

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 042**

51 Int. Cl.:

A61L 15/40 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61F 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12708136 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2683418**

54 Título: **Productos para la unión a toxinas bacterianas y la eliminación en el tratamiento de infecciones locales y su producción**

30 Prioridad:

11.03.2011 DE 102011005449

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

06.05.2016

73 Titular/es:

**SEIDEL, DIETRICH (100.0%)
Pschorrstrasse 21
82340 Feldafing, DE**

72 Inventor/es:

SEIDEL, DIETRICH

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 569 042 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

Productos para la unión a toxinas bacterianas y la eliminación en el tratamiento de infecciones locales y su producción

5 La presente invención se refiere a un material para el tratamiento de infecciones bacterianas locales así como al uso de este material en el tratamiento de heridas.

10 Las infecciones en general, pero muy en particular las heridas locales infectadas de manera crónica, representan un serio problema médico desde los comienzos de la historia de la ciencia de la medicina (Hipócrates, 460-370 a. C.) y hasta el día de hoy, que adquiere también una dimensión social cuando se considera que, únicamente en Alemania, aproximadamente 2 - 3 millones de personas padecen heridas que cicatrizan mal o que no cicatrizan. Aparte del sufrimiento personal de los pacientes afectados, que se puede prolongar durante muchos años, al año se produce un desembolso de alrededor de un notable 2 % del presupuesto total para salud para infecciones localmente limitadas y heridas que cicatrizan mal. ⁽¹⁾ En los EE. UU., para esto, el gasto al año son aproximadamente 40.000 millones de dólares estadounidenses. Con una esperanza de vida creciente de aproximadamente 2 a 3 meses por año, este problema, sin un avance mensurable en el tratamiento, se intensificará aún más a nivel mundial.

20 La cicatrización de heridas muy en general, pero en particular en el ámbito cutáneo, se encuentra entre los procesos más complejos del cuerpo humano en general. ^(1, 2, 3)

25 Normalmente, la cicatrización de las heridas se produce en determinadas fases, que, no obstante, se pueden alterar de diversas maneras y retrasarse en su evolución, hasta el desarrollo de heridas que no cicatrizan de manera crónica. En la primera fase inflamatoria y exudativa comienza la progresión hasta una cicatrización o hasta una cicatrización alterada. A este primer tramo de la cicatrización le siguen, cuando se desarrolla de forma exitosa, la fase proliferativa y, posteriormente, la fase del remodelado tisular. ^(1, 2)

30 El tratamiento de heridas profundas, pero también de superficiales, en particular cutáneas, ha cambiado claramente en las últimas dos décadas. Así ha quedado desfasado un secado de las heridas, que se pensaba que evitaba las infecciones, ya que esto conduce a alteraciones de la reparación tisular y, por tanto, a una cicatrización ralentizada de las heridas. El fin de la terapia moderna actual de las heridas es, más bien, garantizar un medio fisiológico de crecimiento y cicatrización en la zona de la herida para evitar, por ello, mecanismos y procesos patológicos de cicatrización de heridas. ^(2, 3, 4)

35 En este sentido, una primera etapa fue la introducción de apósitos hidroactivos para heridas para la regulación del equilibrio de humedad en la zona de la herida. A pesar de la gran diversidad de los productos ofertados con este fin de apósitos para heridas y los más diversos drenajes (endoesponjas) hasta el tratamiento al vacío, no obstante, la superioridad de algunos con respecto a otros hasta ahora no se ha demostrado basándose en pruebas. ^(5, 6) Así, hasta ahora tampoco existen directrices vinculantes para la normalización de un tratamiento moderno de las heridas. Esto se explica, en parte, por el hecho de que cada tratamiento de herida ha de estar básicamente individualizado a causa de su complejidad y se debe adaptar al respectivo paciente.

45 Una herida se define como la pérdida de la integridad de un órgano debido a influencias exógenas o endógenas. Dependiendo del tipo de la herida, de factores locales de la herida, de mediadores sistémicos y de las causas subyacentes (lesiones, quemaduras, etc.), el tratamiento de la herida puede requerir de forma obligada un enfoque terapéutico interdisciplinar.

