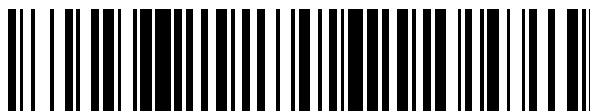


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 266**

51 Int. Cl.:

A61L 15/46 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2007** **E 07715569 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 1993620**

54 Título: **Métodos para producir apósitos de herida húmedos antimicrobianos unidos a la plata y apósitos de herida húmedos producidos por dichos métodos**

30 Prioridad:

10.03.2006 KR 20060022818

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

03.02.2014

73 Titular/es:

**CELLULOSE CONCEPTS, LLC (100.0%)
2867-C INDUSTRIAL PLAZA DR.
TALLAHASSEE, FL 32301, US**

72 Inventor/es:

**KIM, YOONG-SOO y
KIM, JU-YOUNG**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 441 266 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

Métodos para producir apósitos para heridas húmedos antimicrobianos unidos a la plata y apósitos para heridas húmedos producidos por los métodos

Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a métodos para producir apósitos de herida húmedos antimicrobianos con actividad antimicrobiana en los que carboximetilcelulosa de sodio ($C_6H_9OCH_2COONa$, de ahora en adelante abreviada como CMC) está químicamente unida a la plata. Más específicamente, la presente invención se refiere a apósitos de herida húmedos antimicrobianos unidos a plata que pueden utilizarse para tratar y prevenir infección provocada por varias especies de bacterias patógenas que utilizan un compuesto de plata-CMC, que se prepara por sustitución de los iones de hidrógeno (H^+) de los grupos hidroxilo de CMC con iones de plata (Ag^+) (es decir por alcoxilación).

Estado de la técnica

[0002] Apósitos de herida húmedos son productos que cubren lesiones y mantienen las heridas en un entorno húmedo. Apósitos de herida húmedos han sido desarrollados durante los últimos 20 años o más a una velocidad superior a la que habrían sido desarrollados durante los anteriores cien años o más. Muchos resultados clínicos en apósitos de herida húmedos han revelado la estabilidad y eficiencia de un entorno húmedo proporcionado por los apósitos de herida húmedos en el tratamiento de heridas crónicas, que han sido consideradas como siendo imposibles de tratar, al igual que heridas graves.

[0003] Células epiteliales son regeneradas sin dificultad particular a lo largo de la superficie de las heridas en un entorno húmedo. En contraste, las células epiteliales no se regeneran a lo largo de la superficie de las heridas en un entorno seco, y en su lugar, forman vías bajo la piel, que es un entorno húmedo, y se regeneran a lo largo de las vías. Por consiguiente, la regeneración de células epiteliales en un entorno seco es retardada, y por tanto la cicatrización de una herida se vuelve ineficiente. En un entorno seco, las sustancias implicadas en la cicatrización de una herida, tales como leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, proteasas y factores de crecimiento celular, contenidos en el exudado dañado se liberan al exterior o se secan, así impidiendo sus funciones inherentes. En contraste, un entorno húmedo permite que las sustancias desempeñen sus funciones con éxito, conduciendo a la cicatrización eficaz de una herida.

[0004] La plata ha sido empíricamente reconocida durante varios siglos pasados por su excelente actividad antimicrobiana y potencia esterilizante en comparación con otros metales pesados. Con el avance de las ciencias modernas desde principios del siglo XX, la actividad antimicrobiana de la plata y sus mecanismos han sido científicamente verificados a través de la investigación sistemática realizada por muchos científicos.

[0005] Desde el descubrimiento del primer antibiótico, la penicilina, se ha informado sobre las bacterias resistentes a penicilina. Muchos resultados de la investigación revelan que una cantidad extremadamente pequeña de plata muestra actividad antimicrobiana suficientemente eficaz contra las bacterias, como la denominada superbacteria, resistente a la meticilina y a la vancomicina, que se conoce como el antibiótico más eficaz entre aquellos hasta ahora desarrollados después de la penicilina, y posee efectos antimicrobianos de amplio espectro contra las bacterias, incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos y levaduras. Particularmente, con base en el hecho de que ninguna bacteria resistente a la plata ha sido hasta ahora informada, es conocido que la plata tiene menos problemas de resistencia que otros agentes antimicrobianos.

[0006] Tales ventajas de la plata han sido más exitosamente utilizadas en productos médicos. El desarrollo de la nanotecnología desde principios del siglo XXI ha proporcionado antecedentes para el uso eficaz de la plata costosa tanto desde el punto de vista económico como técnico. Aprovechando el interés del público en el denominado síndrome de bienestar, el desarrollo de productos basados en la nanotecnología de la plata está en auge. Entre estos productos, productos relacionados con la medicina representativos son apósitos de herida antimicrobianos para el tratamiento de heridas graves, por ejemplo, quemaduras, y heridas crónicas, por ejemplo, úlceras de decúbito y úlceras de pie de una persona diabética.

[0007] Puesto que quemaduras serias de segundo o mayor grado o heridas crónicas destruyen las funciones protectoras del cuerpo de la piel, infección bacteriana de los sitios dañados ocurre y/o una gran cantidad de exudado de la herida es continuamente segregada de los sitios dañados. Tal infección bacteriana hace que la profundidad de la herida sea más profunda. Como la media de vida de los seres humanos ha aumentado recientemente, el número de pacientes ancianos con varios tipos de heridas crónicas ha aumentado rápidamente.

