

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 265**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/24** (2006.01)  
**A61L 15/44** (2006.01)  
**A61L 15/46** (2006.01)  
**A61L 15/60** (2006.01)  
**A61F 13/00** (2006.01)  
**A61K 8/43** (2006.01)  
**C07C 279/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2011 E 11004166 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2524705**

54 Título: **Apósito estéril para heridas que comprende un componente tri-bloque de elastómero sintético y un polímero hidrofobizado de biguanida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.06.2014**

73 Titular/es:

**LOHMANN & RAUSCHER GMBH & CO. KG  
(100.0%)  
Irlicher Strasse 55  
56567 Neuwied, DE**

72 Inventor/es:

**GORKA, MARIUS-THOMAS**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

**ES 2 464 265 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

Apósito estéril para heridas que comprende un componente tri-bloque de elastómero sintético y un polímero hidrofobizado de biguanida

5 La presente invención se refiere a un apósito para heridas que comprende un soporte y una capa de contacto con la herida con actividad antimicrobiana, y a un material para la preparación de una capa de contacto con la herida para un apósito para heridas.

10 Los apósitos antisépticos se utilizan para el tratamiento local de heridas traumáticas, tales como cortes y abrasiones, y de heridas crónicas, tales como úlceras de decúbito, úlceras de la pierna y similares, quemaduras y heridas postoperatorias. Un acabado antimicrobiano confiere al apósito para heridas actividad antimicrobiana local. El apósito para heridas configurado de este modo puede aplicarse a heridas con riesgo de infección, heridas que presentan colonización crítica y heridas infectadas en seres humanos y animales.

15 Dada la creciente exigencia de normas higiénicas en los ámbitos médico y químico, cada vez existe una necesidad mayor de apósitos, vendas y materiales antisépticos. A la vez, este tipo de materiales tienen que satisfacer elevadas exigencias en cuanto a actividad antimicrobiana y biocompatibilidad.

20 Los antibióticos o antibióticos de amplio espectro conocidos, así como las sustancias antimicrobianas, tales como el triclosán o la plata en cualquiera de sus formas, son problemáticos en cuanto a su actividad antimicrobiana, ya que los gérmenes patógenos desarrollan resistencia a estas sustancias activas, de modo que su actividad antimicrobiana deja de tener el alcance deseado.

25 Desde los años noventa, se utiliza cada vez más la polihexanida (polihexametilenbiguanida, PHMB), un desinfectante muy extendido con actividad antibacteriana, antifúngica, antivírica y antiprotozoica, incluso en aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, en cirugía, en oftalmología y en el tratamiento de heridas. La PHMB es un policatión cuya actividad antibacteriana se basa en la interacción con los fosfolípidos de carga negativa de las paredes celulares bacterianas. Como antiséptico, la PHMB tiene un espectro de actividad muy amplio y, por ejemplo, es eficaz también contra levaduras y contra las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA). Al mismo tiempo, la compatibilidad tisular de la PHMB puede calificarse de muy buena, dado que los lípidos neutros de las células humanas apenas interactúan con ella. En comparación con otros antisépticos, además, la PHMB tiene una gran biocompatibilidad (véase Polyhexanide: A safe and highly effective biocide, K. Kaehn, Tabla 3, datos toxicológicos de antisépticos conocidos en comparación con la PHMB). Además, cabe señalar que, por el momento, no se conoce ningún caso de resistencia a la PHMB.

35 La PHMB se utiliza como bactericida de amplio espectro en aplicaciones de cuidado personal (DE 698 17 654 T2), en aplicaciones industriales y en productos médicos, y está disponible en el mercado como solución acuosa en forma de clorhidrato (Cosmocil CQ, Cosmocil PQ, de Arch). Para la mayor parte de aplicaciones, resulta muy adecuada la utilización de PHMB como clorhidrato hidrófilo, fácilmente soluble en agua. Otros antisépticos muestran un comportamiento parecido, como la clorhexidina (digluconato de 1,1'-hexametilenbis[5-(4-clorofenil)-biguanida]) y la alexidina (diacetato de 1,1'-hexametilenbis[5-(4-(2-etilhexil)fenil)-biguanida]).

40 En el documento EP 127 229 B1 se describe una compresa antiséptica con una capa de contacto con la herida que comprende una matriz elastomérica, un aceite apolar, un hidrocoloide (carboximetilcelulosa de sodio) como dispersión y, como mínimo, un tensioactivo (Tween 80), eventualmente, como mínimo, con un agente antimicrobiano (sulfadiazina de plata). En la utilización de dichas compresas, se ha observado el desarrollo de resistencias. Además, la utilización de tensioactivos resulta problemática, ya que tienen cierto potencial citotóxico. También puede considerarse problemático el hecho de que la sulfadiazina de plata requiere receta médica.

