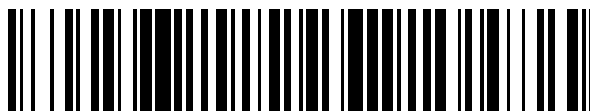


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 458**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/44** (2006.01)

**A61L 15/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010 E 10718257 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2427224**

54 Título: **Materiales para vendajes**

30 Prioridad:

**06.05.2009 GB 0907808**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.08.2013**

73 Titular/es:

**SYSTAGENIX WOUND MANAGEMENT IP CO. BV.  
(100.0%)  
Tower B, 11th floor Strawinskylaan 1135  
1077 Amsterdam , NL**

72 Inventor/es:

**NISBET, LORRAINE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 416 458 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**

Materiales para vendajes.

5 La presente invención se refiere a materiales para vendajes que comprende, en combinación, N-acetilcisteína o sales o derivados de la misma (NAC) y una sal o un derivado de ácido ascórbico. La presente invención también se refiere al uso de tales materiales para el tratamiento de heridas, en particular heridas crónicas.

10 N-acetilcisteína (N-acetil-3-mercaptoalanina, L-Alfa-acetamida-beta-ácido mercaptopropiónico, N-acetil-L-cisteína, de aquí en adelante referida como NAC) es un derivado del aminoácido N-cisteína que se da de manera natural. NAC es un donante de grupo sulfhidrilo y es por lo tanto considerado un antioxidante, y como tal se usa comúnmente como un compuesto estabilizador en preparaciones farmacéuticas. NAC está también disponible en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de sobredosis de paracetamol (acetaminofeno), y como un mucolítico en el tratamiento de síndromes de ojos secos, bronquitis crónica y fibrosis quística.

15 WO95/00136 describe el uso de NAC o sales o derivados de la misma farmacéuticamente aceptables para el tratamiento tópico y sistémico de hiperqueratosis o trastornos mediados por proteinasas. Las enfermedades específicas mediadas por proteinasas citadas en esta solicitud son liquen plano, enfermedades bullosas y úlceras de la boca. Las composiciones pueden contener opcionalmente ácido ascórbico como conservante.

20 WO93/04669 describe composiciones que contienen NAC y sus derivados para regular arrugas en la piel y/o atrofia cutánea. Las composiciones pueden contener opcionalmente de 0,1% a 10% de ácido ascórbico o sales del mismo como un antioxidante/atrapante radical.

25 US-A-4708965 y US-A-5296500 describen el uso de NAC y sus derivados para el tratamiento de erupciones de herpes y úlceras. Este uso se basa en la habilidad de NAC para interferir con síntesis de leucotrienos.

30 US-A-4724239 describe el tratamiento de úlceras químicas causadas por producción de leucotrienos, efectuándose el tratamiento con composiciones que contienen NAC.

35 EP-A-0849951 describe el uso de N-acetilcisteína o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o profilaxis de heridas crónicas. Sin embargo, no hay sugerencia para usar NAC en combinación con ácido ascórbico o un derivado del mismo.

40 WO08/15512 describe un material para vendaje que comprende un compuesto de ascorbato 2-polifosfato. Sin embargo, no hay sugerencia para usar un compuesto de ascorbato 2-polifosfato en combinación con N-acetilcisteína o una sal o derivado de la misma.

**Resumen de la Invención**

45 Los presentes inventores han descubierto que NAC y derivados de ácido ascórbico, en combinación, muestran propiedades sinérgicas que es probable que hagan que la combinación sea especialmente adecuada para su uso en vendajes, especialmente para el tratamiento de heridas crónicas.

50 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un material para vendaje que comprende: un transportador de vendaje; un ascorbato estabilizado seleccionado del grupo consistente en ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-L-ascorbil-2-polifosfato y mezclas de los mismos; y

N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma de acuerdo con la Fórmula I:



donde:

55  $R^1$  se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo  $C_1-C_{18}$ ;  
 $R^2$  se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo  $C_1-C_{18}$  y  $R^4CO-$ ;  
 $R^3$  se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo  $C_1-C_{18}$ ;  
 $R^4$  es un alquilo  $C_1-C_{18}$ ;

60 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un vendaje que comprende un material para vendaje de acuerdo con la invención.

65 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un material que comprende un transportador de vendaje; un ascorbato estabilizado seleccionado del grupo consistente en ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-

L-ascorbil-2-polifosfato y mezclas de los mismos; y N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma de acuerdo con la Fórmula I:



5

donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y R<sup>4</sup>CO-;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

10 R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

para su uso en el tratamiento de una herida dérmica crónica.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para hacer un material para vendaje que comprende las etapas de:

15

(a) dispersar uno o más materiales poliméricos médicamente aceptables; N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma de acuerdo con la Fórmula I;



20

donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y R<sup>4</sup>CO-;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

25 R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

y un ascorbato estabilizado, donde el ascorbato seleccionado se selecciona del grupo consistente en ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-L-ascorbil-2-polifosfato y mezclas de los mismos; en un disolvente acuosos para formar una dispersión acuosa; y

30

(b) liofilizar o secar con disolvente la dispersión acuosa para producir el material para el vendaje.

### Descripción detallada de la Invención

35

El término "derivado" se refiere a un derivado químico que muestra actividad similar a la del compuesto matriz, y/o a un profármaco que se adhiere *in vivo* al compuesto matriz activo.

Las sales médicamente aceptables de los compuestos activos en el presente documento incluyen, aunque no se limitan a, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, litio, rubidio, estroncio, aluminio, boro, silicio y cinc de los compuestos activos, o sales formadas con cationes de bases de nitrógeno tales como amonio, D-glucosamina o etilenodiamina.

40

Como se usa en el presente documento, "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto o composición suficiente para inducir de manera significativa una modificación positiva en la condición a ser tratada, pero suficientemente baja para evitar serios efectos secundarios (en una proporción razonable beneficio/riesgo), dentro del alcance del criterio médico sensato. La cantidad segura y efectiva del compuesto o composición variará con la condición particular a ser tratada, la edad y condición física del paciente a ser tratado, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea, el compuesto o composición específico empleado, el transportador particular médicamente aceptable utilizado, y factores parecidos dentro del conocimiento y experiencia del médico a cargo.

45

50

El primer componente activo de los vendajes de acuerdo con la presente invención es N-acetilcisteína (NAC), o cualquier sal o derivado de la misma médicamente aceptable, que opcionalmente incluya la propia cisteína. Sin embargo, adecuadamente el derivado de NAC no es cisteína. Más adecuadamente este componente de la composición consiste esencialmente en la propia NAC. Los derivados adecuados se describen, por ejemplo, en WO95/00136 y WO93/04669. Por ejemplo, derivados médicamente aceptables de WO93/04669 tienen la fórmula I:

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, más adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aún más adecuadamente alquilo C<sub>1</sub>.

