

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 053**

51 Int. Cl.:
A61L 15/58 (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
A61L 15/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05026301 .1**
96 Fecha de presentación: **02.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1679086**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **ADHESIVOS INHIBIDORES DE ENZIMAS.**

30 Prioridad:
27.12.2004 US 639381 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2012

73 Titular/es:
ConvaTec Technologies Inc.
3993 Howard Hughes Parkway Suite 250
Las Vegas, NV 89169-6754, US

72 Inventor/es:
Samasivan, Mahesh

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 053 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

Adhesivos inhibidores de enzimas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un adhesivo para su uso en un dispositivo de ostomía o cuidado de heridas, en particular, un adhesivo que contiene inhibidores de enzimas.

Antecedentes de la invención

10 La piel periestomal, perianal y perineal, en sujetos con una ostomía o una incontinencia fecal, y bebés que usan pañales, puede estar expuesta continuamente a heces. Cuando esto ocurre, la piel es atacada por los contenidos de las heces, principalmente las enzimas proteolíticas o digestivas. Esto conduce a la erosión de la superficie de la piel, resultando en severas afecciones de la piel, tales como dermatitis. Una erosión similar de la piel podría ocurrir también en piel perilesional en un entorno de herida.

15 En el caso de personas ostomizadas, se usan una diversidad de productos en un intento de proteger la piel del contacto fecal o de orina. Estos incluyen obleas adhesivas, lociones, cremas, pastas, anillos, toallitas de barrera, etc. Sin embargo, todos estos procedimientos de protección sólo ofrecen una barrera física al ataque enzimático. Cuando la barrera física se deteriora o se rompe, el ataque enzimático es inminente. En el caso de las personas ostomizadas, otro inconveniente es que los pre-tratamientos para la piel, tales como lociones o cremas, pueden afectar negativamente a la adherencia de la oblea adhesiva a la piel. Esto puede conducir a un fallo prematuro debido al desprendimiento del dispositivo de ostomía, lo cual no es aceptable.

20 En el caso de una herida, enzimas tales como la elastasa, pueden causar, potencialmente, daño a la piel y retardar la cicatrización de la herida.

La presente invención se refiere a la protección de la piel usando una composición adhesiva que contiene aditivos inhibidores de enzimas, mientras se mantiene la función del adhesivo y de los inhibidores.

Hay numerosas divulgaciones en la técnica anterior que describen el uso de inhibidores de enzimas en lociones y pastas, polvos, etc.

25 La patente US No. 6.723.354 y la solicitud de patente US No. 2004/0166183 A1 divulgan el uso de zumo de patata en forma de espray, gel, lociones, polvo, etc., para el tratamiento de una inflamación o prurito. La inhibición de la enzima se demuestra añadiendo directamente el zumo de patata a una mezcla de la enzima.

30 La patente US No. 6.331.295 B1 divulga el uso de una composición sólida para la prevención de la irritación de la piel, tal como dermatitis del pañal, que comprende una arcilla organofílica dispersada en una matriz polimérica superabsorbente, permeable al agua. La arcilla organofílica es seleccionada de entre un grupo que consiste en montmorillonita natural y sintética, bentonita, etc.

La patente US No. 6.207.596 B1 divulga una toallita humedecida desechable que contiene un inhibidor de proteasa antimicrobiano, tal como una diamidina aromática.

35 La solicitud de patente US No. 2003/0206944 A1 divulga un apósito compuesto de una matriz de celulosa de algodón con un agente activo que es un inhibidor o un secuestrador de una proteasa catiónica derivada de neutrófilo, tal como la elastasa. El agente activo podría ser inhibidores seleccionados de entre un grupo que consiste en di-y tri-péptidos, o secuestrantes seleccionados de entre un grupo que consiste en grupos sulfonilo, fosfato o aldehído asociados con la matriz.

40 La solicitud de patente US No. 2004/0028708 A1 divulga el uso de una crema protectora de la piel con un compuesto bloqueador de enzimas. El compuesto bloqueador de enzimas es seleccionado de entre sulfato de zinc, cloruro de zinc, óxido de zinc, lactato de zinc o sus combinaciones.

