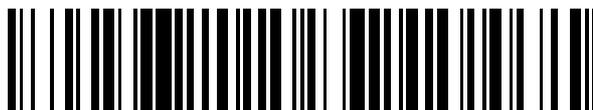


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 693**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61L 28/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2002 E 05001262 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1523997**

54 Título: **Apósito de espuma que comprende una plata antimicrobiana**

30 Prioridad:

08.02.2001 DK 200100202

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

01.12.2015

73 Titular/es:

**COLOPLAST A/S (100.0%)
HOLTEDAM 1
3050 HUMLEBAEK, DK**

72 Inventor/es:

NIELSEN, BRIAN

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 552 693 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Apósito de espuma que comprende una plata antimicrobiana

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un apósito médico según se describe en la reivindicación 1.

10 La actividad antiséptica de los compuestos de plata es una propiedad bien conocida, que ha sido utilizado durante muchos años. El efecto bacteriostático y fungistático es provocado por el ion plata y un compuesto simple, que se ha utilizado clínicamente es, por ejemplo, nitrato de plata. El nitrato de plata en concentraciones de 0,5 - 1% en agua muestra propiedades desinfectantes y se utiliza para prevenir infecciones en quemaduras o para la profilaxis de la conjuntivitis neonatal. Para otro compuesto de plata, sulfadiazina de plata, el efecto antibacteriano de la molécula de sulfadiazina se ve potenciado adicionalmente por la complejación con el ion plata desinfectante. En contraposición con el nitrato de plata, la solubilidad del complejo sulfadiazina de plata es baja y, por lo tanto, las dos partes activas sólo están presentes en disolución en concentraciones bajas, pero pueden estar presentes durante un período de tiempo más largo antes de ser lavadas en el sitio a ser tratado. La sulfadiazina de plata se utiliza intensamente en el tratamiento de heridas, en particular quemaduras, bajo las marcas registradas Silvadene® y Flamazine®. 15 Combinaciones de plata y proteínas son aún otras formulaciones antisépticas que se han utilizado, en bajas concentraciones, como gotas para los ojos.

2. Descripción de la técnica relacionada

20 Antisépticos basados en el ion plata se utilizan adicionalmente en diversos dispositivos médicos. Un ejemplo de una aplicación de este tipo es el uso en el apósito para heridas vendido por Johnson & Johnson bajo la marca registrada Actisorb® que es un apósito de tejido de carbón activado. Otro ejemplo es el apósito para heridas vendido bajo la marca registrada EZ-Derm por Genetic Laboratories, que es un apósito de piel de cerdo modificada impregnada con un compuesto de plata soluble destinado al tratamiento de quemaduras.

25 Un cierto número de patentes describe composiciones o dispositivos que muestran propiedades antisépticas basadas en contenidos de compuestos de plata. El documento EP 272 149 B1 describe un apósito médico del tipo "hidrocoloide" que contiene y libera componentes activos. Cloruro de plata es un compuesto de acción antiséptica específico mencionado en esta patente.

30 La publicación de patente EP N° 0 905 289 da a conocer fibra de celulosa antibacteriana que se caracteriza porque un N-óxido de amina terciaria se utiliza como disolvente para la pulpa, y un agente antibacteriano basado en plata seleccionado del grupo de zeolita de plata, fosfato de zirconio y plata, fosfato de calcio y plata y el vidrio soluble de plata. Se afirma que la adición de polvo de mineral magnetizado puede aumentar el efecto antibacteriano.

El documento JPH05285209 describe apósitos quirúrgicos antibacterianos compuestos de una película elastómera de poliuretano con una capa adhesiva que incluye zeolita antibacteriana que contiene iones antibacterianos tales como plata.

35 Una ventaja específica en el uso del ion plata como agente antiséptico es la ausencia general de formación de tolerancia bacteriana al compuesto. Esto está en contraposición con muchos tipos de antibióticos. Sin embargo, un inconveniente importante cuando se utiliza plata iónica para fines bacteriostáticos es la reducción del ion a plata libre, lo que resulta en una tinción oscura.

