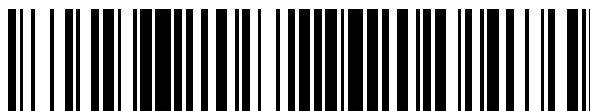


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 232**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/32** (2006.01)

**A61L 15/46** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2013** **E 13728838 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2844306**

54 Título: **Apósitos para heridas**

30 Prioridad:

**02.05.2012 GB 201207617**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MCINROY, LORNA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 568 232 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

## Apósitos para heridas

La presente invención se refiere a un nuevo material de apósito para heridas, y a los apósitos para heridas que contienen el material.

- 5 Un apósito para heridas es un artículo usado por una persona para la aplicación en una herida para favorecer la cicatrización y/o prevenir daños adicionales. Un apósito está diseñado para estar en contacto directo con la herida, lo que lo hace diferente de un vendaje, que se usa principalmente para sujetar un apósito en su lugar.

- 10 Los apósitos para heridas modernos incluyen gasas (que se pueden impregnar con un agente diseñado para favorecer la esterilidad o para acelerar la cicatrización), películas, geles, espumas, hidrocoloides, alginatos, hidrogeles y pastas de polisacáridos, gránulos y esferas. Muchos apósitos de gasas tienen una capa de película no adherente sobre la gasa absorbente para impedir que la herida se adhiera al apósito.

- 15 La mayoría de los apósitos avanzados para heridas se preparan a partir de polímeros que son naturales o sintéticos. Una ventaja del uso de polímeros naturales es su biocompatibilidad. El colágeno es un material natural que tiene muchas aplicaciones en los apósitos para heridas. Sin embargo, una de las desventajas del uso de colágeno como apósito para heridas es que no tiene propiedades antisépticas o antimicrobianas.

Las propiedades terapéuticas del yodo se identificaron muchos años antes de su descubrimiento. En el siglo IV A.C., Teofrasto, un alumno de Aristóteles, documentó que las algas marinas y otras plantas ricas en yodo se podían usar para reducir el dolor de las quemaduras solares. Davaine fue el primero en demostrar científicamente las propiedades antimicrobianas del yodo (1882), e informó que era uno de los antisépticos más eficaces.

- 20 Los yodóforos son complejos entre yodo y un agente solubilizante o vehículo para incrementar la solubilidad y mantener la liberación de yodo. Una de las primeras preparaciones antisépticas de yodo usada en el cuidado de heridas fue la disolución de Lugol, una tintura desarrollada en 1829 por J.G.A Lugol, un médico francés. La disolución de Lugol es una disolución acuosa que contiene yodo (5%) y yoduro potásico (10%); la presencia de yoduro potásico da como resultado la formación de iones triyoduro ( $I_3^-$ ), lo que aumenta la solubilidad del yodo elemental. En otras formulaciones de yodóforos, el yodo se porta en agregados o micelas que actúan como depósitos de yodo. Una vez en contacto con el líquido, las micelas comienzan a dispersarse lentamente, lo que da como resultado la liberación controlada de concentraciones bajas de yodo, lo que impide la generación de concentraciones indeseables de yodo elemental libre. Otro yodóforo es povidona-yodo (PVP-I), que es una sal compleja de polivinil pirrolidinio con iones triyoduro. Otro yodóforo es Cadexómero-yodo, que es un polímero hidrófilo de almidón modificado que contiene yodo dentro de la matriz helicoidal. Químicamente es un éter de [alfa]-D-glucano reticulado (1-4) y 2-hidroxi metileno que contiene yodo.
- 25 30

- La actividad del yodóforo depende de la cantidad de yodo "libre" (también conocido como yodo disponible) que se puede liberar potencialmente desde el yodóforo. El contenido de yodo disponible corresponde a la especie de yodo total que se puede titular con tiosulfato sódico. El contenido de yodo disponible de la presente memoria se puede determinar mediante el método del Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) 1986, 2º Suplemento de 1990, para povidona-yodo.
- 35

Inadine® es un apósito para heridas que contiene PVP-I convencional. Inadine consiste en una tela de viscosa tejida impregnada con una base de polietilén glicol que contiene un 10% de PVP-I, equivalente a un 1,0% de yodo disponible.

- 40 Iodoflex® es una capa de pomada Iodosorb® (esferas de cadexómero-yodo incorporadas en una base de pomada de macrogol) insertada entre dos capas de gasa. La gasa actúa como portador protector y también simplifica el proceso de aplicación; la primera capa portadora se retira y la oblea de pasta se coloca directamente sobre la herida. Después se retira el segundo portador de gasa y se aplica un apósito secundario. La pomada Iodosorb tiene una concentración de yodo del 0,9% p/p.

- 45 Oxozyme® es un apósito de hidrogel que incorpora un sistema bioquímico que incrementa la concentración de oxígeno disuelto en la superficie de la herida y libera yodo a niveles bajos (menores del 0,04% p/p) de los iones yoduro presentes en el interior de la matriz de gel.

Iodozyme es un apósito de hidrogel oclusivo, de dos componentes, que incorpora un sistema bioquímico que genera peróxido de hidrógeno, que convierte los niveles bajos de yoduro dispersados en el hidrogel en yodo.

- 50 El documento JP 2001-17533 describe un material para el uso en el tratamiento de úlceras cutáneas, en el que el material comprende un hidrogel de colágeno que contiene PVP-I. El hidrogel contiene de manera adecuada un 0,05-5% p/v de PVP-I y un 0,3-3% p/v de colágeno, y el equilibrio principalmente de agua. Los ejemplos contienen un 0,33%p de colágeno y un 3,3%p de PVP-I. Se afirma que los materiales del hidrogel proporcionan una combinación de propiedades bactericidas con propiedades de cicatrización de heridas. Sin embargo, estas formulaciones de hidrogeles de humedad elevada serían difíciles de esterilizar y administrar, y requerirían cambios frecuentes del
- 55

apósito.

A menudo se informa que el yodo tiene un impacto negativo sobre las células implicadas en el proceso de cicatrización de heridas, y todavía continúa la controversia sobre su seguridad y eficacia debido a problemas de citotoxicidad, absorción sistémica y cicatrización retardada.

- 5 El documento DE-A-10350654 describe un material de sustrato que contiene colágeno que contiene partículas poliméricas que contienen una sustancia activa para el uso como implante o como apósito para heridas. El material del sustrato es una esponja de colágeno liofilizado. El ingrediente activo, que puede comprender PVP-I, está microencapsulado en las partículas poliméricas, y se libera lentamente al usarlo.

