

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 402**

51 Int. Cl.:

A61F 13/02 (2006.01)
A61M 1/00 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012 E 12718051 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2699232**

54 Título: **Producto mejorado para el cuidado de heridas**

30 Prioridad:

18.04.2011 EP 11162912

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

25.05.2016

73 Titular/es:

**RIGSHOSPITALET, COPENHAGEN UNIVERSITY
HOSPITAL (50.0%)
Blegdamsvej 9
2100 Copenhagen Ø, DK y
BISPEBJERG HOSPITAL (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BJARNSHOLT, THOMAS;
KIRKETERP-MØLLER, KLAUS y
GIVSKOV, MICHAEL CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 571 402 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

Producto mejorado para el cuidado de heridas

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio (NaHAc_2) como agente antimicrobiano para el tratamiento de infecciones microbianas que comprenden biopelículas. Los aspectos de la invención incluyen un producto para el cuidado de heridas, un kit que comprende un producto para el cuidado de heridas y un método para tratar una herida infectada.

Antecedentes de la invención

10 Existe constancia de que los microbios, en particular las bacterias, causan varios tipos de infecciones tanto en seres humanos como en animales. Se pueden utilizar antibióticos para aniquilar o inhibir el crecimiento de microbios no deseados y estos constituyen normalmente el tratamiento de elección para infecciones. Sin embargo, el incremento a nivel mundial de microbios resistentes a los antibióticos ha limitado el efecto de los tratamientos tradicionales haciendo que sea muy difícil tratar infecciones que en algún momento fueron tratables. Un problema particular lo constituyen las infecciones en las que las bacterias son capaces de formar las denominadas biopelículas bacterianas ya que tales infecciones toleran normalmente las dosis más elevadas de antibióticos que se pueden suministrar. Tales infecciones se desarrollan normalmente en las heridas las cuales, como consecuencia, pueden evolucionar en heridas crónicas. Debido a esta resistencia y tolerancia a antibióticos es importante idear nuevos escenarios de tratamiento que hagan posible la erradicación de manera eficaz de microbios no deseados. Además, en lo que respecta a las infecciones en seres humanos o animales es de suma importancia que el tratamiento sea atóxico para los receptores y fisiológicamente aceptable. Se ha descrito que composiciones acuosas que comprenden ácido acético son capaces de inhibir el crecimiento e incluso erradicar ciertas bacterias que han formado una biopelícula microbiana. Por ejemplo, el documento WO 2009/155931 describe composiciones de ácido acético tamponadas y su uso en el tratamiento de infecciones con biopelículas bacterianas, mientras que Martineau L y Dosch HM (2007), *Journal of Applied Microbiology*, 103, 297-304 describen la reducción de la biopelícula en un gel de quemado que comprende ácidos acéticos y ácido cítrico.

20 El ácido acético es un líquido a presión y temperatura ambientales y, por lo tanto, cualesquiera composiciones que comprenden ácido acético son composiciones líquidas o húmedas. Por lo tanto, los productos para el cuidado de heridas que comprenden ácido acético son por definición húmedos y esto tiene ciertas implicaciones en lo que se refiere a su manipulación, empaquetamiento y olor. Asimismo, el ácido acético tiene una eficacia reducida contra biopelículas fuera de un intervalo de pH relativamente estrecho y se debe utilizar con concentraciones relativamente elevadas.

25 En lo que se refiere al cuidado de heridas se han desarrollado varios productos que poseen el efecto combinado de proteger la herida del entorno circundante y que hacen posible el suministro al área de la herida de composiciones que comprenden sustancias activas. El documento WO2005/123057 describe un producto para el cuidado de heridas con el objetivo de reducir y/o prevenir infecciones bacterianas en heridas que comprende una composición que incluye al menos dos ácidos orgánicos débiles y EDTA, junto con material de venda. El documento US 2010/0068279 divulga un vendaje polimérico para el tratamiento de lesiones en la piel, en particular quemaduras. En el párrafo [0022] del documento original se afirma que el vendaje podrá contener un medio para prevenir infecciones, tal como agentes antimicrobianos que incluyen, entre otros, el diacetato de sodio. No se ejemplifica de manera explícita un vendaje que comprenda diacetato de sodio ni tampoco ningún efecto sobre las bacterias con biopelículas.