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y R<sup>4</sup>CO-; adecuadamente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>; más adecuadamente H. En una realización, R<sup>2</sup> es adecuadamente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, más adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, más adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aún más adecuadamente alquilo C<sub>1</sub>.

5 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, adecuadamente -H. En una realización, R<sup>3</sup> es adecuadamente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, más adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, más adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aún más adecuadamente alquilo C<sub>1</sub>.

R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>; adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>; más adecuadamente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; aún más adecuadamente alquilo C<sub>1</sub>.

10 En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cero y el carbono carbonilo y el adyacente sulfuro R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, respectivamente, se enlazan covalentemente para formar un anillo cíclico. De lo contrario, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son diferentes a cero.

Adecuadamente, los materiales de la presente invención comprenden la propia NAC, o una sal de la misma médicamente aceptable.

15 Los materiales de acuerdo con la presente invención comprenden adecuadamente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de NAC o sales o derivados de la misma, más adecuadamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, por ejemplo desde aproximadamente 2% a aproximadamente 8%, típicamente aproximadamente 6% por peso en base al peso total de la composición.

20 El segundo componente activo de los vendajes de acuerdo con la presente invención es un ascorbato estabilizado.

25 La formulación del propio ácido ascórbico presenta dificultades porque se oxida fácilmente. Después de almacenamiento o exposición a la luz, oxígeno, humedad y/o alta temperatura, el ácido ascórbico sufre una rápida degradación. Es inestable en solución acuosa, incluso bajo pH neutro y a temperatura ambiente. También reacciona con ciertos minerales, tales como sales de hierro y cobre, lo que contribuye a una degradación más rápida. Por lo tanto, los materiales de la presente invención están adecuadamente sustancialmente libres del propio ácido ascórbico, por ejemplo comprenden adecuadamente menos de aproximadamente 1% por peso del ácido libre, y preferentemente también menos de aproximadamente 1% por peso de sales de ácido ascórbico.

30 Con el fin de superar el problema de falta de estabilidad del ácido ascórbico y sus sales solubles, los materiales de la presente invención adecuadamente no comprenden tales materiales. En su lugar, los materiales de la presente invención comprenden derivados de ascorbato que son más estables, referido en el presente documento como "ascorbato estabilizado". Generalmente, el ascorbato estabilizado muestra menor actividad antioxidante que el ácido ascórbico libre, por ejemplo como se determina por la velocidad a la que reduce la absorbencia de una solución 10<sup>-4</sup>M de difenilpicrilhidrazil (DPPH), o como se mide por su habilidad para inhibir la oxidación de ABTS (2,2'-azino-di[3-etilbenzotiazolin sulfonato]) por una peroxidasa.

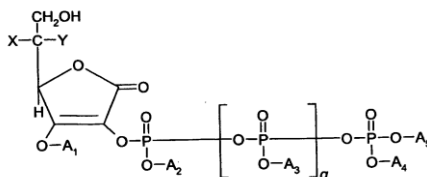
35 De acuerdo con una técnica, la estabilización de ácido ascórbico y sus derivados se consigue después de atrapamiento en ciclodextrinas, zeolitas o liposomas.

40 Otra técnica consiste en estabilizar ácido ascórbico mediante derivatización de su función enediol. El ácido ascórbico en su forma lactona tiene cuatro grupos de hidroxilo en los carbonos 2, 3, 5 y 6. Estos grupos de hidroxilo tienen diferentes actividades químicas: los grupos 2- y 3-hidroxilo, junto con el doble enlace que conecta los carbonos 2 y 3, forman un sistema enediol que es muy sensible a la oxidación y es responsable de la degradación oxidativa del ácido ascórbico, mientras que los grupos 5- y 6-hidroxilo forman un sistema diol bastante estable. La derivatización común de ácido ascórbico convierte los grupos hidroxilo en grupos que contienen alquil-, acil-, sulfo- o fosforil-, que también afectan a la solubilidad del ácido ascórbico en agua o en aceites. Los derivados conocidos de ácido ascórbico se clasifican en dos grupos principales, derivados de ácido ascórbico solubles en agua y solubles en aceite. La estabilización de ácido ascórbico mediante derivatización de su función enediol en la posición 2 se ha intentado con la preparación de los derivados solubles en agua L-ácido ascórbico 2-fosfato o sales de L-ácido ascórbico 2-sulfato. Por ejemplo, magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato (MAP) es un derivado soluble en agua, estable, no venenoso y no irritante. Entre los derivados conocidos solubles en agua el mejor conocido es 6- palmitato ascorbilo. Adecuadamente, los materiales de la presente invención comprenden derivados de ácido ascórbico solubles en agua.

55 US-A-4647672 y US-A-5149829 describen especies 2-polifosforiladas estables de ácido L-ascórbico y sus estereoisómeros. Los ésteres de 2-polifosfato de L-ascorbato descritos en estas patentes han demostrado ser una excelente fuente de vitamina C para la nutrición, especialmente en alimentos acuáticos, debido a su estabilidad, baja solubilidad y alta biodisponibilidad. Los ésteres de ascorbato 2-polifosfato están disponibles en el mercado en Roche bajo la Marca Registrada STAY-C.

60 Adecuadamente, el material para vendaje de la presente invención comprende un derivado de ácido ascórbico seleccionado de ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-L-ascorbil-2-polifosfato, o una mezcla de los mismos.

Ascorbato 2-polifosfatos (AZP) y derivados del mismo adecuados para su uso en la presente invención tiene la Fórmula I:



donde X e Y son diferentes respectivamente tomados del grupo consistente en –H, y –OH, y q normalmente oscila entre 1 y 4; además A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> y A<sub>5</sub> se toman respectivamente del grupo consistente en hidrógeno y cationes que forman sal. Los materiales de la presente invención pueden comprender mezclas de más de un compuesto de la Fórmula I.

Los ascorbato 2-polifosfatos útiles en el presente documento abarcan no solamente las formas ácidas libres sino también las sales de las mismas (por ejemplo, sales metal alcali, tierra alcali, amonio o C1-C10 alquilamonio). El ascorbato puede ser un estereoisómero, o mezclas del mismo. Los L-ascorbato 2-polifosfatos son preferentes. Un ascorbato 2-polifosfato adecuado comprende el trifosfato, adecuadamente L-ascorbato 2-trifosfato. Adecuadamente, al menos aproximadamente 50% por peso del ascorbato en el vendaje es el trifosfato, y adecuadamente consiste esencialmente en trifosfato. Métodos adecuados de preparación y purificación de los ascorbato 2-polifosfatos se describen en US-A-4647672 y US-A-5149829.