50 En el documento EP 1691851 B1 se describe un apósito para heridas, que comprende un sustrato permeable a los líquidos provisto de aberturas y una composición polimérica (como mínimo, el 50% de la materia seca) absorbente no adhesiva, que comprende una matriz polimérica orgánica hidrófoba, un plastificante y micropartículas orgánicas hidrófilas, así como, eventualmente, agentes bioactivos. En dicho documento se describen agentes bioactivos sintéticos y naturales. En la utilización de dichos agentes se ha revelado problemático el hecho de que el medio de absorción (polímero superabsorbente) del apósito retiene los líquidos en forma de gel. Debido al proceso de hinchamiento, las aberturas se vuelven prácticamente intransitables para el exudado (por ejemplo, en forma de líquido espeso). Como consecuencia, puede verse impedida la evacuación libre del exudado en el apósito secundario absorbente.

60 En el documento WO 0203899 se describe un apósito impregnado con una variante de PHMB hidrófila acuosa. En la aplicación de dicho apósito, se observa que el soporte se adhiere a la herida, por lo que puede producirse el crecimiento penetrante de tejidos granulares. Por consiguiente, a pesar de la buena tolerancia de la PHMB y la ausencia de resistencias, el producto descrito en el documento mencionado resulta sólo limitadamente adecuado para el tratamiento de heridas.

65

La adherencia del apósito a la herida se puede evitar mediante la utilización de una compresa estéril, no adhesiva, según el documento EP 1 143 895 B1. Dicha compresa comprende una matriz elastomérica, formada por un elastómero tribloque, un plastificante oleoso, vaselina y partículas hidrófilas de un hidrocoloide (CMC, alginato) y, eventualmente, una sustancia activa. Como sustancias activas, en dicho documento se citan la sulfadiazina de plata, antibióticos como la neomicina o la polimixina, y antiinflamatorios no esteroideos o esteroideos, tales como acetónido de triamcinolona. Estas sustancias activas tienen un uso limitado.

El documento WO 2007/000590 A1 describe un complejo de PHMB y plata, con el que se pretende suministrar plata en los estados de oxidación deseados. Según este documento, el complejo se puede utilizar como recubrimiento para artículos médicos.

El documento FR 2 916 356 A1 da a conocer un medio que permite la liberación de una sustancia activa a partir de un apósito para heridas que comprende un cuerpo oleoso.

El documento US 2009/0155339 A1 da a conocer un material de fibra biocompatible con un acabado antimicrobiano, que se puede utilizar como material de sutura biorreabsorbible con fines médicos. Según dicho documento, la duración del efecto y la eficacia del acabado antimicrobiano se pueden ajustar mediante la utilización de diferentes tipos de PHMB, pudiendo ser un tipo de PHMB hidrofobizado, que se puede presentar particularmente en forma de estearato.

Teniendo en cuenta los problemas de la técnica anterior, que se han descrito anteriormente, el objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un apósito para heridas biocompatible, no adherente (eventualmente, ligeramente adherente), con un acabado antimicrobiano inespecífico, pero muy eficaz, para el tratamiento de heridas con riesgo de infección, que presentan colonización crítica y heridas infectadas.

Según la presente invención, dicho objetivo se alcanza mediante un perfeccionamiento de los apósitos para heridas conocidos, que se caracteriza esencialmente porque la capa de contacto con la herida comprende una sustancia activa hidrofobizada, con la que se forma una matriz elastomérica de la capa de contacto con la herida.

