

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 201**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007 E 07251814 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **31.10.2007 EP 1849464**

54 Título: **Apósitos para heridas**

30 Prioridad:

28.04.2006 GB 0608437

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

11.02.2013

73 Titular/es:

**ADVANCED MEDICAL SOLUTIONS LIMITED
(100.0%)
ROAD THREE, WINSFORD INDUSTRIAL ESTATE
WINSFORD, CHESHIRE CW7 3PD, GB**

72 Inventor/es:

**FREEMAN, RICHARD;
BRADFORD, COLIN y
CLARKE, ROGER**

74 Agente/Representante:

BALLESTER CAÑIZARES, Rosalía

ES 2 395 201 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

Apósitos para heridas

[0001] La presente invención hace referencia a un método de producción de fibras de alginato para su uso en la producción de apósitos para heridas que incorporan plata para su liberación en una herida.

[0002] Es conocido que la plata tiene propiedades antimicrobianas y es útil para evitar o inhibir la colonización de heridas por parte de bacterias que tendría efectos perjudiciales en la curación de la herida. Así, se ha incorporado plata en forma tanto en forma metálica como "compuesta" en diversos apósitos para heridas de forma que la plata se libere en la herida cuando el apósito esté en contacto con la misma.

[0003] Así, por ejemplo, el texto WO-A-02062403 (Coloplast) revela apósitos para heridas que tienen un elemento o componente absorbente que contiene un complejo de plata y un elemento de transición del Grupo IV de la Tabla Periódica para facilitar que se libere plata en una herida. El complejo preferido de fosfato de plata, sodio, hidrógeno y circonio, que se encuentra disponible en el mercado como AlphaSan® (ex Milliken) con un contenido de plata de aproximadamente el 10% en peso. De forma similar, el documento WO-A-0236866 (SSL) revela un apósito para heridas que comprende fibras de alginato que incorporan AlphaSan® de nuevo para liberar plata en una herida.

[0004] Sin embargo, dichos complejos son caros y este problema se ve agravado por el hecho de que tienen contenidos en plata relativamente bajos. Por lo tanto, puede ser necesaria una cantidad del complejo (caro) relativamente alta para lograr el nivel de plata deseado en el apósito para heridas.

[0005] El documento WO 01/24839A revela productos que contienen una forma estabilizada de plata. Los productos, que pueden usarse como apósitos para heridas, comprenden una red de polímero y un polisacárido que no gelifica que contiene un compuesto de plata como cloruro de plata, fosfato de plata, yoduro de plata y bromuro de plata.

[0006] La patente EP 0 255 248 A revela un apósito para heridas antimicrobiano preparado mediante revestimiento de vapor o pulverización (*sputtering*) de determinadas sales de plata (preferiblemente cloruro de plata y sulfato de plata) en un sustrato de apósito para heridas.

[0007] El documento US 2002/0073891 revela la preparación de materiales que contienen plata estabilizada para su uso, por ejemplo, como apósitos para heridas. El material comprende un polímero que incorpora la plata y se prepara mediante tratamiento del polímero con una solución compuesta de un solvente orgánico y una

fuentes de plata. La fuente de plata puede ser una sal de plata, por ejemplo, nitrato de plata, cloruro de plata, bromuro de plata y carbonato de plata, entre otros.

[0008] El documento EP 0 272 149 A revela un apósito médico que comprende, además de una película estanca al agua, un material sellante que está compuesto de una fase continua que comprende un agente adherente (*tackifier*) y una fase discontinua (dispersada en la fase continua) que comprende un hidrocoloide soluble en agua o hinchable en agua, almidón, derivado de la celulosa o polímero hidrofílico. El apósito puede incorporar un agente antiséptico, por ejemplo sulfadiazina de plata o cloruro de plata.

[0009] El documento WO 02/060501 A revela un apósito para heridas de hidrogel que puede incorporar, de manera opcional, un agente antimicrobiano o bacterioestático, por ejemplo, una sal de plata como acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, yoduro de plata y óxido de plata (entre otros).

[0010] Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es obviar o mitigar las desventajas antes mencionadas.

[0011] Según la presente invención, se proporciona un método para producir fibras de alginato que comprende las etapas de:

(i) preparación de una solución acuosa de hilatura (dope) que contiene un polímero de alginato disuelto y una dispersión de una sal de plata inorgánica, no soluble en agua y particulada que contiene al menos un 50% en peso de plata; y

(ii) hilatura de dicha solución de hilatura en un baño de coagulación que contiene cationes multivalentes para efectuar el enlace cruzado de las cadenas de alginato.

[0012] Con "no soluble en agua" nos referimos a que la sal de plata tiene una constante de solubilidad a 25°C de $1,4 \times 10^{-5}$ o inferior. Se puede encontrar una lista de las constantes de solubilidad de las sales de plata en <http://www.stolaf.edu/people/hansonr/jscal/jsca/c2.htm>.

[0013] Las fibras fabricadas según el método de la invención son útiles como el material de contacto con la herida de los apósitos para heridas.