[0008] Métodos terapéuticos representativos para tratar heridas crónicas se asocian con el uso de agentes antimicrobianos para la aplicación externa para tratar y prevenir la infección bacteriana y el uso de apósitos de herida capaces de absorber el exudado de la herida. Por tanto, hay una necesidad urgente de un apósito de herida húmedo antimicrobiano económicamente ventajoso que proporcione actividad antimicrobiana suficiente y sea capaz de absorber eficazmente el exudado de la herida.

[0009] Apósitos de herida disponibles comercialmente que usan plata se pueden catalogar en los siguientes productos.

[0010] Los primeros productos son apósitos de herida secos en los que nanopartículas de plata finamente divididas, por ejemplo, plata nanocristalina, preparadas por nanotecnología son eléctricamente recubiertas en una fibra de malla de poliuretano con una estructura de monocapa, y sus productos similares (patentes estadounidenses Nos. 6,719,987 y 6,087,549). Puesto que estos productos contienen una cantidad excesivamente grande de plata, estos muestran actividad antimicrobiana superior, pero son altamente citotóxicos a las células normales. Además, otra desventaja de los productos es que la plata tiende a desprenderse de los productos, conduciendo a una decoloración temporal de los sitios de la piel donde se aplican. Además, los productos necesitan la humidificación con agua destilada antes del uso, provocando inconveniencia en el uso. Por otra parte, puesto que los productos tienen una baja capacidad de absorción de exudado, no proporcionan un entorno suficientemente húmedo.

[0011] Los segundos productos son apósitos de heridas en los que la plata dimensionada por nanómetro precipitada por una reacción química es físicamente difundida o dispersada entre tejidos de fibra, y sus productos similares (patente estadounidense No. 6,897,349). Estos productos proporcionan un entorno húmedo debido a su capacidad de absorción alta, pero no ejercen actividad antimicrobiana suficiente debido a su bajo contenido de plata. Como resultado, los productos en desventaja no pueden conseguir efectos terapéuticos deseados.

[0012] Productos tipo crema o tipo gel (por ejemplo; Flamazine) que contienen un 1% de nitrato de plata altamente tóxico, son también conocidos. Aunque estos productos muestran actividad antimicrobiana superior como agentes antimicrobianos para aplicación externa, ellos son altamente citotóxicos debido a su alto contenido de plata y no tienen capacidad de absorción en vista de sus características intrínsecas.

[0013] WO 02/43743 A1 divulga material polimérico antimicrobiano para uso en apósitos de herida. La CMC se intercambia por iones de plata en una solución acuosa y luego se estabiliza.

[0014] WO 2004/024197 A1 divulga un apósito de herida que comprende un material que comprende un complejo formado entre un polisacárido tal como ORC o CMC y plata. Los iones de plata se intercambian por iones de hidrógeno del grupo ácido en el ORC.

[0015] WO 2005/075164 A2 divulga apósitos de herida bien con lignocelulosa conteniendo el hidrógeno del grupo hidroxilo sustituido por plata bajo condiciones ácidas o bien lignocelulosa tratada con un complejo de plata-CMC.

[0016] Los productos ya mencionados desarrollados basados en nanotecnologías de plata tienen algunos problemas en sus estructuras dado que el tamaño y la forma de las nanopartículas no son uniformes, la distribución de partículas no es fácilmente controlada, el control de la concentración y contenido de plata es difícil, y se requieren altos costes de producción. Además, como la plata no está enlazada químicamente sino fijada físicamente a los productos, las nanopartículas de plata finamente divididas son propensas a desprenderse de los productos. Las partículas de plata caídas muestran alta toxicidad no sólo a varias especies de bacterias nocivas sino también a células humanas normales, causando por tanto serios problemas de salud en los seres humanos.

[0017] Algunos resultados de la investigación muestran que el uso de una concentración extremadamente baja de plata para el tratamiento de quemaduras produce un aumento de aproximadamente cinco veces en el índice de metabolismo de las células. Si la plata se usa en una cantidad superior a la actividad antimicrobiana suficiente para tratar la infección, se provoca una alta citotoxicidad para células normales, así planteando un riesgo para la salud para los seres humanos. Consecuentemente, en el caso de que los productos altamente susceptibles a la caída de partículas de plata finamente divididas, que están desarrollados con base en la nanotecnología de plata, sean directamente usados en la superficie de heridas cuyas funciones protectoras del cuerpo son destruidas, las partículas de plata se pueden acumular en los órganos humanos respectivos o penetrar fácilmente en las células, siendo por tanto tóxicos para las células. En este caso, existe un riesgo de causar resultados potencialmente mortales.

[0018] Ha habido una serie de informes de investigación en la denominada Nanoecología en lo que se refiere la posibilidad de que las nanopartículas pueden afectar negativamente en la salud humana. Además, la seguridad de nanotecnología ha sido continuamente cuestionada. Bajo estas circunstancias, el uso de apósitos de herida producidos por nanotecnología de plata deberían ser reconsiderados seriamente en vista de los peligros potenciales de los productos. Por otra parte, el uso excesivo de plata es económicamente desventajoso y es perjudicial para el medio ambiente.

[0019] Por otro lado, preparaciones húmedas del tipo adjunto emplean polímeros hidrofílicos, tales como hidrocoloides, hidrogeles, poliuretano y alginato de calcio, para absorber el exudado dañado de modo que se prevé un entorno húmedo y por tanto se logren efectos terapéuticos superiores. No obstante, puesto que estos productos no contienen ingredientes farmacológicamente eficaces, no se pueden usar en los sitios de herida infectada. Además, los productos no se pueden combinar con agentes antimicrobianos para aplicación externa, lo que impide el crecimiento de células regenerativas de piel. Además, los productos tienen una desventaja en el uso de que las bacterias deben ser previamente eliminadas de las heridas infectadas.