40 En el tratamiento de heridas crónicas es deseable tener un producto capaz de absorber fluido de la herida y, al mismo tiempo, también la liberar actividad antimicrobiana al lecho de la herida. Quemaduras, úlceras en las piernas, úlceras del pie diabético y úlceras por presión pueden haber retrasado o ralentizado la curación debido a la colonización del lecho de la herida. Para este fin, es deseable tener un apósito que sea capaz de absorber los exudados de la herida y al mismo tiempo la liberar actividad antimicrobiana a la herida, para prevenir la infección y/o la curación de heridas retrasada debido a la colonización de la herida.

Es un objeto de la presente invención es proporcionar apósitos médicos capaces de hacer que los iones plata estén disponibles de manera lo suficientemente rápida y en una concentración suficientemente elevada y duradera para garantizar que se obtenga una actividad antiséptica eficaz y para garantizar que los iones plata no se liberarán de manera intencionada desde el apósito.

- 5 Aún más, es un objeto proporcionar un método para preparar tales apósitos médicos sin perder la actividad antiséptica de los iones plata.

Tales apósitos médicos pueden ser, p. ej., apósitos para heridas, dispositivos de ostomía o apósitos para cubrir los sitios de la piel que tienen una incisión, p. ej., para un catéter tal como un catéter para fines de drenaje.

- 10 Sorprendentemente, se ha encontrado que determinados complejos de plata que comprenden plata y un elemento de transición del grupo IV del Sistema Periódico de los Elementos se pueden incorporar en una matriz adhesiva o de espuma de un apósito médico sin perder la actividad antiséptica, y que la liberación de iones plata puede ser controlada para asegurar que los iones plata no sean liberados del apósito de manera no intencionada y que la liberación se pueda iniciar de una manera controlada.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 15 La presente invención se refiere a un apósito médico que comprende un complejo de plata y que es capaz de liberar iones plata antimicrobiana a, p. ej., un lecho de la herida.

Breve Descripción de los Dibujos

- 20 La invención se describe más en detalle con referencia a los dibujos en los cuales la Fig. 1 muestra una representación gráfica de la liberación de plata en diferentes medios a partir de un apósito de acuerdo con la invención, y la Fig. 2 muestra una representación gráfica de la liberación de plata en diferentes medios a partir de un apósito del estado de la técnica que comprende plata.

Descripción Detallada de la Presente Invención

- 25 La presente invención se refiere a un apósito médico que comprende una capa de espuma de poliuretano absorbente que forma al menos una parte de una superficie de contacto con la piel del apósito, produciéndose la espuma al incorporar partículas de un complejo de plata y que es capaz de liberar la actividad antimicrobiana de iones plata, comprendiendo dicho complejo plata y un elemento de transición del Grupo IV del Sistema Periódico de los Elementos.

- 30 Se ha encontrado que la plata sólo se libera a partir de un apósito de acuerdo con la invención, cuando el apósito se pone en contacto con un líquido que comprende iones, y no se observa liberación cuando se pone en contacto con agua destilada. Este efecto es especialmente pronunciado en relación con líquidos que comprenden predominantemente iones monovalentes.

- 35 Este hallazgo permite una liberación controlada de la actividad del ion plata, debido a que no se libera cuando un apósito se pone en contacto con agua destilada, sólo tras el contacto con una disolución iónica. Por lo tanto, es posible, p. ej., enjuagar una herida o un estoma o la zona periestomal de la piel de un ostomizado o la zona alrededor de una incisión para, p. ej., fines de drenaje utilizando agua destilada y sin riesgo de una liberación anticipada involuntaria de la actividad de iones plata antes de que en realidad sea necesario, es decir, cuando, p. ej., está presente un exudado. Además, la actividad de iones plata no se libera de partes de un apósito que no es humedecido por una disolución iónica. Todavía adicionalmente, agua destilada o agua esencialmente libre de iones se puede utilizar en la producción y/o se puede incorporar en un producto de la invención sin liberar la actividad del ion plata.