Los materiales de acuerdo con la presente invención comprenden adecuadamente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% del ascorbato estabilizado, más adecuadamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, por ejemplo desde aproximadamente 2% a aproximadamente 8%, típicamente aproximadamente 6% por peso en base al peso total de la composición.

Adecuadamente, la proporción de peso de NAC o sales o derivados de la misma con el ascorbato estabilizado en los materiales de la presente invención está en el intervalo de desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, más adecuadamente desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, por ejemplo desde aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. Adecuadamente, la proporción molar de NAC o sales o derivados de la misma con el ascorbato estabilizado en los materiales de la presente invención está en el intervalo de desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, más adecuadamente desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, por ejemplo desde aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

Adecuadamente, los materiales de la presente invención proporcionan liberación prolongada de NAC y ascorbato en la herida en uso. Adecuadamente, los materiales de acuerdo con la presente invención proporcionan una concentración de NAC (o derivados o sales de la misma) y ascorbato (o derivados y sales del mismo) en el fluido de la herida de desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM, más adecuadamente desde aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 8 mM, por ejemplo desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM.

El término “transportador de vendaje”, como se usa en el presente documento, significa uno o más diluyentes rellenos sólidos, semisólidos o líquidos o sustancias microencapsuladas que son adecuadas para administración a un humano o un animal más alto. Los transportadores de vendajes deben ser de una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para su administración al humano o animal a ser tratado. Una cantidad segura y efectiva de transportador es adecuadamente desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99% por peso, más adecuadamente desde aproximadamente 80% a aproximadamente 98%, por ejemplo desde aproximadamente 85% a aproximadamente 95% por peso, del material.

Adecuadamente, el transportador de vendaje es bioabsorbible. El término “bioabsorbible” se refiere a un material que se degrada y absorbe completamente *in vivo* en el cuerpo del mamífero. Adecuadamente, los materiales comprenden, o consisten esencialmente en, uno o más biopolímeros. Es decir, polímeros de origen biopolímero, opcionalmente modificados y/o entrecruzados químicamente.

Adecuadamente, el transportador del vendaje es un transportador sólido. Por ejemplo, el transportador sólido puede ser una tela tejida o no tejida, una espuma, una esponja liofilizada o secada con disolvente. En otras realizaciones, el transportador sólido puede ser una película de un polímero medicamento aceptable, tal como un polímero de hidrogel, que contiene opcionalmente un plastificante para mejorar la flexibilidad. Los agentes activos pueden recubrir, o dispersarse en el transportador.

El transportador es normalmente no soluble en agua, pero puede ser hinchable con agua. Los polímeros que forman el transportador pueden ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Los polímeros no bioabsorbibles adecuados incluyen alginatos. Los polímeros bioabsorbibles adecuados incluyen aquellos seleccionados del grupo consistente en

colágenos, derivados de celulosa bioabsorbible tales como celulosas oxidadas, galactomananos tales como guar o xantana, glicosaminoglicanos tales como hialuronato, y mezclas de los mismos.

5 Adecuadamente, el transportador en el material del vendaje de la invención comprende o consiste esencialmente en una esponja de polímero liofilizado o secado con disolvente que tiene los agentes activos dispersos en la misma.

En ciertas realizaciones la matriz de esponja polimérica comprende (y puede consistir esencialmente en) un polímero bioabsorbible sólido seleccionado del grupo consistente en colágenos, quitosanos, celulosas oxidadas, y mezclas de los mismos.

10 La celulosa oxidada se produce mediante oxidación de celulosa, por ejemplo con tetróxido de dinitrógeno como se describe en US-A-3122479. Este proceso convierte grupos de alcohol primario sobre residuos de sacárido en un grupo de ácido carboxílico, formando residuos de ácido urónico dentro de la cadena de celulosa. La oxidación no continúa con la completa selectividad, y como resultado los grupos de hidroxilo en los carbonos 2 y 3 se convierten ocasionalmente en la forma ceto. Estas unidades de cetona introducen un enlace lábil de alcali, que en pH 7 o más alto inicia la descomposición del polímero por medio de la formación de una lactona y una segmentación de anillo de azúcar. Como resultado, la celulosa oxidada es biodegradable y bioabsorbible bajo condiciones fisiológicas.

20 Una celulosa oxidada adecuada para aplicaciones prácticas es celulosa oxidada regenerada (COR) preparada mediante oxidación de una celulosa regenerada, tal como rayón. Durante algún tiempo se ha conocido que COR tiene propiedades hemostáticas, y que la aplicación de tela de COR puede usarse para reducir la extensión de adhesiones post-quirúrgicas en cirugía abdominal.

25 La quitina es un biopolímero natural compuesto por unidades de N-acetil-D-glucosamina. La quitina puede extraerse de la cáscara exterior de gambas y cangrejos de manera conocida. La quitina se deacetila después parcialmente, por ejemplo mediante tratamiento con 5M-15M NaOH, para producir quitosano. La deacetilación completa de la quitina no es una posibilidad práctica, pero adecuadamente el quitosano está al menos 50% deacetilado, más adecuadamente al menos 75% deacetilado. El quitosano se ha empleado para tratamiento de heridas en varias formas físicas, por ejemplo, como una solución/gel; película/membrana; esponja; polvos o fibra. El quitosano en la forma de base libre es hinchable pero no es sustancialmente soluble en agua en pH cerca de neutro, pero es soluble en ácidos debido a la presencia de grupos de amonio en la cadena de quitosano. La solubilidad del quitosano puede reducirse por el entrecruzamiento, por ejemplo con epiclorhidrina. Típicamente, el peso molecular medio del quitosano como lo determina la cromatografía de impregnación de gel es desde aproximadamente 105 a aproximadamente 106.

35 El colágeno útil en los materiales de esponja polimérica de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier colágeno, incluyendo colágeno de Tipo I, Tipo II o Tipo III, colágeno fibroso natural, atelocolágeno, colágenos parcialmente hidrolizados tales como gelatina, y combinaciones de los mismos. El colágeno fibroso natural, por ejemplo de origen bovino, es adecuado. Por ejemplo, el colágeno preparado de piel bovina es una combinación de colágeno de Tipo I (85%) y colágeno de Tipo III (15%).

40 En ciertas realizaciones de la presente invención, la celulosa oxidada forma complejo con colágeno y/o quitosano para formar esponjas del tipo descrito en WO98/00180, WO98/00446 o WO2004/026200. Por ejemplo, la celulosa oxidada puede tener la forma de fibras COR trituradas que están dispersas en un colágeno liofilizado o esponja de quitosano. Esto proporciona ciertos efectos terapéuticos y sinérgicos que surgen de la formación del complejo con colágeno.