- 10 El documento EP-A-0 636 378 describe materiales compuestos absorbibles que comprenden una matriz de colágeno reforzada con una capa de polímero bioabsorbible. Los materiales incluyen un agente quimioterápico, y se usan en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

El documento EP-A-1795210 describe apósitos que contienen una combinación de colágeno recombinante humano y celulosa regenerada oxidada para estimular la cicatrización de heridas crónicas. Se puede incluir una cantidad no especificada de diversos medicamentos, que incluyen povidona-yodo, en los apósitos.

- 15 El documento CN-A-101130105 describe un apósito para heridas de hidrogel que comprende 1-10 partes en peso de PVP-I con 1-5 partes en peso de colágeno (como una selección de una lista de posibles estabilizadores de irradiación).

Sigue existiendo la necesidad de un material de apósito para heridas mejorado que proporcione una buena combinación de propiedades de cicatrización de heridas y propiedades antimicrobianas.

- 20 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un material sólido de apósito para heridas que comprende del 7%p al 25%p de colágeno; del 20%p al 70%p de Cadexómero-yodo; y no más del 10%p de agua, en el que los porcentajes en peso se basan en el peso seco de la composición. De manera adecuada, el material comprende del 8%p al 15%p de colágeno. De manera adecuada, el material comprende del 25%p de Cadexómero-yodo a alrededor del 65%p de Cadexómero-yodo. De manera adecuada, la composición comprende no más del 5%p de agua.

- 25 El Cadexómero-yodo tiene de manera adecuada un contenido de yodo disponible de alrededor del 0,5% a alrededor del 1,5%, de manera más adecuada de alrededor del 0,8% a alrededor del 1,2%, antes de la incorporación en el material de la invención. Por lo tanto, los materiales según este aspecto de la invención tienen de manera adecuada un contenido de yodo disponible como se definió anteriormente de alrededor del 0,1% a alrededor del 1,4%, por ejemplo alrededor del 0,5% a alrededor del 1%, calculado como porcentaje en peso respecto del peso seco. La expresión "Cadexómero-yodo" en la presente memoria abarca cualquier complejo de yodo con un polisacárido, en particular los complejos de yodo con dextrina o dextrina reticulada. El Cadexómero-yodo se puede preparar, por ejemplo, como se describió en el documento US-A-4010259 o en el documento WO-A-2008117300.

- 30 El equilibrio de las composiciones según cualquier aspecto de la presente invención puede comprender plastificantes, disolventes no acuosos, agentes terapéuticos y/o polímeros distintos de colágeno. Los otros polímeros pueden comprender, por ejemplo, biopolímeros o polímeros bioabsorbibles de origen natural o sintético.

Se puede usar cualquier tipo de colágeno en las composiciones de apósito para heridas de la presente invención, p.ej. colágeno de origen bovino, ovino, porcino, equino, recombinante, o humano. El colágeno bovino, por ejemplo el extraído de dermis bovina, es adecuado. También se puede usar atelocolágeno.

- 40 El material de apósito para heridas comprende de manera adecuada de alrededor del 5%p a alrededor del 85%p de uno o más plastificantes, respecto del peso seco del material. La cantidad de plastificante es de manera adecuada de alrededor del 53%p a alrededor del 88%p, por ejemplo de alrededor del 60%p al 85%p o de alrededor del 65%p a alrededor del 84%p o de alrededor del 75%p a alrededor del 83%p del material. Los plastificantes adecuados incluyen dialcoholes y polialcoholes que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, tales como dietilen glicol, trietilen glicol, glicerol. Los plastificantes adicionales incluyen polietilen glicoles, que también actúan como tensioactivos, que tienen, por ejemplo, pesos moleculares en el intervalo de 200 a 20000, por ejemplo PEG 200 y PEG 4000.

- 45 Los materiales pueden comprender además otros materiales de matrices poliméricas médicamente aceptables, que incluyen polímeros de matrices hidrosolubles tales como PVP y poli(alcoholes vinílicos), y polímeros que se degradan *in vivo* tales como copolímeros de polilactida/poliglicolida y poli-épsilon-caprolactona. Los polímeros adicionales que se podrían incorporar en el material incluyen cualquiera de los biopolímeros médicamente aceptables, tales como alginatos, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, celulosa regenerada oxidada. La cantidad de polímeros distintos de colágeno en los materiales es de manera adecuada hasta alrededor del 75%p, por ejemplo de alrededor del 1%p a alrededor del 50%p respecto del peso seco del material.

- 50 Las composiciones de apósito para heridas de la presente invención pueden comprender opcionalmente además otros agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en vitaminas; antisépticos adicionales; agentes

antiinflamatorios; inhibidores de enzimas; inmunoestimulantes; agentes inmunosupresores; anestésicos locales; agentes anti-infecciosos (p.ej. agentes antibacterianos), antivirales; antioxidantes; hormonas esteroideas y minerales. De manera adecuada, estos agentes terapéuticos adicionales están presentes en una cantidad de alrededor del 0,001%p a alrededor del 10%p, por ejemplo de alrededor del 0,01%p a alrededor del 5%p, en general de alrededor del 0,1%p a alrededor del 2%p.

Los materiales de la invención proporcionan una combinación excelente de propiedades de cicatrización de heridas con propiedades antimicrobianas. Esto se demuestra más adelante en los ejemplos comparativos, en los que se muestran comparaciones entre apósitos que tienen diferentes cantidades de PVP-I y colágeno y entre apósitos de yodo usados de manera convencional en la técnica anterior.

Es de esperar que se observe el mismo efecto para otros yodóforos, tales como cadexómero-yodo.

Una ventaja adicional es que las composiciones de la presente invención expresan una actividad antimicrobiana inesperadamente superior en la zona de ensayo de inhibición en comparación con Inadine. Esto también se demuestra en los ejemplos.

Los materiales de la invención son sólidos, por ejemplo películas, revestimientos, esponjas o telas tejidas o no tejidas. De manera más adecuada, los materiales de la invención están en forma de una película plastificada. De manera adecuada, el material de apósito para heridas según la presente invención está en forma de una película flexible, que puede ser continua o discontinua (p.ej. perforada).

En ciertas realizaciones, el material de apósito para heridas según la presente invención puede estar en forma de una esponja bioabsorbible liofilizada o sometida a desecación del disolvente para la aplicación en una herida crónica. De manera adecuada, el tamaño medio de poro de la esponja está en la región de 10-500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente alrededor de 100-300  $\mu\text{m}$ .

De manera adecuada, el material de apósito para heridas está en forma de una lámina, por ejemplo una lámina de grosor sustancialmente uniforme. El área de la lámina es en general de alrededor de 1  $\text{cm}^2$  a alrededor de 400  $\text{cm}^2$ , y el grosor es en general de alrededor de 1 mm a alrededor de 10 mm.

