que el grupo alquilo contiene de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, octilo o nonilo.

El polialquilenglicol monoalquil o monoalcaril éter puede tener de manera adecuada un peso molecular promedio de 180 a 6000. Los éteres adecuados para formar productos de reacción utilizados para preparar espumas flexibles de la presente invención presentan un peso molecular promedio de 180 a 1300 y, preferentemente, presentan un peso molecular promedio de 350 a 1000.

Los éteres adecuados para formar productos de reacción utilizados para preparar espumas rígidas de la presente invención presentan un peso molecular promedio de 1500 a 6000 y, preferentemente, presentan un peso molecular promedio de 3000 a 5000.

Los éteres adecuados son polietilenglicol monolauril éteres que presentan un peso molecular promedio de aproximadamente 1090 y 360 conocidos como Brij 35 y Brij 30, respectivamente, disponible en Honeywell Atlas y polietilenglicol monometil éteres que presentan un peso molecular promedio de aproximadamente 500 y 5000, conocidos como PEG monometil éter de peso molecular 550 y 5000, respectivamente, disponible en Aldrich Chemicals.

Los polietilenglicol monononil fenil éteres adecuados están disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales Antarox CO-320 y Antarox CO-990. Los polietilenglicol monononil fenil éteres adecuados, que presentan un peso molecular de aproximadamente 440 y conocidos como Antarox CO-520 y CO-990, respectivamente, están disponibles en GAF (Gran Bretaña) Co. Limited.

El polietilenglicol monoalquil o alcaril éter utilizados en la presente invención contendrán normalmente agua. Sin embargo, se prefiere que el éter contenga menos de un 1% en peso de agua para limitar el número de grupos urea formados en la reacción con el poliisocianato.

El poliisocianato utilizado para formar el producto de reacción presentará una funcionalidad superior a 2, por ejemplo, de 2 a 5 y, preferentemente, presentará una funcionalidad de 2,2 a 3,5. Los poliisocianatos adecuados incluyen poliisocianatos alifáticos y aromáticos. Los poliisocianatos preferidos son poliisocianatos alifáticos. Los poliisocianatos alifáticos son habitualmente líquidos a temperatura ambiente y, por lo tanto, es conveniente utilizarlos en un medio de reacción líquido. Un poliisocianato alifático adecuado para su utilización en la presente invención es un biuret de 1,6-diisocianato de hexametileno que presenta una funcionalidad de 2,6, conocido como Desmodur N100 (marca comercial) disponible en Bayer A. G.

Los poliisocianatos aromáticos favorables para formar el producto de reacción son diisocianatos de metileno poliméricos. Los diisocianatos de metileno poliméricos comprenden una mezcla de diisocianatos de 4,4'-difenil metano y uno o más de homólogos poliméricos. Los diisocianatos de metileno poliméricos adecuados son conocidos como SUPRASEC VM 20, (marca comercial) VM 50, DND y VM 90, disponibles en ICI, y presentan una funcionalidad de 2,13, 2,49, 2,70 y 2,90, respectivamente.

El producto de reacción adecuado para su utilización como apósito según la presente invención puede ser un producto de reacción de uno o más poliisocianatos y uno o más poliquilenglicol monoalquil o monoarilalquil éteres, incluyendo alquil y alcaril éteres mezclados. El producto de reacción se puede formar de manera ventajosa utilizando un extensor de cadena.

Entre los extensores de cadena adecuados para su utilización en la formación del producto de reacción se incluyen etanodiol, 1,3-propanodiol y 1,4-butanodiol.

Tal como ya se ha mencionado, la estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica de la presente invención se puede recubrir por una cara por geles de siliconas reticuladas. Las siliconas reticuladas que se utilizan para recubrir la estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica de la presente invención se puede caracterizar de manera conveniente en referencia a su fuerza de tracción, penetrabilidad y fuerza de desprendimiento. Tal como se utiliza el término en la

presente invención, “fuerza de tracción” significa la carga de tracción máxima que se puede aplicar (mediante un téster Instrom estándar) a una tira de 5 cm de ancho y 3 cm de grosor de la silicona reticulada en cuestión.

Las siliconas reticuladas se pueden formar a partir de siliconas lineales que presentan grupos reactivos en las mismas, tal como se conoce en la técnica. Preferentemente, los geles se forman mediante la reacción entre una silicona sustituida con vinilo y una silicona que contiene hidruro en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de platino.

Las siliconas de partida pueden presentar una viscosidad en el intervalo de 100 - 10.000 mPas, un peso molecular promedio en número en el intervalo de 350 a 40.000, y pueden presentar, por ejemplo, de 0,004 a 0,4 mmoles de grupos reactivos/g.

Cuando las siliconas se forman mediante la reticulación de una mezcla de dos o más siliconas, los pesos moleculares de varios componentes y/o su grado de sustitución por grupos reactivos pueden ser diferentes. Esto permite que los geles que tienen propiedades físicas diferentes se formen simplemente variando las proporciones de los componentes.

Los componentes para formar siliconas reticuladas adecuadas para su utilización en la estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica de la presente invención están disponibles en Wacker, bajo la referencia Wacker silgel 612. Este gel es un poli(dimetilsiloxano) que contiene hidruro y está sustituido con vinilo.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las estructuras de la presente invención se forman mediante el recubrimiento de una lámina de material espumado con un material de silicona no reticulado y, a continuación, se provoca la reticulación. En el caso de geles formados mediante la reacción de los grupos vinilo de un componente con grupos de hidruro del otro componente, dicho curado se llevará a cabo, en general, en presencia de un catalizador, tal como un complejo de platino, a una concentración de 5 a 15 ppm. En dicho caso, el gel se puede curar a temperatura ambiente durante un periodo de varios días, pero preferentemente se utilizan temperaturas elevadas. Por ejemplo, los geles de silicona se pueden curar a una temperatura de 40^{o} a 120°C y, preferentemente, a una temperatura entre 80° y 100°C. A una temperatura de 80°C, el curado durará, en general, de 10 segundos a 10 minutos, por ejemplo, de 1 a 5 minutos. A una temperatura de 50°C, el curado durará, en general, de 10 minutos a 2 horas, por ejemplo, de 15 minutos a 1 hora.

Ejemplos de geles de silicona químicamente reticulados (gel de polidimetil siloxano) adecuados son un una silicona RTV de endurecimiento por adición de 2 componentes catalizada por platino. Ejemplos geles que se pueden utilizar son SilGe1612 de Wacker-Chemie GmbH, Burghausen, Alemania, y MED-6340 de NuSil Technology, Carpinteria, Estados Unidos.