50 Si la evolución fisiológica de la cicatrización de la herida está alterada en particular en la fase de la exudación y la granulación incipiente, la mayoría de las veces a causa de una reacción inflamatoria prolongada se desarrolla una herida crónica. El exudado fisiológico de una herida está caracterizado, por norma general, por la activación de macrófagos y fibroblastos, por concentraciones significativamente elevadas de citocinas o quimiocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , entre otros), por proteasas y elastasas así como por factores de crecimiento (FDGF, PDGF), que son necesarios conjuntamente para la proliferación inalterada de fibroblastos para cubrir la herida. ⁽³⁾

55 Una colonización microbiana de la herida conduce de forma sostenida a la alteración del medio fisiológico y, además de esto, influye en el lugar en el estado inmunológico. Esto ha conducido a una aplicación cada vez más intensa de antisépticos (plata, yodo, entre otros) así como a una administración casi desenfrenada de antibióticos en el tratamiento de las heridas. No obstante, era de esperar y obvio que la aplicación incontrolada de tales sustancias conduce, debido a su toxicidad para las células y los órganos, también a considerables problemas médicos ^(7, 8) y, sobre todo, al desarrollo de cepas bacterianas multirresistentes (MRSA, ORSA o VRE). Además de esto, los niveles tisulares necesariamente altos de tales sustancias provocan con frecuencia efectos indeseados hasta graves alergias hasta toxicidad celular y graves lesiones en los órganos. ^(9, 10) Así, actualmente existe un consenso general acerca de que la eficacia de estas sustancias solo se puede mantener si su manejo se controla de forma sensible y su empleo no se efectúa a largo plazo o de manera profiláctica.

65

Son de importancia fisiopatológica sobresaliente en el desarrollo de heridas infectadas crónicamente, ya sea de forma superficial, profundamente o ubicadas en un foco encapsulado, la mayoría de las veces no las propias bacterias, sino más bien sus toxinas que se producen debido a la destrucción de las bacterias y que pueden desencadenar reacciones locales así como sistémicas desde negativas hasta graves. Dependiendo del estado inmunitario del paciente y de la concentración de las toxinas bacterianas, las mismas no ejercen solo una influencia negativa en la propia cicatrización de la herida, sino que mantienen los procesos inflamatorios locales y se pueden propagar por todo el cuerpo, lo que puede conducir con frecuencia muy rápidamente a un fallo orgánico, a un fallo multiorgánico hasta un choque septicémico. Debido a esta complicación incluso a día de hoy mueren todavía aproximadamente el 50 % de todos los pacientes afectados. ⁽¹¹⁾ Incluso 100 ng de una toxina bacteriana pueden mostrar efectos considerables en el ser humano, unos pocos microgramos pueden causar su muerte.

Debido a la colonización típica de bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas en la superficie corporal, en el caso de lesiones y quemaduras de la piel se producen complicaciones que son causadas, en particular, por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*.

En el lugar, la presencia de toxinas bacterianas (tales como lipopolisacáridos [LPS] de bacterias gram-negativas y/o ácidos lipoteicoicos [LTA] de bacterias gram-positivas, la mayoría de las veces en combinación), aparte de la activación de la cascada de la coagulación, la alteración de la fibrinólisis conduce también a la liberación de enzimas lisosómicas y radicales peroxídicos. Esto da como resultado un desplazamiento masivo del equilibrio de los mediadores en el exudado de la herida. En los complejos procesos inflamatorios y procesos de reparación, las citocinas, los inmunomoduladores y los factores de crecimiento en conjunto tienen una función reguladora significativa. Concentraciones elevadas de toxinas bacterianas conducen a la activación de monocitos, células endoteliales y granulocitos neutrófilos. Como consecuencia se produce una mayor expresión de citocinas proinflamatorias e inmunomoduladoras (IL-1 β , TNF- α), otros mediadores inflamatorios (histamina, quininas, óxidos de nitrógeno) así como un desequilibrio de la apoptosis en favor de los miembros que favorecen la apoptosis del grupo Bcl-2. ^(2, 3, 12) Esto explica el efecto negativo de las toxinas bacterianas sobre el crecimiento en herida de fibroblastos al igual que sobre la reducción del aporte sanguíneo y, por tanto, sobre el balance negativo del abastecimiento con oxígeno de la herida infectada. ^(2,3)

La colonización de una herida en particular con generadores de problemas, por tanto, no solo retrasa la cicatrización de la herida a causa de las consecuencias directas, tales como la formación de pus o la descomposición tisular, sino y, en particular, también debido a la liberación de LPS y LTA como consecuencia de la terapia antibacteriana y bactericida, toda la evolución de la cicatrización y desencadena diversas complicaciones.

Para el fin terapéutico, minimizar la concentración patológicamente eficaz de toxinas bacterianas en la región de la herida, en la estrategia del tratamiento moderno de las heridas hasta ahora apenas había puntos de partida terapéuticos eficaces. También un renacimiento de antiguos procedimientos, tales como iones plata, tratamiento con ceras, tratamiento con miel de abeja, apósitos con carbón activado, etc., en solitario o también en combinación con antibióticos modernos, ha quedado sin utilidad comprobable en relación con la reducción de la concentración patológicamente eficaz de toxinas bacterianas en la región de la herida.