Mediante la hidrofobización de la sustancia activa, se hace posible la realización de la capa de contacto con la herida como matriz polimérica orgánica. De este modo, se puede evitar la adherencia del soporte a la herida y el crecimiento penetrante de tejido granular. Al mismo tiempo, la sustancia activa hidrofobizada se puede distribuir homogéneamente en la capa de contacto con la herida. Por consiguiente, la capa de contacto con la herida de un apósito para heridas, según la presente invención, puede comprender una matriz elastomérica dotada de la sustancia activa hidrofobizada.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la sustancia activa hidrofobizada comprende biguanida oligomérica/polimérica hidrofobizada, particularmente PHMB hidrofobizada y/o guanida oligomérica/polimérica hidrofobizada. En este caso, se utiliza el hecho conocido de que las sales de PHMB solubles en agua disponibles en el mercado no resultan adecuadas para obtener una solución/mezcla/dispersión homogénea en una matriz polimérica elastomérica orgánica hidrófoba. Esto es particularmente válido cuando la temperatura de procesamiento es superior al punto de ebullición del agua o de la solución acuosa de PHMB. A consecuencia de la hidrofilia del clorhidrato de PHMB, la sustancia activa resulta inadecuada también en sus formas anhidras (polvo, gránulos, partículas, micropartículas) para garantizar una mezcla homogénea y de fase estable en la matriz polimérica elastomérica hidrófoba. El intervalo de fusión de las partículas de PHMB-HCl (en polvo) está comprendido aproximadamente entre 79°C y 136°C, lo que corresponde aproximadamente a la temperatura de procesamiento. A esta temperatura (temperatura de procesamiento de entre 110°C y 150°C) se produce una separación de fases acompañada por la formación de aglomerados y una distribución heterogénea de la sustancia activa en la matriz polimérica.

La hidrofobización de la sustancia activa permite alcanzar una distribución homogénea del antiséptico en la masa hidrófoba sin adición de tensioactivos. La hidrofobización se puede llevar a cabo mediante la reducción de la carga positiva de la sustancia activa policatiónica (desprotonación) o por sustitución del contraión/anión hidrófilo (cloruro) por un contraión/anión más hidrófobo.

Dentro del marco de la presente invención, se ha descubierto que la PHMB en forma de sal de un ácido orgánico que tiene entre 5 y 25 átomos de carbono resulta muy adecuada, debido a su hidrofobia y a su intervalo de fusión bajo (por ejemplo, en el estearato de PHMB: de 71,2°C a 86,7°C) para su incorporación homogénea a composiciones elastoméricas poliméricas. En este caso, se mantiene la elevada actividad antimicrobiana.

La distribución homogénea de la sustancia activa en la matriz elastomérica, y con ello en el producto recubierto, garantiza una liberación superficialmente homogénea de la sustancia activa en la herida y evita la acumulación local de la misma y, por consiguiente, los efectos citotóxicos locales asociados a dicha acumulación. Por otro lado, se evita la presencia de concentraciones demasiado bajas de sustancia activa en determinadas zonas del apósito para heridas, lo que puede provocar una discontinuidad de su actividad y, eventualmente, la colonización bacteriana del apósito para heridas y, con ello, la puesta en riesgo del paciente.

La capa de contacto con la herida de un apósito para heridas, según la presente invención, comprende preferentemente una matriz polimérica orgánica, un plastificante ("plasticizer") y micropartículas orgánicas o inorgánicas hidrófilas que, en contacto con una solución acuosa, forman un gel.

La matriz polimérica puede comprender un copolímero tribloque A-B-A. En este caso, preferentemente, la matriz polimérica contiene no más de 3,2 partes en peso, particularmente no más de 2,6 partes en peso, del polímero de bloque, pudiendo ser el bloque terminal A de tipo poliestireno y el bloque central B de tipo poliolefina saturada, y estando comprendida la proporción de estireno entre el 25% y el 40%. Convenientemente, se utilizan copolímeros hidrogenados de poliestireno-polietileno-polibutileno-poliestireno (SEBS, por ejemplo, G1651, de Kraton). Dentro del marco de la presente invención, resultan preferentes los copolímeros hidrogenados de poliestireno-b-poli(etileno/propileno)-b-poliestireno (SEEPS, Septon 4055, Kuraray). De forma adicional o alternativa, la capa de contacto con la herida de un apósito para heridas, según la presente invención, puede comprender una pomada de una sola fase, que comprende la sustancia activa hidrofobizada, tal como vaselina, un gel de base DAB hidrófobo y/o un sistema de varias fases (por ejemplo, agua en aceite) y/o un gel de silicona hidrófobo, que comprende la sustancia activa hidrofobizada.

Habitualmente, para facilitar la curación sin riesgo de contaminación microbiana de la herida, los apósitos para heridas se esterilizan. Está demostrado que las infecciones de la herida retrasan su curación. Dichas infecciones están causadas por gérmenes patógenos que penetran en la herida (eventualmente, también en el apósito), donde proliferan y producen toxinas que afectan al tejido de la herida y a todo el organismo.