50 En realizaciones particulares, el transportador de esponja polimérica comprende (y puede consistir esencialmente en) una mezcla de: (a) colágeno y/o quitosano; y (b) celulosa oxidada regenerada, por ejemplo en una rango de proporción de peso de desde aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90 de colágeno/quitosano:COR, adecuadamente desde aproximadamente 75:25 a aproximadamente 25:75, y particularmente desde aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60.

55 El material para el vendaje también puede comprender hasta 20% por peso, adecuadamente menos del 10% por peso de agua. El material también puede contener 0-40% por peso, adecuadamente 0-25% por peso de un plastificante, adecuadamente un alcohol polihídrico tal como glicerol.

60 El material también puede comprender 0-10% por peso, adecuadamente 0-5% por peso de uno o más agentes curativos terapéuticos, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, acetaminofeno), esteroides, antibióticos (por ejemplo, penicilinas o estreptomycinas), antisépticos (por ejemplo, sulfadiazina de plata o clorhexidina), o factores del crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto o factor de crecimiento derivado de plaqueta). Todos los porcentajes anteriores son sobre una base de peso en seco.

65 El agentes antimicrobiano preferente para la inclusión en los materiales para vendajes de acuerdo con la presente invención son plata (como iones de plata y plata metálica), adecuadamente en una cantidad de desde aproximadamente 0,01% de peso a aproximadamente 5% de peso, más adecuadamente desde aproximadamente

0,05% de peso a aproximadamente 1% de peso, y más adecuadamente desde aproximadamente 0,1% de peso a aproximadamente 0,3% de peso. En realizaciones preferentes, la plata puede formar complejo con el material transportador polimérico. El término "complejo" se refiere a una mezcla íntima en la escala molecular, adecuadamente con enlace iónico o covalente entre la plata y el polímero. El complejo adecuadamente comprende una sal formada entre un polímero aniónico o colágeno y  $\text{Ag}^+$ . Las esponjas adecuadas para vendajes comprenden plata como se describe con más detalle en WO2004/024197.

Adecuadamente, el material de acuerdo con la presente invención absorberá agua o fluido de la herida y por ello se humedecerá, hinchará o se transformará en una masa gelatinosa pero no se disolverá o dispersará espontáneamente en el mismo. Es decir, es hidrofílico pero tiene una solubilidad de menos de aproximadamente 1 g/litro en agua a 25°C. La baja solubilidad hace que tales materiales sean especialmente adecuados para su uso como vendajes para eliminar las especies de oxígeno reactivo del fluido de la herida.

El material para vendaje tiene típicamente forma de lámina, por ejemplo tiene un área de desde aproximadamente 1  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 400  $\text{cm}^2$ , en particular desde aproximadamente 2  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 100  $\text{cm}^2$ . El peso base de la lámina es típicamente desde aproximadamente 100  $\text{g/m}^2$  a aproximadamente 5000  $\text{g/m}^2$ , por ejemplo desde aproximadamente 400  $\text{g/m}^2$  a aproximadamente 2000  $\text{g/m}^2$ .

El material para vendaje de acuerdo con la presente invención es adecuadamente estéril y está empaquetado en un envase impermeable a los microorganismos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un vendaje que comprende un material para vendaje de acuerdo con la invención.

El vendaje está adecuadamente en forma de lámina y comprende una capa activa del material de acuerdo con la invención. La capa activa será normalmente la capa en contacto con la herida en uso, pero en algunas realizaciones podría separarse de la herida por una lámina superior permeable al líquido. Adecuadamente, el área de la capa activa es desde aproximadamente 1  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 400  $\text{cm}^2$ , más adecuadamente desde aproximadamente 2  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 100  $\text{cm}^2$ .

Adecuadamente, el vendaje comprende además una lámina de apoyo que se extiende sobre la capa activa opuesta al lado orientado a la herida de la capa activa. Adecuadamente, la lámina de apoyo es más grande que la capa activa de tal manera que una región marginal de anchura 1 mm a 50 mm, adecuadamente de 5 mm a 20 mm se extiende alrededor de la capa activa para formar el llamado vendaje isla. En tales casos, la lámina de apoyo está adecuadamente cubierta con un adhesivo de grado médico sensible a la presión en al menos su región marginal.

Adecuadamente, la lámina de apoyo es sustancialmente impermeable al líquido. La lámina de apoyo es adecuadamente semipermeable. Es decir, la lámina de apoyo es adecuadamente permeable al vapor de agua, pero no es permeable al agua líquida o al exudado de la herida. Adecuadamente, la lámina de apoyo es también impermeable a los microorganismos. Las láminas de apoyo conformables continuas adecuadas tendrán adecuadamente una velocidad de transmisión de vapor de agua (VTVA) de la lámina de apoyo sola de 300 a 5000  $\text{g/m}^2/24$  horas, adecuadamente de 500 a 2000  $\text{g/m}^2/24$  horas a 37,5 °C en 100% a 10% de diferencia de humedad relativa. El grosor de la lámina de apoyo está adecuadamente en el rango de 10 a 100 micrómetros, más adecuadamente de 100 a 500 micrómetros. Se ha descubierto que tales velocidades de transmisión de vapor de agua permiten que la herida bajo el vendaje se cure bajo condiciones húmedas sin causar que la piel que rodea la herida macere.

Los polímeros adecuados para formar la lámina de apoyo incluyen poliuretanos y poli alcoxialquil acrilatos y metacrilatos tales como los desvelados en GB-A-1280631. Adecuadamente, la lámina de apoyo comprende una capa continua de una espuma de poliuretano bloqueado de alta densidad que es predominantemente de celda cerrada. Un material para lámina de apoyo adecuado es la película de poliuretano disponible bajo la Marca Registrada ESTANE 5714F.

La capa adhesiva (donde esté presente) debería ser transmisora de vapor de humedad y/o tener un patrón para permitir el paso de vapor de agua a través de la misma. La capa adhesiva es adecuadamente una capa adhesiva transmisora continua de vapor de humedad, sensible a la presión del tipo convencionalmente usado para vendajes de tipo isla, por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión en copolímeros de éster de acrilato, polivinilo etil éter y poliuretano como se describe por ejemplo en GB-A-1280631. El peso base de la capa adhesiva es adecuadamente de 20 a 250  $\text{g/m}^2$ , y más adecuadamente de 50 a 150  $\text{g/m}^2$ . Los adhesivos sensibles a la presión con base de poliuretano son preferentes.

Pueden construirse más capas de un artículo absorbente multicapas entre la capa activa y la lámina protectora. Por ejemplo, estas capas pueden comprender una capa absorbente entre la capa activa y la lámina protectora, especialmente si el vendaje es para uso en heridas exudantes. La capa absorbente opcional puede ser cualquiera de las capas convencionalmente usadas para absorber fluidos de heridas, suero o sangre en la técnica de curación de heridas, incluyendo gasas, telas no tejidas, superabsorbentes, hidrogeles y mezclas de los mismos.