De este modo, la presente invención da a conocer un apósito que se caracteriza por una capa de material de espuma de poliuretano que contiene iones de plata absorbente, antibacteriana e hidrofílica que incluye un patrón de huecos que se abren en la cara del material de espuma que se encuentra próxima a la piel del portador en uso. Preferentemente, el material de espuma se recubre con una capa de gel de silicona reticulada hidrofóbica que se adhiere a la piel, y donde las paredes de los huecos en el material de espuma se recubren con gel en aquellas partes terminales de dichas paredes que se encuentran próximas a la piel del portador cuando se utiliza el apósito.

En una primera realización preferente destinada a heridas de las que exuda un fluido únicamente de forma baja o en cantidades normales, la estructura de espuma presenta un patrón de huecos comprendido de los poros en el material de espuma antibacteriana. En el caso de aplicar una silicona reticulada, dicho gel también se extiende ligeramente en los huecos abiertos del material de espuma que limita con la capa de gel, sin cerrar todos los poros.

Preferentemente, el material de espuma se recubre con una capa de material impermeable a líquido en la cara del material de espuma que se encuentra distal con respecto a la piel del portador en uso.

El apósito que comprende la estructura de espuma antibacteriana recubierta con gel de silicona reticulada presenta una fuerza de adhesión a la piel F1 de 0,1-2,0 N, de manera adecuada 0,2-1,3 N y preferentemente 0,2-0,7 N.

En una primera realización, la capa de la mezcla de gel presenta un grosor de 0,05-1,0 mm.

La presente invención se describirá con más detalle a continuación haciendo referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1 es una vista en perspectiva esquemática de una pieza de un apósito de la invención según una realización;

la figura 1A es una vista ampliada de una característica de la ilustración de la figura 1;

la figura 2 ilustra de manera esquemática un aparato para aplicar gel de silicona reticulada a una estructura antibacteriana según la presente invención;

la figura 3 representa de manera esquemática cómo se mide la liberación de plata de una estructura que contiene plata;

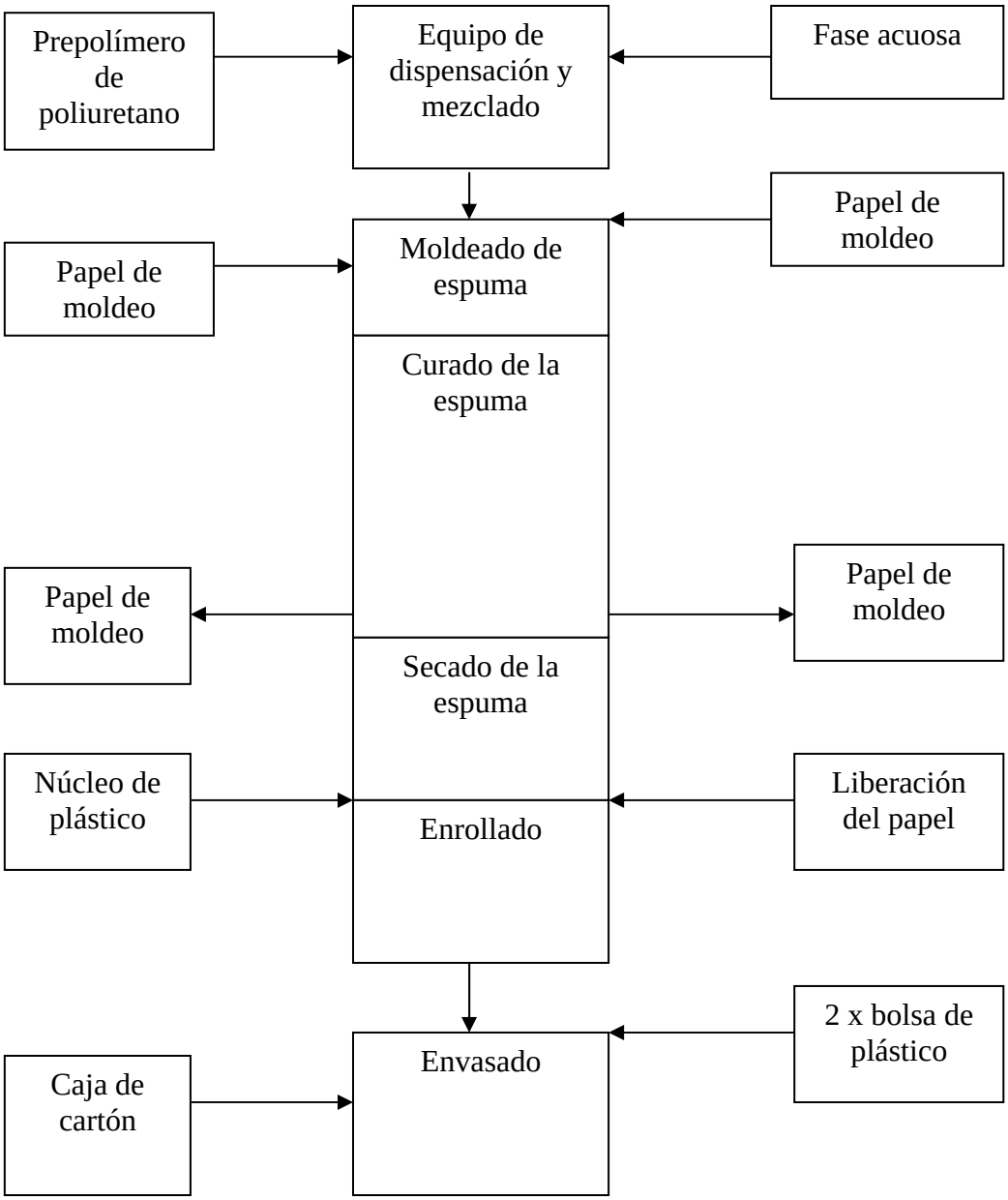
la figura 4 muestra diagramas de liberación de plata que comparan el material presentado en la presente invención (muestra A) con dos espumas de plata disponibles comercialmente (muestra B tal como se describe en WO2002062403 y la muestra C tal como se describe en US5681575(A) y US5837275(A)). La figura 4A muestra la cantidad de plata liberada en puntos de tiempo específicos, mientras que la figura 4B muestra la liberación de plata acumulada;

la figura 5 muestra diagramas del efecto antimicrobiano sostenido de la invención presentada en el presente documento (muestra A) en comparación con otros dos productos de espuma con plata disponibles en el mercado (muestra B tal como se describe en WO2002062403 y muestra C tal como se describe en US5681575(A) y US5837275(A)). La figura 5A muestra el efecto sobre *Staphylococcus aureus* y la figura 5B muestra el efecto sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Para ambos tipos de bacterias, la invención presentada en el presente documento muestra una eficacia antimicrobiana superior; y

El esquema 1 representa la fabricación de un apósito que contiene una estructura según la presente invención.

Esquema 1: Fabricación de espuma de plata. La fase acuosa contiene agua, una sal de plata, tal como sulfato de plata y tensoactivos.