Se conocen una amplia variedad de técnicas para destruir los microorganismos contaminantes. Además de la esterilización por vapor saturado o por calor seco, se aplica de forma rutinaria la esterilización mediante gas (óxido de etileno, formaldehído) o la esterilización por irradiación. Sin embargo, ninguna de estas técnicas resulta plenamente adecuada para la preparación de productos que contienen una matriz elastomérica que comprende grasas. Esto es particularmente válido para los productos destinados al uso farmacéutico. Para estos productos, la esterilización por vapor saturado o por calor seco apenas es aplicable, ya que la matriz elastomérica y el hidrocoloide no soportan bien una temperatura y/o una humedad elevadas. La esterilización por gas se considera problemática debido al riesgo de que queden residuos en el apósito. Además, en general, esta técnica no permite alcanzar una distribución del agente esterilizante por todo el volumen de la masa polimérica elastomérica. Por ello, la eficacia de esta esterilización es limitada.

En general, la utilización de una barrera estéril (material de envasado primario), que preserva la esterilidad del producto durante su comercialización y hasta su administración al paciente, impide también la aplicación de la mayor parte de los procedimientos de esterilización mencionados anteriormente, ya que dicho material de envasado se elige estanco a los gases a fin de impedir el efecto oxidativo del oxígeno del aire y los efectos de la humedad del aire sobre el hidrocoloide higroscópico dispersado en la matriz.

Por las razones expuestas, por regla general se aplica una esterilización por irradiación. De este modo, se garantiza una esterilización eficaz hasta el interior del producto. Se pueden utilizar dos tipos de radiación: la radiación  $\beta$  y la radiación  $\gamma$ .

La dosis de esterilización se ajusta en función de la carga microbiológica inicial ("bioburden"), es decir, la cantidad de gérmenes que están presentes en/sobre el producto antes de la esterilización.

Para alcanzar una descontaminación eficaz con un margen de seguridad suficiente, por regla general se aplica una dosis media de 25 kGy a los productos que se pretende esterilizar. En la práctica, el producto recibe una cantidad comprendida entre 25 kGy y 40 kGy, que varía según el método utilizado.

Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que la esterilización por irradiación afecta a la matriz elastomérica tratada. Particularmente, la energía que se introduce en la matriz mediante la radiación es lo suficientemente elevada para romper los enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno de los elastómeros utilizados, y provocar, eventualmente, interrupciones en las cadenas de estas macromoléculas poliméricas y una disminución de su masa molecular media, lo que altera o merma sus propiedades, particularmente su capacidad de cohesión. En consecuencia, bien debido a las dificultades relativas a la manipulación al colocar o retirar el apósito, bien debido a un precio relativamente elevado de los polímeros, o a una cierta incompatibilidad tisular de los polímeros elastoméricos, o incluso a la pérdida de la cohesión tras la esterilización por radiación, estos productos no resultan plenamente satisfactorios.

Dentro del marco de la presente invención, se ha demostrado particularmente ventajoso que, para solucionar estos problemas, la capa de contacto con la herida incluya una matriz elastomérica que presenta una proporción de polímero menor del 3,2% en peso de elastómero, particularmente del 3,0% en peso o menor, preferentemente menor del 2,7% en peso, con lo que, además de las ventajas económicas, se alcanza una mejor compatibilidad tisular.