5 Adecuadamente, la capa absorbente comprende una capa de espuma absorbente, tal como una espuma de poliuretano hidrofílico de celda abierta preparada de acuerdo con EP-A-0541391. En otras realizaciones, la capa absorbente puede ser una red fibrosa no tejida, por ejemplo una red cardada o fibras cortadas de viscosa. El peso base de la capa absorbente puede estar en el rango de 50-500 g/m<sup>2</sup>, tal como 100-400 g/m<sup>2</sup>. El grosor no comprimido de la capa absorbente puede estar en el rango de desde 0,5 mm a 10 mm, tal como 1 mm a 4 mm. La absorbencia líquida libre (no comprimida) medida para la salina fisiológica puede estar en el rango de 5 a 30 g/g a 25°. Adecuadamente, la capa o capas absorbentes son sustancialmente coextensivas con la capa activa.

10 La superficie orientada a la herida del vendaje está adecuadamente protegida por la lámina cubierta extraíble. La lámina cubierta está normalmente formada por material termoplástico flexible. Los materiales adecuados incluyen poliésteres y poliolefinas. Adecuadamente, la superficie orientada al adhesivo de la lámina cubierta es una superficie de liberación. Es decir, una superficie que está solamente débilmente adherida a la capa activa y al adhesivo sobre la lámina de apoyo para ayudar a quitar la capa adhesiva de la lámina cubierta. Por ejemplo, la lámina cubierta puede estar formada por un plástico no adherente tal como fluoropolímero, o puede estar provista de un revestimiento de liberación tal como silicona o cubierta de liberación de fluoropolímero.

15 Típicamente, el vendaje de acuerdo con la presente invención es estéril y está empaquetado en un envase impermeable a los microorganismos.

20 También se desvela en el presente documento el método de tratamiento de una herida que comprende aplicar a la misma una cantidad efectiva de un material para vendaje de acuerdo con la presente invención. Adecuadamente, el tratamiento comprende la aplicación a dicha herida de un vendaje de acuerdo con la presente invención.

25 El material se aplica adecuadamente a la herida durante un periodo de al menos aproximadamente 1 hora, más adecuadamente desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 4 semanas, por ejemplo desde aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días, opcionalmente con cambios de vendaje durante el curso del tratamiento.

30 Adecuadamente, la herida es una herida crónica. Más adecuadamente, la herida crónica se selecciona del grupo consistente en úlceras, en particular úlceras dérmicas. Por ejemplo, úlceras venosas, úlceras de decúbito o úlceras diabéticas. Los materiales para el vendaje de acuerdo con la presente invención promueven la síntesis de colágeno y la contracción de gel de colágeno in vitro (véase más abajo), lo que sugiere que pueden proporcionar ventajas en la curación de heridas crónicas.

35 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un material que comprende un transportador del vendaje, N-acetilcisteína o una sal o derivado de la misma; y ácido ascórbico o sal o derivado del mismo, para su uso en el tratamiento de una herida dérmica crónica.

40 Adecuadamente, el transportador, la NAC y el ascorbato son como se han descrito anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención. Cuando estén presentes, el ácido ascórbico o sales del mismo se usan en cantidades similares a las cantidades del ascorbato estabilizado en las realizaciones de acuerdo con el primer aspecto.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para hacer un material para vendaje que comprende las etapas de:

- (a) dispersar uno o más materiales poliméricos médicamente aceptables, N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma, y ácido ascórbico o sal o derivado del mismo en un disolvente acuoso para formar una dispersión acuosa; y
- (b) liofilizar o secar con disolvente la dispersión acuosa para producir el material para el vendaje.

50 Adecuadamente, el método de acuerdo con este aspecto de la invención es un método para hacer un material para vendaje de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención.

55 Los materiales poliméricos son adecuadamente como los descritos anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención. Adecuadamente, la dispersión tiene una concentración sólida de desde aproximadamente 5% a aproximadamente 3% por peso.

60 Adecuadamente, la dispersión tiene un pH de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 4. Donde se usa un derivado tal como ascorbato 2-polifosfato que tiene baja solubilidad, se usan agentes acidificantes convencionales tal como ácido acético para conseguir el pH deseado.

65 Adecuadamente, la dispersión comprende desde aproximadamente 0,0002% a aproximadamente 1% por peso de NAC, sal o derivado de la misma, por ejemplo desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,4%, típicamente aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3%, en base al peso de la dispersión. Adecuadamente, la dispersión comprende desde aproximadamente 0,0002% a aproximadamente 1% por peso de ácido ascórbico, por ejemplo desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,4%, típicamente aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3%, en base al peso de la dispersión.



El método de acuerdo con este aspecto de la invención comprende además liofilizar o secar con disolvente la dispersión. La liofilización comprende las etapas de congelación de la dispersión, seguida de la evaporación del disolvente de la dispersión congelada bajo presión reducida. Adecuadamente, el método de liofilización es similar al descrito para una esponja con base de colágeno en US-A-2157224. El secado con disolvente comprende la congelación de la dispersión, seguida de la inmersión de la dispersión congelada en una serie de baños de un disolvente orgánico higroscópico tal como isopropanol anhidro para extraer el agua de la dispersión congelada, seguido de la extracción del disolvente orgánico mediante evaporación. Los métodos de secado con disolvente se describen, por ejemplo, en US-A-3157524.

En ciertas realizaciones el proceso comprende además tratar la dispersión, o el material secado, con un agente de entrecruzamiento tal como epiclorhidrina, carbodiimida, diisocianato de hexametileno (HMDI) o glutaraldehído. Alternativamente, el entrecruzamiento puede realizarse deshidrotermalmente. El método de entrecruzamiento puede afectar considerablemente al producto final. Por ejemplo, HMDI entrecruza los grupos amino primarios en colágeno, mientras que carbodiimida entrecruza carbohidrato en el COR con grupos amino primarios en el colágeno.

Los métodos especialmente adecuados para hacer esponjas liofilizadas y secadas con disolvente se describen en EP-A-1153622 y EP-A-0838491.

Se apreciará que cualquier característica o realización que se describe en el presente documento en relación con uno cualquier aspecto de la invención también puede aplicarse a otro aspecto de la invención.

Las realizaciones específicas de la invención se describirán ahora más, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

La Fig. 1 muestra un vendaje de acuerdo con la presente invención que incorpora una lámina del material de acuerdo con la invención.

