

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 466**

51 Int. Cl.:

A61L 15/42 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2005** **E 05791187 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012** **EP 1799275**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de un apósito**

30 Prioridad:

27.09.2004 DE 102004047115

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

01.04.2013

73 Titular/es:

**BSN MEDICAL GMBH (100.0%)
QUICKBORNSTRASSE 24
20253 HAMBURG, DE**

72 Inventor/es:

**KULICKE, WERNER MICHAEL y
WILHELMS, TIM AXEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 399 466 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de un apósito

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un apósito con una matriz de polímero permeable.

Los apósitos juegan un papel importante en el tratamiento de heridas problemáticas como por ejemplo las heridas por quemaduras. Una herida por quemadura aparece por la acción local de la energía térmica, o de rayos ionizantes, o de rayos UV sobre la superficie del cuerpo. En el caso de quemaduras graves, la piel está dañada en capas tan profundas que debe efectuarse un trasplante de piel. El tratamiento de la zona donante (herida por extracción de la piel separada) se efectúa hasta ahora todavía en el quirófano, lo cual significa un período postoperatorio inmediato, con vendajes fríos y calientes para la hemostasia. A continuación, la herida debe cuidarse con ayuda de vendajes con ungüentos. En consecuencia, aparecen altos costes de personal, puesto que las heridas deben limpiarse y los vendajes deben ser cambiados diariamente. Los vendajes de los ungüentos empleados se adhieren también al fondo de la herida, por cuyo motivo tiene lugar un nuevo traumatismo del tejido en el cambio de vendajes. Además los vendajes con ungüentos no constituyen ninguna barrera para los gérmenes patógenos puesto que las heridas pueden infectarse desde el exterior. Por esta razón se dificulta más la epitelización de las heridas.

Otra herida problemática la constituye la herida crónica. En este caso se trata de una herida, la cual después de cuatro hasta seis semanas no muestra ninguna tendencia a curarse. La herida puede aparecer por múltiples causas. Las heridas crónicas o también las heridas que tardan mucho en cicatrizar se presentan la mayor parte de las veces una infección del área de la herida. Heridas crónicas que se presentan a menudo, son por ejemplo, la Dekubitus curis y la Ulcus curis.

La diversidad de heridas individuales establece también particulares exigencias de los apósitos. Así por ejemplo en las heridas que exudan fuertemente, como por ejemplo las heridas de quemaduras o las heridas por extracción de la piel separada, en las cuales el líquido que sale de la herida debe ser absorbido o respectivamente apartado de la herida, debe quedar una película de líquido sobre la herida. En las heridas crónicas, es decir en aquellas heridas que exudan poco, es deseable por el contrario, una pequeña permeabilidad del apósito.

A partir de la patente DE 43 22 956 C2 es conocida una lámina de quitosano para el sellado de heridas, con desolladuras de la piel, heridas por quemaduras, heridas por abrasiones, heridas por contusiones, y heridas defectuosas, también en grandes extensiones, así como en particular el Ulcus curis venosum crónico, que deben ser selladas. La lámina de quitosano descrita en dicha patente presenta una superficie perforada para facilitar el intercambio gaseoso, en donde dicho intercambio gaseoso es posible esencialmente gracias a los orificios de respiración troquelados posteriormente en la lámina. Se ha enfatizado como problema, que en las láminas de quitosano hasta aquí conocidas, en especial en los sellados de heridas de grandes superficies, no se podía garantizar una respiración suficiente de la herida. La lámina conocida a partir de dicha patente DE 43 22 956 C2 es difícil de obtener, particularmente las láminas obtenidas mecánicamente que no podían sobrepasar un determinado tamaño de los poros, y los poros más pequeños solamente podían obtenerse con dificultad. Además, mediante la perforación, la función barrera de la membrana se destruye, puesto que los canales que aparecen a través de la membrana en conjunto se amplían y constituyen para los microorganismos una entrada sin obstáculos hacia la herida.

Además, a partir de la patente EP 0 927 053 B1 se conoce un polímero hidrogel fragmentado, que se emplea en particular para evitar que los tejidos se adhieran entre sí. Este hidrogel puede contener también una proporción de plastificante del 0,1... 30 % en peso. El hidrogel no constituye sin embargo ningún apósito adecuado para la herida, la cual necesita que se promueva un intercambio gaseoso. Además, el hidrogel no tienen ningún poro.