[0014] El uso de sales inorgánicas e insolubles que contienen al menos un 50% en peso de plata presenta diversas ventajas facilitando la liberación de plata desde un apósito a una herida. En concreto, el alto contenido de plata (es decir, superior al 50% en peso) en la sal de plata significa que se necesitan cantidades mucho menores de la sal para lograr un determinado nivel de plata que en el caso de complejos como AlphaSan ®. Este hecho presenta una doble ventaja. En primer lugar, las sales son

más baratas que los complejos, de forma que para un nivel de plata dado en un apósito, el coste del componente con contenido de plata es mucho menor en el caso de apósitos según la invención que aquellos que contienen complejos como AlphaSan®. En segundo lugar, la cantidad de sales relativamente inferior que se emplea en la invención cuenta con una ventaja específica en el caso de apósitos para heridas para los que el material de contacto con la herida es de una estructura "relativamente delicada". Por lo tanto, por ejemplo, dicho material puede estar compuesto por fibras que tengan un diámetro de 20 micrones (véase también a continuación), en cuyo caso resulta una ventaja considerable tener un contenido del componente de administración de plata particulado tan bajo como sea posible, pues de lo contrario las características de fuerza de las fibras podrían verse comprometidas y quedar sujetas a roturas (especialmente tras la esterilización).

[0015] Además, los materiales que incorporan sales de plata pueden estar sujetos a procedimientos de lavado acuoso sin sufrir una pérdida significativa del contenido de plata. Sin embargo, cuando el material está en contacto con los fluidos de la herida (p.ej., exudados) se produce un intercambio iónico (p.ej., con iones sodio) por medio del cual se administran iones de plata a la herida. Esto permite que los iones de plata se administren a un ritmo mucho más lento y más controlado que en el caso de sales solubles en agua. Esta liberación más lenta y controlada de plata da al apósito de herida un "depósito" de plata que amplía la duración del efecto terapéutico. Por lo tanto, el apósito puede dejarse en su sitio durante periodos prolongados y continuará siendo un apósito antimicrobiano eficaz. Esto resulta especialmente ventajoso en el caso de pacientes quemados.

[0016] Otras ventajas son que las sales de plata son por lo general estables térmicamente y pueden usarse en procesos de fabricación que exijan el uso de elevadas temperaturas.

[0017] Otra ventaja potencial del uso de sales de plata es la posible conductancia eléctrica para permitir el uso de estimulación eléctrica para mejorar la curación de la herida.

[0018] Generalmente, la sal de plata tendrá un tamaño de partícula inferior a 5 micrones, más normalmente inferior a 2 micrones, aunque el tamaño óptimo de las partículas puede depender de factores como la naturaleza del material en contacto con la herida del apósito. Por consiguiente, por ejemplo, si el material en contacto con la herida está compuesto de fibras relativamente delicadas que tienen un diámetro de, digamos, 20 micrones, entonces el tamaño de partículas de la sal de plata podría ser algo inferior y en el caso de que la región de contacto con la herida sea de una

estructura más robusta. En el caso de fibras, el tamaño de las partículas de la sal de plata debería ser inferior al 20% del diámetro de la fibra.

[0019] Las sales de plata utilizadas en la invención contienen al menos un 50% en peso de plata. Este porcentaje se calcula basándose en la fórmula química de la sal, pero excluyendo el agua de cristalización. Preferiblemente, la sal de plata contiene al menos un 60%, más preferiblemente al menos un 70% e idealmente al menos un 76% en peso de plata. El compuesto de plata preferido es el carbonato de plata que tiene un contenido de plata de aproximadamente un 78% en peso (calculado en base a la fórmula química Ag_2CO_3). El carbonato de plata se prefiere porque incorpora un catión biocompatible (es decir, el ion carbonato), es estable para todos los procesos de fabricación típicos usados para los apósitos para heridas y también es estable a la esterilización por vapor, óxido de etileno o irradiación gamma. Otras sales de plata que pueden emplearse incluyen óxido de plata (I), cloruro de plata, sulfuro de plata y fosfato de plata que tienen contenidos de plata respectivos de aproximadamente el 93%, 75%, 87% y 77% respectivamente.

[0020] La cantidad de sal de plata en el material en contacto con la herida del apósito determinará, por supuesto, el contenido de plata real del material en contacto con la herida y dependerá de factores como la naturaleza de la herida a ser tratada y el tipo de material del que se fabrique la región del apósito en contacto con la herida. Sin embargo, en principio la cantidad de sal de plata no debería ser demasiado baja o, de lo contrario, el funcionamiento antimicrobiano del apósito puede no ser suficiente. Por otro lado, la cantidad de sal de plata debería no ser tan alta como para tener un impacto negativo significativo en la curación de la herida. Normalmente, la cantidad de sal de plata será tal que proporcione un contenido de plata para el material en contacto con la herida de 0,1-5% en peso. Más normalmente, la cantidad de plata en el material del apósito en contacto con la herida se encontrará dentro del intervalo de 0,2-3,0% en peso.