- 40 Sin limitar la invención a teoría específica alguna, se supone que un apósito médico absorbente es capaz de absorber el exudado o similar, tras lo cual el intercambio iónico con cationes del fluido absorbido en el apósito libera la plata, fomentando la actividad antimicrobiana. Por lo tanto, se asume que cuando, p. ej., exudado de la herida es absorbido en un apósito para heridas de acuerdo con la invención, se inicia un intercambio iónico entre los iones sodio del exudado y la plata del complejo antimicrobiano, y los iones plata liberados serán transportados hacia el lecho de la herida para ejercer su actividad antimicrobiana.

El complejo utilizado de acuerdo con la presente invención puede comprender preferiblemente un elemento de transición tal como titanio, zirconio o hafnio, y se prefiere especialmente que la plata esté en forma de complejo con zirconio.

5 El complejo es adecuadamente un complejo de fosfato que no tiene efecto adverso cuando está en contacto con heridas abiertas. Un complejo de este tipo también comprende preferentemente un catión adicional tal como un ion de metal alcalino, p. ej., litio, sodio o potasio, preferiblemente sodio.

Un complejo de plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio ha demostrado ser especialmente adecuado para el propósito de la presente invención.

10 Los apósitos de la invención pueden tener un contenido de plata en el intervalo de 0,01 a 30 mg de plata/cm² de apósito para heridas. El contenido de plata está preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 15 mg, más preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 6 mg, p. ej., aproximadamente 1 mg de plata/cm².

Un apósito de la invención comprende un constituyente o elemento absorbente y el complejo de plata está comprendido en dicho constituyente o elemento absorbente como un exudado de la herida u otro líquido entrarán entonces más fácilmente en contacto unos con otros.

15 Un constituyente o elemento absorbente puede ser preferiblemente un elemento separado de una espuma absorbente. Se ha encontrado adecuado que la absorción de un apósito médico de la invención es mayor que 3 gramos por gramo de apósito para heridas, preferiblemente mayor que 5 gramos por gramo de apósito para heridas.

20 El apósito comprende una capa de espuma de poliuretano que forma al menos una parte de la superficie de contacto con la piel del apósito. Una espuma de este tipo se puede producir incorporando partículas de un complejo que comprende plata y un elemento de transición del Grupo IV del Sistema Periódico de los Elementos distribuido homogéneamente en la espuma, sin perder las propiedades deseadas.

Dicho elemento absorbente constituye un apósito de la invención. En tal caso, el elemento absorbente puede en sí mismo mostrar propiedades adhesivas o puede no mostrar propiedades adhesivas y entonces típicamente se asegurará al sitio deseado utilizando medios convencionales tales como un apósito de cubierta.

25 En una realización preferida de la invención, el apósito comprende una superficie de contacto con la piel que comprende una zona que muestra un adhesivo respetuoso con la piel.

Un apósito de este tipo puede ser adecuadamente un apósito que comprende una capa o película sustancialmente impermeable al agua y un adhesivo inocuo para la piel en el que se incorpora un constituyente o elemento absorbente.

30 El adhesivo respetuoso con la piel puede ser cualquier adhesivo respetuoso con la piel conocido per se, p. ej., un adhesivo que comprende hidrocoloides u otros constituyentes de absorción de la humedad tales como los adhesivos descritos en la patente de EE.UU. N° 4.231.369 y en la patente de EE.UU. N° 4.367.732 que comprenden hidrocoloides. Un apósito que comprende un elemento absorbente separado puede, p. ej., ser del tipo descrito en la Patente de EE.UU. N° 5.051.259 o 5.714.225.