La Fig. 2 muestra la estimulación porcentual de síntesis de colágeno en células de fibroblasto dérmico medida por el Procedimiento 1 para los ejemplos y ejemplos de referencia.

La Fig. 3 muestra el radio observado de la lámina de colágeno en la medición de contracción de gel de acuerdo con el Procedimiento 2 para ciertos ejemplos y ejemplos de referencia.

En referencia a la Fig. 1, un vendaje de acuerdo con la presente invención es un vendaje autoadhesivo de tipo isla que comprende una capa de apoyo 2 de espuma de poliuretano microporosa impermeable al líquido. La capa de apoyo 2 es permeable al vapor de agua, pero impermeable a exudados de la herida y a microorganismos.

La capa de apoyo está cubierta por una capa sustancialmente continua de adhesivo de poliuretano sensible a la presión. Una isla rectangular 3 de un material para el vendaje de acuerdo con la invención tiene forma de lámina, hecha de acuerdo con el Ejemplo 1 más abajo, está adherida a una región central de la lámina de apoyo cubierta con adhesivo 2 de tal manera que el margen cubierto con adhesivo 4 de la lámina de apoyo se extiende alrededor de la isla para unir el vendaje a la piel alrededor de la herida.

El vendaje comprende además láminas de cubierta protectoras revestidas con liberación 5, 6. Estas láminas de cubierta se extraen inmediatamente antes del uso del vendaje. El vendaje es adecuadamente estéril y está empaquetado en una bolsa impermeable a los microorganismos (no mostrad) antes de su uso.

#### Ejemplo 1

Una esponja de colágeno/COR que contiene NAC y AZP se preparó mediante una modificación del método para la preparación de esponjas de Colágeno/COR descrita en el Ejemplo 1 de EP-A-1153622.

En resumen, el componente de colágeno se prepara a partir de corium bovino de la siguiente manera. El corium bovino se parte de piel de vaca, se desecha y se pone en remojo en solución de sodio hipoclorito (0,03% peso/volumen) para inhibir actividad microbiana pendiente de más procesos. El corium se lava después con agua y se trata con una solución que contiene hidróxido de sodio (0,2% p/v) y peróxido de hidrógeno (0,02% p/v) para hinchar y esterilizar el corium a temperatura ambiente. Las divisiones de corium se someten a una etapa de tratamiento con alcali en una solución que contiene hidróxido de sodio, hidróxido de calcio y bicarbonato sódico (0,4% p/v, 0,6% p/v y 0,5% p/v, respectivamente) en un pH superior a 12,2, a temperatura ambiente, y durante un periodo de 10-14 días, con volteado, hasta que se alcance un nivel de nitrógeno de amida inferior a 0,24 mmol/g. Las divisiones de corium se someten a una etapa de tratamiento con ácido con 1% ácido hidroclicórico a temperatura ambiente y pH 0,8-1,2. El tratamiento continúa con volteado hasta que las divisiones de corium hayan absorbido suficiente ácido para alcanzar un pH inferior a 2,5. Las divisiones se lavan después con agua hasta que el valor de pH de las divisiones de corium alcance 3,0-3,4. Las divisiones de corium se trituran después con hielo en una picadora, primero con trituración de lo grueso y después con un programa de trituración de lo fino. La pasta resultante, que está hecha en una proporción de 650 g de las divisiones de corium y 100 g de agua, como hielo, se

congela y almacena antes de su uso en la siguiente fase del proceso. Sin embargo, el colágeno no se liofiliza antes de la mezcla con COR en la siguiente fase.

5 El componente de COR de la almohadilla liofilizada se prepara de la siguiente manera. Una tela SURGICEL (Johnson & Johnson Medical, Arlington) se muele usando una cortadora cuchillo giratoria a través de una placa con pantalla, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C.

10 El polvo de COR molido y el peso requerido (de acuerdo con contenidos sólidos) de pasta de colágeno congelada se añaden después a una cantidad suficiente de agua acidificada con ácido acético para formar una dispersión acuosa. NAC y Ascorbato 2-trifosfato (STAY-C, Roche) se disuelven cada uno en el ácido acético acuoso antes de la adición de COR y colágeno, para dar una concentración final de NAC de 4,5 mM y una concentración final de ascorbato 2-trifosfato de 4,5 mM. La dispersión acuosa resultante tiene un valor pH de 3,0 y un contenido total de sólidos de 2,0% (nota: el método del Ejemplo 1 de EP-A-1153622 usa un 1% de lechada de sólidos). La mezcla se homogeniza a través de un homogenizador Fryma MZ130D, disminuyendo progresivamente los niveles para formar una lechada homogénea. El pH de la lechada se mantiene en 2,9-3,1. La temperatura de la lechada se mantiene por debajo de 20°C, y el contenido de sólidos se mantiene en  $2\% \pm 0,07\%$ . Sorprendentemente, se descubrió que la lechada que tiene este contenido superior de sólido tiene una viscosidad suficientemente baja para manipularla en las posteriores fases del proceso.

20 La lechada resultante se bombea a un recipiente desgasificador. El vacío se inicia durante un mínimo de 30 minutos, con agitación intermitente, para desgasificar la lechada. La lechada se bombea después en bandejas liofilizadoras a una profundidad de 25 mm. Las bandejas se colocan en baldas congeladoras donde la temperatura se ha preestablecido a -40°C. El programa liofilizador se inicia entonces para secar y entrecruzar deshidrotermalmente el colágeno y COR para formar almohadillas gruesas de esponja. Tras la finalización del ciclo, el vacío se libera, los bloques liofilizados se extraen, y después se parten para extraer la capa de superficie superior e inferior, y para dividir el resto de los bloques en almohadillas de 3 mm de grosor. La etapa de partir los bloques liofilizados se realiza en un cortador de tiras Fecken Kirfel K1. Finalmente, las almohadillas se troquelan en el tamaño deseado sobre una troqueladora, se empaquetan y se esterilizan con 18-29 KGy de radiación gamma cobalto 60. Sorprendentemente, esta radiación no causa una desnaturalización significativa del colágeno, que parece estabilizarse por la presencia de COR. Las almohadillas de COR de colágeno liofilizadas resultantes tienen una apariencia uniforme, blanca, aterciopelada. El grosor de las almohadillas es  $3,2 \pm 0,17$  mm (N = 8 lotes).

#### Ejemplo 2

35 El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, pero con la adición de NAC y ascorbato-2-trifosfato en cantidades de 2,5 mM y 2,5 mM respectivamente a la lechada.

#### Ejemplo 3

40 El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, pero con la adición de NAC y ascorbato-2-trifosfato en cantidades de 0,5 mM y 0,5 mM respectivamente a la lechada.