30 Así pues, los productos mejorados o alternativos para el cuidado de heridas que comprenden una composición antibacteriana eficaz serían ventajosos y, en particular, serían ventajosos productos para el cuidado de heridas que comprendan una composición de compuestos antimicrobianos con una eficacia elevada con concentraciones bajas y en un intervalo más amplio de valores de pH.

Compendio de la invención

35 Por lo tanto, un objeto de la presente invención se refiere al suministro de productos mejorados o alternativos para el cuidado de heridas. En particular, es un objeto de la presente invención proporcionar un producto mejorado para el cuidado de heridas que comprenda un componente antibacteriano seguro y eficaz, que tenga la capacidad de aniquilar o inhibir el crecimiento de bacterias formadoras de biopelículas que de otra manera serían resistentes y que resuelva los problemas mencionados anteriormente de la técnica anterior con composiciones de ácidos orgánicos débiles que se administran con concentraciones elevadas y son eficaces únicamente en un intervalo de pH estrecho.

55 Los inventores han observado sorprendentemente que los productos para el cuidado de heridas que comprenden diacetato de sodio (NaHAc_2) son eficaces para aniquilar microbios formadores de biopelículas en un intervalo de pH

más amplio y con concentraciones bajas.

Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio para su uso en el tratamiento de una herida.

Un tercer aspecto de la presente invención es un método para tratar una herida que comprende el paso de

a) aplicar un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio a una herida.

Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar un kit que comprenda un producto para el cuidado de heridas que comprenda diacetato de sodio y una membrana adhesiva.

10 Descripción breve de las figuras

La Figura 1 muestra el pH de un medio mínimo AB acuoso como una función del porcentaje (peso/volumen) de diacetato de sodio (NaHAc_2) añadido al medio. La gráfica muestra cómo el pH del medio disminuye desde el valor de pH inicial de 6.82, con una cantidad cero de diacetato de sodio añadido, hasta un valor de pH de aproximadamente 4.75 con 3 g/L de diacetato de sodio. Resulta obvio que los niveles de pH ya se estabilizan a aproximadamente 1.5 g/L de diacetato de sodio y únicamente se vuelven ligeramente más ácidos hasta a 3 g/L, lo que demuestra el desarrollo del efecto tamponante de la sal de diacetato de sodio.

15 La Figura 2 muestra el efecto antimicrobiano de concentraciones crecientes de diacetato de sodio (NaHAc_2) en composiciones acuosas en biopelículas de *P. aeruginosa* estáticas de 24 horas cultivadas en medio mínimo AB. La gráfica ya muestra un efecto de la sal a un 0.25% (p/v) y una aniquilación total de las bacterias con biopelículas a un 1.75% (p/v), correspondiendo esta última concentración a una acidez de pH 4.86. Las bacterias con biopelículas se recolectaron y se colocaron en placas de LB con el fin de determinar las CFU después del tratamiento.

20 La Figura 3 muestra el efecto de añadir diacetato de sodio en polvo a una biopelícula madura (*P. aeruginosa*), cultivada en un filtro con microporos. El recuadro A muestra los puntos de biopelícula bacteriana no tratada, el recuadro B el tratamiento y el recuadro C la erradicación total de bacterias, en lo que se refiere a la ausencia de crecimiento por replicación del filtro con microporos tras el tratamiento, provocada por el tratamiento. Los tratamientos fueron los siguientes: 1) diacetato de sodio seco entre la gasa, 2) diacetato de sodio entre la gasa que se empapa en tampón para heridas, 3) espuma de diacetato de sodio que se empapa en tampón para heridas y 4) diacetato de sodio seco.

25 La Figura 4 muestra el efecto de añadir diacetato de sodio en polvo a una biopelícula madura (*E. coli*), cultivada en un filtro con microporos. El recuadro A muestra los puntos de biopelícula bacteriana no tratada, el recuadro B el tratamiento y el recuadro C la erradicación total de bacterias, en lo que se refiere a la ausencia de crecimiento por replicación del filtro con microporos tras el tratamiento, provocada por el tratamiento. Los tratamientos fueron los siguientes: diacetato de sodio seco entre la gasa, diacetato de sodio entre la gasa que se empapa en tampón para heridas y espuma de diacetato de sodio que se empapa en tampón para heridas.