[0020] Más seriamente, un entorno húmedo proporciona un entorno óptimo en el que las bacterias pueden proliferar y crecer. Aunque hay una pequeña posibilidad de infección bacteriana en los sitios de herida limpia, las personas con conocimiento médico limitado en la infección de heridas son expuestas a riesgos inesperados adicionales, tal como agravamiento de sitios dañados resultando de infección y mayores periodo y costes de tratamiento. Por lo tanto, hay una demanda para mejorar las funciones limitadas, tal como prevención de infección secundaria a partir del entorno, protección de heridas y provisión de un entorno húmedo, de apósitos húmedos de herida del tipo adjunto habitualmente disponibles impartiendo actividad antimicrobiana a los apósitos de herida.

Descripción de la invención

Problema técnico

[0021] Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar apósitos de herida húmedos antimicrobianos médicamente seguros con toxicidad mínima al crecimiento de células normales mientras exhiben actividad antimicrobiana suficiente contra varias especies de bacterias patógenas, absorben el exudado dañado para proporcionar un entorno húmedo sin pegarse a la superficie de heridas, y no generan ninguna caída de plata, así evitando la penetración de la plata en el cuerpo.

Solución técnica

[0022] Conforme a un aspecto de la presente invención para la realización del objeto anterior, se proporciona un método para la producción de un apósito de herida húmedo antimicrobiano unido por plata, que incluye las etapas de: adición de un compuesto con contenido en plata a una solución acuosa al 0.1-30% de un solvente alcalino para disociar iones de plata del compuesto con contenido en plata; disolución de CMC en agua o un solvente orgánico para obtener una solución de CMC; mezcla de la solución con contenido en iones de plata obtenida en el primer paso con la solución de CMC obtenida en el segundo paso de modo que los iones de hidrógeno (H+) de los grupos hidroxilo de la CMC se sustituyan por los iones de plata para preparar un compuesto de plata-CMC; dispersión y absorción del compuesto de plata-CMC en un medio; y secado del medio.

[0023] Conforme a otro aspecto de la presente invención, se proporciona un apósito de herida húmedo antimicrobiano que comprende una capa en la que un compuesto de plata-CMC es dispersado en un medio (de ahora en adelante, también llamado simplemente una capa de medio), una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de película protectora externa laminada y unidas una a la otra donde el compuesto de plata-CMC se prepara por sustitución de los iones de hidrógeno de los grupos hidroxilo (OH) de CMC con iones de plata.

[0024] Conforme a otro aspecto de la presente invención, se proporciona un apósito de herida húmedo antimicrobiano que comprende una capa adhesiva sensible a la presión en contacto con la piel, una capa conteniendo polvo de plata-CMC y una capa de película protectora externa laminada y unidas a una a la otra donde el polvo de plata-CMC se prepara por secado de un compuesto en el que los iones de hidrógeno de los grupos hidroxilo (OH-) de CMC se sustituyen por iones de plata, seguido de pulverización.

[0025] Los apósitos de herida húmedos antimicrobianos de la presente invención presentan actividad antimicrobiana suficiente para tratar o prevenir eficazmente infecciones graves, que es una causa del agravamiento de los sitios de herida, retraso del tratamiento e incidencia de complicaciones, provocadas por varias especies de bacterias patógenas, y para absorber el exudado dañado para proporcionar un entorno húmedo donde el índice de crecimiento de células epiteliales para regeneración de la piel es rápidamente aumentado y efectos terapéuticos superiores, por ejemplo, alivio de dolores, acortamiento del periodo de tratamiento y minimización de cicatrices después del tratamiento, pueden ser conseguidos. Además, como los apósitos de herida húmedos antimicrobianos de la presente invención no se adhieren fácilmente a la superficie de las heridas, pueden minimizar dolores sin traumatismo adicional durante el cambio de los apósitos de la herida. Particularmente, el método de la presente invención permite la producción de apósitos húmedos antimicrobianos del tipo adjunto capaces de superar el problema más importante, es decir provisión de condiciones óptimas para la proliferación bacteriana, de preparaciones húmedas convencionales, y creación de un buen entorno terapéutico.

Breve descripción de los dibujos

[0026] El anterior y otros objetos, características y otras ventajas de la presente invención serán entendidas más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con los dibujos anexos, en los que: La Fig. 1 muestra esquemáticamente un apósito de herida húmedo antimicrobiano que comprende una capa en la que un compuesto de plata-CMC se dispersa en un medio, según una forma de realización de la presente invención; La Fig. 2 muestra esquemáticamente un apósito de herida húmedo antimicrobiano que comprende una capa en la que un polvo de plata-CMC existe en un tipo hidrogel, según otra forma de realización de la presente invención; y Las Figuras 3a y 3b son fotografías que muestran los resultados de la prueba para la actividad antimicrobiana de un apósito de herida húmedo antimicrobiano producido en el ejemplo preparatorio 4 de la presente invención.

Mejor modo para la realización de la invención

[0027] La presente invención se describirá con más detalle a continuación.

[0028] En el primer paso del método según la presente invención, un compuesto con contenido en plata se añade a una solución acuosa al 0,1-30% de un solvente alcalino para disociar iones de plata del compuesto con contenido en plata. Como resultado, una solución con contenido en iones de plata puede ser obtenida.

[0029] Como compuesto con contenido en plata, se puede usar un haluro de plata, por ejemplo, bromuro de plata, yoduro de plata, fluoruro de plata o cloruro de plata, acetato de plata, carbonato de plata, fulminato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, perclorato de plata, fosfato de plata, sulfato de plata, tiocianato de plata, o similar. Preferiblemente, un haluro de plata, particularmente cloruro de plata (AgCl), se puede usar.