Descripción esquemática del proceso de la espuma



El esquema 1 describe el proceso de fabricación. Los prepolímeros de poliuretano se mezclan con una fase acuosa que contiene tensoactivos, una sal de plata dispersada y disuelta en un equipo de dispensación y mezclado. La mezcla de reacción se transfiere posteriormente a un molde o una red continua que se ha recubierto con papel de moldeo. Después de la finalización de la reacción de polimerización, se extrae el papel de moldeo del moldeado y la espuma obtenida se seca hasta un contenido de humedad, como máximo, del 10% (en peso), preferentemente, como máximo, el 8% (en peso), lo más preferentemente, como máximo, el 5% (en peso). A continuación, la espuma se enrolla en núcleos de plástico con un papel entre las capas y se empaquetan.

La figura 1 muestra un apósito según una de las realizaciones de la presente invención. El apósito está comprendido de un material de espuma absorbente -2- que se ha recubierto con una capa de gel -3- en la cara que se encuentra próxima a la herida o la piel del portador cuando se utiliza el apósito. Tal como se muestra de manera esquemática en la figura 1A, la capa de gel -3- se dispone de manera que incluso una parte de las paredes de las celdas o poros abiertos -4- en el material de espuma que se abre en la cara recubierta de gel del mismo está recubierta de gel. Debido a que la capa de gel -3- no cierra, sino que sólo cubre, una parte de las paredes en la parte final de los poros del material de espuma que está de cara a la herida, se puede extraer el exceso de fluido de la herida en el material de espuma -2- y, de este modo, absorberse. La capa de gel también forma una capa de espaciado que evita que el material de espuma se ponga en contacto con la herida o piel del portador. El grosor de la capa de gel total, es decir, incluyendo la profundidad de penetración en los poros del material de espuma, es 0,1-2,0 mm. Algunos de los poros en el material de espuma que están de cara a la herida están cerrados por la capa de gel.

Con la intención de proporcionar un apósito que tiene una superficie externa seca, al apósito se le aplica una capa -5- impermeable al agua en la cara opuesta a la capa de gel -3-. Esta capa -5- impermeable al agua puede comprender de manera conveniente una película de plástico delgada impermeable al líquido, pero permeable al vapor, por ejemplo una película de poliuretano.

El apósito mostrado en la figura 1 pretende utilizarse con heridas que exudan fluido en cantidades que varían de ligeras a normales. La capa de espuma presenta un grosor de 1-10 mm, preferentemente de 2-6 mm. Tal como se ha mencionado anteriormente, el material de espuma actúa como absorbente y como portador de gel y el apósito en general será por tanto muy suave y flexible. Debido a que el gel de adhiere a la piel que rodea la herida, el apósito se mantendrá en su lugar mientras el gel permite que se realice el sellado y se evite la maceración, es decir, evita que el fluido de la herida se desplace sobre la piel sana y ablande la capa callosa de la misma. La estructura abierta de la capa de gel y el material de espuma también permite que la piel respire. La naturaleza del gel adhesivo utilizado en la presente invención difiere totalmente de la naturaleza de los adhesivos que se utilizan habitualmente para asegurar los apósitos, por ejemplo, los adhesivos de acrilato o los adhesivos fundidos en caliente que se utilizan hoy en día para este fin. La diferencia significativa entre estos adhesivos y el gel utilizando según la presente invención es que el gel es mucho más blando y presenta una mejor “capacidad de humectación” que dichos adhesivos. Esto permite proporcionar a los geles una adhesividad específica mucho menor, es decir, una adhesión por unidad de área de superficie de contacto inferior, que la adhesividad específica que debe proporcionarse a adhesivos más duros a efectos de conseguir una adhesión total igualmente eficaz que la conseguida por el gel.

La figura 2 es una ilustración muy esquemática de un aparato para la utilización en la aplicación de una capa de gel de silicona reticulada a una estructura según la presente invención. El aparato ilustrado incluye una cinta transportadora (no mostrada) sobre la que se transporta la película de plástico -8- de izquierda a derecha en la figura 2. Se coloca una capa de mezcla de gel no curado -9- sobre la película -8-. Por mezcla de gel se entiende una mezcla de aquellos componentes que forman un gel después del curado, incluyendo polímeros que pueden reaccionar entre sí para formar una estructura reticulada. Se aplica una capa -10- de material de espuma absorbente a la capa -9- de la mezcla de gel no curado con la ayuda de un rodillo -11- y, a continuación, las capas -9-, -10- se transportan a un horno -12-. La mezcla de gel se cura en su paso a través del horno -12- o, de manera alternativa, entre placas calientes y forma una capa de gel en la parte inferior del material de espuma.

Se ha observado que con una selección adecuada de la mezcla de gel, la fuerza de presión F, la cantidad de mezcla de gel, el tiempo entre la aplicación del material de espuma y el calentamiento de las capas, la temperatura de curado, y así sucesivamente, se formará un recubrimiento de gel discontinuo sobre el material de espuma. Esto es debido a que la mezcla de gel se extrae por acción capilar en los poros o huecos en el material de espuma que se abre en la cara del material de espuma que se encuentra colindante con la mezcla de gel. Cuando se aplica un recubrimiento de gel al material de espuma que carece de huecos diferentes de los poros, la mezcla de gel debe aplicarse en una capa de un grosor tal para asegurar que un número excesivamente grande de los poros que se abren en la parte inferior del material de espuma no se queden atascados o bloqueados por el recubrimiento de gel. La viscosidad de la mezcla de gel y el tamaño de los poros en el material de espuma también influyen en la tendencia de la mezcla a penetrar los poros. Se ha observado que la capa de la mezcla de gel debe aplicarse preferentemente a un grosor de 0,05-1,0 mm. Se succiona una parte mayor de la capa de la

mezcla de gel en la espuma, con la cual la capa de gel total, incluyendo el aire y la espuma, tendrán un grosor de 0,1-2,0 mm.

En una primera aplicación del método mencionado anteriormente para recubrir la parte inferior de una lámina de espuma de poliuretano antibacteriana con gel de silicona, se utilizó una lámina de espuma de poliuretano hidrofílica blanda de celda abierta que presenta una densidad de 80 – 150 kg/m^3 y un grosor de 5 mm.

La mezcla de silicona se preparó a partir de SilGel 612 obtenida a partir de Wacker, en una proporción de mezcla de componente A y componente B de 1,0:0,9. La mezcla no curada presentó una viscosidad de aproximadamente 1000 mPa.s.