#### Ejemplos de Referencia 4-9

45 Las esponjas de referencia se prepararon mediante el método del Ejemplo 1 con los siguientes activos en la lechada de las siguientes cantidades:

Ejemplo de Referencia 4: NAC 1 mM

Ejemplo de Referencia 5: NAC 5 mM

Ejemplo de Referencia 6: NAC 9 mM

50 Ejemplo de Referencia 7: ascorbato-2-trifosfato 1 mM

Ejemplo de Referencia 8: ascorbato-2-trifosfato 5 mM

Ejemplo de Referencia 9: ascorbato-2-trifosfato 9 mM

#### Procedimiento 1: Medición de Síntesis de Colágeno mediante Fibroblastos Dérmicos

55 Se realizó un ensayo de síntesis de colágeno con fibroblastos dérmicos. Éste es un ensayo estándar que muestra la cantidad de colágeno sintetizado por fibroblastos después de la estimulación con los agentes activos.

60 En resumen, la síntesis de colágeno implicó una colocación en placas de  $8,4 \times 10^4$  fibroblastos humanos (por pozo) en placas con 24 pozos, y su incubación a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, en 10% FBS-DMEM. Una vez que las células estuvieron confluentes (a las 24 horas de la colocación en placas), se eliminó el 10% de FBS-DMEM, las células se lavaron 3x con SF-DMEM, antes de que se añadiera a las células un extracto SF-DMEM de las muestras de esponja de los Ejemplos 1-9. Las células se incubaron durante 72 horas y después se recogieron los medios. Se usó un inmunoensayo comercial (Kit Metra-CICP, Quidel, San Diego, Estados Unidos) que midió el nivel de propéido de terminal C del Colágeno de Tipo 1 (CICP) presente en el medio de cultivo celular. El nivel de CICP en el medio, que

65

se liberó por los fibroblastos como un subproducto de síntesis de colágeno, es proporcional al nivel de síntesis de colágeno y por lo tanto se usó su nivel para determinar el nivel de síntesis de colágeno.

5 Los resultados se muestran gráficamente en la Fig. 2. Puede verse que la combinación de ascorbato-2-trifosfato con NAC da una mejora sinérgica en la síntesis de colágeno. Se espera que esto de cómo resultado una mejor curación de herida *in vivo*, en particular para heridas crónicas.

#### Procedimiento 2: Medición de Contracción de Gel de Colágeno

10 La medición de contracción de gel de colágeno, realizada *in vitro*, da una buena indicación de la habilidad de activos para impulsar la respuesta celular. El procedimiento fue el siguiente:

15 1. Fibroblastos dérmicos humanos normales se mantuvieron en 10% FBS/DMEM (suero bovino fetal y medio mínimamente modificado de Dulbecco), y crecieron en una incubadora humidificada que contenía 5% CO<sub>2</sub>. Las células se partieron en 95% de confluencia y se usaron para experimentos cuando estuvieron aproximadamente 90% confluentes.

2. Las células se cosecharon usando 0,5% tripsina/EDTA (GIBCO BRL), se contaron usando un hemocitómetro y se centrifugaron para obtener una bolita celular.

20 3. Las células se volvieron a suspender después en una densidad celular de 140.000 células /ml – 4 veces la densidad celular final en el gel de colágeno.

4. La siguiente mezcla célula/colágeno se preparó para cada placa de 24 pozos:

14 mls células en 10% FBS/DMEM

7 mls células en 140.000 células/ml

25 7 mls colágeno soluble – colágeno de tipo 1 de cola de rata de Collaborative Biomedical (suministrado por Fred Baker Scientific: 356236) – concentración final 1 mg/ml – normalmente se suministra en aproximadamente 4 mg/ml por lo que se toman 7 mls directamente de la solución patrón comprada.

30 Esta mezcla se distribuye después en 1ml/pozo en cada una de las placas de cultivo de tejido con 24 pozos, y se deja cuajar durante 1 hora a 37°C. 5. Una vez que los geles hubieron polimerizado se bordearon con una punta de pipeta estéril y 0,5 ml adicionales de medio se añadieron cuidadosamente a cada pozo. Este medio adicional contenía el reagente del test (3 veces la concentración final requerida para justificar la dilución).

35 Las placas se fotografiaron y después se incubaron a 37°C en 5% CO<sub>2</sub> en un ambiente húmedo. Las fotografías se tomaron en momentos similares cada día hasta el final del experimento, normalmente día 14 ó 15 después de la disposición. El día cuatro se calculó la media de las mediciones de cada pozo para cada sustancia del test y se compararon entre sí y con el control. Una reducción en el diámetro del gel indicó una velocidad más rápida de contracción.

40 Las contracciones de gel de colágeno se prepararon e incubaron durante cuatro días con las siguientes soluciones. Control Positivo; 10% FBS DMEM – Control Negativo; DMEM libre de suero. Las soluciones del Test, 9 mM AZP, 9 mM NAC, 9 mM combinación AZP/NAC y 4,5 mM combinación NAC/AZP.

45 Los resultados muestran que se consigue una velocidad más rápida de contracción con la combinación de 4,5 mM AZP/NAC que con cualquier otra solución. Esta es una velocidad más rápida que el ascorbato-2-trifosfato o NAC por sí mismo y es más rápida que el control positivo. Esto indica que este nivel de activo es óptimo para la concentración de colágeno y proliferación de los fibroblastos dérmicos.

50 Los ejemplos anteriores se han descrito para fines ilustrativos solamente. Muchas otras realizaciones que están clasificadas dentro del alcance de las reivindicaciones acompañantes serán aparentes para el lector experto.

## REIVINDICACIONES

1. Un material para vendaje que comprende: un transportador de vendaje; un ascorbato estabilizado seleccionado del grupo consistente en ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-L-ascorbil-2-polifosfato y mezclas de los mismos; y N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma de acuerdo con la Fórmula I:



donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y R<sup>4</sup>CO-;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>.

2. Un material para vendaje de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material comprende desde 0,1% de peso a 20% de peso de dicha N-acetilcisteína o sales o derivados de la misma, y desde 0,1% de peso a 20% de peso de dicho ascorbato estabilizado.

3. Un material para vendaje de acuerdo con la reivindicación 2, donde el material comprende desde 1% de peso a 10% de peso de dicha N-acetilcisteína o sales o derivados de la misma, y desde 1% de peso a 10% de peso de dicho ascorbato estabilizado.

4. Un material para vendaje de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la proporción de peso de N-acetilcisteína o sales o derivados de la misma, con dicho ascorbato estabilizado es de 1:4 a 4:1.

5. Un material para vendaje de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde dicho ascorbato estabilizado comprende o consiste esencialmente en ascorbato-2-polifosfato.

6. Un material para vendaje de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el material comprende N-acetilcisteína y ascorbato-2-trifosfato.