45 La solicitud de patente US No. 2003/0104019A1 divulga una composición tópica sólida que comprende una arcilla hinchable y un peptizador para el tratamiento o la reducción de una dermatitis enzimática, tal como dermatitis perineal, causada por la orina. La arcilla hinchable es seleccionada de entre un grupo que consiste en pirofilita, talco, esmectitas, sepiolita, zeolita, paligorskita y sus mezclas. El agente peptizador es seleccionado de entre un grupo que consiste en tetra sodio o pirofosfato de potasio, hexametafosfato de sodio, citrato de sodio, poliacrilato de sodio, etc.

Estas referencias no sugieren ni revelan el suministro de las composiciones inhibidoras de enzimas usando una matriz adhesiva.

Puede hacerse referencia también al documento US 2002/0128345A1, que divulga un adhesivo termofusible, sensible

a la presión, para una aplicación dérmica, especialmente para aplicaciones de suministro transdérmico de fármacos. La composición adhesiva comprende una goma de alto peso molecular y menos de aproximadamente 60 partes en peso de un diluyente líquido, tiene una G' inferior a aproximadamente 15×10^4 dinas/cm² a 10 rad/s a 25°C.

5 Puede hacerse referencia también a la patente US No. 6.746.765 que describe una cinta oclusiva, fina, compuesta de polvos hidrocoloides dispersados en una matriz elastomérica, adecuada para su fijación a la piel humana.

Descripción de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

10 La presente invención se refiere a la incorporación de uno o más agentes desactivadores de enzimas, basados en tubérculos, a adhesivos, tales como adhesivos hidrocoloides, para aplicaciones de oblea de barrera en ostomía y cuidado de heridas. Por ejemplo, el adhesivo puede estar incluido en una oblea, película o lámina delgada. Además, la presente invención puede ser usada como un adhesivo de acoplamiento en dispositivos que entran en contacto con heces y exudados de heridas.

15 Consiguientemente, la composición adhesiva de la presente invención incluye un componente adhesivo y un componente inhibidor de enzimas. El componente inhibidor de enzimas puede ser uno o más inhibidores derivados de tubérculos, tales como de las patatas. El componente adhesivo puede ser un adhesivo hidrocoloide, que incluye una matriz de caucho y una o más cargas. La matriz de caucho es seleccionada de entre el grupo que consiste en poliisobutileno, polibutadieno, poliisopreno, copolímeros de bloque estirénicos, poliolefinas amorfas, poliuretanos, acrílicos, siliconas, polivinil pirrolidona (PVP), vinilacetato de etileno (EVA), polivinil metiléter y sus combinaciones.

20 Las cargas son hidrocoloides seleccionados del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboxietilmetil celulosa, carboxipropil celulosa, carboxietil celulosa, pectina, gelatina, agar, alginato, carragenano, celulosa, goma guar, goma karaya, goma de algarrobo, goma xantana, quitosano y sus derivados, almidón, pululano, beta-glucano, gellan, curdlan y sus combinaciones.

25 Es posible, de manera alternativa, que el componente adhesivo sea seleccionado de entre el grupo que consiste en adhesivos hidrocoloides, poliisobutileno, polibutadieno, poliisopreno, copolímeros de bloque estirénicos, poliolefinas amorfas, poliuretanos, acrílicos, siliconas, polivinil pirrolidona (PVP), vinilacetato de etileno (EVA), polivinil metiléter y sus combinaciones.

Ejemplos

La Tabla 1 muestra la composición de los adhesivos usados para la evaluación.

30 El Adhesivo A es un adhesivo hidrocoloide de control. El Adhesivo B no contiene proteína de patata o gelatina. El Adhesivo C es similar al Adhesivo A, en el que la gelatina es sustituida con proteína de patata.

Mezclado del adhesivo

35 Los adhesivos fueron mezclados en un mezclador Haake a 230F. La goma de poliisobutileno fue mezclada inicialmente, seguida por el resto de los ingredientes, una vez que se derritió la goma. Las personas con conocimientos en la materia reconocerán que hay muchos procedimientos de mezclado de ingredientes adecuados para la preparación de estos adhesivos y que el procedimiento descrito anteriormente no limita, en manera alguna, el alcance de la invención divulgada en la presente memoria. Los adhesivos resultantes fueron prensados en caliente entre dos papeles de liberación de silicona para formar una lámina de aproximadamente 3,5 mm de espesor.