- Para obtener una resistencia a la esterilización particularmente elevada, en una realización particularmente preferente de la presente invención se utilizan elastómeros o mezclas de elastómeros con un peso molecular particularmente elevado a fin de contrarrestar los efectos negativos de la esterilización por radiación sobre la cohesión de la matriz. Según la presente invención, se pueden utilizar como polímeros de peso molecular elevado los elastómeros comercializados con el nombre comercial Septon 4055, con un peso molecular comprendido entre 200.000 daltons y 300.000 daltons. Sorprendentemente, se ha descubierto que la adición de elastómeros de peso molecular ultraalto, tales como los polímeros comercializados con el nombre comercial Septon 4077, con un peso molecular comprendido entre 400.000 daltons y 450.000 daltons, mejora significativamente la cohesión tras la esterilización. Debido a que la matriz contiene componentes relativamente sensibles a la temperatura, tales como la vaselina o la CMC, la temperatura de procesamiento tiene un límite superior. Preferentemente, no es superior a aproximadamente entre 140°C y 145°C. Sin embargo, la elevación de la temperatura de procesamiento prevista debido a la utilización de un elastómero de peso molecular ultraalto (PM = aproximadamente entre 400.000 daltons y 450.000 daltons) sólo se produce en reducida proporción y la temperatura se mantiene en un intervalo aceptable.
- Con el fin de garantizar una buena capacidad de procesamiento, dentro del marco de la presente invención se ha demostrado particularmente adecuado que la proporción total de polímero en la matriz elastomérica sea, como mínimo, del 50% de un elastómero de peso molecular elevado, con un peso molecular comprendido aproximadamente entre 200.000 daltons y 300.000 daltons, pudiendo comprender el resto un polímero de peso molecular ultraalto, con un peso molecular comprendido entre 400.000 daltons y 450.000 daltons.
- Para evitar problemas durante el tratamiento de los correspondientes elastómeros, se ha demostrado ventajoso que el peso molecular de los polímeros de peso molecular ultraalto sea menor de 600.000 daltons, más preferentemente menor de 550.000 daltons.
- Preferentemente, la viscosidad Brookfield de los polímeros que se utilizan en la presente invención es, como mínimo, de 5.000 mPa·s (para una solución al 10% en tolueno a 30°C).
- Entre los productos/plastificantes adecuados para plastificar el elastómero pueden mencionarse particularmente compuestos grasos, líquidos o sólidos a temperatura ambiente, particularmente aceites de parafina, aceites blancos medicinales, aceites minerales, parafinas para pomada, vaselina, aceites de silicona o grasas de silicona, o ceras, así como mezclas de los mismos. Preferentemente, se utilizan plastificantes como la vaselina, cuyo punto de goteo está comprendido entre 35°C y 70°C. También se utilizan preferentemente aceites blancos medicinales, que cumplen los requisitos de pureza de la Farmacopea Europea.
- Como micropartículas orgánicas o inorgánicas hidrófilas, que se unen al agua y se gelifican, pueden utilizarse, por ejemplo, los hidrocoloides generalmente conocidos (CMC, alginatos, gelatina, xantanos, pectinas), y también silicatos, tales como bentonita, productos Aerosil o polímeros superabsorbentes. Son preferentes las micropartículas con un diámetro comprendido entre 50 µm y 300 µm (asumiendo una forma esférica), particularmente con un diámetro comprendido entre 50 µm y 200 µm.
- La matriz también puede contener antioxidantes. Como antioxidantes adecuados pueden mencionarse los antioxidantes de azufre, tales como el dibutilditiocarbamato de zinc, comercializado por Akzo Nobel Chemicals con el nombre comercial Perkacit ZDBC, y/o los antioxidantes fenólicos, tales como los productos comercializados por BASF con los nombres comerciales IRGANOX®1010, IRGANOX®565 o IRGANOX®1035.
- Dentro del marco de la presente invención, resulta preferente el compuesto denominado IRGANOX®1010.
- La capa de contacto con la herida de un apósito para heridas, según la presente invención, puede comprender además un aditivo, que se selecciona dentro del grupo que comprende un estabilizante, un adyuvante de extrusión, una sustancia de carga, un pigmento, un colorante, un agente de reticulación, un agente antiolor, un agente adhesivante, un compatibilizador y combinaciones de los mismos.
- El ácido orgánico que forma la sal de biguanida polimérica puede contener un grupo fosfónico, fosfórico, sulfónico o sulfúrico, pero preferentemente contiene un grupo carboxílico. El ácido orgánico puede ser aromático, pero preferentemente es alifático, incluyéndose entre los alifáticos los alicíclicos. Si el ácido orgánico es alifático, su cadena alifática puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada, pudiendo incluir mezclas de los mismos. Preferentemente, la cadena alifática es lineal, y también es preferible que el ácido orgánico sea un ácido carboxílico alifático. Con los ácidos carboxílicos alifáticos se alcanza la mejor hidrofobización.
- Resulta preferente que el ácido orgánico comprenda no menos de 8, preferentemente no menos de 10, particularmente no menos de 12 átomos de carbono, excluyendo el grupo ácido. Preferentemente, el ácido orgánico contiene no más de 24, más preferentemente no más de 20 y particularmente no más de 18 átomos de carbono, excluyendo el grupo ácido. El ácido orgánico puede comprender más de un grupo ácido, pero resulta preferente que comprenda sólo uno. Si el ácido orgánico contiene más de un grupo ácido, el efecto de hidrofobización queda atenuado. El ácido orgánico puede estar sustituido con un halógeno o, particularmente, con un grupo hidroxilo. Sin