7. Un material para vendaje de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el transportador comprende o consiste esencialmente en una tela no tejida, una espuma, una esponja liofilizada o secada con disolvente, o una película sólida.

8. Un material para vendaje de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el transportador del vendaje es bioabsorbible.

9. Un material para vendaje de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el transportador comprende o consiste esencialmente en una esponja liofilizada o secada con disolvente, y dicha esponja comprende celulosa oxidada, opcionalmente en combinación con colágeno o quitosano.

10. Un material que comprende un transportador de vendaje; un ascorbato estabilizado seleccionado del grupo consistente en ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-L-ascorbil-2-polifosfato y mezclas de los mismos; y N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma de acuerdo con la Fórmula I:



donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y R<sup>4</sup>CO-;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

para su uso en el tratamiento de una herida dérmica crónica.

11. Un vendaje que comprende un material para vendaje de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

12. Un vendaje de acuerdo con la reivindicación 11 que es estéril y está empaquetado en un envase impermeable a los microorganismos.

13. Un método para hacer un material de vendaje que comprende las etapas de:

(a) dispersar uno o más materiales poliméricos médicamente aceptables; N-acetilcisteína o una sal o un derivado de la misma de acuerdo con la Fórmula I;

5



donde:

10

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en cero y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en cero, -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y R<sup>4</sup>CO-;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo consistente en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;  
 R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>;

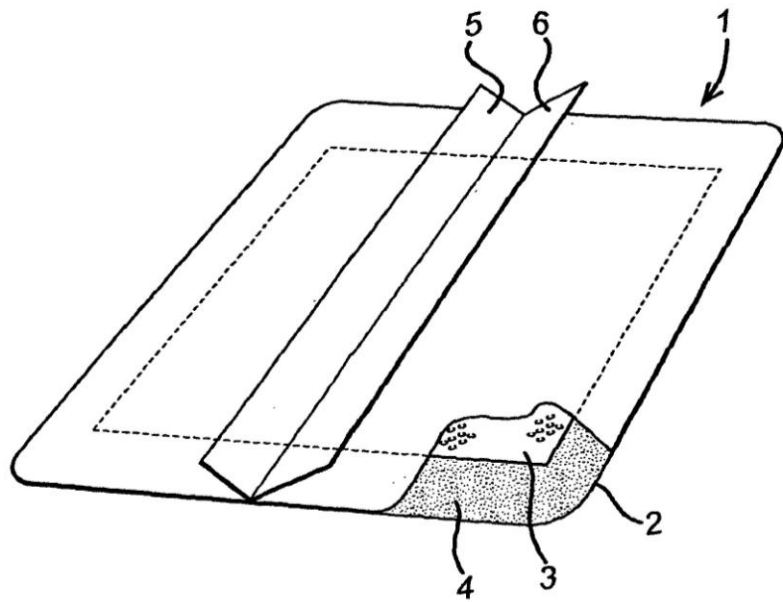
15

y un ascorbato estabilizado, donde el ascorbato seleccionado se selecciona del grupo consistente en ascorbato 2-polifosfato o compuestos de polifosfato, Trisodio-L-ascorbil-2-monofosfato; 2-Fosfo-L-ácido ascórbico sal trisodio, Magnesio Ascorbil Fosfato (MAP), ácido L-Ascórbico mono(dihidrógeno fosfato) sal de magnesio, Magnesio L-ácido ascórbico-2-fosfato, trisodio-L-ascorbil-2-polifosfato y mezclas de los mismos; en un disolvente acuosos para formar una dispersión acuosa; y

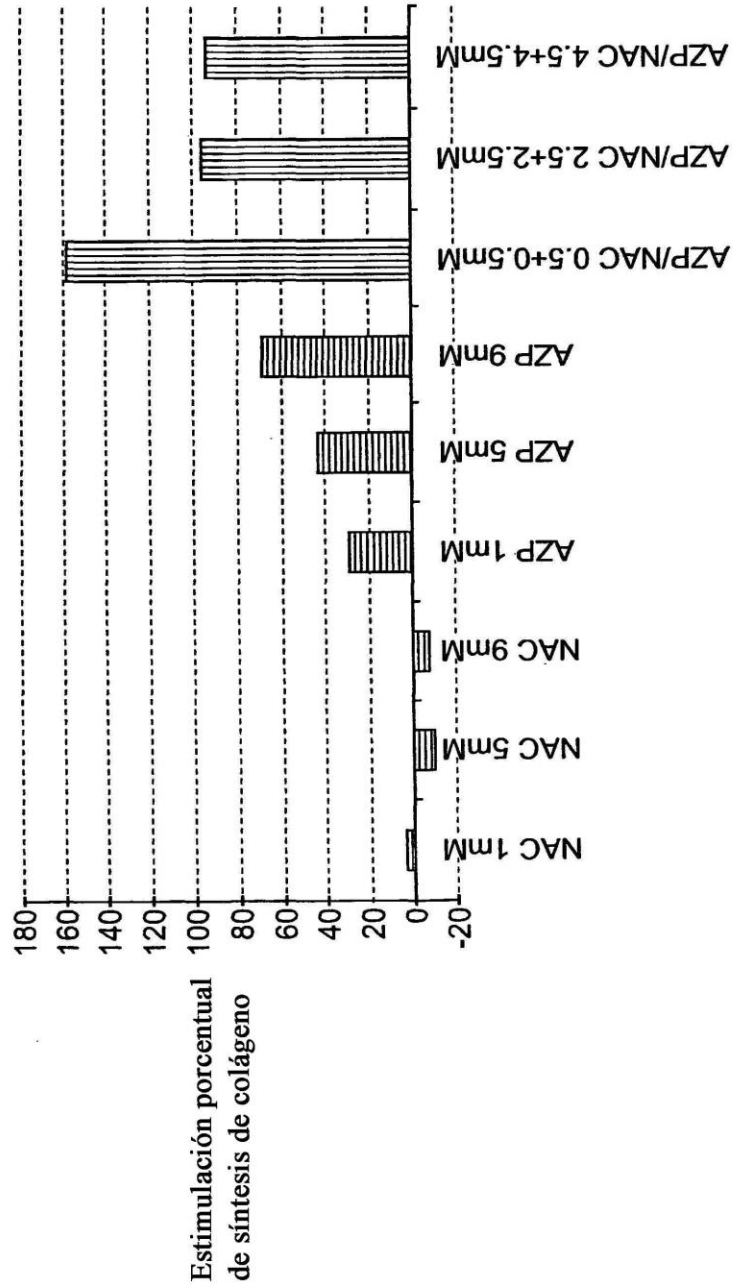
20

(b) liofilizar o secar con disolvente la dispersión acuosa para producir el material para el vendaje.

**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**