[0030] La cantidad del compuesto con contenido de plata añadida a la solución acuosa está en el rango de 0,00001% a 20,0% (p/v). Cuando la cantidad del compuesto con contenido de plata adicionada es inferior a 0,00001% (p/v), no se puede prever actividad antimicrobiana suficiente. Mientras tanto, cuando la cantidad del compuesto con contenido de plata añadida a la solución acuosa excede del 20,0% (p/v), las partículas de plata todavía permanecen, causando daño a los seres humanos. El compuesto con contenido de plata es preferiblemente adicionado en una cantidad de 0,1-6,0% (p/v).

[0031] Ejemplos de solventes alcalinos adecuados incluyen NaOH, Ca(OH)₂, NH₄OH, Na₂S₂O₃, (NH₄)₂CO₃, NH₄Cl, y KCN. NH₄OH es preferiblemente usado. La concentración del solvente alcalino en la solución acuosa está preferiblemente en el rango de 0,1% a 30,0%. Cuando la concentración del solvente alcalino es inferior a 0,1%, la recristalización de la plata no puede ser evitada. Mientras tanto, cuando la concentración del solvente alcalino es superior al 30%, los iones de plata dejan de ser disociados del compuesto con contenido en plata, siendo económicamente desventajoso.

[0032] El solvente alcalino sirve para disociar iones de plata (Ag⁺) del compuesto con contenido en plata y para prevenir la recristalización de los iones de plata disociados, volviendo la solución con contenido en plata más homogénea. Particularmente, el solvente alcalino funciona para reemplazar los iones de hidrógeno (H⁺) de los grupos hidroxilo de CMC con los iones de plata, como se describirá a continuación.

[0033] El tiempo requerido para la disociación es de 5 minutos a 24 horas. Cuando la disociación se produce durante menos de 5 minutos, el compuesto con contenido de plata no es suficientemente disociado en los iones de plata y permanece no deseado en forma de partículas. Mientras tanto, cuando la disociación se produce durante más de 24 horas, el compuesto con contenido de plata es suficientemente disociado y por tanto no se produce más disociación. Por consiguiente, el tiempo de disociación se limita al rango definido más arriba.

[0034] En el segundo paso del método según la presente invención, CMC sólida es disuelta en agua o un solvente orgánico para obtener una solución de CMC. Como solvente orgánico, se puede dar como ejemplo etanol o alcohol isopropílico. El etanol es particularmente preferido porque no deja ningún residuo y es inocuo para seres humanos.

[0035] La proporción de mezcla entre la CMC y el agua o solvente orgánico se puede variar dependiendo de la proporción estequiométrica en la que la CMC puede ser disuelta en el agua o solvente orgánico. Además, la proporción de mezcla puede ser adecuadamente seleccionada por expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención. Por ejemplo, la CMC puede mezclarse en una cantidad de 20-150g respecto a 1,000 ml del solvente orgánico, pero la presente invención no se limita a esta proporción de mezcla.

[0036] En el tercer paso del método según la presente invención, la solución con contenido de iones de plata se mezcla con la solución de CMC de modo que los iones de hidrógeno (H⁺) de los grupos hidroxilo de la CMC se sustituyen por los iones de plata para preparar un compuesto de plata-CMC.

[0037] En este paso, los iones de plata disociados son unidos químicamente a la CMC. Por consiguiente, las dos soluciones se mezclan en tal cantidad que los iones de plata pueden ser suficientemente químicamente unidos a la CMC. Más específicamente, se prefiere mezclar la CMC en una cantidad de 5-35g con respecto a 1,000 ml de la solución con contenido de iones de plata.

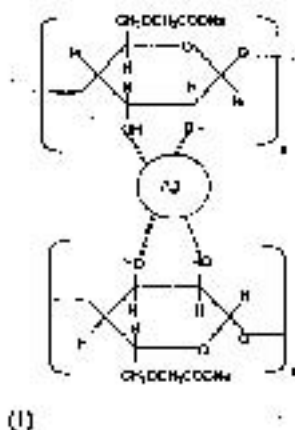
[0038] El compuesto de plata-CMC se prepara mediante la mezcla la solución de CMC con la solución con contenido de iones de plata. La unión química entre los iones de plata y la CMC impide la disolución de los iones de plata del compuesto de plata-CMC. Por consiguiente, cuando los apósitos de herida de la presente invención se fijan a los sitios de herida, no se disuelven los iones de plata de los apósitos de herida y por tanto se pueden evitar los daños a las células normales, a diferencia de los apósitos de herida convencionales.

[0039] El tiempo de reacción requerido para la unión de los iones de plata con la CMC mediante la mezcla de la solución de CMC con la solución con contenido de iones de plata es preferiblemente de 1 segundo a 24 horas y más

preferiblemente de 10 segundos a 1 hora, pero la presente invención no está particularmente limitada a estos rangos. El tiempo de reacción puede ser adecuadamente seleccionado en los rangos definidos más arriba.

[0040] Mezclando las dos soluciones y manteniendo la mezcla durante el tiempo de reacción dado, los iones de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la CMC se sustituyen por los iones de plata. La temperatura para la sustitución está preferiblemente en el rango de 20°C a 50°C.