[0021] Además de la sal de plata, el material en contacto con la herida puede contener uno o más agentes adicionales (p.ej., sales, solubles o no) para ayudar a la curación de heridas. Por tanto, por ejemplo, este agente puede ser zinc o selenio, p.ej., proporcionado por sus óxidos. Generalmente, la cantidad de zinc y selenio en el material se encontrará cada una en el intervalo de 0,1%-5,0% en peso, más típicamente 0,5-2,0%, p.ej., aproximadamente un 1%.

[0022] Las fibras de alginato pueden tener un diámetro de 15-20 micrones (más preferiblemente de aproximadamente 20 micrones) a pesar de que no se descarta el uso de fibras con un diámetro fuera de este intervalo.

[0023] El alginato utilizado para la producción de las fibras puede tener, por ejemplo, un contenido de G de 35-70% en peso y de forma correspondiente un contenido de M de 65-30% en peso. Normalmente, el alginato será tal que una solución de 1% en agua tendrá una viscosidad de 30-300 cP, más preferiblemente de 40-100 cP.

- 5 **[0024]** Las fibras de alginato pueden producirse de forma conocida mediante hilatura de una solución de hilatura compuesta por alginato de sodio disuelto en agua en un baño de coagulación que incorpora un catión multivalente para efectuar el enlace cruzado de las cadenas de alginato. El catión multivalente (enlace cruzado) será calcio generalmente, y se proporcionará normalmente en forma de cloruro de calcio disuelto.
- 10 Se han usado otros cationes multivalentes incluyendo bario. Generalmente, la solución de hilatura tendrá un contenido dispersado y disuelto de sólidos totales de menos del 10% en peso preferiblemente el 5%-7%, p.ej., aproximadamente del 6%.

[0025] La sal de plata a incorporar en las fibras de alginato puede incluirse en el baño de coagulación, pero más preferiblemente se incluye en la solución de hilatura.

- 15 **[0026]** Puesto que las fibras de alginato tendrán (como se ha indicado arriba) un diámetro preferido en el intervalo de 15-20 micrones, las partículas de la sal de plata y cualquier otra sal insoluble deberían tener un tamaño en el intervalo de 0,5 a 5 micrones y más preferiblemente de menos de 2 micrones. Estas limitaciones del tamaño se realizan para evitar la rotura de las fibras debida a la incorporación a las
- 20 mismas de partículas "grandes",

[0027] Si estas fibras van a incluir otro material activo (p.ej., una fuente de zinc o cobre o selenio), entonces el material fuente puede incluirse en el baño de coagulación pero, de nuevo, resulta más preferible incluirlo en la solución de hilatura.

- [0028]** Las fibras de alginato puede incorporar, de forma ventajosa, al menos otro
- 25 polisacárido soluble en agua (normalmente con cargas negativas a lo largo de la cadena) para aumentar la absorbencia de las fibras resultantes. Tales fibras pueden producirse incorporando el alginato y el otro polisacárido soluble en agua en la solución de hilatura para un procedimiento de co-hilatura según la revelación de WO-
- 30 A-9610106 (Innovative Technologies Limited). Dichas fibras pueden comprender (basado en el peso seco de la fibra) 70-99% en peso del alginato, y un total de 1-30% (p.ej., 5-20%) en peso de al menos otro polisacárido, la sal de plata y otros componentes opcionales (p.ej., sales de zinc). Las fibras pueden comprender, por ejemplo, un 70-95% (p.ej., 70-90%) en peso de alginato, 3-20% (p.ej., 5-20%) en peso del al menos otro polisacárido y el resto de sal de plata y otros componentes
- 35 opcionales (p.ej., sales de zinc). Los polisacáridos especialmente apropiados para su uso en este modo de realización de la invención incluyen carboximetilcelulosa (CMC),

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y otros materiales absorbentes derivados de la celulosa, pectina, etc.

[0029] Las fibras que comprenden un alginato y al menos otro polisacárido pueden producirse mediante las etapas de:

- 5 (a) preparar una solución de hilatura (dope) que contiene menos del 10% en peso de una mezcla de sólidos que comprende un 70-99% en peso de alginato, un 1-30% en peso del al menos otro polisacárido y la sal de plata; y
- (b) la hilatura de la solución de hilatura en un baño de coagulación que incorpora un catión multivalente (preferiblemente calcio) para efectuar el enlace
- 10 cruzado de las cadenas de alginato.

[0030] La mezcla de sólidos puede comprender por ejemplo un 70-95% (p.ej., 70-90%) en peso de alginato y un 3-20% (p.ej., 5-20%) en peso de al menos otro polisacárido.

[0031] Los apósitos para heridas preparados a partir de fibras producidas según la invención pueden tomar una diversidad de formas. Por consiguiente, por ejemplo, el material en contacto con la herida compuesto de fibras de alginato (que incorporan las sales de plata) puede ser el único componente del apósito. Dichos apósitos pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de apósitos planos, cinta o como plata en fibra cardada. De forma alternativa, el apósito puede comprender el material en contacto

15 con la herida y una capa de soporte.

[0032] La invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no limitativos y las Figs 1-4 de los dibujos adjuntos que ilustran los resultados de los Ejemplos.

Ejemplo 1 - Hidrocoloide de plata (Ejemplo de referencia)

[0033] Este Ejemplo describe el ensayo de producción de un material para apósito para heridas hidrocoloide según la invención.