Por tanto, el objetivo en el que se basa la invención era reducir de forma sostenida la concentración de toxinas bacterianas localmente gracias a materiales adecuados, sin influir negativamente al mismo tiempo en el medio fisiológico de la herida, es decir, las condiciones de concentración naturales de los mediadores biológicos en el exudado de la herida, ni alterar su efecto debido a una extracción excesiva de líquido y contrarrestar, con ello, la cicatrización de la herida. El fin del plan era unir las toxinas bacterianas desde el comienzo de la infección y desactivarlas por ello, sin cambiar de forma sostenida el medio fisiológico de la herida. Además, el objetivo era minimizar los efectos indeseados de las toxinas bacterianas que siempre son de esperar en el marco de la antibiosis. A pesar de que el uso de los materiales reivindicados sobre todo tiene como objetivo el tratamiento local de las heridas cutáneas, esto se cumple del mismo modo para su aplicación en cualquier región infectada de una herida hasta abscesos en cavidades corporales, órganos o en tejido óseo (peritonitis, empiema pleural, entre otros). Es de esperar que la adsorción y la eliminación de toxinas bacterianas en ciertas circunstancias también de otras sustancias tóxicas en el lugar de forma similar al concepto SAFE aplicado sistémicamente (documento EP 1 602 387), mejorará claramente el "resultado clínico" de pacientes afectados en relación con la morbilidad y la mortalidad.

Este objetivo se resuelve mediante la facilitación de un material para el tratamiento de infecciones bacterianas locales, en particular para la prevención o el tratamiento de los efectos perjudiciales de infecciones bacterianas locales, que está caracterizado por que

- a) presenta un medio para la absorción de lipopolisacáridos (LPS) y/o ácidos lipoteicoicos (LTA) bacterianos que, dado el caso, se emplea en combinación con
- b) un material de apósito de herida o un material de soporte para a), que es adecuado para la aplicación en el cuerpo humano.

El material de acuerdo con la invención está concebido como un sistema de varios componentes: un soporte que se caracteriza por una superficie alta, enlazado, reticulado o como partículas y que posee, gracias a un tratamiento

superficial específico, propiedades selectivas de absorción en relación con toxinas bacterianas, tales como LPS y LTA. Un producto de este tipo se podría introducir adicionalmente en la cavidad infectada como componente adicional de apósitos de herida, incluso novedosos, introducidos ⁽¹³⁾ o también de forma aislada como tratamiento inmediato después de una cirugía.

5 En el marco de la presente invención se ha constatado que en el tratamiento de heridas infectadas los agentes de adsorción con efecto cromatográfico, que se unen a toxinas bacterianas, por un lado pueden impedir o reducir las influencias negativas de estas toxinas, tal como se han representado anteriormente. Debido a la unión por adsorción y, por tanto, retirada, en particular, de las endotoxinas de bacterias gram-negativas, los lipopolisacáridos LPS, y
10 también de las toxinas de bacterias gram-positivas, el ácido lipoteicoico LTA, del medio de la herida, se posibilita crear en la región de la herida una considerable mejora de las condiciones fisiopatológicas, de tal manera que la cicatrización natural de la herida en esencia puede progresar sin obstáculos.

15 Además se ha constatado que con ayuda de los materiales de acuerdo con la invención ciertamente se posibilita una retirada de las toxinas bacterianas perjudiciales de una forma extremadamente eficaz, pero que, en cambio, el medio fisiológico de la herida, en particular en vista de las condiciones de concentración de los mediadores biológicos en el exudado de la herida, sin embargo, también en vista del medio químico de la secreción de la herida, no se ve influido negativamente, o de forma extremadamente ligera.

20 Además, en el marco de la presente invención se ha podido constatar que se influye positivamente en la cicatrización de la herida también incluso cuando no se emplean sustancias antimicrobianas. Muy al contrario del tratamiento antibiótico de heridas infectadas, aplicado hasta ahora de forma predominante, de hecho, gracias a las medidas de la presente invención se puede evitar que se vea influido negativamente el proceso de cicatrización debido a la liberación de toxinas bacterianas como consecuencia de una antibiosis. Si a pesar de esto todavía
25 estuviese indicado emplear localmente antibióticos, en el caso del uso de los materiales de acuerdo con la invención se puede evitar que una liberación local masiva de toxinas bacterianas conduzca al paso de estas toxinas al torrente sanguíneo y, por tanto, a todo el cuerpo del paciente, lo que desencadena la conocida cascada resultante que, a través de la activación de mediadores, avanza en parte de forma destructiva de manera autoinmune y puede conducir a formas de manifestación sépticas hasta a un choque septicémico y la muerte del paciente.