La presente invención proporciona además un apósito para heridas que comprende el material de apósito para heridas según la presente invención.

El apósito para heridas está de manera adecuada en forma de lámina, y comprende una lámina (capa) del material según la invención. Sin embargo, también se prevén formas alternativas, tales como apósitos para heridas con relleno de cavidades. La capa según la invención normalmente sería la capa en contacto con la herida en uso, pero en ciertas realizaciones podría estar separada de la herida por una lámina superior permeable a los líquidos. De manera adecuada, el área de la lámina de material según la invención es de alrededor de 1  $\text{cm}^2$  a alrededor de 400  $\text{cm}^2$ , de manera más adecuada de alrededor de 4  $\text{cm}^2$  a alrededor de 100  $\text{cm}^2$ .

De manera adecuada, el apósito para heridas comprende además una lámina de soporte que se prolonga sobre la capa activa según la invención, en posición opuesta al lado orientado hacia la herida de dicha capa activa. De manera adecuada, la lámina de soporte es mayor que la capa según la invención, de forma que una región marginal de una anchura de 1 mm a 50 mm, de manera adecuada 5 mm a 20 mm, se prolonga alrededor de dicha capa para formar un apósito de tipo isla. En tales casos, la lámina de soporte se reviste de manera adecuada con un adhesivo de grado médico sensible a la presión al menos en su región marginal.

De manera adecuada, la lámina de soporte es sustancialmente impermeable a los líquidos. La lámina de soporte es de manera adecuada semipermeable. Es decir, la lámina de soporte es de manera adecuada permeable al vapor de agua, pero no es permeable al agua líquida o al exudado de heridas. De manera adecuada, la lámina de soporte también es sustancialmente impermeable a los microorganismos. Las láminas de soporte adaptables continuas adecuadas tendrán de manera adecuada una tasa de transmisión de vapor de humedad (MVTR) de la lámina de soporte sola de 300 a 5000  $\text{g/m}^2/24 \text{ hrs}$ , de manera adecuada 500 a 2000  $\text{g/m}^2/24 \text{ hrs}$  a 37,5 °C del 100% al 10% de diferencia de humedad relativa. El grosor de la lámina de soporte está de manera adecuada en el intervalo de 10 a 1000 micrómetros, de manera más adecuada 100 a 500 micrómetros. Se ha descubierto que tales tasas de transmisión de vapor de humedad permiten que la herida bajo el apósito cicatrice en condiciones húmedas sin provocar que se macere la piel que rodea la herida.

Los polímeros adecuados para formar la lámina de soporte incluyen poliuretanos y poli(acrilatos y metacrilatos de alcoialquilo) tales como los descritos en el documento GB-A-1280631. De manera adecuada, la lámina de soporte comprende una capa continua de espuma de poliuretano bloqueado de densidad elevada que es predominantemente de células cerradas. Un material de lámina de soporte adecuado es la película de poliuretano disponible con la marca comercial registrada ESTANE 5714F.

La capa adhesiva (cuando está presente) debería ser transmisora del vapor de humedad y/o con un patrón para permitir el paso del vapor de agua a través de ella. La capa adhesiva es de manera adecuada una capa adhesiva sensible a la presión y transmisora del vapor de humedad continua, del tipo usado convencionalmente para los

apósitos para heridas de tipo isla. El peso base de la capa adhesiva es de manera adecuada 20 a 250 g/m<sup>2</sup>, y de manera más adecuada 50 a 150 g/m<sup>2</sup>. Se prefieren los adhesivos sensibles a la presión basados en poliuretano o poliacrilato.

Se pueden apilar las capas adicionales de un artículo absorbente multicapa entre la capa según la presente invención y la lámina protectora. Por ejemplo, estas capas pueden comprender una o más capas absorbentes entre la capa según la invención y la lámina protectora, especialmente si el apósito es para el uso sobre heridas que exudativas. La capa absorbente opcional puede ser cualquiera de las capas usadas convencionalmente para absorber fluidos de heridas, suero o sangre en la técnica de cicatrización de heridas, que incluyen gasas, telas no tejidas, superabsorbentes, hidrogeles y mezclas de los mismos. De manera adecuada, la capa absorbente comprende una capa de espuma absorbente, tal como una espuma de poliuretano hidrófilo de células abiertas preparada de acuerdo con el documento EP-A-0541391. En otras realizaciones, la capa absorbente puede ser una tela fibrosa no tejida, por ejemplo una tela cardada de fibras cortadas de viscosa. El peso base de la capa absorbente puede estar en el intervalo de 50-500 g/m<sup>2</sup>, tal como 100-400 g/m<sup>2</sup>.

La superficie orientada hacia la herida del apósito se protege de manera adecuada mediante una lámina de recubrimiento separable. La lámina de recubrimiento está formada normalmente de material termoplástico flexible. Los materiales adecuados incluyen poliésteres y poliolefinas. De manera adecuada, la superficie orientada hacia el adhesivo de la lámina de recubrimiento es una superficie de liberación. Es decir, una superficie que es solamente débilmente adherente para las capas orientadas hacia la herida y el adhesivo de la lámina de soporte para ayudar a despegar la capa adhesiva de la lámina de recubrimiento. Por ejemplo, la lámina de recubrimiento puede estar formada por un plástico no adherente tal como un fluoropolímero, o puede estar provista de un revestimiento de liberación, tal como un revestimiento de liberación de silicona o de fluoropolímero.

En general, el apósito para heridas según la presente invención es estéril y se envasa en un recipiente impermeable a los microorganismos. Una ventaja de los materiales según la presente invención es que su bajo contenido de agua los hace estables para la esterilización mediante radiación gamma o en autoclave.

Un método de tratamiento de una herida comprende aplicar en ella una cantidad eficaz de un material de apósito según la presente invención. De manera adecuada, el tratamiento comprende aplicar a dicha herida un apósito según la presente invención.

El material se aplica de manera adecuada a la herida durante un periodo de al menos alrededor de 1 hora, de manera más adecuada de alrededor de 4 horas a alrededor de 4 semanas, por ejemplo de alrededor de 1 día a alrededor de 14 días, opcionalmente con cambios de apósitos durante el curso del tratamiento.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "herida" significa una rotura en la piel. Los ejemplos de heridas para las que la presente invención es especialmente adecuada incluyen las úlceras cutáneas (p.ej. úlceras de decúbito, úlceras diabéticas y úlceras en las piernas), quemaduras, heridas quirúrgicas, abrasiones y heridas agudas. El material se puede aplicar a heridas que ya muestran signos clínicos de infección.