25

Preparación

[0034] Se preparó un apósito para heridas hidrocoloide a partir de los siguientes componentes:

30

Componente	Cantidad (g)
Copolímero en bloque SBS	125
Pectina	92,5
Carboximetilcelulosa	150
Butilhidroxitolueno	2,5
Celulosa en polvo purificada	20

35

(continuado)

Componente	Cantidad (g)
Aceite mineral	10
Poliisobutileno	100
Carbonato de plata	7

[0035] Los componentes anteriores se añadieron a un mezclador de hoja en Z de 1 Litro de Winkworth, el cual se activó y calentó a 70°. Tras 15 minutos, se comprobó la temperatura de la mezcla y se confirmó que era de 70°. También se tomó una muestra de la mezcla a los 15 minutos y se prensó en una lámina plana que tenía un grosor de aproximadamente 0,4 mm. La inspección visual confirmó la uniformidad de la lámina plana. Tras un total de 30 minutos de mezclado, la temperatura de la mezcla se confirmó de nuevo como 70° C y la mezcla se determinó uniforme.

[0036] Se terminó de mezclar después de 30 minutos y la base de hilatura resultante se comprimió para formar una lámina plana con un grosor nominal de 0,4 mm.

Análisis

[0037]

(a) Contenido de plata: Una muestra de 2,5x2,5 m de la lámina plana fue digerida en ácidos minerales hasta que se disolvió por completo. El contenido de plata del líquido se midió utilizando Espectroscopia de Absorción Atómica.

(b) Elución de plata: Se prepararon 7 viales numerados del 1 al 7 conteniendo cada uno una muestra de 2,5x2,5 cm de la lámina plana en 10ml de fluido de herida simulado (Na⁺ 140mM, Cl⁻ 109mM, K⁺ 4mM, Ca²⁺ 2,5mM, HCO₃⁻ 40mM, y Albúmina Bovina 3,3g en 100ml). Tras 2 horas, se tomó una muestra del líquido sobrenadante del vial 1 y se midió el contenido de plata utilizando Espectroscopia de Absorción Atómica. Se desecharon el vial y la muestra. Se repitió el procedimiento en los siguientes tiempos, 4 horas, 12 horas. 1 día, 2 días, 4 días y 7 días. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Resultados

[0038] El contenido de plata de la película (como se ha medido arriba) se determinó en un 1,05% en peso. Esto se compara con el valor de 1,38% basado en la formulación mostrada en la tabla arriba. El resultado determinado por Espectroscopia de Absorción Atómica se consideró que estaba dentro del error experimental.

[0039] Puede verse en la Figura 1 que la liberación de plata significativa comenzó una vez que la matriz hidrocoloide se había saturado completamente (aproximadamente

24 horas) y que la liberación de plata ascendió a 28 ppm tras 7 días.

Ejemplo 2 - Fibras de CMC/alginato con plata

[0040] El Ejemplo describe la producción de fibras compuestas de una mezcla de alginato de calcio/sodio y carboximetilcelulosa (CMC).

5 **Preparación**

[0041] Se preparó una solución de hilatura acuosa que contenía un 6% en peso de la siguiente formulación:

Componente	% en peso
Alginato de sodio	85%
CMC	13%
Carbonato de plata	2%

10

[0042] El alginato utilizado era un material de alto M (ácido manurónico, 60% M) que fue seleccionado porque es altamente absorbente y forma un gel blando con los exudados de las heridas. La CMC mejora la absorbencia y acelera la absorción de fluido para permitir un aumento en el ritmo de la acción gelificante.

15

[0043] Se preparó la solución para hilatura mezclando primero el carbonato de plata con agua hasta que el compuesto de plata se encontraba totalmente dispersado. La CMC y el alginato de sodio se mezclaron entonces con el agua y el carbonato de plata hasta que quedó uniforme. Se permitió que la solución para hilatura se asentara para permitir que las burbujas de aire escaparan.

20

[0044] Se filtró la solución para hilatura para eliminar las partículas grandes (el tamaño de filtro nominalmente 30 micrones) y después se bombeó a través de una hilera con 40.000 orificios en un baño de coagulación con 2% p/v sulfato de calcio dihidratado.

25

[0045] Las fibras coaguladas resultantes (la "estopa") se pasaron por agua caliente (>90 °C) y se estiró para orientar las moléculas de alginato.

[0046] Se lavó la estopa con agua para eliminar el cloruro de calcio y cloruro de sodio residuales formados en el proceso de intercambio de iones. Posteriormente, la estopa se pasó a través de una serie de soluciones de agua y acetona para eliminar aproximadamente el 50% del agua de la estopa.

30

[0047] En la etapa siguiente, se secó la estopa en un horno de aire caliente para lograr un contenido de humedad de aproximadamente el 20% en peso.

[0048] A continuación, se aplicó polietilenglicol 400 a las fibras a un nivel de 0,5-2% en peso para proporcionar un acabado de hilado.

35

[0049] A continuación, se rizó la estopa y finalmente se cortó en fibras con una longitud de 50 mm.