[0041] Un proceso para hacer una celulosa impregnada de plata comprende asociar ión de plata (Ag^+) con CMC (carboximetilcelulosa de sodio: $\text{C}_6\text{H}_9\text{OCH}_2\text{COONa}$), introducir el complejo de Ag^+ -CMC en la matriz de celulosa, y asociar irreversiblemente el complejo de Ag^+ -CMC con la matriz de celulosa por secado de la matriz de celulosa, de manera que la lixiviación no ocurrirá tras la rehidratación. En el caso en que los iones de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la CMC se sustituyen por los iones de plata, los iones de plata se conectan en forma de AgO u óxido de plata (AgO_2^+) a los grupos hidroxilo, como se representa en la fórmula 1 más abajo.



[0042] Ión de plata puede tener hasta cuatro ligandos y es bien conocido que los grupos hidroxilo de C-2 y C-3 pueden enlazarse con iones metálicos en una forma bidentada. El grupo hidroxilo de C-3 tiene la máxima acidez entre los tres grupos hidroxilo, así es razonable creer que uno de los grupos hidroxilo de C-3 se enlaza a la plata en la forma de alcóxido. Estos grupos hidroxilo quelan eficazmente al ión metálico y previenen su posible lixiviación en la solución acuosa.

[0043] En el cuarto paso del método según la presente invención, el compuesto de plata-CMC es dispersado y absorbido en un medio. El medio debe ser capaz de dispersar y absorber el compuesto de plata-CMC, y puede ser un material absorbible capaz de absorber eficazmente tanto el exudado segregado de heridas como el compuesto de plata-CMC. Como medio, se puede usar un tejido no tejido o gasa de algodón puro (100%).

[0044] La dispersión del compuesto de plata-CMC en el medio se puede realizar por inmersión del medio en el compuesto de plata-CMC, vertiendo el compuesto de plata-CMC en el medio, o pulverizando el compuesto de plata-CMC en el medio, y no está particularmente limitado a estos procesos de dispersión.

[0045] En el quinto paso del método según la presente invención, el medio, en el que el compuesto de plata-CMC es dispersado, se seca a temperatura ambiente o utilizando un secador. Se prefiere desarrollar el secado del medio en un horno de secado o usando aire caliente. El secado del medio se puede realizar sin limitación particular por cualquier método conocido comúnmente en la técnica.

[0046] Las condiciones de secado no son especialmente restringidas. Por ejemplo, en el caso en que el medio es algodón puro (100%), el secado es preferiblemente realizado a 200°C o menos. Cuando el medio se seca por encima de 200°C, las propiedades físicas del algodón se deterioran y por tanto los efectos previstos no pueden ser logrados.

[0047] Como CMC puede absorber y almacenar humedad de diez o más veces su peso, los apósitos de herida húmedos antimicrobianos producidos por el método de la presente invención proporcionan y mantienen un entorno húmedo eficaz para el tratamiento de heridas cuando se fija a las heridas. Además, como la plata se conecta a CMC, los apósitos de herida de la presente invención proporcionan efectos bactericidas y antimicrobianos en heridas. Por lo tanto, los apósitos de herida de la presente invención eliminan la necesidad de esterilización adicional y desinfección de heridas salvo en los sitios de herida contaminada.

[0048] Según otro método de la presente invención, el compuesto de plata-CMC seco se puede pulverizar para formar un hidrogel o hidropolímero, que se utiliza para producir un apósito de herida húmedo antimicrobiano del tipo adjunto.

[0049] A continuación, los apósitos de herida antimicrobianos húmedos de la presente invención serán explicados con más detalle con respecto a los dibujos anexos. Los dibujos se pueden exagerar para ayudar a la comprensión de la

presente invención, pero no pretenden de ninguna manera restringir el alcance de la presente invención.

[0050] Los mismos elementos se marcan por los mismos números de referencia incluso aunque estos se representen en diferentes dibujos, y la descripción de los mismos es omitida.

[0051] La Fig. 1 muestra esquemáticamente un apósito de herida antimicrobiano húmedo 10 según una forma de realización de la presente invención. La referencia numérica 11 indica un compuesto de plata-CMC dispersado en un medio de apósito de herida antimicrobiano húmedo 10, la referencia numérica 13 indica una capa de medio, la referencia numérica 15 indica una capa adhesiva sensible a la presión, y la referencia numérica 17 indica una capa de película protectora externa. En la Fig. 1, el compuesto de plata-CMC 11 dispersado en un medio se exagera para fines de claridad.

[0052] Como se muestra en la Fig. 1, el apósito de herida húmedo antimicrobiano 10 de la presente invención comprende la capa de medio 13 en donde el compuesto de plata-CMC 11 es dispersado en un medio, la capa adhesiva sensible a la presión 15 y la capa de película protectora externa 17 son laminadas y unidas una a la otra.

[0053] El término unido como se utiliza en este caso significa que las capas respectivas que constituyen el apósito de herida 10 de la presente invención se enlazan entre sí mediante un adhesivo, o por presurización térmica, o sonicación. Alternativamente, el término significa que una solución que constituye una capa de las capas es recubierto en otras capas constituyentes de modo que todas las capas se fijan y conectan entre sí, y se entiende que incluyen laminados simples.

[0054] El compuesto de plata-CMC 11 dispersado en el medio de la capa de medio 13 es un compuesto en el que los iones de hidrógeno de los grupos hidroxilo (OH⁻) de CMC se sustituyen por iones de plata.

[0055] Igual que en el medio en el que el compuesto de plata-CMC 11 es dispersado, se puede usar un tejido no tejido o gasa de algodón puro (100%). La CMC enlazada a plata puede absorber humedad de diez o varias veces su peso. Por lo tanto, dado que el apósito de herida húmedo 10 de la presente invención tiene alta capacidad de absorción y de almacenamiento de humedad, proporciona un entorno húmedo eficaz para la cicatrización de una herida debido al compuesto de plata-CMC 11 e inhibe la proliferación de bacterias nocivas debido a la actividad bactericida y antimicrobiana de la plata.