30 A continuación, se describirá la presente invención más detalladamente en la siguiente sección.

Descripción detallada de la invención

Producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio

El primer aspecto de la presente invención es un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio.

35 La expresión "producto para el cuidado de heridas" se refiere a cualquier producto aplicable a una herida que podrá comprender los principios activos de la invención. Normalmente, tales productos se denominan "vendajes", los cuales podrán producirse a partir de varios materiales normalmente porosos y/o absorbentes como se describe posteriormente. El término "herida" se debe interpretar en su sentido más amplio, es decir, como cualquier parte exterior de un cuerpo humano o animal que pueda necesitar tratamiento, particularmente tratamiento antibacteriano.

40 Los ejemplos de heridas en el presente contexto incluyen, sin carácter limitante: cualquier laceración de la piel tal como una herida, una herida crónica, una herida por quemadura, un corte, heridas asociadas con afecciones dermatológicas, injertos, heridas por presión, heridas traumáticas, infecciones subyacentes con fistulación desde el hueso, articulación o tejido blando, cualquier punto de inserción o extrusión para el equipo médico tal como un catéter, o un tornillo, clavo, alambres, barras articulaciones artificiales, placas, autoinjertos, aloinjertos o xenoinjertos para huesos de uso médico.

45 La expresión "diacetato de sodio" se refiere a la sal que tiene la fórmula NaHAc_2 , donde "Ac" denota un grupo

acetilo. Como alternativa, se podrá denotar $\text{NaH}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$. Algunos sinónimos que también se refieren al diacetato de sodio incluyen: hidrogenoacetato de sodio, hidrogenodiacetato de sodio, E262 y $\text{NaC}_4\text{H}_7\text{O}_4$. Los cristales de diacetato de sodio tienen el ácido acético (CH_3COOH) atrapado firmemente en la red cristalina de acetato de sodio (CH_3COONa) neutro y de esta manera se evita cualquier olor a ácido acético. La FDA de EE. UU. reconoce al diacetato de sodio como un ingrediente seguro (GRAS) y, por lo general, es un aditivo alimentario permitido en Europa (E 262) y en otras partes.

Si se proporciona diacetato de sodio, por ejemplo, en una solución acuosa, la concentración de diacetato de sodio podrá ser de un 0.10-10% (p/v), 0.25-5%, 0.50-5%, 0.75-5%, 1.00-5%, 1.25-5%, 1.50-5% (p/v). Como alternativa, dicha concentración podrá ser de un 0.25-4% (p/v), 0.25-3%, 0.25-2% (p/v). Preferentemente, la concentración es de un 1.0-3.0% (p/v), 1.5-2%, 1.60-1.80% (p/v).

Específicamente, en una realización se proporciona un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio en forma seca.

La expresión "en forma seca" se refiere a una forma de la sal de diacetato de sodio donde esta está esencialmente seca, es decir, no está disuelta en una composición líquida tal como una composición acuosa. Sin embargo, la forma seca no quiere decir que el diacetato de sodio está completamente seco, es decir, completamente exento de líquidos. El diacetato de sodio podrá absorber pequeñas cantidades de agua procedente del entorno circundante y se podrán añadir pequeñas cantidades de líquidos, tales como agua, para evitar la formación de polvo en su manipulación. Asimismo, los componentes adicionales añadidos al dispositivo para el cuidado de heridas podrán estar en forma líquida. Por lo tanto, el diacetato de sodio podrá contener hasta un 10% (p/p) de agua, tal como un 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1% (p/p) de agua. Una forma seca de diacetato de sodio podrá ser un polvo, tal como un polvo micronizado y la forma seca o polvo podrá tener un tamaño de partícula definido. El tamaño de partícula, en lo que se refiere al diámetro de partícula, será preferentemente inferior a 4 mm, tal como inferior a 2 mm, 1 mm, 0.5 mm, 0.2 mm, 0.1 mm, 0.08 mm, 0.06 mm, 0.04 mm, 0.02 mm, 0.01 mm, 0.005 mm, 0.002 mm, tal como inferior a 0.001 mm. Como alternativa, el tamaño de partícula podrá estar comprendido en el intervalo de 2-0.0001 mm, 1-0.0001 mm, 0.8-0.0001 mm, 0.5-0.0001 mm, 0.2-0.0001 mm, 0.1-0.0001 mm o 0.01-0.0001 mm. Cuando se hace referencia a los intervalos de tamaños de partículas, el tamaño de partícula podrá ser un tamaño de partícula promedio.