[0050] Las fibras pueden formarse como un fieltro (para su uso como apósito para heridas) utilizando procedimientos estándares. Permitiendo el contenido de humedad de las fibras, el apósito contenía aproximadamente un 1,3% en peso de plata. Los apósitos para heridas obtenidos eran altamente absorbentes y capaces de liberar plata en una herida.

Ejemplo 3 - Fibras de CMC/Alginato con plata

[0051] Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero utilizando una solución de hilatura acuosa que contenía un 6% en peso de la siguiente formulación:

Componente	% en peso
Alginato de sodio	92%
CMC	4,25%
Carbonato de plata	3,75%

10 [0052] Los apósitos para heridas resultantes eran altamente absorbentes.

[0053] El contenido de plata medido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se determinó como 2,32%.

[0054] Se midió la elución de plata como se describe en el Ejemplo 1 y se muestran los resultados en la Figura 2.

15 [0055] La capacidad de los apósitos de controlar el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se evaluó utilizando un método de reducción logarítmica de 21 días como se detalla a continuación.

[0056] Se añadieron trozos de apósito para heridas con un tamaño de aproximadamente 1,5 cm x 1,5 cm a un matraz que contenía 20ml de fluido de herida simulado (SWF, en inglés) que tenía la formulación descrita en el Ejemplo 1.

[0057] Se añadieron 0,2ml de una suspensión del SARM a un nivel nominal de $1,0 \times 10^8$ cfu/ml, dando un nivel nominal $1,0 \times 10^6$ cfu/ml (unidades formadoras de colonias/mililitro) en el SWF. Este nivel corresponde a una herida infectada.

25 [0058] Se prepararon controles positivos y negativos del mismo modo. El control negativo (sin plata) era SeaSorb Soft™, un producto compuesto por 85% alginato y 15% CMC. El control positivo era Aquacel Aq™, un apósito para heridas primario de carboximetilcelulosa sódica que contiene plata.

[0059] Se midió el nivel de microorganismos de todos los matraces extrayendo 0,5ml del SWF en puntos temporales especificados para llevar a cabo un recuento en placa de la serie de diluciones estándar. Los 0,5ml se sustituyeron con SWF para mantener el volumen. Se tomaron muestras en los siguientes momentos temporales:

30 [0060] 0, 1, 2, 4 y 6 horas en el día 0, días 1, 2, 3, 4 y 7.

[0061] Tras el recuento del día 7, se expuso a los apósitos a la adición de 0,2ml de la suspensión $1,0 \times 10^8$. A continuación se llevaron a cabo recuentos en:

[0062] 0, 1, 2, 4 y 6 horas en el día 7, días 8, 9, 10, 11, y 14.

[0063] Tras el recuento del día 14, se expuso a los apósitos a la adición de 0,2ml de la suspensión $1,0 \times 10^8$. A continuación se llevaron a cabo recuentos en:

[0064] 0, 1, 2, 4 y 6 horas en el día 14, días 15, 16, 17, 18 y 21.

[0065] Se muestran los resultados en las Figs 3a y 3b. La Fig 3a muestra los resultados del control negativo (SeaSorb Soft™- trazo superior) con aquellos del producto de las invenciones. La Fig 3b muestra los resultados del control negativo (SeaSorb Soft™ - trazo superior) con aquellos del control positivo (Aquacel Ag™).

[0066] Los resultados demuestran claramente la efectividad del apósito según la invención en el control del SARM en el SWF. Más específicamente (como se muestra en la Fig 3a) el recuento de SARM alcanzó su punto máximo en 10^6 tras cada inoculación de SARM (es decir, en los días 0, 7 y 14) pero después cayó rápidamente a un valor sustancialmente constante de 10. Estos resultados deben contrastarse con aquellos obtenidos para el control negativo, para el que la concentración de SARM en el SWF se encontraba siempre por encima de 10^6 .

[0067] Los resultados del producto de la invención deben contrastarse también con aquellos del control positivo (Aquacel Ag - Fig 3b). Como se muestra en la Fig 3b, el control positivo fue capaz de reducir el recuento de SARM de manera muy rápida a un valor de 10 tras la inoculación de SARM en los días 0 y 7. Sin embargo, tras la inoculación en el día 14 el recuento de SARM se redujo solo de manera lenta, así que se terminó el test.

[0068] Por lo tanto, el producto de la invención continuó acabando con el SARM hasta el día 21 mientras que el Aquacel Ag no lo hizo. De hecho, la Fig 3b demuestra que el Aquacel Ag no mató de forma significativa desde el día 14 en adelante. La ventaja del producto de la invención es que el apósito puede dejarse en su lugar durante periodos prolongados y actuará como un apósito antimicrobiano efectivo. Esto resulta especialmente ventajoso en el tratamiento de quemaduras.

Ejemplo 4 - Fibras de alginato de zinc y plata

[0069] Este Ejemplo describe la producción de fibras similares a aquellas producidas en el Ejemplo 2 pero incorpora además el óxido de zinc como fuente de zinc para aumentar el ritmo de curación de la herida.