35 Una capa o película impermeable al agua pueden ser de cualquier material adecuado conocido per se para el uso en la preparación de apósitos para heridas, p. ej., una espuma, una capa no tejida o una película de poliuretano, polietileno, poliéster o poliamida. Un material adecuado para su uso como una película impermeable al agua es una película de poliuretano tal como el material de película de baja fricción se da a conocer en la patente de EE.UU. N° 5.643.187.

40 Un apósito de la invención tiene preferiblemente bordes biselados con el fin de reducir el riesgo de "enrollamiento" del borde del apósito, reduciendo el tiempo de desgaste. Un biselado se puede llevar a cabo de manera discontinua o continua de una manera conocida per se, p. ej. tal como se describe en la patente EP N° 0 264 299 o en la patente de EE.UU. N° 5.133.821.

45 El adhesivo puede estar cubierto por una cubierta o forro de liberación protector tal como papel siliconado. La cubierta protectora no está presente durante el uso de un apósito de la invención y, por lo tanto, no es una parte esencial de la invención.

El apósito de la invención se ha descrito principalmente con referencia a apósitos para heridas, pero será evidente para el experto en la materia que la invención no está limitada a apósitos para heridas. Por lo tanto, un apósito médico de la invención puede estar en forma de un apósito para heridas o un dispositivo de ostomía o un apósito para cubrir un sitio de incisión en la piel.

5 Descripción de las Realizaciones Preferidas

La invención se explicará ahora con mayor detalle con referencia al Ejemplo de trabajo que figura a continuación, que describe realizaciones preferidas de la invención y que no se ha de considerar como una limitación del alcance de la protección se establece en las reivindicaciones adjuntas.

MATERIALES Y MÉTODOS

10 Newborn Calf Serum, Gibco BRL (Lote N°.: 3033873D)

Nitrato de sodio, Merck, calidad analítica (Lote N°: 259337-120)

Nitrato de calcio tetrahidrato, Merck, calidad analítica (Lote No: 93252-647)

Agua intercambiada con iones (Conductividad 0,04 μ S) de suministro interno de laboratorio

Patrón de nitrato de plata 1000 mg/ml, KEBO lab. (Lote N°.: 19797.0500)

15 Prepolímero de poliuretano Hypol 2002, Dow Chemicals

Copolímero de bloques de PO-PE Pluronic 6200, BASF

Plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio disponible bajo el nombre comercial AlphaSan®, Milliken Chemicals

Acticoat Seven, un apósito para heridas que contiene plata Westaim Biomedicals™
Espectrofotómetro de absorción atómica (Perkin Elmer 305)

20 Se preparó una disolución de nitrato de sodio 0,5 M disolviendo 42,49 gramos de nitrato de sodio en un litro de agua sometida a intercambio iónico durante la agitación.

Se preparó una disolución de nitrato de calcio 0,5 M disolviendo 87,07 gramos de nitrato de calcio en un litro de agua sometida a intercambio iónico durante la agitación.

Método para medir la liberación de plata:

25 La liberación de plata se determinó mediante el siguiente método.

Etapa A) Muestras del material a ensayar se troquelaron en la forma de discos que tienen un diámetro de 30 mm.
Etapa B) La muestra se sumergió en 50 ml de cada una de las disoluciones de ensayo y se inició la agitación (T_0).
Etapa C) Después de agitar durante 1, 5 y 24 horas, respectivamente, 5,0 mililitros de medio de liberación se tomó una muestra y se reemplazó por 5,0 mililitros de medio reciente.

30 Etapa D) Cada una de las muestras se analizó utilizando un espectrofotómetro de absorción atómica y el contenido de plata se calculó y se presenta como una gráfica como una función del tiempo. Cada uno de los experimentos se llevó a cabo por triplicado.