En una realización, el producto para el cuidado de heridas podrá estar caracterizado por que el diacetato de sodio está comprendido en un dispositivo portador. El dispositivo portador se podrá seleccionar a partir del grupo constituido por una espuma, gasa, vendaje, gel, venda o pasta. La cantidad o concentración de diacetato de sodio en el dispositivo portador podrá variar dependiendo del material y también dependiendo de si el diacetato de sodio se distribuye a lo largo de la totalidad del dispositivo portador o únicamente en un volumen definido cercano a la superficie del dispositivo portador, o un volumen definido en el centro del dispositivo portador. Por lo tanto, en una realización se incluye una cantidad eficaz de diacetato de sodio en el dispositivo portador. Una cantidad eficaz de diacetato de sodio podrá estar comprendida en el intervalo de 0.01-200 mg/cm^3 , 0.01-100 mg/cm^3 , 0.01-75 mg/cm^3 , 0.01-50 mg/cm^3 , 0.01-40 mg/cm^3 , 0.01-30 mg/cm^3 , 0.01-20 mg/cm^3 , 0.01-10 mg/cm^3 , 0.01-5 mg/cm^3 , 0.01-2 mg/cm^3 , 0.01-1 mg/cm^3 , 0.01-0.5 mg/cm^3 , 0.01-0.4 mg/cm^3 , 0.01-0.3 mg/cm^3 , tal como 0.05-5 mg/cm^3 , 0.07-5 mg/cm^3 , 0.1-5 mg/cm^3 , 0.2-5 mg/cm^3 , 0.3-5 mg/cm^3 .

En una realización alternativa, se distribuye una cantidad eficaz de diacetato de sodio en la superficie del dispositivo portador. Esta podrá ser una superficie exterior o una superficie interior, tal como una superficie de un material nuclear en el dispositivo portador que esté rodeada por otro material. En esta realización, la cantidad eficaz de diacetato de sodio podrá estar comprendida en el intervalo de 0.01-2 mg/cm^2 , 0.01-1 mg/cm^2 , 0.01-0.5 mg/cm^2 , 0.01-0.4 mg/cm^2 , 0.01-0.3 mg/cm^2 , tal como 0.05-2 mg/cm^2 , 0.07-2 mg/cm^2 , 0.1-2 mg/cm^2 , 0.2-2 mg/cm^2 , 0.3-2 mg/cm^2 .

En otra realización, se proporciona un producto para el cuidado de heridas donde el dispositivo portador es un vendaje. El vendaje podrá comprender dos o más capas. Dicho vendaje podrá comprender una o más capas exteriores que rodeen una capa nuclear y donde el núcleo comprende un material absorbente. Como alternativa la totalidad del vendaje está constituida por un material adsorbente.

El material absorbente del vendaje se podrá seleccionar, preferentemente, a partir del grupo constituido por poliuretano-éter, poliacrilato, celulosa, fibras de polipropileno, gasa, alginato, agar o mezclas de estos. Las capas exteriores del vendaje podrán comprender un material seleccionado entre fibras de polipropileno no tejidas, viscosa o algodón (gasa). Como alternativa, la totalidad del dispositivo portador está constituida por dicho material absorbente. Los vendajes también podrán comprender materiales con microporos y/o membranas unidireccionales tales como gore-tex[®], gortex[®] o materiales similares. El diacetato de sodio podrá estar incluido en el vendaje en forma seca o húmeda y podrá estar incluido en la capa exterior o en la capa nuclear absorbente o en la superficie de cualquiera de estas capas.