Preparación

[0070] Se preparó una solución de hilatura acuosa que contenía un 6% en peso de los siguientes componentes:

Componente	% en peso
Alginato de sodio	85%
CMC	11,5%
Carbonato de plata	2,0%
Óxido de zinc	1,5%

5

[0071] El óxido de zinc tiene un tamaño de partícula de menos de 1 μm para evitar el debilitamiento de las fibras.

10 **[0072]** Las fibras se prepararon utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en el que el óxido de zinc se mezcló en el agua y carbonato de plata antes de añadir el CMC y alginato.

[0073] Las fibras resultantes eran altamente absorbentes y (permitiendo el contenido de humedad) contenían 1,3% plata

15 y 1,0% zinc medido según el procedimiento del Ejemplo 1.

[0074] Se midió la elución de plata y zinc como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Figura 4.

Reivindicaciones

1. Un método de producción de fibras de alginato que comprende las etapas de:
 - (i) la preparación de una solución acuosa de hilatura que contiene un polímero de alginato disuelto y una dispersión de una sal de plata inorgánica, no soluble en agua y particulada que contiene al menos un 50% en peso de plata; y
 - (ii) la hilatura de dicha solución de hilatura en un baño de coagulación que contiene cationes multivalentes para efectuar el enlace cruzado de las cadenas de alginato.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de plata tiene un contenido en plata de al menos el 76% en peso de plata.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal de plata es carbonato de plata.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en el que las fibras de alginato contienen un 0,1-5% en peso de plata.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que las fibras de alginato contienen un 0,2-3,0% en peso de plata.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en el que las fibras de alginato incorporan una sal o sales, además de dicha sal de plata.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha sal adicional es una sal de zinc, cobre o selenio.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, en el que las fibras comprenden alginato y al menos otro polisacárido.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que las fibras de alginato contienen un 70-99% en peso de alginato y un 1-30% en peso de dicho otro polisacárido.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho otro polisacárido es carboximetilcelulosa.
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, en el que dichas fibras tienen un diámetro de 15-20 micrones.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la sal de plata tiene un tamaño de partículas de menos de 5 micrones.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha sal de plata tiene un tamaño de partículas de menos de 2 micrones.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución de hilatura incorpora al menos otro polisacárido adicional, además del alginato.

- 15.** El método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende las etapas de:
- (a) la preparación de una solución de hilatura que contiene menos del 10% en peso de una mezcla de sólidos que comprende un 70-99% en peso de alginato, un 1-30% en peso del al menos otro polisacárido y la sal de plata; y
 - (b) la hilatura de la solución de hilatura en un baño de coagulación que incorpora un catión multivalente (preferiblemente calcio) para efectuar el enlace cruzado de las cadenas de alginato.
- 16.** El método de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en el que dicho otro polisacárido es carboximetilcelulosa.
- 17.** El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución de hilatura se prepara dispersando inicialmente la sal de plata y cualquier otra sal en agua y después disolviendo el alginato y cualquier otro polisacárido.
- 18.** El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución de hilatura se prepara dispersando inicialmente la sal de plata y una sal de zinc y/o sal de selenio y/o sal de cobre en agua y disolviendo después el alginato y cualquier otro polisacárido.