La lamina de poliuretano se colocó sobre una mezcla de silicona que presentaba un grosor de 0,2 mm, sin aplicar presión F desde el rodillo -11-, en otras palabras, la mezcla de silicona se sometió únicamente al peso de la lámina de la espuma. El tiempo utilizado para transportar el material de espuma -10- y la mezcla de silicona subyacente -9- desde el rodillo -11- al horno -12- fue de un minuto y la temperatura de curado fue de 130°C. La silicona se curó en un horno con un tiempo de residencia de minutos. A continuación, se adhirió de manera firme una película de poliuretano con una permeabilidad de vapor elevada y un grosor de 0,025 mm a la espuma en la cara de la misma opuesta al recubrimiento de gel. A esta proporción de mezcla, el gel de silicona presentaba un número de penetración de 16 mm y la fuerza de adhesión a la piel del apósito se midió que era 0,42 N. En estas condiciones, se observó que la capa de la mezcla de gel presentará preferentemente un grosor, como mínimo, de 0,1 mm, para obtener un recubrimiento de gel discontinuo adecuado sobre el material de espuma.

Cuando el grosor de la capa de la mezcla de gel era superior a 0,4 mm, se bloqueaba un porcentaje excesivamente amplio de los poros en el material de espuma, dando lugar a una permeabilidad insuficiente del recubrimiento de gel.

Será evidente a partir de lo anterior que cuando se lleva a cabo el método descrito en referencia a la figura 2, la calidad del producto final dependerá de muchos factores. Por lo tanto, no es posible proporcionar estos factores con valores límites generales, y dichos valores límites deben establecerse empíricamente con respecto a la mezcla de gel y el material de espuma utilizados.

El método descrito permite de este modo preparar muy fácilmente un apósito del tipo descrito en referencia a la figura 1. El método también es muy flexible y permite preparar apósitos de absorbencias diferentes entre sí principalmente de la misma manera y con la ayuda del mismo aparato.

El apósito descrito naturalmente se puede esterilizar, por ejemplo, mediante esterilización con óxido de etileno o esterilización con vapor, y está destinado a la liberación en diferentes tamaños y para diferentes tipos de heridas, envasado tanto de forma estéril como no estéril. Debido a su suavidad, son adecuados para la utilización en combinación con vendajes de compresión y se pueden utilizar de forma beneficiosa en ampollas, úlceras de la pierna y heridas similares. Su grado elevado de flexibilidad también los hace adecuados para utilizar en dolores articulares, tales como dolores de rodilla y dolores de codo, incluso en fases posteriores del proceso de curación del dolor. Los apósitos también se pueden cortar en un tamaño adecuado para el tamaño del dolor o herida en cuestión.

Se entenderá que las realizaciones de ejemplo descritas se pueden modificar en el alcance de la invención, de manera particular con respecto a los materiales descritos.

La presente invención se describirá con detalle a continuación en los ejemplos adjuntos.

Ejemplo 1: Preparación de la estructura de espuma

Se preparó una fase acuosa para el proceso de fabricación de la espuma mediante la disolución/dispersión del tensoactivo no iónico Pluronic F87, sulfato de plata y carbón activo. Las concentraciones finales de estos constituyentes en la fase acuosa fueron el 0,5% (en peso) de Pluronic F87, y el 2,2% (en peso) de sulfato de plata. La concentración de sulfato de plata disuelta fue del 0,8% (en peso) y el resto del sulfato de plata se dispersó en la fase acuosa.

De manera simultánea, se preparó un molde recubierto con papel de moldeo. El molde presentaba una profundidad suficiente para poder preparar un moldeado de espuma formado como láminas con un grosor de 5 mm.

Se añadió el prepolímero Hypol 2001 (un poliéter terminado con isocianato) a la fase acuosa en un equipo de dispensación y mezclado en una cantidad del 40% (en peso) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se transfirió inmediatamente al molde para el moldeado. La espumación se alcanzó a los 30 s y, a continuación, se curó la espuma durante 10 minutos. Después del curado, se extrajeron los papeles de moldeo y se secó la espuma hasta un contenido de humedad, como máximo, del 10% (en peso) a una temperatura de 120°C. (Véase la figura 1 y la figura 2).

Ejemplo 2: Absorción del material de espuma

Se cortaron en piezas de ensayo de 6 x 6 cm y se pesaron muestras del producto de espuma producido en el ejemplo 1, muestra A, y dos productos disponibles comercialmente, muestra B tal como se describe en el documento WO2002062403 y la muestra C tal como se describe en los documentos US5681575(A) y US5837275(A). Posteriormente, las piezas de ensayo se remojaron con un exceso de agua corriente. Después de tres horas, las piezas de volvieron a pesar. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1:

Tabla 1

	Peso en seco (g)	Peso en mojado (g)	Absorción (g/36 cm^2)	Absorción (g/cm^2)
Muestra A	2,82	35,5	32,7	0,91
Muestra B	3,52	28,5	25,0	0,69
Muestra C	3,31	33,0	29,7	0,82

Los resultados muestran que el producto del ejemplo 1 (muestra A) presenta buenas propiedades de absorción.

Ejemplo 3: Liberación de plata

Se perforaron muestras circulares con un diámetro de 20 mm del material producido según el ejemplo 1, referidas aquí como muestra A, y dos productos disponibles comercialmente, muestra B tal como se describe en el documento WO2002062403 y la muestra C tal como se describe en los documentos US5681575(A) y US5837275(A). La figura 3 describe parte del equipo para medir la liberación de plata, a saber una unidad Multiwell con 6 pocillos Falcon™ -2- y la correspondiente inserción de cultivo celular -4- ambos de Becton Dickinson Lab ware. La membrana de difusión en la base de la inserción de cultivo celular -4- se extrajo y se sustituyó por una película de poliamida impermeable. Se perforó una abertura -6- con un diámetro de 12 mm de la película de la base. La muestra seca -10- se colocó en la inserción de cultivo celular -4- en la parte superior de la abertura -6-. Se dispuso un peso -12- fabricado de acero inoxidable, que pesaba 15 g y con un diámetro de 20 mm, sobre la parte superior de la muestra -10- a efectos de comprimir y fijar dicha muestra a la película de la base.

Se añadió una cantidad definida de una solución acuosa 0,15 M de $NaNO_3$ (a partir de ahora referida como solución de prueba -8-) a la unidad Multiwell™ -2- según el siguiente esquema (tabla 2):

Tabla 2

0 h	6 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
3,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	0 ml

La inserción del cultivo celular -4- se colocó en la unidad Multiwell™ -2-, permitiendo de este modo el contacto entre la solución de prueba -8- y la muestra -10-. Se aplicó la tapa del modelo de dos compartimentos. En cada toma de muestras, se recogió la solución de prueba que no se había absorbido por la muestra -10-. Después de cada toma de muestras, se añadió una solución de prueba nueva a una unidad Multiwell™ limpia, donde se colocó la inserción del cultivo celular -4- que aún contenía la misma muestra -10-. Las seis muestras se analizaron por triplicado durante toda la prueba. En cada toma de muestras, se evaluó la cantidad de plata liberada con un electrodo de iones de plata.