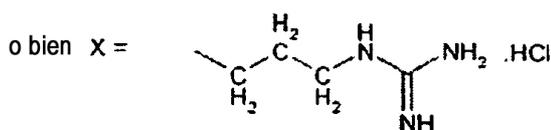
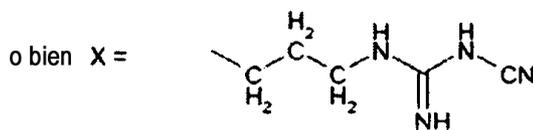
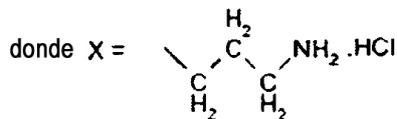
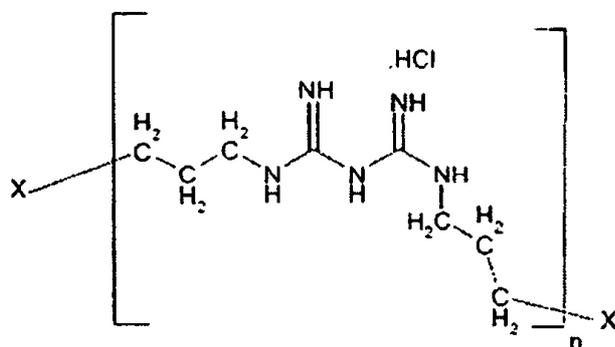
embargo, se ha demostrado adecuado, para alcanzar una hidrofobización lo más eficaz posible, que el ácido orgánico no presente ningún sustituyente.

Algunos ácidos carboxílicos alifáticos se encuentran disponibles en el mercado en forma de mezclas, por ejemplo las que se obtienen a partir de grasas animales y aceites vegetales, que comprenden cadenas alifáticas saturadas e insaturadas. Estas mezclas también pueden resultar útiles, particularmente los ácidos C<sub>14-18</sub>-alquilcarboxílicos y sus análogos completamente saturados o hidrogenados. Entre los ejemplos de ácidos carboxílicos eventualmente sustituidos se encuentran los ácidos valérico, hexanoico, octanoico, 2-octenoico, láurico, 5-dodecenoico, mirístico, pentadecanoico, palmítico, oleico, esteárico, eicosanoico, heptadecanoico, palmitoleico, ricinoleico, 12-hidroxiesteárico, 16-hidroxihexadecanoico, 4-hidroxi-decanoico, dodecanoico, undecanoico, sebácico, benzoico, hidroxibenzoico y tereftálico.

Se ha demostrado particularmente favorable que el ácido carboxílico alifático sea ácido esteárico y la biguanida polimérica sea PHMB. La transformación de PHMB en estearato de PHMB con ácido esteárico se puede llevar a cabo sin afectar significativamente las propiedades antimicrobianas de la PHMB.

La biguanida polimérica comprende, como mínimo, tres unidades de biguanida. Preferentemente, la biguanida polimérica comprende más de dos unidades de biguanida unidas por un grupo puente que comprende, como mínimo, un grupo metileno. Preferentemente, el grupo puente está diseñado de tal modo que hay como mínimo tres, y no más de diez, y particularmente no más de ocho, átomos de carbono entre las dos unidades de biguanida adyacentes. La biguanida polimérica puede terminar con un grupo adecuado, que puede ser un grupo hidrocarburo o hidrocarburo sustituido, o un grupo amina. La biguanida polimérica que se utiliza en la presente invención comprende, como mínimo, 3 unidades de biguanida, preferentemente entre 7 y 18, de forma particularmente preferente no menos de 9 y no más de 17. Preferentemente, es una biguanida polimérica lineal.

En cuanto a la poli(hexametilenbiguanida) preferente, se trata de una mezcla representada por los compuestos de fórmula 1 en su forma de base libre, en la que el valor de n está comprendido entre 4 y 40, y particularmente entre 4 y 15. Resulta particularmente preferente que el valor medio de n en la mezcla sea 12. Preferentemente, el peso molecular medio de la mezcla de polímeros corresponde a n = 10 - 13.



Fórmula 1

Según la presente invención, se da a conocer una composición que comprende una masa de soporte y una biguanida polimérica en su forma de sal de ácido orgánico, que comprende entre 4 y 30 átomos de carbono, incluidas mezclas de los mismos, para su utilización en formulaciones medicinales.

5 Según una forma de realización preferente de los apósitos para heridas, según la presente invención, el acabado antimicrobiano se realiza, como mínimo en una porción de la superficie, en forma de recubrimiento o como componente integrado de la masa de recubrimiento. Preferentemente, el tratamiento antimicrobiano se extiende a lo largo de toda la superficie del producto.

10 En una realización particularmente preferente de la presente invención, la matriz elastomérica comprende una impregnación antimicrobiana.

Cuando se utilizan apósitos para heridas, según la presente invención, la PHMB está libremente disponible y se puede difundir en los tejidos dañados.