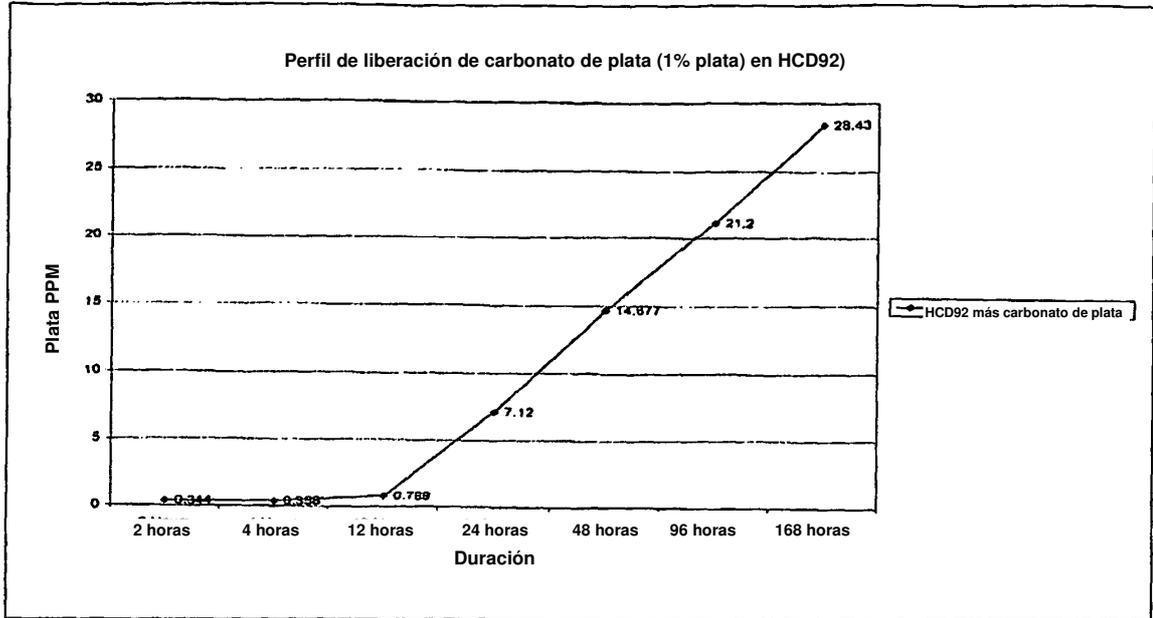


Figura 1

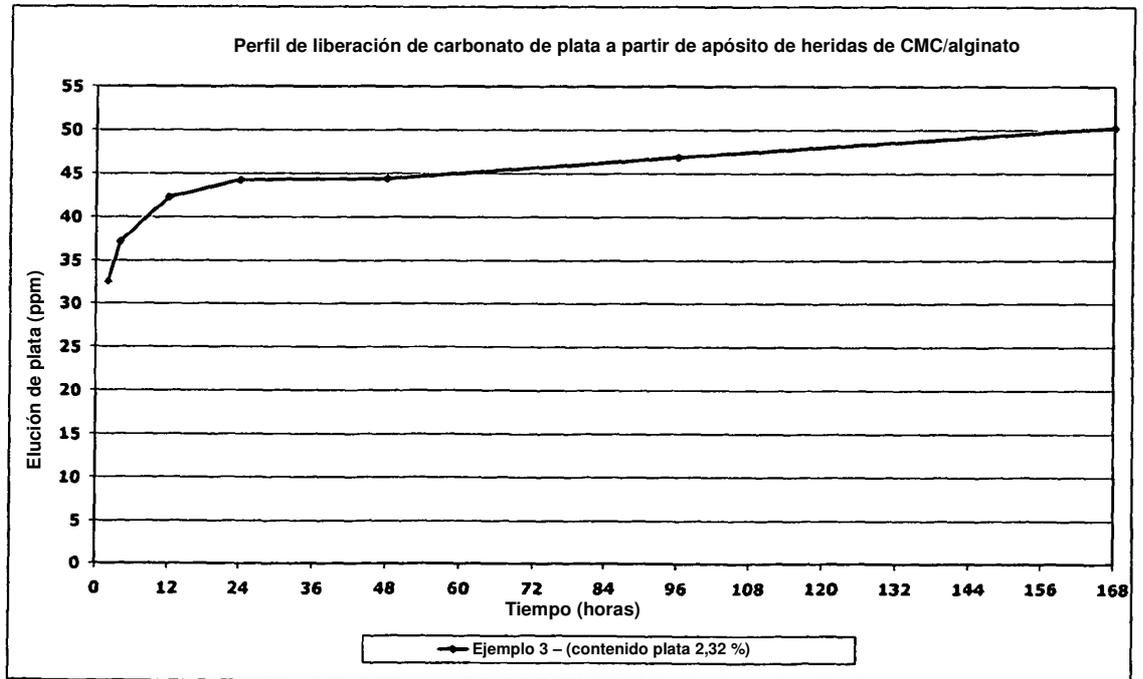
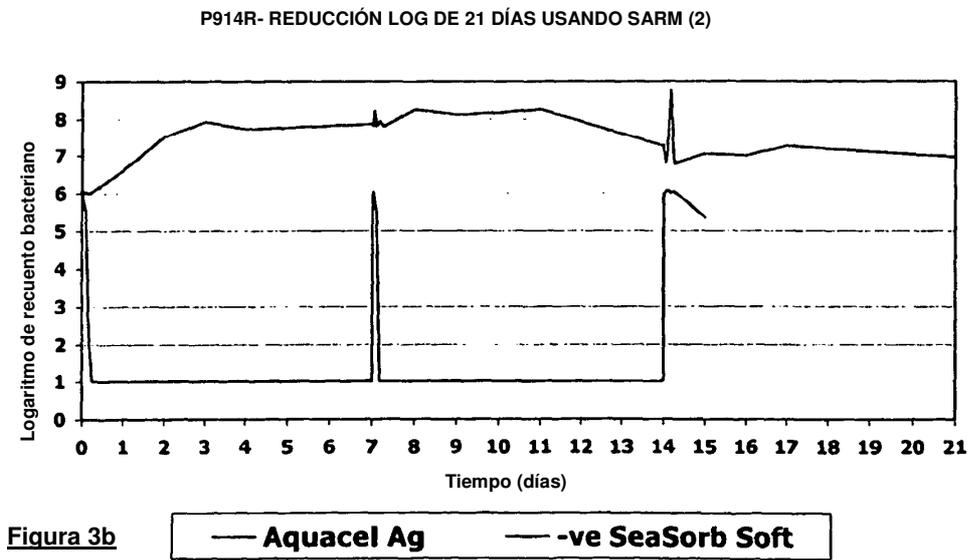
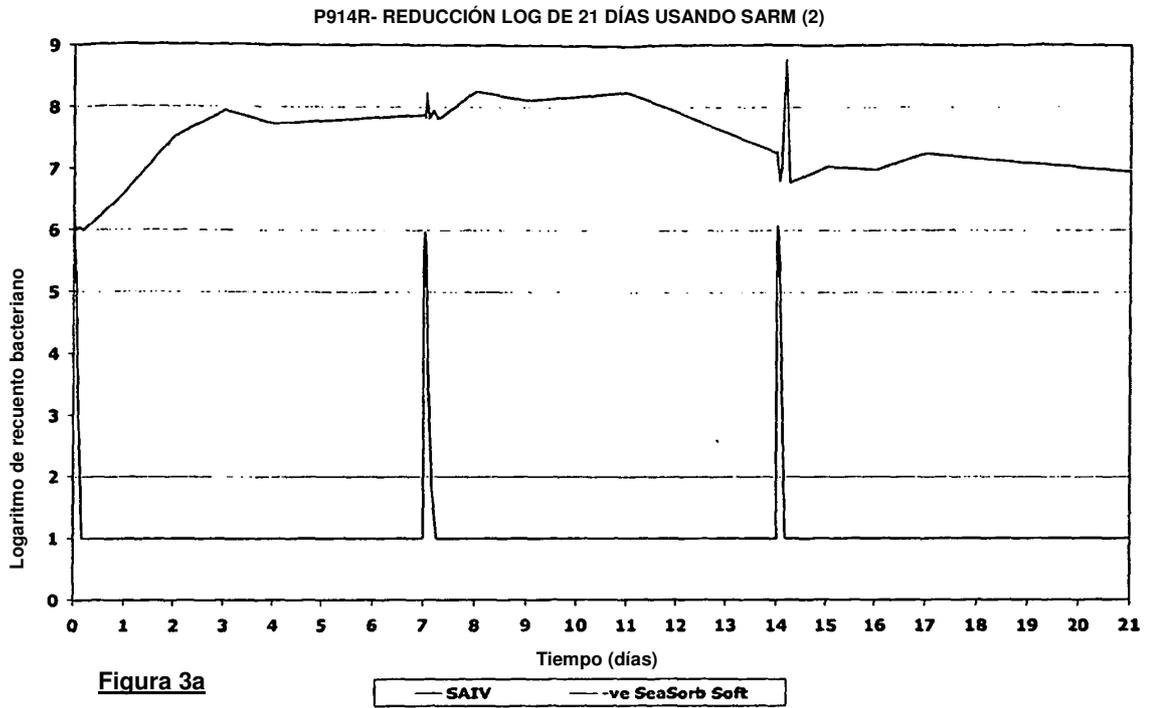