Ejemplo

Preparación del producto de espuma antibacteriana de acuerdo con la invención

35 Una lámina de espuma de poliuretano se produjo mezclando Hypol 2002 (20 gramos), Pluronic 6200 (0,2 gramos), agua (20 gramos), plato-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio (3 gramos) mezclando primero el agua, compuesto de plata y Pluronic y después añadiendo esta mezcla a la Hypol durante el mezclado. Mientras la mezcla todavía era fluida se transformó en una capa delgada vertiendo la mezcla sobre una placa de vidrio, colocando un papel de

liberación siliconado sobre la mezcla y ajustando el espesor a 2 mm utilizando varillas guía y un rodillo maestro, permitiendo que la mezcla de espuma para varios minutos. Cuando se convirtió en espuma el material, la lámina de espuma se secó en un horno de aire seco a 130°C. La lámina espumada final tenía un espesor de 4,5 mm y un contenido de plata de 9200 mg por metro cuadrado de espuma (0,92 mg de plata/cm²).

- 5 La liberación de la plata del producto cuando entra en contacto con diferentes disoluciones se determinó como miligramos de plata liberados. Los resultados se presentan en el siguiente Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1	Concentración (µg/ml)		
	1 hora	5 horas	24 horas
Medio de liberación			
Suero de ternero neonato	5,22	15,74	43,38
Agua intercambiada con iones	0	0	0
Nitrato de calcio	0	0	0
Nitrato de sodio	13,76	32,24	57,64

- 10 Como se desprende de la Tabla 1 y la Figura 1, no se liberó plata cuando está en contacto con agua intercambiada en iones o nitrato de calcio, mientras que una rápida liberación de iones plata se lleva a cabo cuando está en contacto con disoluciones catiónicas monovalentes. La liberación más alta de plata se vio cuando está en contacto con la disolución de nitrato de sodio 0,5 M y suero de ternero neonato, medios que contienen cationes monovalentes.

Ejemplo Comparativo

- 15 La liberación de plata de Acticoat Seven se determinó utilizando el mismo procedimiento que anteriormente y los resultados se presentan en el siguiente Tabla 2 y en la Figura 2.

Tabla 2	Concentración (µg/ml)		
	1 hora	5 horas	24 horas
Medio de liberación			
Suero de ternero neonato	9,75	25,04	38,81
Agua intercambiada con iones	12,29	28,75	51,83
Nitrato de calcio	35,63	67,43	75,99
Nitrato de sodio	21,45	44,18	61,39

Como se desprende de la Tabla 2 y la Figura 2, la plata se libera en agua intercambiada con iones, la disolución de nitrato de calcio, la disolución de nitrato de sodio, y en el suero de ternero neonato.

- 20 Por lo tanto, la espuma de la invención es superior al producto conocido con respecto al control de la liberación de iones plata, debido a que ninguna actividad se libera cuando entra en contacto con agua de intercambio de iones, mientras que se observa una liberación mucho mayor cuando está en contacto con cationes monovalentes que están presentes, p. ej., en suero ternero neonato.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un apósito médico que comprende una capa de espuma de poliuretano absorbente que forma al menos una parte de una superficie de contacto con la piel del apósito, la espuma producida al incorporar partículas de un complejo que comprende plata y un elemento de transición del Grupo IV del Sistema Periódico de los Elementos homogéneamente distribuido en la espuma.
2. Un apósito médico según la reivindicación 1, en donde el contenido de plata está en el intervalo de 0,01 a 30 mg de plata/cm² de apósito para heridas.
3. Un apósito médico según la reivindicación 2, en donde el contenido de plata está en el intervalo de 0,1 a 15 mg de plata/cm² de apósito para heridas.
- 10 4. Un apósito médico según la reivindicación 2, en donde el contenido de plata está en el intervalo de 0,2 a 6 mg de plata/cm² de apósito para heridas.
5. Un apósito médico según la reivindicación 2, en donde el contenido de plata es de aproximadamente 1 mg de plata/cm² de apósito para heridas.
- 15 6. Un apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la plata está en forma de un complejo con zirconio.
7. Un apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la plata está en forma de un complejo de plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio.