30 En el marco de la presente invención se puede usar cualquier tipo de material de apósito de herida/material de soporte que sea adecuado para la respectiva situación de la herida. Para una aplicación en heridas superficiales se consideran para esto todos los materiales habituales de apósito de herida que favorezcan la cicatrización de la herida. Tales materiales están exentos de gérmenes, preferentemente son estériles y no forman pelusas. Los
35 materiales de apósito de herida deberían garantizar una protección mecánica de la herida, debiendo quedar garantizada una limitación lo más reducida posible de la movilidad del paciente. Además, los materiales para la herida usados, en la medida de lo posible no deberían adherirse al lecho de la herida. En particular, los materiales usados del apósito de herida deberían posibilitar un intercambio de gases y garantizar una absorción adecuada de exudado para evitar una formación indeseada de cámaras húmedas.

40 En principio se pueden emplear materiales para el tratamiento tanto en húmedo como en seco de la herida.

Los materiales para el tratamiento en seco de la herida son conocidos por el experto. Estos denominados "apósitos de herida pasivos" en primer lugar cubren la herida y absorben el exudado, sin embargo, no intervienen en el
45 proceso de cicatrización de la herida. En el caso del uso de tales materiales para el tratamiento en seco de la herida se absorbe la secreción de la herida en el material del apósito para herida. Las toxinas bacterianas contenidas en la secreción de la herida se pueden unir para la adsorción (LPS y LTA) a materiales de la invención.

50 En el marco de la presente invención se prefieren materiales que sirven para un tratamiento en húmedo de la herida. Recientemente ha dado un resultado particularmente bueno esta forma de materiales de vendaje. Tales apósitos de herida "activos" favorecen el proceso de cicatrización de la herida al conservar un medio húmedo en la herida que favorece, en particular, la cicatrización de la herida.

55 El experto asimismo conoce apósitos para heridas adecuados y, entre otras cosas, comprenden materiales esponjados, hidrogeles, hidrofibras, hidrocoloides y alginatos.

60 El medio húmedo de la herida, que se conserva en el caso del uso de tales materiales, posibilita un buen contacto entre la secreción de la herida y el medio para la adsorción de las toxinas bacterianas (LPS y LTA) y garantiza, de este modo, la máxima eficacia del tratamiento.

65 Aparte del tratamiento de heridas superficiales, también son adecuadas para un tratamiento con el material de acuerdo con la invención heridas internas tales como cavidades de herida e incluso abscesos postquirúrgicos. En el caso de tales condiciones en la herida, el material de acuerdo con la invención se puede introducir en la herida o en la cavidad y retirarse después de una duración indicada del tratamiento. Es esencial que, al igual que en el tratamiento de las heridas superficiales, se unan las toxinas bacterianas, no se distribuyan en el medio de la herida y no lleguen al torrente sanguíneo. En este sentido también es concebible configurar un material de soporte en forma

de un material de drenaje que posteriormente se pueda retirar fácilmente mediante extracción sin una nueva intervención quirúrgica.

5 El medio empleado de acuerdo con la invención como componente a) para la adsorción de toxinas bacterianas, LPS y LTA, está compuesto de un material de soporte de adsorción que gracias a una modificación química adquiere una elevada capacidad de unión específica para LPS y LTA.

10 Ya se han descrito materiales similares para el uso en el marco de una aféresis de sangre o plasmaféresis. En este sentido se hace referencia a la divulgación correspondiente de los materiales en los documentos DE 44 35 612 y EP 1602387 B1.

15 En particular es ventajoso emplear como material de soporte de adsorción uno que pueda facilitar la mayor superficie posible para la reacción de adsorción cromatográfica para la unión por adsorción de toxinas bacterianas. En una forma de realización preferente, un material de soporte de este tipo es un material de fibra hueca. Los materiales de fibra hueca de acuerdo con la invención garantizan una eliminación selectiva y eficaz de toxinas bacterianas y, por norma general, se pueden esterilizar sin pérdida o cambio de sus propiedades con calor o radiación gamma. Además presentan la biocompatibilidad o hemocompatibilidad médicamente requerida y no perjudican ni los circuitos de regulación fisiológicos ni los mecanismos de protección tales como, por ejemplo, el sistema inmunitario, de complemento o de coagulación.