Dependiendo del dispositivo portador, el producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio se podrá producir de diferentes maneras. Si el dispositivo portador es un material sólido, el diacetato de sodio se

podrá añadir directamente al dispositivo o se podrá añadir en solución y, opcionalmente, el dispositivo se podrá secar. Si el dispositivo portador es un gel o pasta, el diacetato de sodio se podrá incorporar a él en forma sólida, tal como un polvo suspendido.

- 5 En una realización, el producto para el cuidado de heridas se caracteriza por que el diacetato de sodio es el único principio activo en el producto. Especialmente, podrá ser el único ingrediente antimicrobiano y/o antibacteriano en el producto. Otra realización de la invención es un producto para el cuidado de heridas constituido esencialmente por un dispositivo portador y diacetato de sodio.

- 10 Como alternativa, el producto para el cuidado de heridas podrá comprender al menos una sustancia antimicrobiana adicional. La sustancia antimicrobiana podrá ser preferentemente un antibiótico, seleccionado a partir del grupo constituido por aminoglucósidos, macrólidos, fluoroquinolonas, ceftazidimas, tetraciclinas, sulfonamidas, beta-lactamas, oxazolidinonas, péptidos antimicrobianos. En particular, se ha demostrado que los compuestos antibióticos tobramicina, ciprofloxacina y colistina son eficaces en el tratamiento de heridas infectadas que comprenden bacterias formadoras de biopelículas cuando se combinan con diacetato de sodio.

- 15 Como alternativa, la sustancia antimicrobiana se selecciona a partir del grupo constituido por xilitol, framisetina, ácido fusídico, nitrofuril, nitrato fenilmercurio, benzododecinio, triclosán, cetilpiridinio, clorhidrato de aluminio, povidona-yodo, clioquinol, benzalconio, clorhexidina, yodoformo, ácido hipocloroso. En otra realización, la sustancia antimicrobiana es plata (Ag). La plata podrá estar en su forma iónica Ag^+ , p. ej., como una sal de plata o como plata metal, p. ej., partículas de plata con un tamaño de nanómetros. En particular, el producto podrá comprender sulfadiazina de plata.

- 20 El producto para el cuidado de heridas podrá, en otra realización, comprender además al menos un factor de crecimiento, tal como el factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento insulinoide, factor de crecimiento queratinocítico, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, factor de crecimiento estimulador de colonias de granulocitos o anestésicos locales.

- 25 El producto para el cuidado de heridas también podrá comprender además un compuesto seleccionado a partir del grupo constituido por un indicador del pH, solución de Ringer y solución salina isotónica. En las realizaciones en las que se utiliza diacetato de sodio en forma seca, los compuestos anteriores podrán situarse en compartimentos separados del producto para el cuidado de heridas.

Utilización de un producto para el cuidado de heridas en el tratamiento de infecciones con biopelículas microbianas.

- 30 Otro aspecto de la presente invención es el producto para el cuidado de heridas tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de infecciones de heridas que comprenden una biopelícula microbiana, en particular infecciones bacterianas que comprenden bacterias formadoras de biopelículas.

- 35 La expresión "biopelícula microbiana" se refiere a un agregado de microbios que crecen en una película generada por dichos microbios. Los microbios podrán crecer como organismos individuales planctónicos o proliferar para formar agregados conocidos también como biopelículas microbianas. A menudo, se observan biopelículas en infecciones bacterianas crónicas internas o externas en seres humanos y se sabe que es muy difícil su erradicación con antibióticos convencionales. Las infecciones con biopelículas microbianas se podrán distinguir de las infecciones bacterianas agudas por: (i) la infección persiste a pesar de la terapia antibiótica y las respuestas inflamatoria e inmunitaria innata y adaptativa del hospedador y (ii) a diferencia de la colonización, se caracterizan por una respuesta inmunitaria y una patología persistente. El diagnóstico de las infecciones con biopelículas microbianas en las heridas se describe en Høiby N, *et al.*, Antibiotic resistance of bacterial biofilms, *Int J Antimicrob Agents*. 2010, 35(4), página 323 (Tabla 1) y sección 2, último párrafo (página 323, columna de la izquierda).