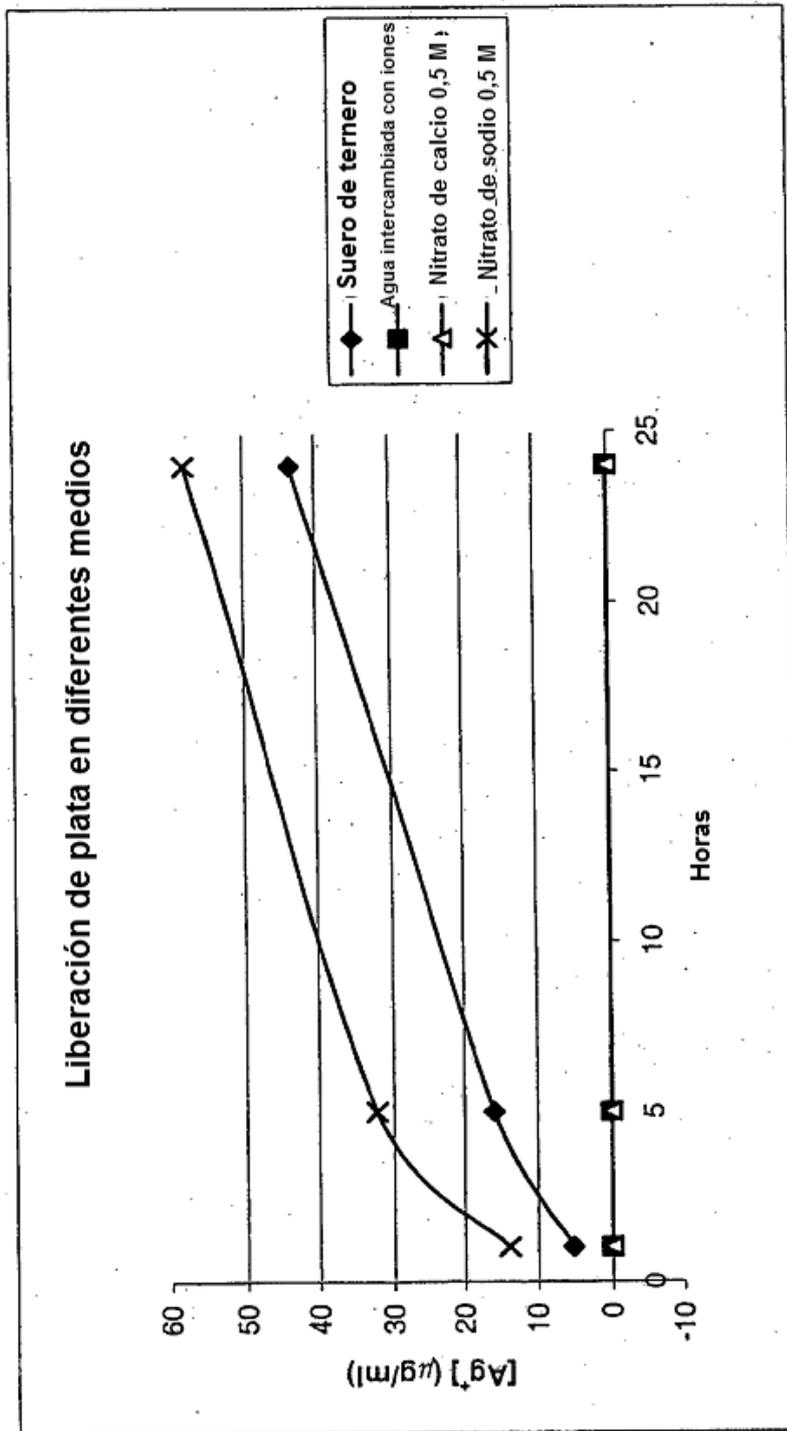


Fig. 1