[0056] En el apósito de herida húmedo antimicrobiano 10 de la presente invención, la capa de película protectora externa 17 es dispuesta fuera de la capa de medio 13, y actúa para prevenir que el exudado dañado (secreciones) absorbido en la capa de medio 13 sea liberado al entorno exterior y secado, manteniendo así un entorno húmedo. Además, la capa de película protectora externa 17 previene la infiltración de agua, bacterias e impurezas desde el entorno exterior.

[0057] Materiales adecuados para la capa de película protectora externa 17 incluyen aquellos usados comúnmente en la técnica, y son preferiblemente poliuretano, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, y similares. Estos materiales pueden prevenir infiltración de bacterias e impurezas, por ejemplo, agua del entorno exterior. Además, como la capa de película protectora externa 17 deja entrar aire, puede permitir que la piel respire. Además, dado que la capa de película protectora externa 17 es altamente expansible y contraíble, el apósito de herida 10 de la presente invención puede ser usado adecuadamente en regiones de articulaciones.

[0058] La capa de película protectora externa 17 es más grande en tamaño que la capa de medio 13, y la capa adhesiva sensible a la presión 15 se puede formar aplicando un adhesivo sensible a la presión a superficies en contacto con la piel. La capa adhesiva sensible a la presión 15 así formada se fija a la capa de película protectora externa 9 y actúa para fijar firmemente la capa de película protectora externa 9 a la piel para prevenir que el apósito de herida 10 se separe de la piel.

[0059] Cualquier adhesivo puede utilizarse para formar la capa adhesiva sensible a la presión 15 mientras es comúnmente usado en la técnica y no causa irritación a la piel.

[0060] Un apósito de herida húmedo antimicrobiano 20 según otra forma de realización de la presente invención se muestra en la Fig. 2. Como se muestra en la Fig. 2, el apósito de herida húmedo antimicrobiano 20 comprende una capa adhesiva sensible a la presión 23, una capa con contenido de polvo de plata-CMC 21, y una capa de película protectora externa 25.

[0061] La capa con contenido de polvo de plata-CMC 21 se forma por secado de una solución de un compuesto de plata-CMC, pulverización del compuesto de plata-CMC seco para formar un polvo, seguido de hidrogelificación. La capa con contenido de polvo de plata-CMC 21 es dispuesta en la capa de película protectora externa 25 y la capa adhesiva sensible a la presión 23 se sitúa sobre la misma. La capa con contenido de polvo de plata-CMC 21 puede absorber humedad de diez o varias veces su peso. Como resultado, el apósito de herida húmedo 20 de la presente invención absorbe el exudado de la herida para proporcionar un entorno húmedo. Como el apósito de herida húmedo 20 de la presente invención mantiene un entorno húmedo, no genera ningún dolor durante su eliminación para el cambio e

impide que los tejidos de la piel sean despegados de la herida, sin dejar ninguna cicatriz. Además, la presencia de plata unida al apósito de herida húmedo permite inhibir la proliferación de bacterias nocivas en los sitios de herida.

[0062] La capa de película protectora externa 25 sirve para prevenir liberación de humedad absorbida en la capa con contenido de polvo de plata-CMC 21 al exterior y secado de la humedad en el aire ambiente de modo que el apósito de herida húmedo 20 mantiene un entorno húmedo para conseguir un entorno eficaz para cicatrización de una herida. Un material para la capa de película protectora externa 25 puede ser el mismo que para la capa de película protectora externa 17. Un adhesivo para la formación de la capa adhesiva sensible a la presión 23 puede ser igual que para la formación de la capa adhesiva sensible a la presión 15.

Modo para la invención

EJEMPLOS

[0063] La presente invención será ahora descrita con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. No obstante, estos ejemplos no se destinan a limitar la presente invención.

Ejemplos preparatorios 1 a 8

[0064] AgCl fue disuelto en 25 ml de agua de amoníaco para disociar iones de plata. En ese momento, las concentraciones del compuesto con contenido de plata fueron ajustadas a 0,00001 % (p/v), 0,001 % (p/v), 0,1% (p/v), 0,5% (p/v), 1% (p/v), 2% (p/v), 3% (p/v) y 6,0% (p/v) (ejemplos preparatorios 1 a 8, respectivamente), y las concentraciones del hidróxido de amonio fueron ajustadas a 0,1%, 1,0%, 5,0%, 10,0%, 15,0%, 20,0%, 25,0% y 30% (ejemplos preparatorios 1 a 8, respectivamente). 0,1g, 0,2g, 0,3g, 0,5g, 1,0g, 2,5g, 5,0g y 10,0g de CMC sólida (ejemplos preparatorios 1 a 8, respectivamente) fueron pesados y disueltos en 5 ml de etanol para preparar soluciones.

[0065] Cada una de las soluciones con contenido de iones de plata fue mezclada y reaccionada con cada una de las soluciones de CMC para producir compuestos de plata-CMC. Cada uno de los compuestos de plata-CMC fue vertido en una tela de tejido no tejido de algodón puro (tamaño: 10cm x 10cm, peso: 180g, espesor: 1mm) para absorber el compuesto en la tela, y secado en aire caliente a alrededor de 95°C para producir apósitos de herida húmedos antimicrobianos en los que la plata en forma de óxido de plata se unió a CMC.