Muestra	0 h mg Ag/cm^2	0 h mg Ag acumulada/cm^2	6 h mg Ag/cm^2	6 h mg Ag acumulada/cm^2
A	0	0	0,006	0,006
B	0	0	0,005	0,005
C	0	0	0,002	0,002

Muestra	24 h mg Ag/cm^2	24 h mg Ag acumulada/cm^2	48 h mg Ag/cm^2	48 h mg Ag acumulada/cm^2	72 h mg Ag/cm^2	72 h mg Ag acumulada/cm^2
A	0,134	0,14	0,18	0,32	0,15	0,47
B	0,010	0,015	0,002	0,017	0,010	0,027
C	0,005	0,007	0,010	0,017	0,020	0,037

Muestra	96 h mg Ag/cm^2	96 h mg acumulad/cm^2 Ag	120 mg Ag/cm^2	120 h mg acumulada/cm^2 Ag	144 h mg Ag/cm^2	144 h mg acumulada/cm^2 Ag	168 mg Ag/cm^2	168 mg acumulada/cm^2 Ag
A	0,13	0,06	0,09	0,69	0,07	0,76	0,07	0,83
B	0,010	0,037	0,014	0,051	0,010	0,061	0,010	0,071
C	0,014	0,051	0,014	0,065	0,010	0,075	0,08	0,083

Los resultados obtenidos se describen en las figuras 4A y 4B. El producto del ejemplo 1 libera aproximadamente el 70% de su contenido en plata durante un periodo de prueba de una semana. La tasa de liberación más elevada se obtiene después de aproximadamente 48 horas.

Ejemplo 4 Actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana se midió utilizando un método basado en el método de referencia ASTM E 2149. Las muestras (20 mm de diámetro) de la espuma de plata derivada del ejemplo 1 (muestra A) y el material de referencia (muestra B tal como se describe en el documento WO2002062403, la muestra C tal como se describe en los documentos US5681575(A) y US5837275(A) y una muestra de control; una espuma tal como se describe en el ejemplo 1, pero sin contenido de plata) se colocaron en matraces con bacterias (*Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*) y 10 ml de fluido de herida simulado (SWF), es decir, una solución 1:1 de Suero de Ternera Fetal y Agua de Peptona (NaCl al 0,9% con peptona al 0,5%). Los matraces se agitaron durante aproximadamente 10 segundos y, a continuación, los matraces se incubaron a 35 +/-2°C. A efectos de medir el efecto antimicrobiano de los productos, las muestras se extrajeron después de cada 24 horas hasta 8 días. El número de células viables en las muestras se determinó utilizando un método de recuento de placas estándar.

Los resultados de este experimento muestra una mayor reducción del recuento de células viables para *Staphylococcus aureus* mediante la espuma de plata presentada en la presente invención que los otros productos ensayados (véase la figura 5A). La reducción del recuento de células viables de *Pseudomonas aeruginosa* mediante Mepilex Ag también fue superior que para los otros productos (véase la figura 5B). Los resultados también se describen en las tablas 4A y 4B.

Tabla 4A. Efecto antimicrobiano prolongado en *Staphylococcus aureus*

Muestra	0 h log CFU/ml	24 h log CFU/ml	48 h log CFU/ml	72 h log CFU/ml	96 h log CFU/ml	120 h log CFU/ml	144 h log CFU/ml	168 h log CFU/ml
Control	6,3	8,6	8,6	8,3	8,3	8,2	8,1	8,1
Muestra A	6,3	5,1	4,6	3,2	2,4	2,0	2,1	2,0
Muestra B	6,3	6,6	5,5	4,1	3,5	2,7	2,6	2,3
Muestra C	6,3	6,2	5,1	4,5	4,3	4,3	4,2	4,6

Tabla 4B. Efecto antimicrobiano prolongado en *Pseudomonas areuginosa*

Muestra	0 h log CFU/ml	24 h log CFU/ml	48 h log CFU/ml	72 h log CFU/ml	96 h log CFU/ml	120 h log CFU/ml	144 h log CFU/ml	168 h log CFU/ml
Control	6,52	9,95	9,48	8,75	8,55	9,00	9,13	9,15
Muestra A	6,51	3,58	2,26	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Muestra B	6,38	6,55	3,20	2,95	2,59	2,00	2,00	2,00
Muestra C	6,35	5,89	5,90	5,55	6,03	4,90	5,49	4,59

El límite de detección es 2,00 log CFU/ml.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación una estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica que comprende las etapas de

a) proveer una fase acuosa que contiene un tensoactivo;

b) proveer un poliéter terminado con isocianato que tiene una funcionalidad de más de 2;

c) mezclar dicha fase acuosa y dicho poliéter terminado con isocianato, transferir inmediatamente la mezcla resultante a un molde, mediante lo cual se obtiene una estructura de espuma; y

d) secar dicha estructura de espuma hasta que tenga un contenido de humedad, como máximo, del 10% (en peso), preferentemente, como máximo, del 8% (en peso), y, aún más preferentemente, como máximo, del 5% (en peso);

caracterizado porque la fase acuosa en la etapa a) también contiene una sal de plata seleccionada del grupo de sulfato de plata, citrato de plata, acetato de plata, carbonato de plata, lactato de plata y fosfato de plata, o una mezcla de estas sales, y porque una parte de dicha sal de plata se disuelve en dicha fase acuosa y la otra parte de dicha sal de plata se dispersa en dicha fase acuosa.

2. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho molde está recubierto con papel de moldeo antes de añadir la mezcla en la etapa c) y porque dicho papel de moldeo se extrae antes de la etapa d) de secado.

3. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque se añade un gel de silicona reticulado a una superficie de la estructura de espuma obtenida después de la etapa d), después de lo cual dicho gel se cura en presencia de un catalizador.

4. Método, según la reivindicación 3, caracterizado porque dicho catalizador es un complejo de platino.

5. Estructura de espuma de poliuretano antibacteriana e hidrofílica que presenta un tamaño de poro entre 30 y 1000 µm, y que contiene, como mínimo, una sal de plata, caracterizada porque dicha estructura se puede preparar mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