La patente DE 199 48 12 0 C2 describe un procedimiento para la obtención de una matriz tridimensional biológicamente compatible, con quitosano como material para la matriz. La matriz presenta unos poros, que se forman por congelación de una solución acuosa de quitosano y a continuación se separa el agua por sublimación a presión reducida. Los poros sirven para dejar crecer en la matriz, células humanas o células animales. Una matriz de este tipo no garantiza sin embargo por falta de plastificante, ningún intercambio gaseoso suficiente.

Además, se conocen a partir de la patente DE 197 29 905 A1, materiales de soporte utilizables como recubrimientos de las heridas, que contienen copolímeros de bloque y plastificante. Los materiales de soporte de este tipo presentan también una determinada permeabilidad al aire y al agua, que sin embargo no puede regularse.

Una membrana que es apropiada para el empleo como cierre de heridas se conoce a partir de la patente DE 690 29 969 T2. Un plastificante que se emplea en el mismo sirve solamente para ajustar el grado de elasticidad.

Finalmente, la patente DE 39 28 858 A1 describe un apósito de hidrogel con una determinada permeabilidad al vapor de agua. Datos para el ajuste de las permeabilidades tampoco se mencionan en esta memoria de patente.

En las patentes DE 100 50 870 A1 y US 5.993.661 se describen además, membranas porosas. Tampoco en estas membranas las permeabilidades son regulables.

Un objetivo de la presente invención es por lo tanto, preparar un procedimiento con el cual pueden obtenerse apósitos para diferentes campos de aplicación terapéutica.

Según la invención, se logra la solución del objetivo propuesto mediante un procedimiento para la obtención de un apósito con una matriz de polímero permeable, el cual se caracteriza porque como polímero se emplea el quitosano y se predetermina una permeabilidad del apósito y en función de la permeabilidad elegida del apósito se emplea un plastificante, por ejemplo, la glicerina, un éster de ácido cítrico, el triacetato de glicerina, el 1,2-propilenglicol o el polietilenglicol, con una masa molar pequeña de hasta 400 gramos/mol, en donde el plastificante se disuelve y la concentración del plastificante en la solución se ajusta respectivamente para la respectiva matriz de quitosano y el respectivo plastificante a la correlación determinada entre la concentración de plastificante y la permeabilidad, en donde a) el plastificante se añade a una solución de quitosano y la solución de quitosano mezclada con el plastificante se incorpora a continuación al apósito, o bien b) se obtiene una membrana de quitosano y esta membrana de quitosano se transfiere a continuación a la solución con el plastificante.

Con ayuda de este procedimiento es posible por primera vez, utilizar ampliamente ante todo las ventajas del quitosano para la curación de la herida, incluida la hemostasis. Dado que las diferentes clases de heridas establecen también diferentes exigencias en la permeabilidad de los apósitos, el empleo del quitosano ha sido hasta el momento muy limitado.

En la obtención del apósito se puede añadir el plastificante a una solución de quitosano y la solución de quitosano mezclada con el plastificante se incorpora a continuación al apósito, de preferencia a una membrana de quitosano en forma de una lámina. Alternativamente, existe la posibilidad de que se obtenga una membrana de quitosano y esta membrana de quitosano se transfiere a continuación a la solución con el plastificante. En ambos casos el plastificante conduce a un aumento de la permeabilidad del apósito.

Con el quitosano se pueden obtener ante todo apósitos estables y simultáneamente flexibles. Con ellos se ha acreditado el empleo del quitosano con una masa molar de un peso medio de por lo menos 100.000 g/mol. El quitosano es ya esencialmente conocido. Se trata a este respecto de una quitina más o menos desacetilada. De manera preferida se emplea una sal de quitosano la cual puede obtenerse por deshidratación de una solución ácida de quitosano.

Según la invención se trata en el caso del plastificante, de glicerina, de un éster del ácido cítrico, de un triacetato de glicerina, de un 1,2-propanodiol, o de un 1,2-propilenglicol. Igualmente se puede emplear el polietilenglicol (PEG) con una pequeña masa molar de hasta 400 g/mol. En el caso del PEG con masas molares más altas, disminuyen la elasticidad y la flexibilidad de la membrana.

Sorprendentemente se ha observado que con una concentración creciente del plastificante, la permeabilidad al vapor de agua del apósitos puede ser aumentada. Un aumento de la concentración del plastificante en la solución de quitosano hasta un 3,0 % en peso, proporciona una membrana en la cual el quitosano y el plastificante están presentes casi en las mismas cantidades. A continuación, esto se detalla en el ejemplo quitosano/glicerina, en donde nos referimos a los ejemplos de ejecución mencionados más adelante para la obtención de una membrana de quitosano.