La presente invención se describe a continuación, a modo de ilustración solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la Fig. 1 muestra la zona de inhibición formada por los materiales según la invención y los materiales comparativos cuando se ensayan contra *Pseudomonas aeruginosa*;

la Fig. 2 muestra la zona de inhibición formada por los materiales según la invención y los materiales comparativos cuando se ensayan contra *Staphylococcus aureus*;

la Fig. 3 muestra la actividad metabólica celular MKEK de queratinocitos humanos adultos primarios medida 24 horas tras la incubación con los materiales de apósito para heridas según la invención y con materiales comparativos.

la Fig. 4 muestra el rendimiento en el ensayo de respuesta al raspado de queratinocitos humanos frente al tiempo para los materiales según la invención y para los materiales comparativos.

la Fig. 5 muestra una vista en perspectiva inferior de un apósito para heridas según la invención; y

la Fig. 6 muestra una vista en perspectiva inferior del apósito para heridas de la Fig. 5 en un envase.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se apreciará que estos ejemplos son ejemplos comparativos y tienen fines ilustrativos solamente, y no se hallan dentro de la invención tal como se describió anteriormente.

#### Ejemplos Comparativos

Se produjeron películas de apósito para heridas según el siguiente método. Las cantidades de ingredientes de la Tabla 1 se mezclaron hasta uniformidad en el siguiente orden de adición: suspensión de colágeno, ácido acético,

pasta de PVP-I y glicerol.

Tabla 1

| ID de suspensión n° | Suspensión de colágeno / g | Ácido acético (0,05 M) / ml | Pasta de PVP-I / g | Glicerol / ml |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------|
| 1                   | 99,5                       | 96,5                        | 0                  | 4             |
| 2                   | 99,5                       | 94,3                        | 2,2125             | 4             |
| 3                   | 99,5                       | 92,0                        | 4,5                | 4             |
| 4                   | 99,5                       | 87,6                        | 8,9                | 4             |
| 5                   | 99,5                       | 78,7                        | 17,8               | 4             |
| 6                   | 99,5                       | 60,9                        | 35,6               | 4             |
| 7                   | 91,3                       | 39,6                        | 65,4               | 3,7           |
| 8                   | 99,5                       | 7,5                         | 89,0               | 4             |

5 La suspensión de colágeno contuvo colágeno bovino (2,01% de sólidos en ácido acético acuoso de pH 2,9-3,1). Se tuvo cuidado de no manipular en exceso el colágeno.

La pasta de PVP-I contuvo un 48,63% de Lutrol 400 (un polietilen glicol que tiene un peso molecular medio de 400 y una fórmula general  $\text{HO}[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-\text{H}$ , en la que  $n = 8$ ); 35,73% de PEG 4000; 10,68% de PVP-I y 4,96% de agua.

10 Las suspensiones producidas se desgasificaron en una cámara de vacío y se vertieron en placas de 100 cm<sup>2</sup> tal como se indica en la Tabla 2. Se calculó el porcentaje de PVP-I y de colágeno en las composiciones húmedas, y también se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

| ID de película | ID de suspensión n° (véase la Tabla 1) | Suspensión añadida a placa de 100 cm <sup>2</sup> / g | Col. por placa de 100 cm <sup>2</sup> / g | PVP-I por placa de 100 cm <sup>2</sup> / g | %p de PVP-I en la composición húmeda | %p de col en la composición húmeda |
|----------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| CC1*           | 1                                      | 62                                                    | 0,617                                     | 0,00                                       | 0%                                   | 0,99%                              |
| CC2*           | 1                                      | 93                                                    | 0,925                                     | 0,00                                       | 0%                                   | 0,99%                              |
| A*             | 2                                      | 62                                                    | 0,617                                     | 0,073                                      | 0,12%                                | 0,99%                              |
| B*             | 2                                      | 93                                                    | 0,925                                     | 0,109                                      | 0,12%                                | 0,99%                              |
| C*             | 3                                      | 93                                                    | 0,925                                     | 0,222                                      | 0,24%                                | 0,99%                              |
| D              | 4                                      | 93                                                    | 0,925                                     | 0,440                                      | 0,47%                                | 0,99%                              |
| E              | 5                                      | 62                                                    | 0,617                                     | 0,586                                      | 0,95%                                | 0,99%                              |
| F*             | 6                                      | 93                                                    | 0,925                                     | 1,759                                      | 1,89%                                | 0,99%                              |
| G*             | 7                                      | 93                                                    | 0,849                                     | 3,232                                      | 3,48%                                | 0,91%                              |
| H*             | 8                                      | 62                                                    | 0,617                                     | 2,931                                      | 4,73%                                | 0,99%                              |

col = colágeno; CC = Control de colágeno; \* = ejemplo de referencia

15 Las películas se secaron durante la noche en aire hasta que estuvieron secas al tacto. Basándose en la pérdida de peso tras el secado, se dedujo que se eliminó más del 90% del agua y ácido acético presentes en un principio en la suspensión tras el secado. Las composiciones en porcentaje calculadas de las películas secas se muestran en la Tabla 3. Los porcentajes se calculan basándose en el peso seco, es decir, basándose en todos los componentes de

la suspensión de partida excepto el agua y ácido acético.

Tabla 3

| ID de película | %p de PVP-I en la composición | %p de colágeno en la composición | %p de agua en la composición | Proporción de PVP-I : colágeno |
|----------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| CC1*           | 0                             | 28                               | < 5%                         | 0                              |
| CC2*           | 0                             | 28                               | < 5%                         | 0                              |
| A*             | 2,6                           | 22                               | < 5%                         | 0,12:1                         |
| B*             | 2,6                           | 22                               | < 5%                         | 0,12:1                         |
| C*             | 4,3                           | 18                               | < 5%                         | 0,24:1                         |
| D              | 6,3                           | 13                               | < 5%                         | 0,48:1                         |
| E              | 8,3                           | 8,7                              | < 5%                         | 0,95:1                         |
| F*             | 9,7                           | 5,1                              | < 5%                         | 1,9:1                          |
| G*             | 10,7                          | 2,8                              | < 5%                         | 3,8:1                          |
| H*             | 10,9                          | 2,3                              | < 5%                         | 4,8:1                          |

CC = Control de colágeno; \* = ejemplo de referencia

Antes de ningún ensayo *in vitro*, las películas se esterizaron a 18,5 KGy.