20 El experto puede encontrar materiales de adsorción de fibra hueca adecuados de acuerdo con este perfil de exigencia. En principio se pueden usar materiales de fibra hueca que se hayan fabricado de poliamida, polisulfona, poliéster, polietileno, polipropileno, poliéster o derivados y/o mezclas de tales polímeros. En una forma de realización particularmente preferente de la invención, las fibras huecas están compuestas de nylon.

25 Los materiales de fibra hueca adecuados de acuerdo con la invención se basan, por ejemplo, en membranas de afinidad, tales como están descritas, entre otras, en las patentes de Estados Unidos n.º 5.053.133, 5.766.908, en el documento WO 96/22316. Estos materiales de base de membrana se pueden modificar según métodos en sí conocidos y en particular mediante polimerización de injerto, a modo de ejemplo en este contexto se hace referencia al documento WO 96/22316 en el que está descrito un procedimiento correspondiente. Otros procedimientos de derivatización para materiales poliméricos correspondientes, que son adecuados para la producción de materiales de adsorción de fibra hueca, asimismo son conocidos por el experto y se pueden aplicar en el marco de la presente invención.

30 Además de en forma de materiales de fibra hueca, los materiales de soporte de adsorción adecuados mencionados se pueden emplear también en otra configuración tal como, por ejemplo, como membranas planas, partículas porosas, esponjas o materiales de filtro. Para la eficacia de los materiales de acuerdo con la invención es esencial que su modificación química dé lugar a una unión por adsorción buena de toxinas bacterianas. Además, es ventajoso que quede garantizada una buena humectación de los materiales por la secreción de la herida y que los materiales en la secreción de la herida ofrezcan la mayor superficie posible. Por tanto, los materiales (de filtro) básicamente tienen que ser adecuados para aplicaciones cromatográficas. Con este fin han dado los mejores resultados fibras huecas, membranas planas y partículas porosas.

35 Están descritas membranas modernas y adecuadas, por ejemplo, en una compilación de Liu et al. (Journal of Biomedical Materials Research A/ ago. 2010, Vol. 94A, Issue 2, pág. 499).

40 En el marco de la presente invención son otros materiales de soporte cromatográficos particularmente adecuados los que se describen en el documento EP 1 348 999. Estos materiales presentan tamaños de exclusión menores de 15.000 Da. Los LPS y LTA son biopolímeros muy grandes que pueden presentar hasta algunos millones de Dalton de peso molecular. La sustancia tóxica en el marco de LPS y LTA, no obstante, en cada caso es un lípido con un peso molecular de aproximadamente 1.500 Da. En el caso del LPS se trata de lípido A que está unido al lado de cabeza de los polímeros de azúcar esterificados de LPS. En el caso de LTA, la sustancia tóxica en sí asimismo es un lípido que presenta propiedades químicas, iónicas e hidrófobas iguales que el lípido A. Los ácidos lipoteicoicos están compuestos de una cadena hidrófila de fosfatos de alditol y un glucolípido que ancla la cadena en la membrana de las bacterias.

45 En el caso de la infección de herida, por norma general se produce una degradación enzimática de LPS y LTA, en la que se liberan los lípidos tóxicos y causan, de este modo, sus efectos negativos. Son sobre todos hidrolasas las que son responsables de esta degradación.

50 Para evitar que debido al material de adsorción para la cicatrización de la herida se retiren macromoléculas importantes de la secreción de la herida, es una gran ventaja que en el material empleado no puedan penetrar macromoléculas, no obstante, a pesar de esto esté en disposición de absorber cromatográficamente el principio tóxico de LPS y LTA, los respectivos lípidos, y unirlos selectivamente a través de los ligandos inmovilizados por modificación del material.

Eso se posibilita con el uso de materiales con tamaños de exclusión menores de 100.000 Da, preferentemente menores de 50.000 Da y, de forma particularmente preferente, menores de 15.000 Da.

5 El medio de acuerdo con la invención para la adsorción de LPS y LTA presenta como modificación química aquella que posibilita unir LPS y LTA de forma selectiva y eficaz y, por tanto, absorberlos de la secreción de la herida o retirarlos del espacio reactivo de la herida. Para esto, el material de soporte está modificado, por tanto, presenta ligandos que se unen a LPS y LTA. Preferentemente se introduce mediante una polimerización de injerto una agrupación que presenta buenas propiedades de unión a LPS y/o LTA.