Solución de quitosano	Membrana de quitosano
0,25 % en peso de glicerina	8 % en peso de glicerina
0,50 % en peso de glicerina	16 % en peso de glicerina
0,75 % en peso de glicerina	25 % en peso de glicerina
1,00 % en peso de glicerina	33 % en peso de glicerina
2,00 % en peso de glicerina	66 % en peso de glicerina
3,00 % en peso de glicerina	100 % en peso de glicerina

Un 100 % en peso de glicerina en la membrana de quitosano significa que en la membrana están presentes la misma relación en peso de glicerina y de quitosano. De ello se deduce sin embargo, que en el proceso de secado, la glicerina también se evapora y con ello el contenido de glicerina en la membrana puede presentar valores más pequeños que los mencionados.

Otra ventaja de la membrana de quitosano consiste en que la superficie exterior de la membrana de quitosano después del contacto con la herida húmeda permanece elástica y seca. La cara vuelta hacia la herida recibe mediante una parcial adsorción del exudado de la herida una consistencia de tipo gelatinoso. Esto conduce tanto a una limpieza de la herida como también una adaptación de la membrana de quitosano a las irregularidades de la superficie de la herida. El medio húmedo de la herida, fisiológicamente importante, se mantiene por este medio durante la fase exudativa de la curación. Además la membrana de quitosano se adhiere al borde de la herida de manera que no es necesaria una fijación adicional de la membrana.

Un apósito obtenido de acuerdo con el procedimiento según la invención, presenta una matriz de quitosano necesaria para el intercambio gaseoso a través del apósito la cual contiene un plastificante, en donde la matriz de quitosano está disponible con una estructura porosa, la cual puede obtenerse mediante la formación de depósitos temporales en la matriz de quitosano. Un apósito de esta clase tiene en particular la ventaja de que puede definirse bien el tamaño de los poros que interesa formar. Así por ejemplo, pueden formarse macroporos mediante el depósito de partículas de silicato y microporos mediante el depósito de polietilenglicol con una masa media de 1.500 ... 100.000 g/mol. Las partículas de silicato o respectivamente de polietilenglicol por ejemplo, se separan de nuevo a continuación de la matriz de quitosano. De esta manera, el tamaño del poro puede ajustarse por ejemplo a 0,1 ... 100 µm. Además, durante la curación de la herida, la estructura de la superficie del apósito puede jugar un papel importante, de manera que también es ventajoso proporcionar una determinada estructura porosa.

En particular, el apósito consiste en una membrana de quitosano. Una membrana de esta clase puede ser de diferentes groesos, de manera que según el ámbito de aplicación se utilizan membranas de 20... 500 µm de grueso.

En caso de que la membrana de quitosano deba satisfacer particulares exigencias con respecto a su resistencia, se puede también efectuar una reticulación mediante epiclorhidrina o dialdehidos como el glutaraldehído o el glioxal.

Por otra parte, el apósito puede estar formado por dos o más capas, en donde la matriz de polímero está formada por un material de soporte el cual está constituido por fibras sintéticas o naturales. De preferencia, el material de soporte consiste en celulosa, viscosa, poliamida, poliuretano, poliéster, lana o algodón. El material de soporte tiene por misión una mayor capacidad de carga mecánica del apósito.

Ejemplos de obtención

1. Membrana de quitosano de carácter ácido

El quitosano se disuelve en un ácido orgánico o inorgánico diluido, por ejemplo en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, y de preferencia en ácido láctico o ácido acético. A esta solución se añade un plastificante como la glicerina en una concentración de 0,01... 3 %. Esta solución se aplica sobre una placa de vidrio o una placa de plástico, como el plexiglás o el policarbonato, con un grueso de capa de 1 ... 10 mm. Esta placa recubierta con la solución de quitosano se seca durante varias horas a una temperatura de 20 ... 80 °C. La membrana puede separarse a continuación fácilmente de la placa de síntesis. Con respecto a una obtención técnica pueden emplearse también láminas de poliéster como soporte. Puede trabajarse con una técnica de arrollado o una técnica de devanado.

2. Membrana de quitosano de carácter neutro

La obtención tiene lugar como se ha descrito en el parágrafo 1, en donde la membrana se neutraliza a continuación en una solución acuosa alcalina. Para la neutralización puede emplearse sosa cáustica o potasa cáustica. La membrana de quitosano neutralizada se añade a continuación durante algunos minutos en una solución al 10... 80 % de glicerina o en una solución 5... 80 % de PEG. Finalmente, la membrana se seca durante varias horas a una temperatura de 20 ... 80 °C.