#### Procedimiento 1

- 5 Las películas preparadas según los ejemplos anteriores y los ejemplos de referencia se sometieron a un ensayo de zona de inhibición para determinar su actividad antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa*. Con fines comparativos, también se ensayó Inadine, Iodoflex, Oxozyne y Iodozyme (cuatro apósitos convencionales para heridas que producen yodo). Se colocó un cuadrado pequeño de película de 6,25 cm<sup>2</sup> en posición central en una placa petri inoculada con *Pseudomonas aeruginosa* de una reserva de aprox. 1,0 x10<sup>7</sup> UFC/ml, y se midió la zona de inhibición de *Pseudomonas aeruginosa* desde el borde de la película en mm después de incubar durante la noche a 37 °C.

La Figura 1 muestra un gráfico de barras con la zona de las medidas de inhibición para las películas de los ejemplos y de los ejemplos de referencia anteriores, y para Inadine (ID), Iodoflex (IF), Oxozyne (OX) y Iodozyme (IX).

- 15 Los datos de la Figura 1 muestran que el control de colágeno, las películas B y C, y los apósitos de Inadine, Oxozyne y Iodozyme proporcionaron zonas de inhibición en el intervalo 0-2 mm. Las películas D-H y Iodoflex proporcionaron zonas de inhibición mayores de 2 mm.

Estos datos muestran que cuanto mayor es la cantidad de PVP-I en la película, mayor es la zona de inhibición de *Pseudomonas aeruginosa*. La inhibición significativa, es decir, > 2 mm, comienza a concentraciones de PVP-I de alrededor del 6%p.

#### 20 Procedimiento 2

- 25 Las películas preparadas según los ejemplos y los ejemplos de referencia anteriores se ensayaron para determinar su actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*. Con fines comparativos, también se ensayaron Inadine (ID), Iodoflex (IF), Oxozyne (OX) y Iodozyme (IX). Se colocó un cuadrado pequeño de película de 6,25 cm<sup>2</sup> en posición central en una placa petri inoculada con aprox. 1,5x10<sup>5</sup> UFC/ml de *Staphylococcus aureus*, y se midió la zona de inhibición de *Staphylococcus aureus* desde el borde de la película en mm después de incubar durante la noche a 37 °C.

La Fig. 2 muestra un gráfico de barras con las medidas de la zona de inhibición para las películas de los ejemplos y de los ejemplos de referencia anteriores, y para Inadine, Iodoflex, Oxozyne y Iodozyme.

- 30 Los datos de la Fig. 2 muestran que el control de colágeno y las películas B-C (la película A no se ensayó) proporcionaron zonas de inhibición de 0-4 mm. Las películas D-H, y Iodoflex y Iodozyme proporcionaron zonas de inhibición mayores de 10 mm.

Estos datos muestran que cuanto mayor es la cantidad de PVP-I en la película, mayor es la zona de inhibición de *Staphylococcus aureus*. La inhibición significativa, es decir, > 10 mm, comienza a concentraciones de PVP-I de

alrededor del 6%p.

#### Procedimiento 3

La citotoxicidad de las composiciones de película de los ejemplos y de los ejemplos de referencia anteriores hacia los queratinocitos humanos se determinó como sigue.

- 5 La actividad metabólica celular de queratinocitos humanos adultos primarios se midió después de una incubación de 24 horas con las películas de los ejemplos y de los ejemplos de referencia. La actividad metabólica celular se mide mediante el uso de un ensayo de proliferación celular MTS-PES estándar. El reactivo se añadió a las células del cultivo, 1 parte de reactivo y 5 partes de medio, y se midió el cambio de color después de una incubación de 3 horas a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en una atmósfera humidificada. El ensayo se llevó a cabo 24 horas tras la exposición a las películas prototipo. La Figura 3 muestra la absorbancia medida del medio a 490-640 nm, en la que la absorbancia elevada significa una actividad metabólica celular elevada (es decir, citotoxicidad baja). Se puede observar que para las películas A-E la actividad metabólica está inalterada a partir de los controles de colágeno (CC) y el control vacío (EC). Sin embargo, la actividad metabólica es muy baja para las películas F-H. Estos datos no muestran una inhibición significativa de la actividad metabólica para las películas que contienen menos de alrededor del 9%p de PVP-I. De manera interesante, el rendimiento de las películas A-E en este ensayo es aún mejor que el rendimiento del ejemplo de referencia de Inadine (ID).

#### Procedimiento 4

- 20 Se determinaron los efectos de las composiciones de las películas de los ejemplos y de los ejemplos de referencia sobre la proliferación celular y la cicatrización de heridas mediante el uso de un ensayo de respuesta de heridas por raspado *in vitro*. Se cultivaron queratinocitos hasta la confluencia y se introdujo una "herida" fina raspando con una punta de pipeta. Las células del borde de la herida se polarizan y migran hacia el espacio de la herida. El porcentaje de cierre de la herida se midió a las 1, 2, 4 y 6 horas del inicio mediante el uso de protocolos habituales. El efecto de los diversos materiales de películas de los ejemplos y de los ejemplos de referencia se determinó colocando las muestras de estos materiales sobre la "herida" por raspado.

- 25 Los resultados se muestran en la Fig. 4. Se puede observar que las películas que contienen niveles mayores de PVP-I claramente inhiben la cicatrización de heridas en el ensayo de raspado. Sin embargo, las películas A a E no inhiben de manera significativa la cicatrización de heridas respecto del control de colágeno. Se puede observar además que el ejemplo de referencia de Inadine (ID) también inhibe de manera significativa la cicatrización de heridas en respuesta al raspado.

- 30 Así, se puede observar que las películas D y E proporcionan la combinación de buenas propiedades antimicrobianas y buenas propiedades de cicatrización de heridas, que se pueden atribuir a las cantidades de PVP-I presentes en las películas en combinación con el colágeno.

- 35 También se puede observar a partir de las comparaciones anteriores que las películas D y E de la presente invención son superiores a Inadine®, que es el mejor apósito de yodo comercial actual. Esta superioridad se demuestra en la combinación de propiedades antimicrobianas, la citotoxicidad inferior, y la mejor cicatrización de heridas tal como se determina mediante el ensayo de raspado.

- 40 Con respecto a la Fig. 5, el apósito para heridas 30 según la presente invención es un apósito para heridas auto-adhesivo, de tipo isla, que comprende una capa de soporte 32 de espuma microporosa de poliuretano impermeable a los líquidos. La capa de soporte 32 es permeable al vapor de agua, pero impermeable a los exudados de heridas y a los microorganismos.