15 Tal como se desprende de la descripción anterior de los apósitos para heridas, según la presente invención, el material para la formación de la capa de contacto con la herida de dicho apósito para heridas, según la presente invención, comprende esencialmente una sustancia activa hidrofobizada, distribuida en una matriz elastomérica, en una pomada de una sola fase, tal como vaselina, en un gel de base DAB hidrófobo y/o en un sistema de varias fases (por ejemplo, agua en aceite) y/o en un gel de silicona hidrófobo.

A continuación se describe la preparación de apósitos para heridas, según la presente invención:

El estearato de PHMB se puede obtener del siguiente modo:

25 Transformación, a través de una reacción de metátesis, del clorhidrato de PHMB hidrófilo en un estearato de PHMB hidrófobo; la reacción tiene como subproducto únicamente la sal inofensiva NaCl.

	Componente	Nombre del producto	Cantidad
1	Ácido esteárico	-	30,0 g (105,5 mmoles)
2	Hidróxido de sodio	-	3,7 g (92,4 mmoles)
3	Polihexametilenbiguanida (polihexanida)	Cosmocil PQ (20%, de Arch)	100,0 g (aprox. 7,7 mmoles)
4	Agua purificada (AP) según la Farmacopea Europea	-	300 ml

30 Procedimiento:

Introducir el ácido esteárico (Merck) en 300 ml de agua purificada, añadir el hidróxido de sodio y calentar aproximadamente hasta 80°C. Diluir el Cosmocil PQ (Arch) en agua (1:1) añadiéndolo lentamente y agitar aproximadamente a 80°C durante 2 horas. Filtrar el precipitado y lavar con agua. Secar o liofilizar el precipitado durante una noche aproximadamente a 40°C.

El laurato de PHMB se puede obtener del siguiente modo:

40 La transformación del clorhidrato de PHMB en un estearato de PHMB se lleva a cabo tal como se ha descrito anteriormente, excepto porque, en lugar de 30,0 g de ácido esteárico se utilizan 21,0 g de ácido láurico (Merck).

Los apósitos para heridas, según la presente invención, pueden obtenerse del siguiente modo:

Ejemplo 1

	Cantidad [g]	Partes en peso [%]
Aceite de parafina	1.120	71,6
Estearato de PHMB	56	3,58
Copolímero	41	2,62
Antioxidante	1,6	0,10
Vaselina	125	7,99
CMC	221	14,13
Suma	1.564,6	100,0

45 La composición se prepara en un mezclador de laboratorio. Se introducen 1.120 g del aceite de parafina y se añaden 41 g de un copolímero elastomérico SEEPS (Septon 4055, de Kuraray) y 1,6 g de un antioxidante (Irganox 1010), y se agita aproximadamente a 135°C hasta obtener una masa elastomérica clara y homogénea. Tras incorporar 125 g de vaselina (Vara AB, de Sasol), se añaden 56 g del estearato de PHMB en polvo y se agita hasta

homogeneidad. A continuación se añaden 221 g de carboximetilcelulosa de sodio (CMC, Blanose 7H4XF, de Aqualon). La masa elastomérica que se obtiene se agita aproximadamente durante otros 30 min, hasta obtener una masa homogénea.

5 La masa también se puede preparar en una amasadora o en dispositivos/aparatos similares para el procesamiento de masas de fusión en caliente.

10 La masa se puede aplicar sobre el tejido (malla de tul) mediante un procedimiento de baño de inmersión aproximadamente a 140-145°C, de modo que la estructura del tejido queda completamente recubierta, pero los intersticios/poros se mantienen mayoritariamente abiertos, para garantizar el flujo de exudado.

#### Ejemplo 2

15 Análogo al ejemplo 1, excepto porque se utilizó una mezcla polimérica con el 2% de Septon 4055 y el 0,6% de Septon 4077.

#### Ejemplo 3

20 Análogo al ejemplo 1, excepto porque se utilizó el 15% de un derivado de celulosa no iónico (HPMC, Bonucel D15000).

#### Ejemplo 4

25 Análogo al ejemplo 1, excepto porque, en lugar de estearato de PHMB, se utilizó el 3,58% de una PHMB desprotonada (por adición de una base, por ejemplo, NaOH).

#### Ejemplo 5

30 Análogo a los ejemplos 1 a 4, excepto porque, en lugar de estearato de PHMB, se utilizó laurato de PHMB.

35 La presente invención no se limita a los ejemplos de realización descritos anteriormente. Por el contrario, también es apta para la utilización de materiales de soporte en forma de tejidos de punto y telas de malla abierta y/o espumas de poliuretano, tal como Vivo MCF 03 (de AMS). La concentración del agente con actividad antimicrobiana se puede variar en función de la zona de aplicación. El aspecto fundamental es que dicho agente con actividad antimicrobiana esté hidrofobizado. El apósito para heridas, según la presente invención, también puede comprender, como mínimo, otra sustancia activa, preferentemente también hidrofobizada, tal como estearato de octenidina, y/o metales, tales como plata, cobre, selenio y/o compuestos metálicos, particularmente sales metálicas (Ag<sub>2</sub>O, AgCl, ZnO, MgO).