10 Tales materiales son conocidos, por ejemplo, por el documento EP 1 602 387.

15 A su vez ha resultado particularmente preferente injertar para la unión de LPS o LTA o sus lípidos agrupaciones de intercambio aniónico. Tales agrupaciones de intercambio aniónico están configuradas de forma particularmente ventajosa como cadenas de mayor longitud con una pluralidad de grupos catiónicos como los denominados tentáculos. Tales prolongaciones a modo de tentáculo en el material de base están en disposición de unirse a varias moléculas de LPS o LTA, por lo que se puede aumentar de nuevo la eficacia del material de fibra hueca. Para esta modificación del material de fibra hueca mediante tentáculos se emplean preferentemente cadenas policatiónicas sintéticas y/o semisintéticas y/o naturales, pudiendo estar presentes estas cadenas en forma lineal o ramificada. Tales cadenas catiónicas o policatiónicas presentan preferentemente grupos amina terciarios y/o cuaternarios.

20 Los grupos de intercambio aniónico preferentes en los materiales de fibra hueca incluyen restos di- o trialkilaminoalquilo, di- o trialkilaminoarilo, di- o triarilaminoalquilo, di- o triarilaminoarilo, di- o trialkilamonioalquilo, di- o triarilamonioalquilo, di- o triarilamonioarilo y di- o trialkilamonioarilo. Además son adecuados polímeros de aminoácidos cargados positivamente o que contienen grupos amino terciarios o cuaternarios tales como polilisina, poliarginina o polihistidina o polímeros mixtos o derivados de los mismos en el marco de la invención como materiales de intercambio aniónico, al igual que polietiliminina.

25 Una agrupación de intercambio aniónico preferente contiene restos trimetilbencilamonio. Un compuesto ilustrativo correspondiente que se puede usar como agrupación de intercambio aniónico es colestiramina (poli(trimetilamonioetileno-cloruro-co-divinilbenceno)).

30 En formas de realización muy particularmente preferentes de la invención, el medio de acuerdo con la invención contiene un material de fibra hueca de poliamida modificado con restos dietilaminoalquilo o dietilaminoarilo, en particular poliamida de dietilaminoetilo.

35 Dependiendo del material de apósito de herida o material de soporte usado como componente b), el material de acuerdo con la invención puede estar configurado como material de una capa o como material de varias capas.

40 En una configuración como material de una capa, el material de apósito de herida o el material de soporte y el medio para la adsorción de LPS y LTA se emplean como una capa mixta. A este respecto es posible representar el medio para la adsorción de LPS y LTA de cualquier forma que resulte adecuada en el material de apósito de herida/material de soporte. En función de las necesidades de la herida que se debe tratar en particular, en lugar de distintos materiales para el apósito de herida/material de protección y material de adsorción se puede emplear también una capa en la que el material de soporte de adsorción, es decir, por ejemplo el material de fibra hueca o la membrana plana, represente por sí mismo el material de apósito de herida. Una configuración de este tipo se puede emplear también en particular en el caso de la aplicación en cavidades corporales del paciente. Una cobertura mediante material que protege la región de la herida se puede realizar entonces, en caso de que se desee, en particular en el caso de heridas superficiales, con ayuda de una capa dispuesta por encima de cualquier otro material adecuado de vendaje de herida.

50 Del mismo modo es posible combinar una capa de un material para herida conocido en combinación con el medio para la adsorción, al crearse una capa mixta de ambos materiales.

55 En otra forma de realización preferente se emplea un material de varias capas. En este sentido, por un lado es posible combinar una o varias capas de materiales conocidos de vendaje de heridas con una o varias capas del medio de adsorción. En esta configuración únicamente es importante que los materiales presenten una capacidad de adsorción y permeabilidad para secreción de herida suficientes, de tal manera que se puedan aprovechar las capacidades del material de adsorción para la unión de LPS y LTA. En particular se debe evitar que debido a un material que no representa la capa más externa se cause un efecto de barrera para la secreción de la herida.

60 Los materiales de acuerdo con la invención posibilitan una retirada eficaz de toxinas bacterianas de la secreción de la herida. De este modo se consigue dominar de forma sencilla y eficaz estas sustancias perjudiciales para la cicatrización de la herida, pero también en relación con reacciones sépticas. Después del cambio de vendaje, las toxinas bacterianas unidas se han retirado del medio de la herida y un nuevo vendaje con una colonización bacteriana persistente puede adsorber a su vez las toxinas liberadas y convertirlas en inocuas.

65

Los materiales de acuerdo con la invención, a causa de sus buenas propiedades de unión para LPS y LTA se pueden emplear también en combinación con antibióticos u otros principios activos bactericidas sin que la destrucción de bacterias debido a estos principios activos y la liberación de las toxinas que esto conlleva, que se ha descrito anteriormente, cause daños. De este modo se puede respaldar una terapia con antibióticos u otros agentes bactericidas gracias a los materiales de acuerdo con la invención y se puede mejorar con ello claramente la cicatrización de la herida.