Ejemplo 1

[0066] Para evaluar la actividad antimicrobiana del apósito de herida húmedo antimicrobiano producida en el ejemplo preparatorio 4, una prueba para la actividad antimicrobiana fue realizada en el apósito de herida húmedo antimicrobiano por el método de prueba AATCC 147-1998 (prueba HALO) en el FITI Testing & Research Institute. Como cepas de prueba, *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) y *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 4352) fueron usadas. Los resultados de la prueba para la actividad antimicrobiana del apósito de herida húmedo antimicrobiano se muestran en las figuras 3a y 3b. Como se puede observar a partir de las fotografías de las figuras 3a y 3b, ninguna proliferación de las bacterias fue observada en la superficie posterior de las muestras de prueba, lo que demuestra que el apósito de herida de la presente invención tiene actividad antimicrobiana superior.

Ejemplo 2

[0067] Un análisis para la medición del contenido de plata en el apósito de herida húmedo antimicrobiano producido en el ejemplo preparatorio 4 y apósitos de herida disponibles comercialmente fue solicitado al Korea FTI Testing & Research Institute. Después de que las muestras fueron degradadas utilizando un ácido, el contenido de plata de las muestras fue analizado utilizando un espectrómetro de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). Los resultados analíticos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

producto	contenido de plata (mg/kg)
Acticoat	56650.0
Aquacel Ag	751.0
El producto de la presente invención (0.5%p/v)	84.1

[0068] Los resultados de la Tabla 1 confirman que el contenido de plata del apósito de herida según la presente invención es mínimo. En consecuencia, como el apósito de herida de la presente invención conteniendo un compuesto de plata-CMC tiene un contenido de plata inferior que los apósitos de herida disponibles comercialmente, la plata es menos disuelta del apósito de herida y por lo tanto las células necesarias para la cicatrización de una herida son protegidas contra el ataque indiscriminado por disolución de plata.

Aplicabilidad Industrial

[0069] Como resulta aparente a partir de la descripción anterior, como la plata es químicamente unida a CMC en los

apósitos de herida húmedos antimicrobianos de la presente invención, las células necesarias para cicatrización de una herida se protegen contra la incursión por disolución de plata. Además, como los apósitos de herida húmedos antimicrobianos de la presente invención proporcionan un entorno húmedo eficaz para la cicatrización de una herida debido a la capacidad de absorción superior de CMC, las heridas son tratadas, sin dejar ninguna cicatriz en las heridas. Además, los apósitos de herida húmedos no generan ningún dolor durante su eliminación para el cambio y proporcionan efectos ventajosos, incluyendo efectos inhibitorios en la proliferación de bacterias en heridas, debido a la presencia de plata.

10

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un apósito de herida húmedo antimicrobiano unido a plata, que incluye las etapas de: añadir un compuesto con contenido de plata a una solución acuosa al 0,1-30% de un solvente alcalino para disociar iones de plata del compuesto con contenido de plata; disolver carboximetilcelulosa de sodio soluble ($C_6H_9OCH_2COONa$, CMC) en agua o un solvente orgánico para obtener una solución de CMC; mezclar la solución con contenido de iones de plata obtenida en el paso de adición con la solución de CMC obtenida en el paso de disolución de modo que los iones de hidrógeno (H^+) de los grupos hidróxilo de la CMC se sustituyan por los iones de plata para preparar un compuesto de plata-CMC; dispersar y absorber el compuesto de plata-CMC en un medio; y secar el medio.
2. Método según la reivindicación 1, donde el compuesto con contenido de plata es seleccionado de haluros de plata, incluyendo bromuro de plata, yoduro de plata, fluoruro de plata y cloruro de plata, acetato de plata, carbonato de plata, fulminato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, perclorato de plata, fosfato de plata, sulfato de plata, tiocianato de plata, y sus mezclas derivadas.
3. Método según la reivindicación 1, donde el compuesto con contenido de plata se añade en una cantidad de 0,00001% a 20,0% (p/v).
4. Método según la reivindicación 1, donde el solvente alcalino es $NaOH$, $Ca(OH)_2$, NH_4OH , $Na_2S_2O_3$, $(NH_4)_2CO_3$, NH_4Cl , KCN , o una mezcla de los mismos.
5. Método según la reivindicación 1, donde el solvente orgánico es etanol, alcohol isopropílico, o una mezcla de los mismos.
6. Método según la reivindicación 1, donde el medio es un tejido no tejido o gasa de algodón puro (100%).
7. Método según la reivindicación 1, donde el secado se realiza a temperatura ambiente hasta 200 °C.
8. Método para producir un apósito de herida húmedo antimicrobiano unido a plata según la reivindicación 1, que comprende el paso adicional de:
pulverizar el compuesto de plata-CMC.
9. Apósito de herida húmedo antimicrobiano unido a plata que comprende una capa adhesiva sensible a la presión en contacto con la piel, una capa de medio en la que un compuesto de plata-CMC es dispersado en un medio, y una capa de película protectora externa laminada y unida una a la otra donde el compuesto de plata-CMC comprende iones de plata unidos a los grupos hidroxilo de la CMC así reemplazando los iones de hidrógeno de la misma.
10. Apósito de herida según la reivindicación 9, donde la capa de medio se forma por un método que incluye las etapas de: añadir un compuesto con contenido de plata para una solución acuosa al 0,1-30% solución de un solvente alcalino para disociar iones de plata del compuesto con contenido de plata; disolver la CMC en el agua o un solvente orgánico para obtener una solución de CMC; mezclar la solución con contenido de iones de plata con la solución de CMC de modo que los iones de hidrógeno (H^+) de los grupos de hidróxilo de la CMC se sustituyen por los iones de plata para preparar un compuesto de plata-CMC; dispersar y absorber el compuesto de plata-CMC en un medio; y secar el medio.
11. Apósito de herida según la reivindicación 10, donde el medio es un tejido no tejido o gasa de algodón puro (100%).
12. Apósito de herida según la reivindicación 9, donde la capa de película protectora externa es más grande en tamaño que la capa de medio, y la capa adhesiva sensible a la presión se forma por aplicación de un adhesivo sensible a la presión a superficies en contacto con la piel.
13. Apósito de herida húmedo antimicrobiano unido a la plata que comprende una capa adhesiva sensible a la presión en contacto con la piel, una capa con polvo de plata-CMC y una capa de película protectora externa laminadas y unidas una a la otra donde el polvo de plata-CMC comprende CMC pulverizada que comprende iones de plata unidos a los grupos hidroxilo de CMC así reemplazando iones de hidrógeno de la misma.
14. Apósito de herida según la reivindicación 13, donde la capa con contenido de polvo de plata-CMC se forma por un método que incluye las etapas de: añadir un compuesto con contenido de plata a una solución acuosa al 0,1-30% de un solvente alcalino para disociar iones de plata del compuesto con contenido de plata; disolver la CMC en el agua o un solvente orgánico para obtener una solución de CMC; mezclar la solución con contenido en iones de plata con la solución de CMC de modo que los iones de hidrógeno (H^+) de los grupos de hidróxilo de la CMC se sustituyen por los iones de plata para preparar un compuesto de plata-CMC; y secar y pulverizar el compuesto de plata-CMC.
15. Apósito de herida según la reivindicación 13, donde la capa con contenido de polvo de plata-CMC es un hidrogel o un tipo de hidropolímero.