- 45 La capa de soporte está revestida con una capa sustancialmente continua de adhesivo de poliuretano sensible a la presión. Una isla 33 rectangular de un material de apósito para heridas según la invención en forma de lámina, hecho de acuerdo con el Ejemplo E anterior, está adherida a una región central de la lámina de soporte 32 revestida de adhesivo, de forma que un margen 34 revestido de adhesivo de la lámina de soporte se prolonga alrededor de la isla para la unión del apósito a la piel alrededor de una herida. El apósito comprende además láminas de recubrimiento 35, 36 protectoras, con un revestimiento de liberación. Estas láminas de recubrimiento se retiran inmediatamente antes del uso del apósito.

- Con respecto a la Fig. 6, el apósito 30 es estéril y se envasa en una bolsa 40 impermeable a los microorganismos que tiene un panel delantero 42 transparente antes del uso.

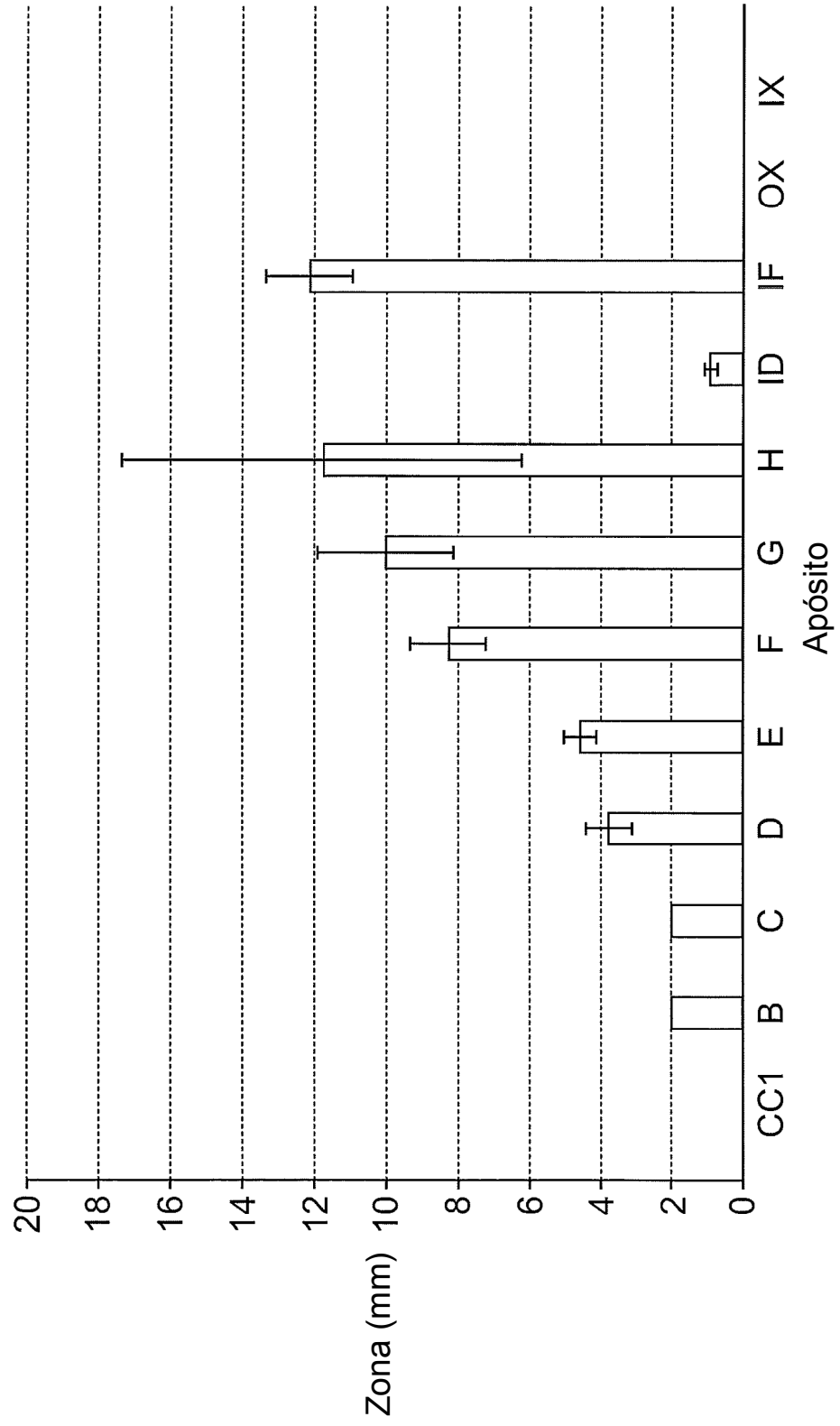
- 50 Las realizaciones anteriores se han descrito a modo de ejemplo solamente. Otros muchos ejemplos que se hallan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas serán evidentes para el lector experto.