Determinación de la inhibición de enzimas

40 Cada adhesivo fue cortado en piezas de aproximadamente 7,5 mm x 7,5 mm x 2,0 mm. Las piezas de adhesivo fueron colocadas en viales separados. Para cada composición adhesiva, se ensayaron, por separado, cuatro enzimas diferentes, quimotripsina, tripsina, elastasa y pepsina. Además, el polvo de proteína pura fue evaluado en dos concentraciones, al 1% p/v y al 4% p/v. Los viales fueron incubados a 37°C y la actividad enzimática fue supervisada usando espectroscopía de absorción-emisión. Las Tablas 2 y 3 exponen las enzimas y su concentración usada para el estudio, y la matriz experimental, respectivamente.

45 La pepsina es liberada en el estómago y las otras tres enzimas son liberadas por el páncreas. Todas estas enzimas están presentes en las heces. La elastasa está presente también en las heridas.

Tabla 1. Composiciones adhesivas para el estudio de actividad enzimática

Ingrediente	Adhesivo A	Adhesivo B	Adhesivo C
Poliisobutileno	40	40	40
Carboximetil celulosa de sodio	20	30	20
Pectina	20	30	20
Gelatina	20	--	--
Proteína de patata Protagold	--	--	20

Tabla 2. Concentración de enzimas usada en el estudio de actividad enzimática

Nº Vial	Ingrediente	Concentración de enzimas, nM	pH	Tampón
1	Quimotripsina	0,2 nM	7,5	HEPES
2	Tripsina	0,06 nM	7,5	HEPES
3	Elastasa	0,17 µg/ml	8,0	Tris-HCl
4	Pepsina	0,05 µg/ml	2,1	Citrato

5

Tabla 3. Matriz experimental para estudio de actividad enzimática

	Quimotripsina	Tripsina	Elastasa	Pepsina
Proteína de patata 1% p/v	X	X	X	X
Proteína de patata 4% p/v	X	X	X	X
Adhesivo A	X	X	X	X
Adhesivo B	X	X	X	X
Adhesivo C	X	X	X	X

Resultados

10 La tabla 4 muestra el efecto de añadir proteína de patata a un adhesivo sensible a la presión. Se puede observar que la resistencia al pelado sobre acero inoxidable y la pegajosidad para el Adhesivo C con 20% de proteína es comparable al Adhesivo A de control. Además, la Tabla 4 muestra que los valores de adherencia de los adhesivos sensibles a la presión convencionales, con y sin el 20% p/p de proteína, son comparables.

15

Tabla 4. Efecto de la proteína de patata Protagold sobre las propiedades de pelado y pegajosidad de adhesivos sensibles a la presión

Adhesivos	Resistencia al pelado sobre acero inoxidable, N/mm (ASTM D3330)	Pegajosidad (Analizador Textura TA)
Adhesivos hidrocoloides		
Adhesivo A (Control)	0,299 +/- 0,0059	*630 +/- 106
Adhesivo C (20% de Protagold)	0,35 +/- 0,0078	*716 +/- 127
Adhesivos no hidrocoloides		
Morstik 125 (100%)	N/D	**464 +/- 32
Morstik 125 (80%) + (20% de Protagold)	N/D	**169 +/- 26
Gelva 788 (100%)	N/D	**445 +/- 64
Gelva 788 (80%) + (20% de Protagold)	N/D	**467 +/- 29
Bio-PSA 7-4601 (100%)	N/D	**748 +/- 110
Bio-PSA 7-4601 (80%) + (20% de Protagold)	N/D	**607 +/- 51
<p>*Fuerza de ensayo - 450g; **Fuerza de ensayo - 100g; N/D No disponible; Protagold - proteína de patata, disponible en AVEBE America Inc.;</p> <p>Mortik 125 – Adhesivo de goma de Rohm & Haas</p> <p>Gelva 788 – Adhesivo acrílico de Solutia, Inc.</p> <p>Bio-PSA 7-4601 – Adhesivo de silicona de Dow Coming Corporation</p>		