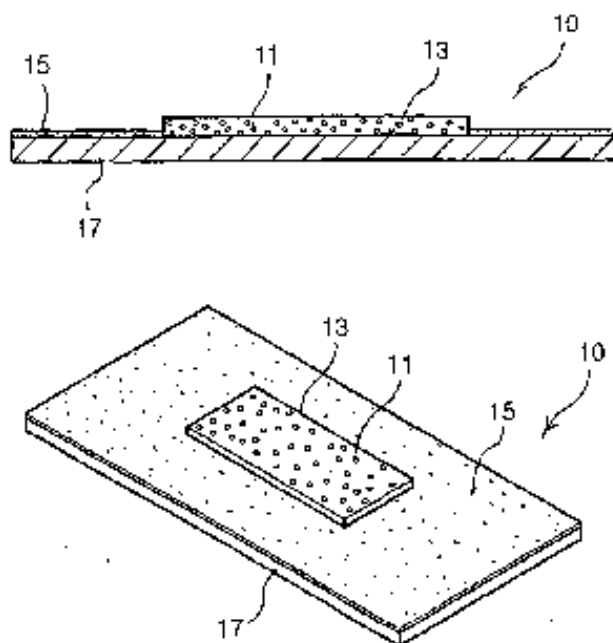


FIG. 1

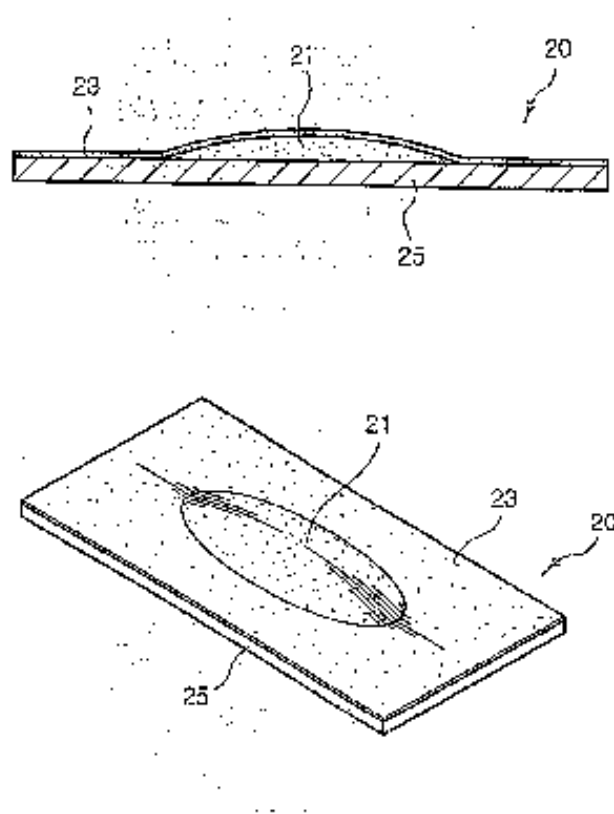
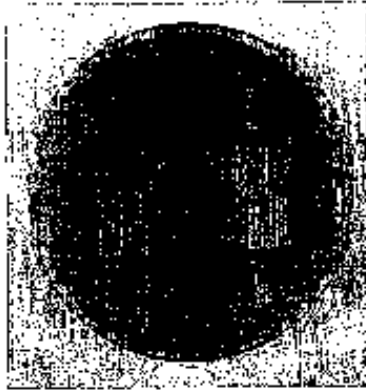


FIG. 2

(a)



(b)

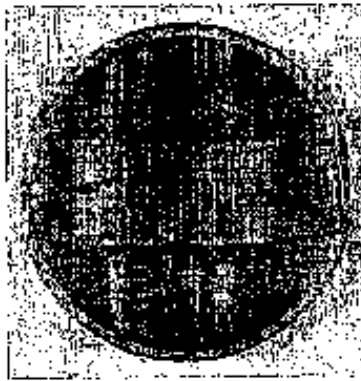


FIG. 3