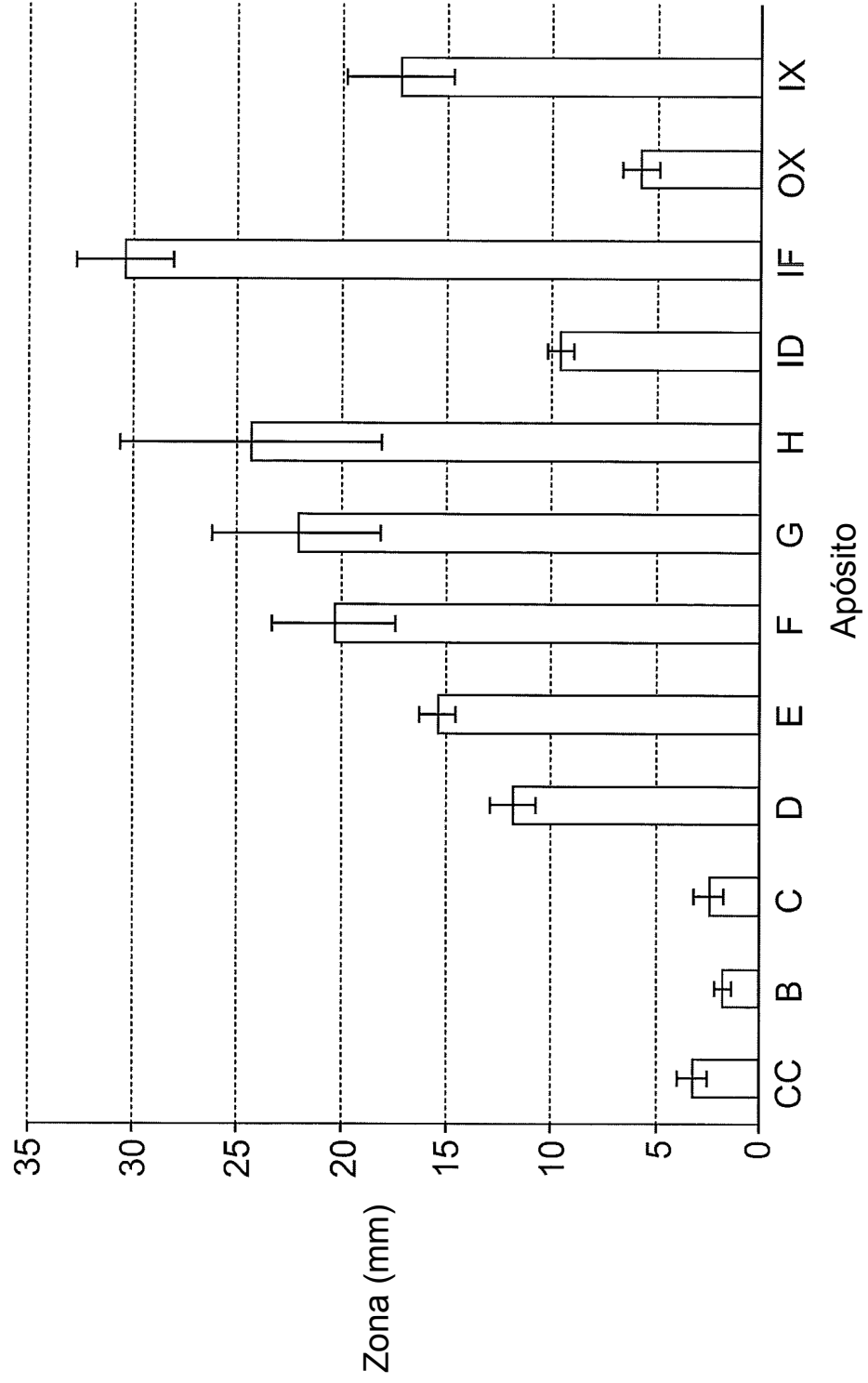
**REIVINDICACIONES**

1. Un material sólido de apósito para heridas que comprende:  
del 7%p al 25%p de colágeno;  
del 20%p al 70%p de Cadexómero-yodo; y  
5 no más del 10%p de agua,  
en el que los porcentajes en peso se basan en el peso seco de la composición.
2. Un material sólido de apósito para heridas según la reivindicación 1, en el que el material comprende del 8%p al 15%p de colágeno, y del 25%p de Cadexómero-yodo al 65%p de Cadexómero-yodo, y no más del 5%p de agua.
- 10 3. El material de apósito para heridas de cualquier reivindicación precedente, en el que la composición de apósito para heridas comprende además del 5%p al 85%p de uno o más plastificantes, respecto del peso seco de la composición.
4. El material de apósito para heridas según cualquier reivindicación precedente, en el que el material está en forma de una película plastificada.
- 15 5. Un apósito para heridas que comprende el material de apósito para heridas de cualquier reivindicación precedente.
6. Un apósito para heridas según la reivindicación 5, en el que el apósito para heridas es estéril y se envasa en un recipiente impermeable a los microorganismos.