6. Apósito para herida que comprende una estructura de espuma según la reivindicación 5.

Fig. 1

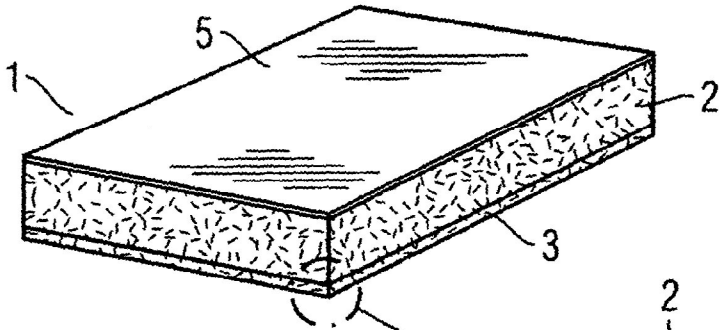


Fig. 1A

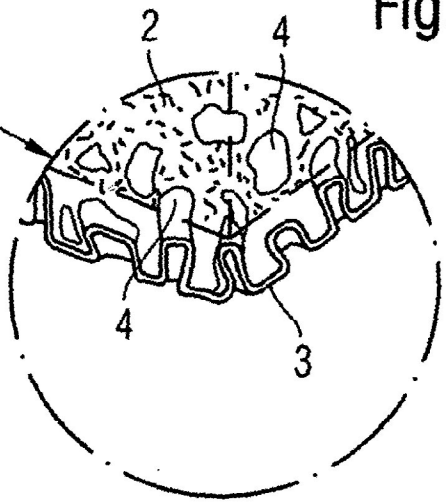


Fig. 2

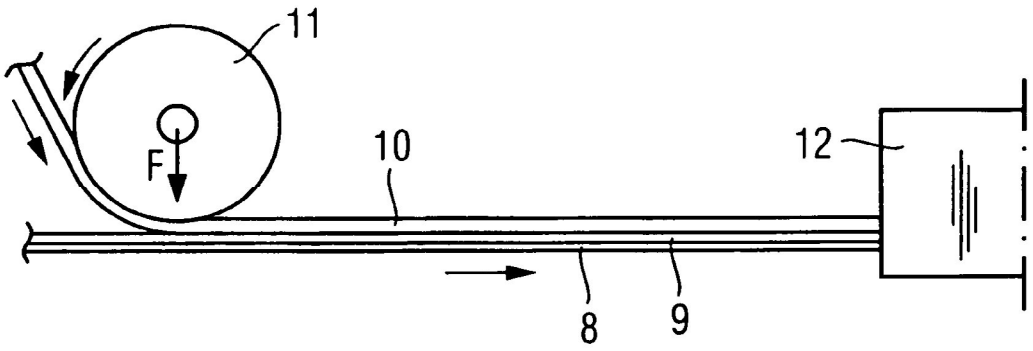


Fig. 3

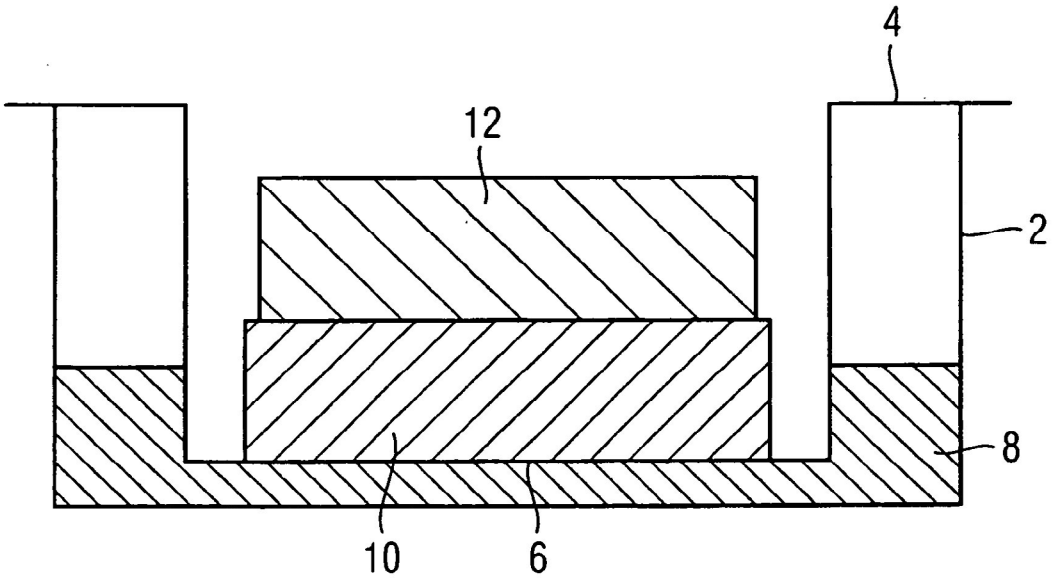


Fig. 4A

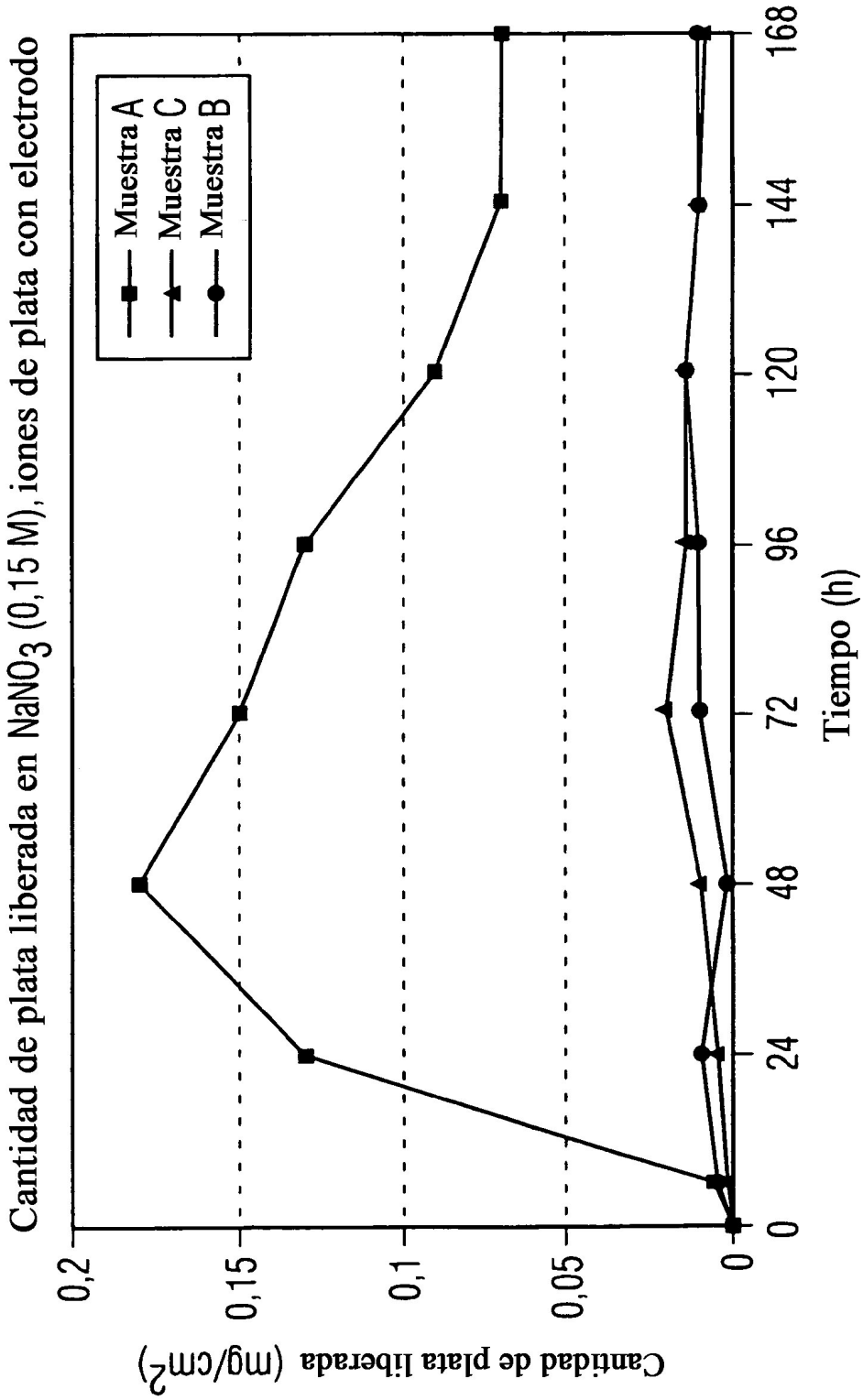

Cantidad de plata liberada en $NaNO_3$ (0,15 M), iones de plata con electrodo
Muestra A