Otro objeto de la presente solicitud es el uso de los materiales de acuerdo con la invención para el tratamiento de infecciones bacterianas locales, en particular de heridas superficiales o internas.

En una forma de realización de la invención, a este respecto, el material de acuerdo con la invención se emplea sin otros principios activos bactericidas.

En otra forma de realización de la invención se emplea el material de acuerdo con la invención junto con agentes bactericidas. Los agentes bactericidas pueden estar integrados a este respecto en el material de acuerdo con la invención al haberse impregnado, por ejemplo, el material con una solución correspondiente.

Asimismo es posible tratar en primer lugar la herida con principios activos bactericidas en una forma de aplicación adecuada y cubrir después la herida tratada con el material de acuerdo con la invención.

La invención se va a aclarar mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo

Adsorción y eliminación de LPS y LTA exudado de herida simulado en presencia de citocinas y de un factor de crecimiento

El exudado de herida simulado estaba compuesto de albúmina humana (2 por ciento en peso), cloruro de calcio (0,02 M), cloruro de sodio (0,4 M) y trimetilamina (0,08 M), disuelto en agua destilada. En valor de pH se ajustó a pH 7,5.

Al exudado de herida simulado se añadieron las siguientes toxinas bacterianas, citocinas humanas y un factor de crecimiento representativo:

- A. Lipopolisacáridos (LPS, 2 EU/ml, *E. coli* 055: B5 endotoxina; empresa BioWhittaker)
- B. Ácidos lipoteicoicos (LTA, 1 µg/ml, *Streptococcus pyogenes*; empresa Sigma Aldrich)
- C. Factor de necrosis tumoral alfa humano recombinante (rh TNF-α, 10 pg/ml; empresa Biomol)
- D. Interleucina 6 humana recombinante (rh IL-6, 50 pg/ml; empresa Biomol)
- E. Factor de crecimiento derivado de plaquetas A humano recombinante (rhPDGF A; 50 ng/ml; empresa Biomol)

Una alícuota (5 ml) del exudado de herida simulado o mezclado con toxinas bacterianas y citocinas humanas así como con un factor de crecimiento se mezcló con, en cada caso, 100 mg de los agentes de adsorción indicados a continuación, se incubó durante 4 horas a 37 °C y después se centrifugó a 1000 g.

Agentes de adsorción usados:

1. Colestiramina (Quantalan, Bristol Meyer Squibb)
2. LiChrospher XDS DEAE (correspondiente al documento EP 1019188 A1; E. Merck KGaA)
3. Toyopearl DEAE (M-grade; Tosoh Bioscience)
4. Fibra hueca de poliamida modificada con DEAE (correspondiente al documento DE 10258944 A1; B. Braun Melsungen AG)

Los agentes de adsorción usados (1-4) poseen los diámetros de poro medios indicados a continuación. 1) 2 nm; 2) 6 nm; 3) 100 nm; 4) 500 µm.

Las sustancias (A-E) añadidas al exudado de herida simulado tienen los siguientes pesos moleculares: A y B) lípido A subunidad conjunta ~ 2000 Dalton; C) ~ 50000 Dalton; D) ~ 25000 Dalton; E) ~ 30000 Dalton.

Métodos de determinación:

Se determinó LPS con ayuda del ensayo de lisado de amebocitos *Limulus* cinético cromógeno (LAL-QCL, empresa Cambrex). La comprobación de LTA se llevó a cabo indirectamente con ayuda de un ensayo de simulación de sangre completa. Para esto se mezcló sangre completa heparinizada recién obtenida de un donante sano con el exudado de herida no tratado o tratado preparado en relación 6/1 (v/v) y se incubó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se determinó, tras la centrifugación (3000 g durante 10 min) y obtención de la correspondiente fracción de plasma, la tasa de biosíntesis de interleucina 6 (IL-6) estimulada por LTA. Se cuantificaron la interleucina

6 (IL-6) humana recombinante y rh PDGF-A con ayuda de un ensayo ELISA correspondiente (empresa Biomol GmbH). Se determinó la concentración de TNF- α humano recombinante a través de un kit EIA (empresa Biomol GmbH).

5 Resultados:

Después de la incubación con el exudado de herida preparado y la retirada de los agentes de adsorción usados mediante centrifugación se determinó en el respectivo sobrenadante la dilución porcentual (índice de eliminación) de los componentes añadidos (A-E, es decir, toxinas bacterianas, citocinas y factor de crecimiento).