3. Membrana de quitosano reticulada, ácida

A la solución de quitosano se añade un reticulador, como por ejemplo, el glioxal o el glutaraldehído en una relación, referida a una unidad básica del monómero del polímero, de 1/10 ... 1/200. En cuanto al resto, se procede como se ha descrito en el paragrafo 1.

4. Membrana de quitosano, reticular, neutra

Como complemento a la obtención según el paragrafo 3, se neutraliza a continuación la membrana con una solución acuosa alcalina. A continuación, tiene lugar una nueva adición de plastificante, y se seca como se ha descrito en el paragrafo 2.

5. Membrana de quitosano, con poros

A una solución de quitosano se añaden partículas de silicato con un tamaño de 5 ... 60 µm en una concentración de 1 ... 20 %. Después de la obtención y secado de la membrana, se disuelven las partículas de silicato mediante la adición de sosa cáustica. Para ello se añade la membrana de quitosano, durante 1 a 3 horas a 50 ... 100 °C, a una solución al 5 ... 20 % de sosa cáustica. La membrana de quitosano así neutralizada y con poros, se añade a continuación a una solución de glicerina al 10 ... 80 % ó en una solución al 5 ... 80 % de PEG y a continuación se seca de nuevo.

6. Membrana de quitosano, porosa, con microporos

A una solución de quitosano se añade un 1 ... 20 % de partículas de PEG con una masa molar de 1.500 ... 100.000 g/mol. Después de la obtención y secado de la membrana se disuelve el PEG en una solución alcalina diluida. Para ello se añade la membrana de quitosano durante 1 hasta 24 horas a 20 ... 60 °C a una solución de sosa cáustica al 0,1 ... 3 %. La membrana de quitosano así neutralizada y con poros se añade a continuación durante algunos minutos en una solución de glicerina al 10 ... 80 % o en una solución de PEG al 5 ... 80 %. La membrana se seca a continuación a una temperatura de 20 ... 80 °C durante varias horas.

7. Membrana de quitosano reticulada

La obtención tiene lugar como se ha descrito en el paragrafo 1. La membrana se neutraliza a continuación en una solución acuosa alcalina, y se reticula. Para ello, la membrana de quitosano se añade a una solución de sosa cáustica al 1 ... 5 %, conteniendo adicionalmente epiclorhidrina como reticulador. La epiclorhidrina se añade en una concentración de 0,000001 ... 0,1 moles. La membrana de quitosano se deja en esta solución durante 1 a 5 horas a 20 ... 80 °C. La membrana de quitosano así neutralizada y reticulada, se añade a continuación durante algunos minutos a una solución de glicerina al 10 ... 80 %, ó en una solución de PEG al 5 ... 80 %. La membrana se seca a continuación a una temperatura de 20 ... 80 °C durante varias horas.

Determinación de la permeabilidad al vapor de agua de las membranas de quitosano.

La permeabilidad al vapor de agua de una membrana de quitosano de un grueso de 70 µm se determinó como sigue:

En un frasco de 25 ml de vidrio topacio se pesaron 5 g de CaCl_2 (anhidro). La boca del frasco se cerró con una membrana de quitosano. En un segundo frasco sin cerrar se añadió para el control la misma cantidad de CaCl_2 . Los dos frascos se colocaron en un desecador, conteniendo una solución saturada de NaCl. La humedad relativa en el interior del desecador se ajustó para ello a un 75 %. La permeabilidad al vapor de agua de la membrana de quitosano se determinó diariamente durante un período de tiempo de 14 días, por pesada de las muestras. Los resultados para las membranas de quitosano del mismo grueso y diferentes contenidos de glicerina de la membrana están representados en la figura. El día 14avo del ensayo se obtuvieron de esta forma, los siguientes valores de impermeabilización al vapor de agua:

solución de quitosano	impermeabilización al vapor de agua
0,00 % en peso de glicerina	24,1 %
0,50 % en peso de glicerina	28,9 %
0,75 % en peso de glicerina	38,8 %
1,00 % en peso de glicerina	52,6 %
2,00 % en peso de glicerina	68,0 %
3,00 % en peso de glicerina	86,9 %

Determinación de la estructura porosa

Los poros de las membranas de quitosano se pueden medir mediante la ya básicamente conocida porosimetría de mercurio (desarrollada por Rittner y Drake en el año 1945) así como la adsorción-desorción de gas (BET, Langmuir).

Según el ejemplo de ejecución 5, las membranas obtenidas presentan macroporos con un tamaño de por ejemplo 60 µm, los cuales corresponden al tamaño de las partículas de silicato empleadas. Los microporos obtenidos con el empleo de PEG eran por el contrario claramente más pequeños y tenían un radio de poro de aproximadamente 1 ... 5 µm. En las membranas macroporosas el número de poros era proporcional al número de las partículas de silicato empleadas.