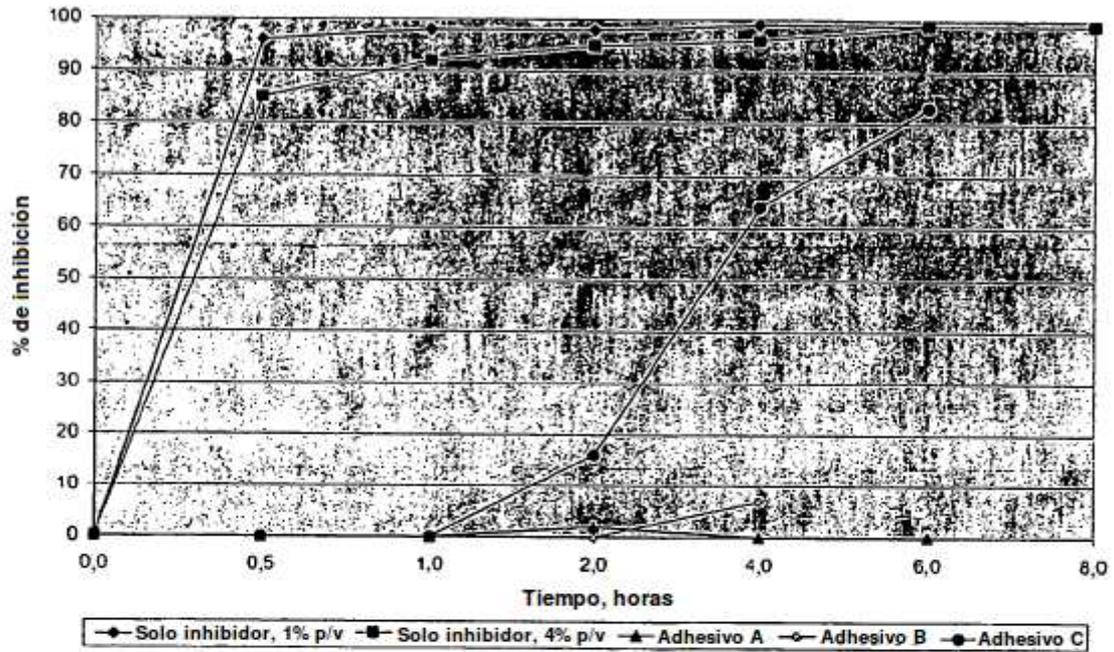
5 Los gráficos 1-4 muestran que el polvo de proteína pura tiene una buena capacidad de inhibición para las cuatro enzimas, a ambas concentraciones, del 1% p/v y del 4% p/v. Sorprendentemente, se observó que el Adhesivo C, la composición de adhesivo con el inhibidor de proteína de patata, muestra capacidades inhibitoras para las cuatro enzimas. Además, el Adhesivo C con el inhibidor de proteína de patata mostró un aumento en la inhibición de enzimas para la totalidad de las cuatro enzimas con tiempo de incubación creciente. Se puede llegar a concluir que el Adhesivo C inhibe la actividad enzimática de las cuatro enzimas. Se determinó, en base a sensaciones, que el Adhesivo C mantiene una pegajosidad adecuada para funcionar como un adhesivo.