Muestra C
Muestra B
Cantidad de plata liberada (mg/cm²)
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0
24
48
72
96
120
144
168
Tiempo (h)

Fig. 4B

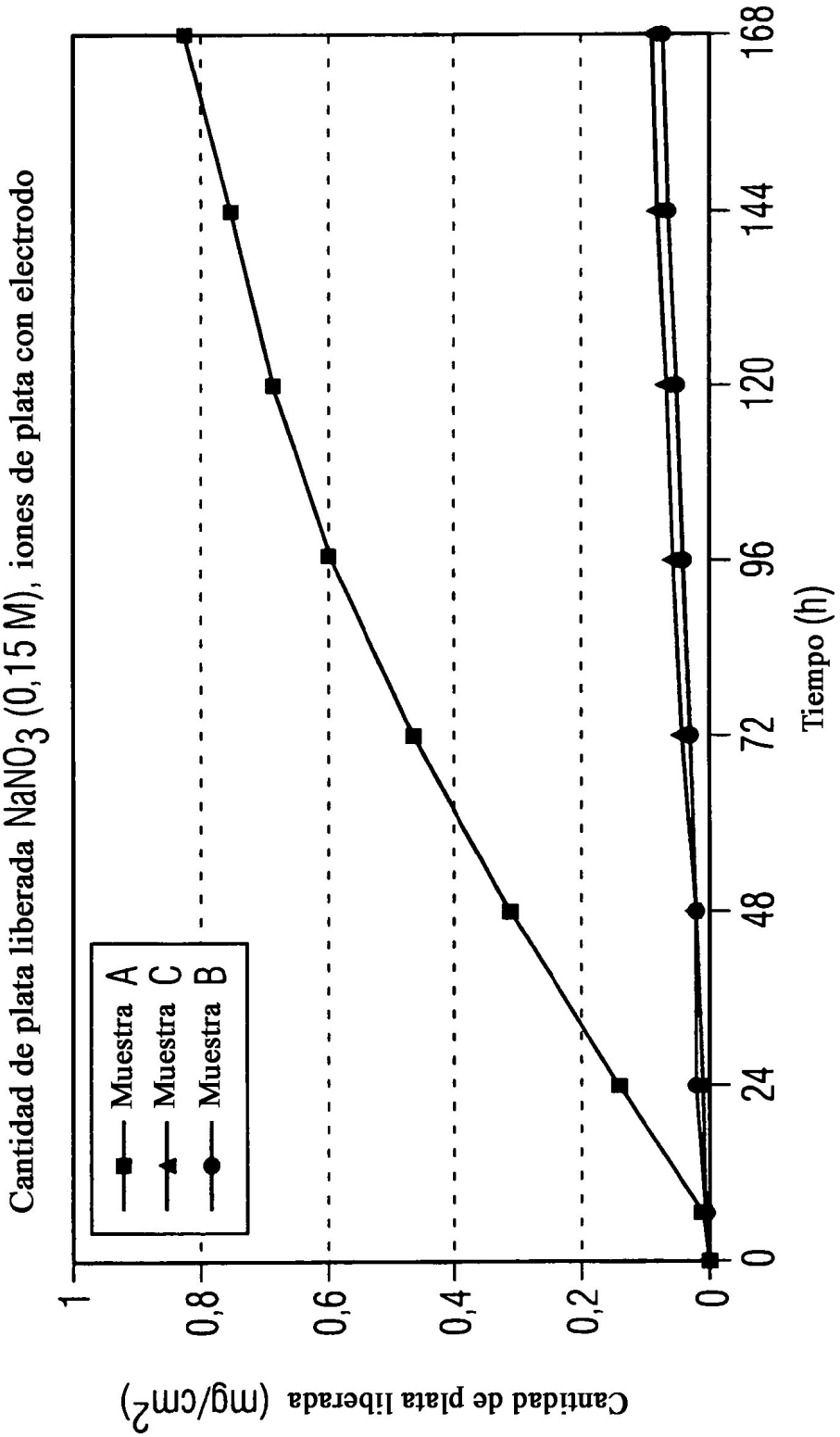

Cantidad de plata liberada NaNO3 (0,15 M), iones de plata con electrodo
Muestra A
Muestra C
Muestra B
Cantidad de plata liberada (mg/cm2)
Tiempo (h)
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
0
24
48
72
96
120
144
168