Figura 2



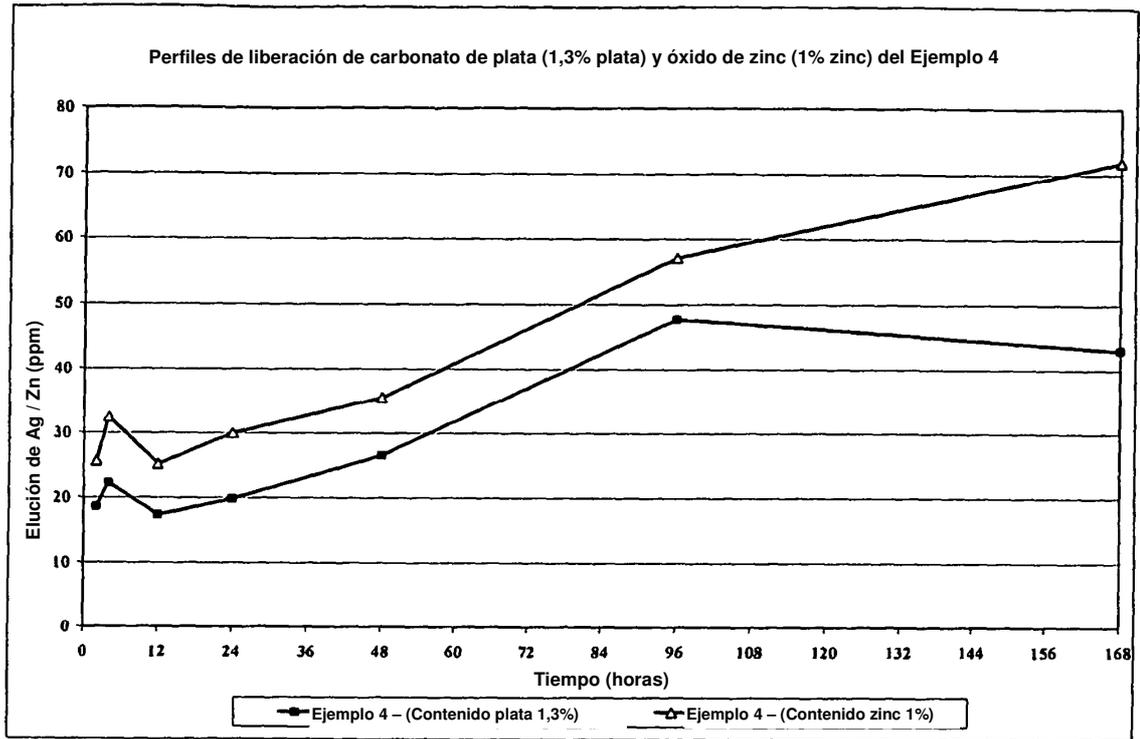


Figura 4