Las estructuras de la superficie de las membranas micro o macro porosas fueron diferenciadamente ásperas. Mientras que en la obtención de la membrana, la cara de la membrana vuelta a la placa de soporte tenían una

estructura relativamente lisa, la cara de la membrana vuelta hacia el soporte tenía una estructura áspera, similar a una esponja.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un apósito con una matriz de polímero permeable, caracterizado porque, como polímero se emplea el quitosano que predetermina una permeabilidad del apósito y en función de la permeabilidad escogida del apósito, se emplea un plastificante, que puede ser la glicerina, un éster del ácido cítrico, el triacetato de glicerina, el 1,2-propilenglicol o un polietilenglicol de pequeña masa molar hasta 400 g/mol, en donde el plastificante se disuelve y la concentración de plastificante en la solución se ajusta correspondientemente para la respectiva matriz de quitosano y al respectivo plastificante a la correlación determinada entre la concentración de plastificante y la permeabilidad, en donde a) el plastificante se añade a una solución de un quitosano y la solución de quitosano mezclada con el plastificante se incorpora a continuación al apósito, o bien b) se obtiene una membrana de quitosano y esta membrana de quitosano se transfiere a continuación a la solución con el plastificante.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso del quitosano se trata de un quitosano con un peso medio de masa molar de por lo menos 100.000 g/mol.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque, en lugar del quitosano se emplea una sal de quitosano que puede obtenerse mediante la deshidratación de una solución ácida de quitosano.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, el plastificante se añade a una solución de quitosano, y la solución de quitosano mezclada con el plastificante se incorpora a continuación al apósito, de manera que la concentración del plastificante en la solución del polímero es de 0,01... 3,0 % en peso.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque, la solución de quitosano mezclada con el plastificante se incorpora a una membrana de quitosano en forma de lámina.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque, se ajusta la estructura de los poros de la matriz de quitosano.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque, la estructura de los poros de la matriz de quitosano se ajusta añadiendo partículas a la solución de quitosano, las cuales partículas se separan de la membrana de quitosano, después de la incorporación de la solución de quitosano a la membrana de quitosano,.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque, en el caso de las partículas se trata de partículas de silicato.
9. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque, se ajusta la estructura de los poros de la matriz del quitosano, añadiendo polietilenglicol a la solución de quitosano, y después de la incorporación de la solución de quitosano a la membrana de quitosano, se separa el polietilenglicol de la membrana de quitosano.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque, el polietilenglicol se emplea con una masa molar de 1.500...100.000 g/mol.

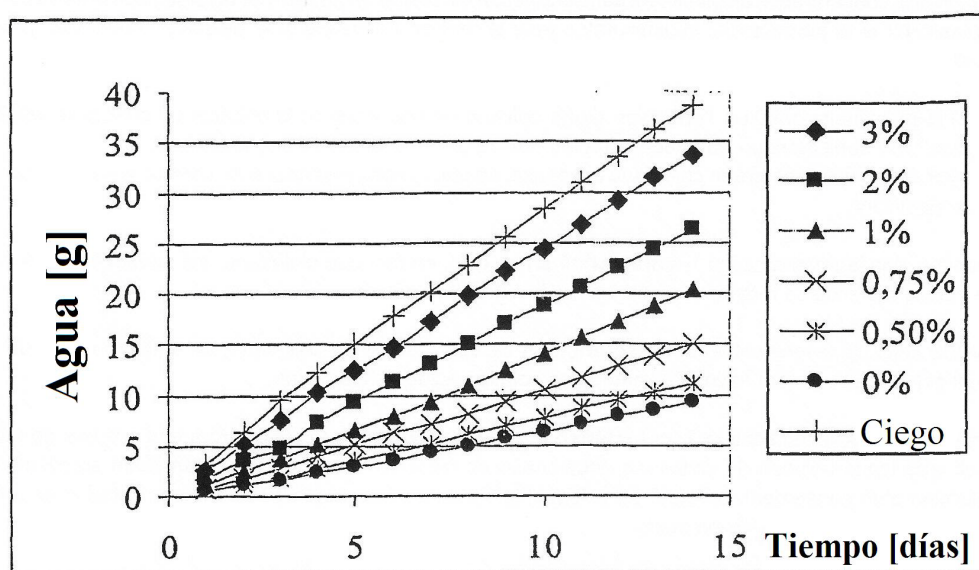


FIG. 1