10

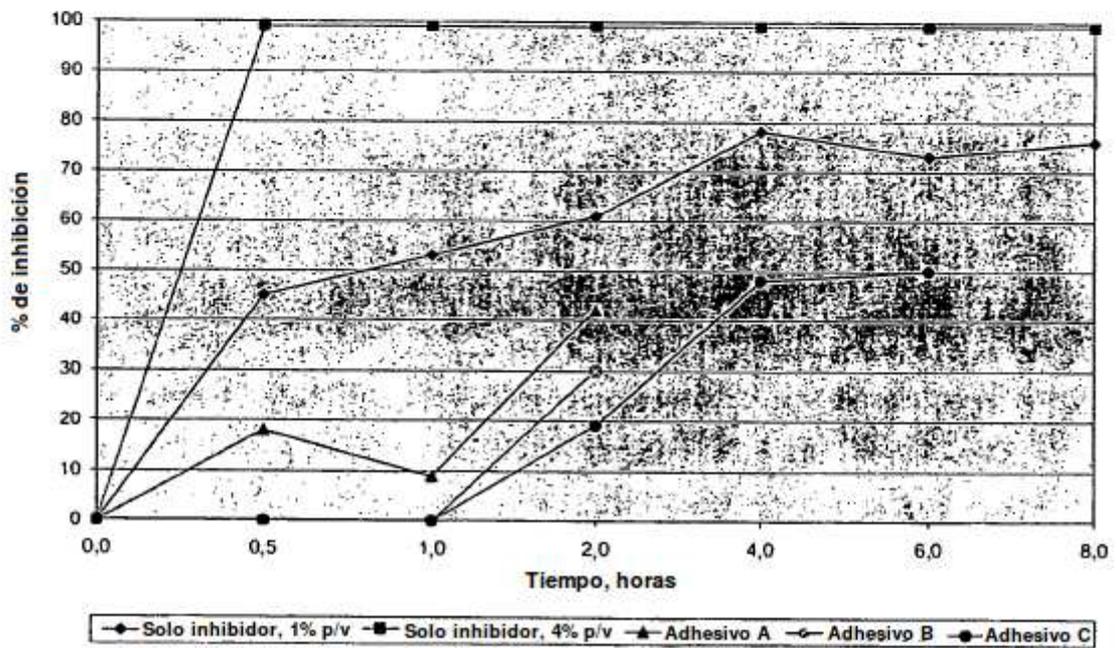
REIVINDICACIONES

1. Composición adhesiva que comprende un componente adhesivo y un componente inhibidor de enzimas, **caracterizado porque**
el componente inhibidor de enzimas es uno o más inhibidores derivados de patatas; y
- 5 el componente adhesivo es un adhesivo hidrocoloide que incluye una matriz de caucho y una o más cargas.
2. Composición adhesiva según la reivindicación 1, en la que la matriz de caucho es seleccionada de entre el grupo que consiste en poliisobutileno, polibutadieno, poliisopreno, copolímeros de bloque estirénicos, poliolefinas amorfas, poliuretanos, acrílicos, siliconas, polivinil pirrolidona (PVP), vinilacetato de etileno (EVA), polivinil metiléter y sus combinaciones.
- 10 3. Composición adhesiva según la reivindicación 1 ó 2, en la que las cargas son hidrocoloides seleccionados de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboxietilmetil celulosa, carboxipropil celulosa, carboximetil celulosa, pectina, gelatina, agar, alginato, carragenano, celulosa, goma guar, goma karaya, goma de algarrobo, goma xantana, quitosano y sus derivados, almidón, pululano, beta-glucano, gellan, curdlan y sus combinaciones.
- 15 4. Dispositivo de ostomía, dispositivo de tratamiento de heridas o dispositivo para la incontinencia, que comprende una composición adhesiva tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
5. Uso de una composición adhesiva según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, con un dispositivo para ostomía, cuidado de heridas o incontinencia.

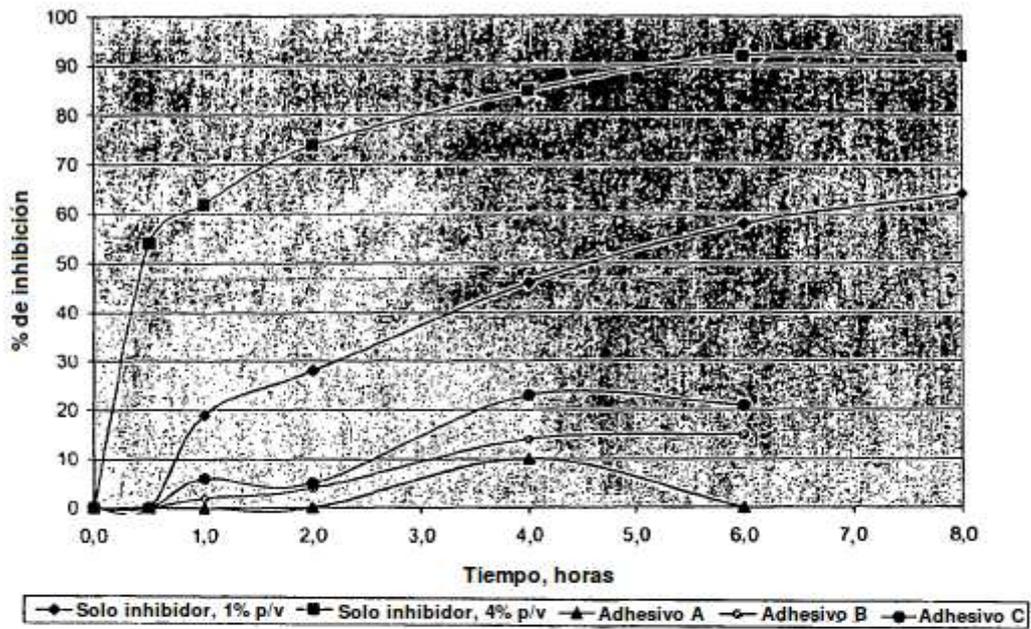
Gráfica 1: Estudio de ensayo - Inhibición de quimotripsina



Gráfica 2: Estudio de ensayo - Inhibición de tripsina



Gráfica 3: Estudio de ensayo - Inhibición de elastasa



Gráfica 4: Estudio de ensayo - Inhibición de pepsina