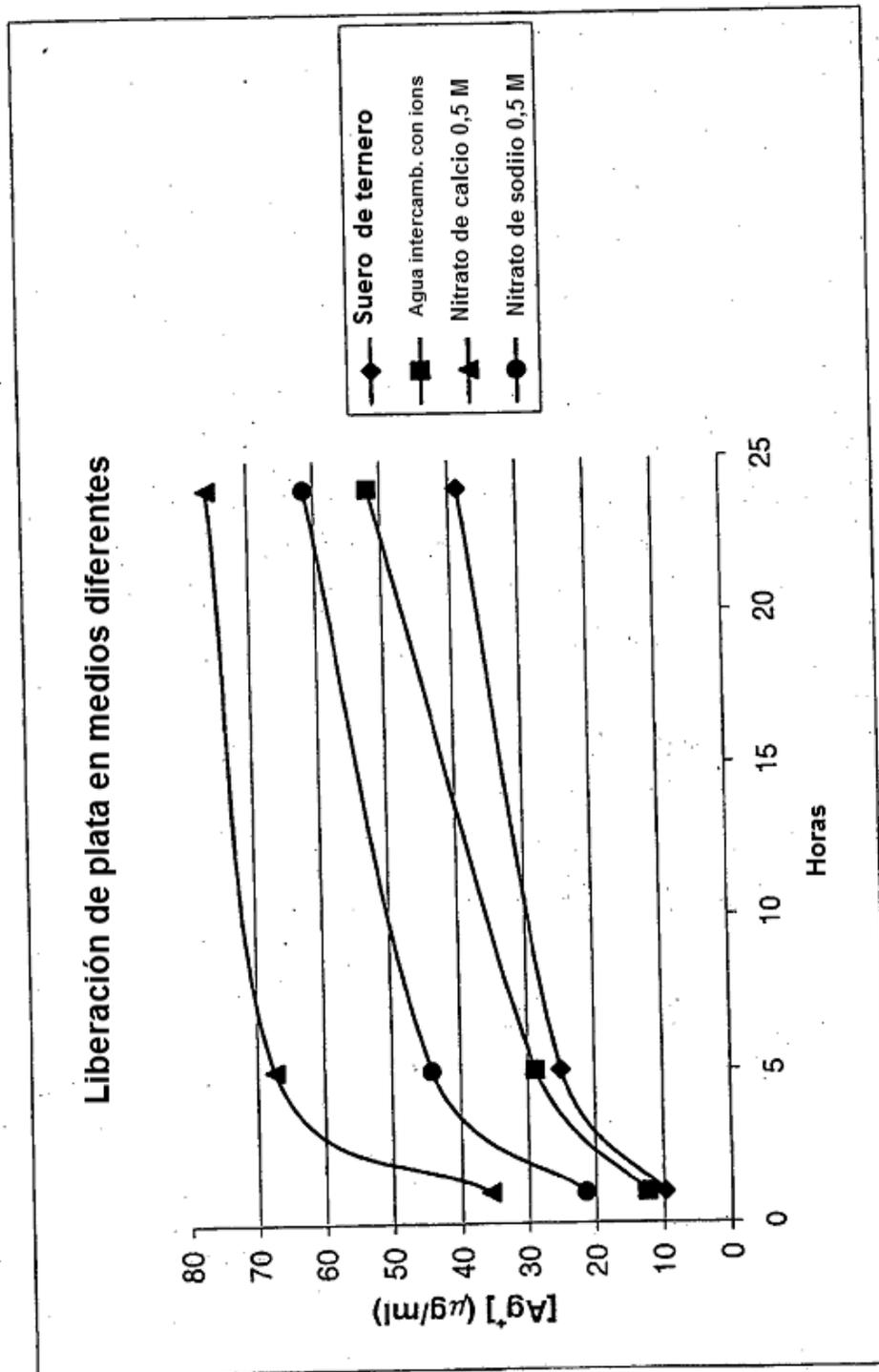


Fig. 2