40 Dentro del marco de la presente invención, puede ser particularmente importante que los apósitos para heridas absorban únicamente en una zona comprendida entre el 5% y el 30% de la masa seca (esta zona de absorción limitada se refiere a la capa elastomérica de contacto con la herida (los materiales de soporte pueden llevar a otros resultados para todo el apósito)). De este modo, la gelificación y la hinchazón quedan limitadas (mediante soluciones hidrocoloides), por lo que el flujo de exudado a través de las aberturas del apósito no se ve obstaculizada en el apósito secundario.

45 Dentro del marco de la presente invención, puede ser particularmente importante que el portador sea de malla abierta, de modo que, tras el recubrimiento/revestimiento de las fibras que constituyen el soporte con la masa elastomérica, se sigue garantizando el flujo de exudado.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Apósito para heridas, que comprende un soporte y una capa de contacto con la herida con actividad antimicrobiana, y que comprende una matriz elastomérica, caracterizado porque la capa de contacto con la herida comprende una sustancia activa hidrofobizada, con la que se forma la matriz elastomérica.
- 10 2. Apósito para heridas, según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa hidrofobizada comprende una biguanida polimérica hidrofobizada, particularmente PHMB y/o guanida hidrofobizadas.
- 15 3. Apósito para heridas, según la reivindicación 2, caracterizado porque la PHMB hidrofobizada comprende una sal de un ácido orgánico que contiene preferentemente de 5 a 25 átomos de carbono y/o una mezcla de dichas sales.
- 20 4. Apósito para heridas, según la reivindicación 3, caracterizado porque la sustancia activa hidrofobizada tiene un intervalo de fusión inferior a 120°C, preferentemente comprendido entre 71,2°C y 86,7°C.
- 25 5. Apósito para heridas, según la reivindicación 3 o 4, caracterizado porque la PHMB hidrofobizada presenta estearato de PHMB.
- 30 6. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la capa de contacto con la herida comprende, como mínimo, otra sustancia activa, preferentemente hidrofobizada, y/o metales y/o compuestos metálicos, particularmente sales metálicas.
- 35 7. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el soporte comprende un tejido de punto, una tela y/o una tela sin tejer, preferentemente de malla abierta, y/o una espuma de poliuretano.
- 40 8. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz elastomérica está formada por un elastómero tribloque sintético, preferentemente un copolímero de bloque de poliestireno y bloque de poliolefina (SEPS, SEBS, SEEPS), o por mezclas de los mismos, siendo el contenido total de polímero menor del 3,2% en peso, preferentemente del 2,6% en peso o menor, y estando plastificado por un aceite apolar.
- 45 9. Apósito para heridas, según la reivindicación 8, caracterizado porque la matriz elastomérica comprende un elastómero tribloque sintético con un peso molecular elevado y una viscosidad Brookfield de 5.000 mPa·s o mayor (para una solución al 10% en peso a 30°C), o una mezcla de polímeros de este tipo.
- 50 10. Apósito para heridas, según la reivindicación 9, caracterizado porque el peso molecular del elastómero tribloque es de 150.000 daltons o mayor, particularmente de 200.000 daltons o mayor, preferentemente de 300.000 daltons o mayor, más preferentemente comprendido entre 400.000 y 450.000 daltons o mayor, pero menor de 600 000 daltons.
- 55 11. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz elastomérica contiene un hidrocoloide iónico o no iónico, dispersado homogéneamente en la matriz.
- 60 12. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sustancia activa está disuelta/dispersada/distribuida homogéneamente en la matriz elastomérica.
13. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz elastomérica no contiene ninguna sustancia activa en algunas zonas.
14. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz elastomérica comprende un agente adhesivante a fin de aumentar la fuerza adhesiva.
15. Apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la capa de contacto con la herida comprende una pomada de una sola fase, dotada de la sustancia activa hidrofobizada, tal como vaselina, un gel de base DAB hidrófobo y/o un sistema de varias fases (por ejemplo, agua en aceite) y/o un gel de silicona hidrófobo, que comprende la sustancia activa hidrofobizada.
16. Material para preparar una capa de contacto con la herida de un apósito para heridas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.