10

Se dieron los siguientes índices de eliminación [%]

	Agente de adsorción			
	1	2	3	4
LPS	95	90	90	85
LTA	95	85	90	90
TNF	10	10	75	70
IL-6	10	15	90	80
PDGF-A	5	5	85	80

Bibliografía:

15

1. J. Heinlin et al. Wundheilung - Therapeutische Interventionen Hautarzt 2010, 61: 611 - 628

20

2. Y. Winkler Endotoxin-Bindung, bakteriozide Wirksamkeit und Zytotoxizität silberhaltiger Wundauflegen Inaugural dissertation, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 2010

25

3. M. Schäffer, H.-D. Becker Immunregulation der Wundheilung Chirurg 1999, 70: 897- 908

4. H. Lippert Wundatlas. Kompendium der komplexen Wundbehandlung Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart / New York, 2006

30

5. M. Voshege et al. Was ist evidenzbasiert in der Behandlung chronischer Wunden? Gefäßschir 2003, 8: 269-276,

6. P. K. Baier et al. Subcutaneous Redon drains do not reduce the incidence of surgical site infections after laparotomy. A randomized controlled trial on 200 patients Int J Colorectal Dis 2010, 25: 639- 643

35

7. S. Trambe et al. In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics Antimicrob Chemother 2001, 47: 589- 598

8. P. Appelgren et al. A prospective study of infections in burn patients Burns 2002, 28: 39- 46

40

9. G. Müller et al. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity J Antimicrob Chemother 2008, 61: 1281- 1287

10. W. Lineaweaver et al. Topical antimicrobial toxicity Arch Surg 1985, 120: 267- 270

45

11. R. Stone Search for sepsis drugs goes on despite past failures Science 1994, 264: 365- 367

12. Z. Metzger et al. The effect of bacterial endotoxin on the early tensile strength of healing surgical wounds J Endod 2002, 28: 30- 33

13. Xin Liu et al. In vivo wound healing and antibacterial performances of electrospun nanofibre membranes J Biomed Mater Res A. 2010, 94: 499- 508

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medio para el uso en el tratamiento de infecciones bacterianas locales, en particular mediante la prevención o el tratamiento de los efectos perjudiciales de infecciones bacterianas locales mediante la unión de toxinas bacterianas de heridas infectadas, que está **caracterizado por que**
- 10 a) presenta un medio para la adsorción de lipopolisacáridos (LPS) y/o ácidos lipoteicoicos (LTA) bacterianos que presenta agrupaciones de intercambio aniónico de policationes y propiedades hidrófobas, estando configuradas las agrupaciones de intercambio aniónico como cadenas policationes sintéticas y/o semisintéticas y/o naturales que están presentes en forma lineal o ramificada y, dado el caso, se emplea en combinación con
- b) un material de apósito de herida o un material de soporte para a) que es adecuado para la aplicación en el cuerpo humano.
- 15 2. Medio de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el material de apósito de herida está configurado para la aplicación en heridas superficiales.
- 20 3. Medio de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el material de apósito de herida está configurado para la aplicación en heridas internas, en particular heridas quirúrgicas así como infecciones encapsuladas y abscesos.
4. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el material de apósito de herida adsorbe líquido de la herida y secreción de la herida.
- 25 5. Medio de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, **caracterizado por que** el material de apósito de herida está configurado como un material de drenaje.
- 30 6. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el medio es un material de varias capas.
7. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el medio para la adsorción de lipopolisacáridos y ácidos lipoteicoicos bacterianos está aplicado sobre al menos un estrato del material de apósito de herida.
- 35 8. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el medio para la adsorción de lipopolisacáridos y ácidos lipoteicoicos bacterianos está configurado como al menos una capa propia en el interior de un material de apósito de herida de varias capas.
- 40 9. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el medio para la adsorción de lipopolisacáridos y ácidos lipoteicoicos bacterianos está aplicado sobre un material de drenaje de herida o un taponamiento de herida como material de soporte.
- 45 10. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** las agrupaciones de intercambio aniónico contienen restos di- o trialquilaminoalquilo, di- o trialquilaminoarilo, di- o triarilaminoalquilo, di- o triarilaminoarilo, di- o trialquilamonioalquilo, di- o triarilamonioalquilo, di- o triarilamonioarilo y di- o trialquilamonioarilo o polímeros de aminoácidos cargados positivamente o que contienen grupos amino terciarios o cuaternarios, tales como polilisina, poliarginina o polihistidina, o polímeros mixtos o derivados de los mismos o polietilenimina.
- 50 11. Medio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la agrupación de intercambio aniónico contiene restos trimetilbencilamonio.