- 45 Las bacterias formadoras de biopelículas que provocan las infecciones descritas anteriormente se podrán seleccionar a partir del grupo constituido por bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, proteobacterias, bacterias anaeróbicas o aeróbicas. Los ejemplos de tales bacterias se podrán seleccionar a partir del grupo constituido por, sin carácter limitante, *P. aeruginosa*, *E. coli* incluida ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, incluida ESBL y *S. aureus*, incluida MRSA.

- 50 La herida infectada podrá ser, preferentemente, una herida crónica. También se podrá seleccionar a partir del grupo constituido por una herida en la ubicación de un implante o alrededor de este, una herida en la ubicación de un dispositivo protésico o alrededor de este, una herida en la ubicación de un catéter o alrededor de este o una herida en la cavidad oral o alrededor de esta, donde estas heridas podrán ser o no ser crónicas.

La expresión "herida crónica" se refiere a una herida que no cura si se deja sin tratar. A menudo, las bacterias oportunistas podrán infectar las heridas crónicas, por ejemplo, debido a que el paciente tiene una reducción de la respuesta inmunitaria. A menudo, las bacterias oportunistas podrán ser bacterias formadoras de biopelículas.

La herida infectada podrá presentarse en un paciente con una reducción de la respuesta inmunitaria. La reducción de la respuesta inmunitaria podrá estar causada por una afección seleccionada a partir del grupo constituido por fibrosis quística, diabetes, obesidad, malnutrición, toxicomanía y tratamiento con medicamentos que reducen la respuesta inmunitaria.

- 5 El tratamiento de infecciones de heridas que comprenden biopelículas microbianas podrá ser un tratamiento terapéutico de heridas con presión negativa. En particular, se ha demostrado la eficacia del producto para el cuidado de heridas para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas combinado con la terapia para heridas con presión negativa y el producto para el cuidado de heridas está adaptado para tal uso, es decir, por ejemplo, se fabrica el vendaje con un material adecuado para su uso en una terapia para heridas con presión negativa. El método de Terapia para Heridas con Presión Negativa (NPWT, por sus siglas en inglés) también se conoce como método de Presión Negativa Tópica (TNP, por sus siglas en inglés), método de Vendaje con Presión Subatmosférica (SPD, por sus siglas en inglés) o método de Técnica con Sellado al Vacío (VST, por sus siglas en inglés). El experto en la técnica está familiarizado con estos métodos que presentan, entre otras, las ventajas de eliminar los fluidos de la herida y tejido de secado, mejorar el flujo sanguíneo en la herida y disminuir los niveles de bacterias en la herida. En el presente contexto, también podrán ayudar a eliminar los volúmenes “sin el compuesto activo” o en exceso de la composición activa y/o los fluidos de la herida que comprenden diacetato de sodio disuelto a la vez que ayudan al flujo o dispersión del diacetato de sodio desde el material portador hacia el área de la herida.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una herida que comprende el paso de:

- a) aplicar un producto para el cuidado de heridas tal como se describe anteriormente a una herida.
- 20 Preferentemente, la herida es una herida infectada. La herida infectada podrá estar infectada con bacterias. Las bacterias se podrán seleccionar a partir del grupo constituido por bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, proteobacterias, bacterias anaeróbicas o aeróbicas. Especialmente, las bacterias se podrán seleccionar entre, sin carácter limitante, *P. aeruginosa*, *E. coli*, incluida ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, incluida ESBL y *S. aureus*, incluida MRSA. En una realización preferida, las infecciones bacterianas son infecciones que comprenden una biopelícula microbiana.

Este método se podrá repetir, es decir se podrá realizar la retirada del producto para el cuidado de heridas inicial y la aplicación de un nuevo producto para el cuidado de heridas a intervalos regulares hasta que se erradique la infección. El producto para el cuidado de heridas se podrá aplicar durante un periodo comprendido en el intervalo de 0.5-18 h, tal como 1-12 h, tal como 2-8 h, tal como 3-6 h, tal como 4 h. Como alternativa, se podrá aplicar durante periodos más cortos tales como 10-40 min, tal como 15-35 min, preferentemente 20-30 min entre las sustituciones.