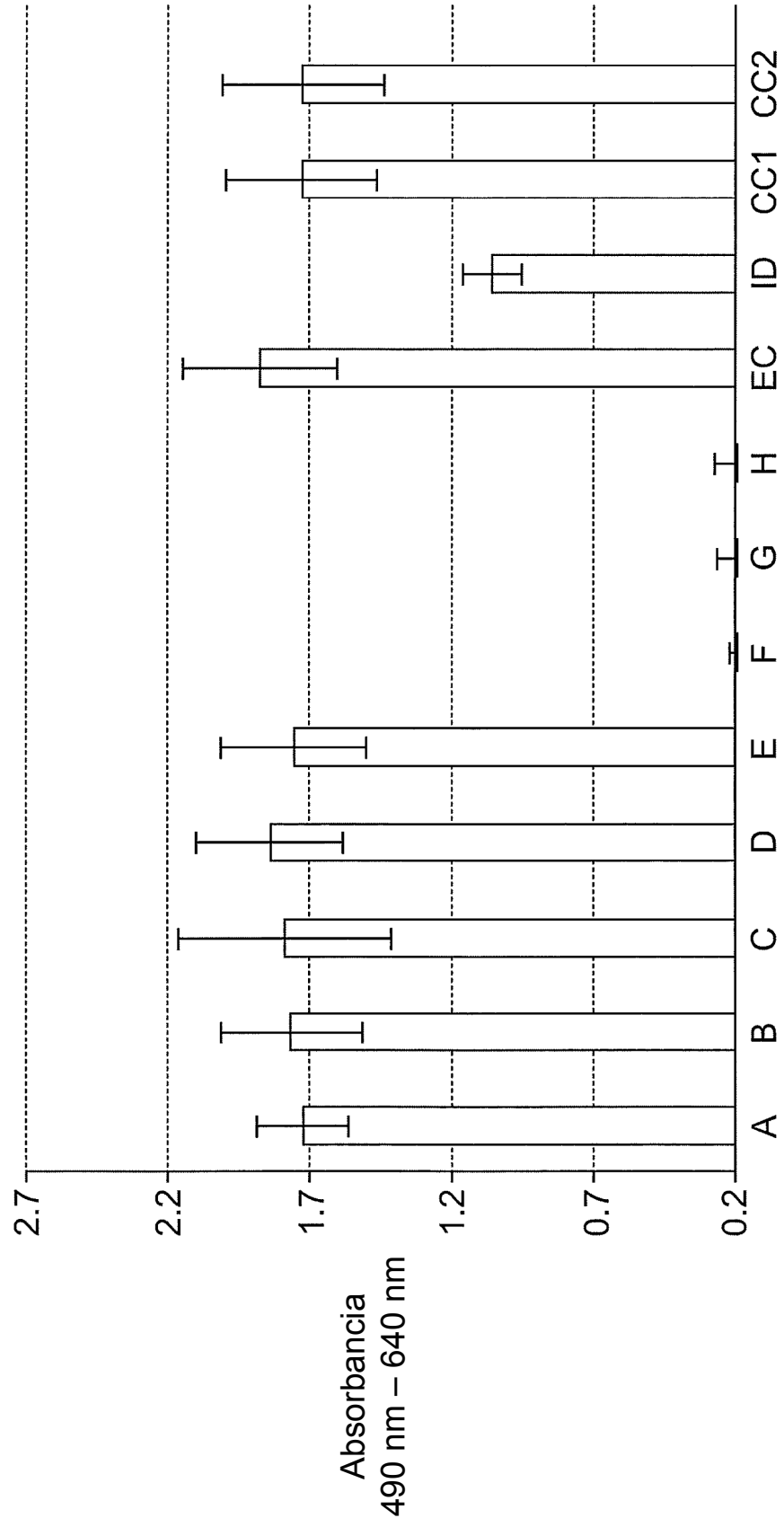
**FIG. 1**

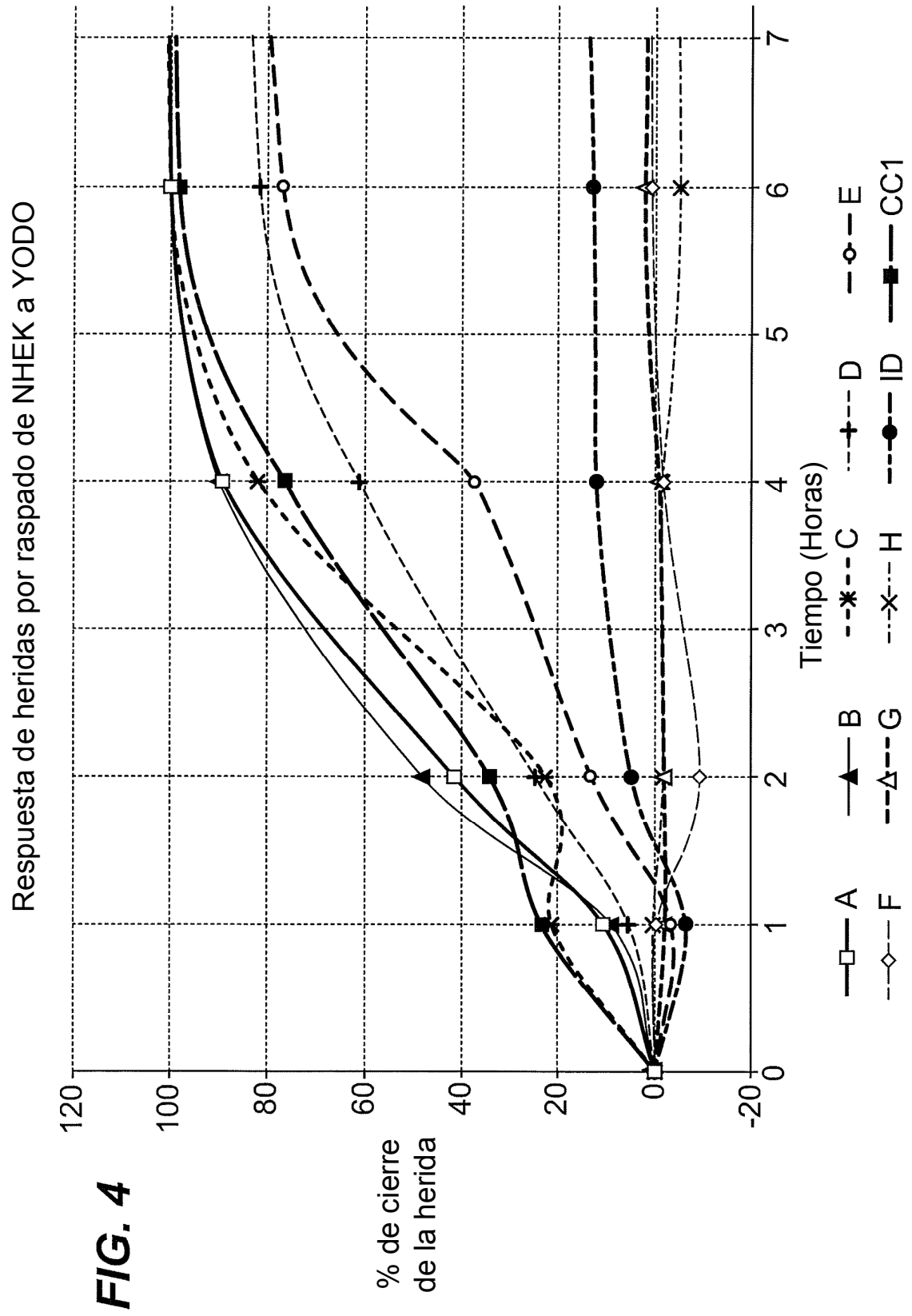


**FIG. 2**

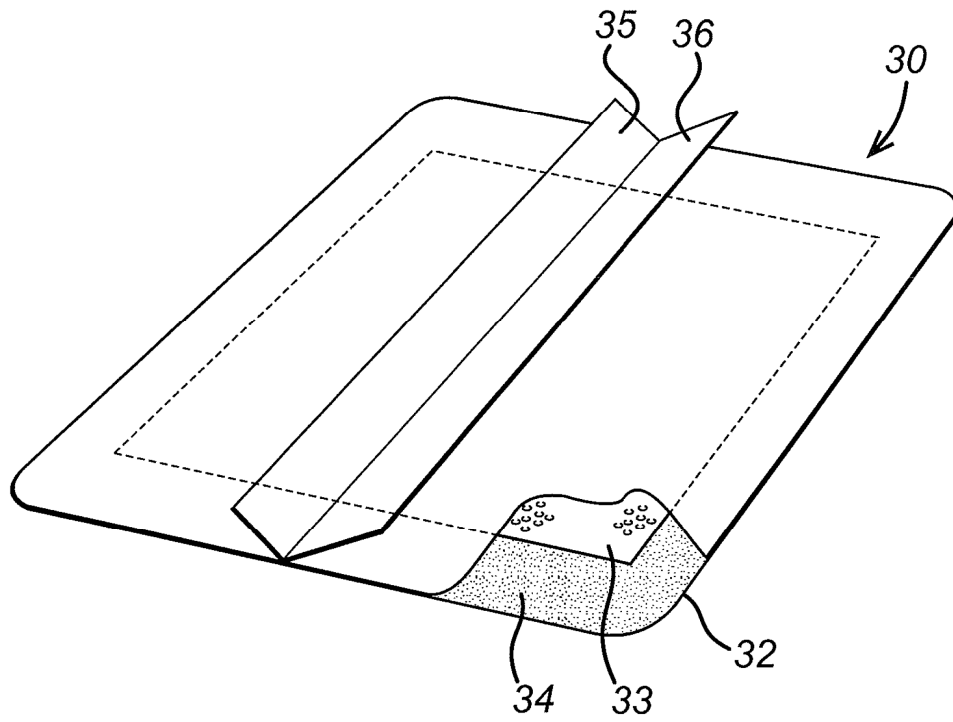


**FIG. 3**





**FIG. 5**



**FIG. 6**