Fig. 5A

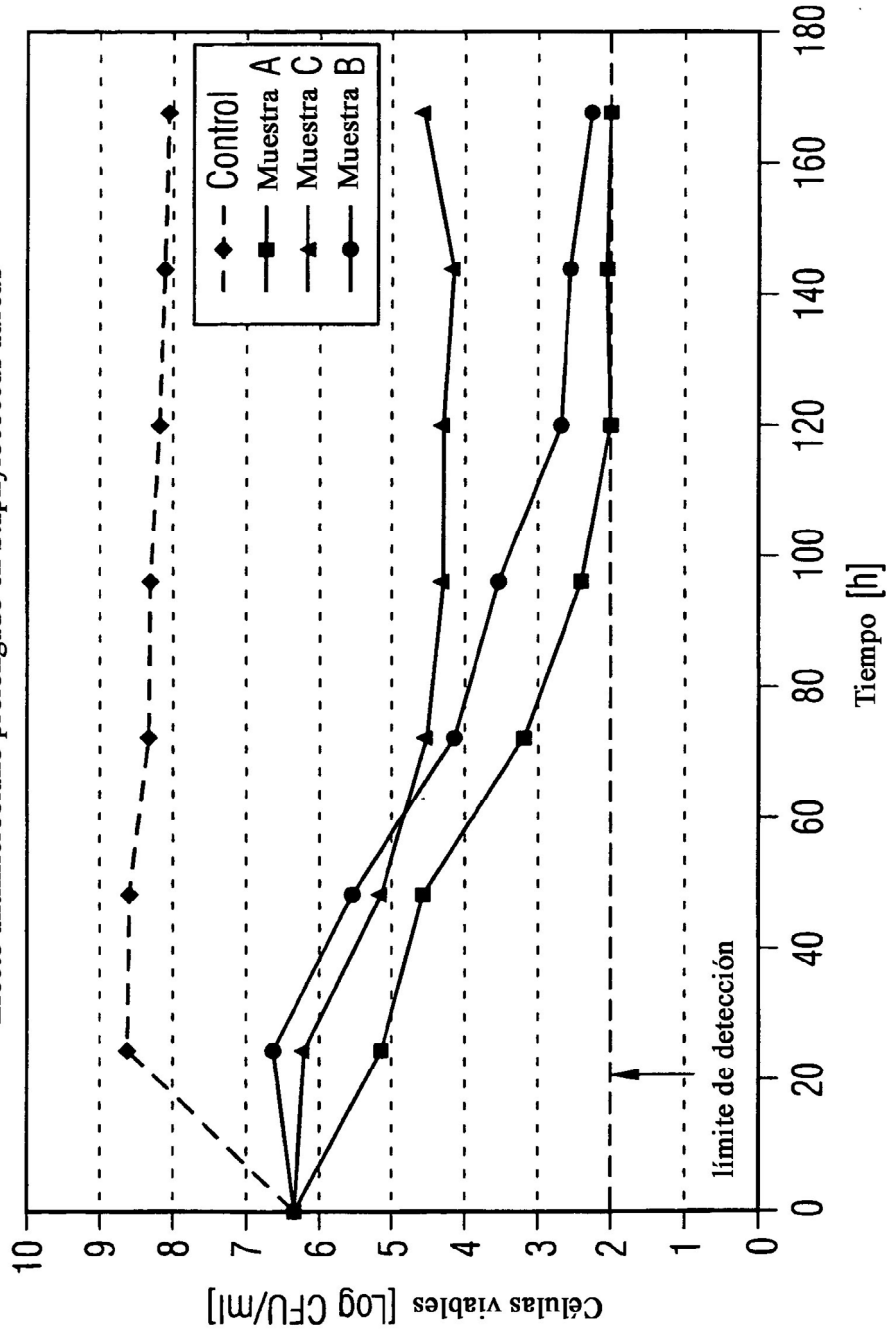
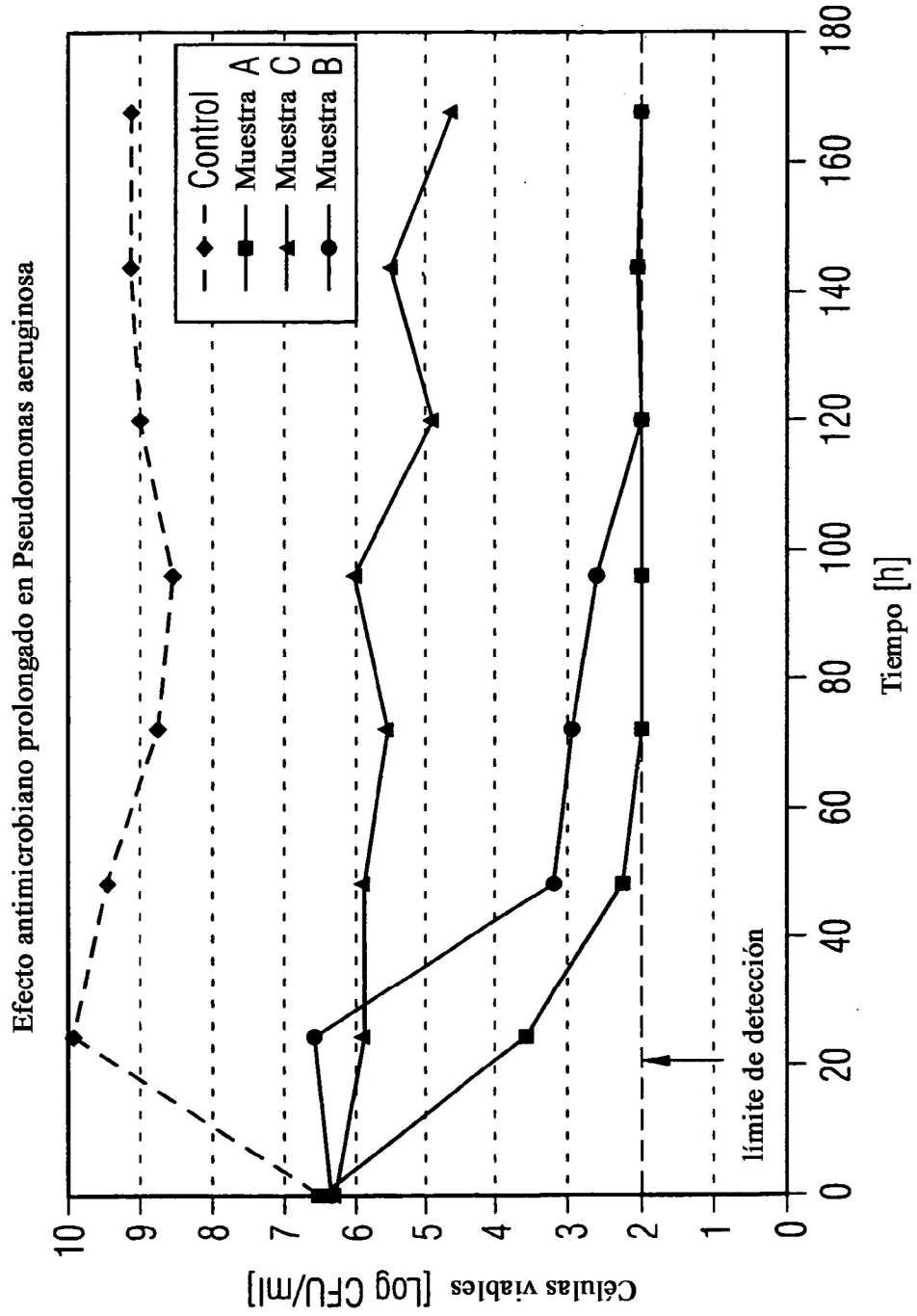

Efecto antimicrobiano prolongado en Staphylococcus aureus
Control
Muestra A
Muestra C
Muestra B
límite de detección
Células viables [Log CFU/ml]
Tiempo [h]
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180

Fig. 5B


Efecto antimicrobiano prolongado en Pseudomonas aeruginosa
Control
Muestra A
Muestra C
Muestra B
límite de detección
Células viables [Log CFU/ml]
Tiempo [h]
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180