El método podrá comprender además los pasos de:

- b) aplicar presión negativa a la herida durante 0.5-18 horas,
- c) ajustar la presión a la presión ambiental,
- d) retirar de la herida el producto para el cuidado de heridas,
- 35 e) opcionalmente, repetir los pasos a) - d)

La presión negativa podrá estar comprendida en el intervalo de -200 a -50 mmHg, tal como de -150 a -60 mmHg, preferentemente de -125 a -75 mmHg.

Las realizaciones descritas para el producto para el cuidado de heridas para su uso en el tratamiento de heridas que comprenden infecciones con biopelículas microbianas también son aplicables al método anterior de tratamiento.

- 40 El producto para el cuidado de heridas se podrá aplicar durante un periodo de 10-40 min, tal como 15-35 min, preferentemente 20-30 min. El punto de partida de estos periodos es aquel en el que el producto para el cuidado de heridas se pone en contacto con la herida y el punto final se define como aquel en el que se aplica la presión negativa. La presión negativa se podrá aplicar durante un periodo comprendido en el intervalo de 0.5-18 h, tal como 1-12 h, tal como 2-8 h, tal como 3-6 h, tal como 4 h. Normalmente, el periodo de aplicación de la presión negativa se interrumpe al aplicar un nuevo producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio y después dicha presión negativa se vuelve a aplicar tal como se describe posteriormente. Durante cualquier interrupción concreta de la presión negativa el producto para el cuidado de heridas podrá ser reemplazado por uno nuevo.

En otra realización útil diferente, se proporciona un método donde se repiten los pasos a) – d) que se han descrito anteriormente, es decir se realizan los pasos a) – d), a continuación se realizan los pasos a) – d) de nuevo y así sucesivamente. Este ciclo repetitivo se podrá realizar las veces que se desee y, convenientemente, al menos hasta que se haya erradicado cualquier infección en la herida. El ciclo también se podrá repetir hasta que la herida se haya curado completamente y de esta manera se impida cualquier reinfección, también denominada sobreinfección.

Como alternativa, el método se podrá repetir sin que esto conlleve un reemplazo del producto para el cuidado de heridas, sino que, en su lugar, se utiliza un paso de empapado, donde el producto para el cuidado de heridas se podrá renovar con más diacetato de sodio y/u otras sustancias en forma líquida con una presión negativa reducida (es decir, una presión superior que sigue estando por debajo de la presión ambiental). En esta realización, el método comprende los pasos de:

5

- i) aplicar un producto para el cuidado de heridas como se ha descrito anteriormente a una herida,
- ii) aplicar presión negativa a la herida durante 0.5-18 horas,
- iii) ajustar la presión negativa a una presión menos negativa,
- iv) opcionalmente, añadir más diacetato de sodio al dispositivo para el cuidado de heridas,
- 10 v) opcionalmente, repetir los pasos ii) – iv).

La presión menos negativa del paso iii) podrá estar comprendida en el intervalo de -50 mmHg a -5 mmHg, tal como de -40 a -15 mmHg, preferentemente de -30 a -20 mmHg, de la manera más preferida aproximadamente -25 mmHg.

Otra realización útil de la presente invención es un método para reducir el crecimiento bacteriano en vendas aplicando diacetato de sodio a la venda. El diacetato de sodio podrá estar preferentemente en forma seca. Las bacterias podrán ser bacterias con biopelículas. Las vendas podrán incluir vendas sumamente absorbentes, tales como, p. ej., vendas Drymax®.

15

Kit que comprende un producto para el cuidado de heridas

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende un producto para el cuidado de heridas como se ha descrito anteriormente y una membrana adhesiva.

20

Como se ha mencionado anteriormente, el producto para el cuidado de heridas podrá comprender, por lo general, un dispositivo portador tal como un vendaje. Un vendaje, tal como se define en la presente, es un material que se puede aplicar a una herida, siendo dicho material capaz de absorber y liberar un líquido. El material del vendaje podrá ser nailon, poliéster, acrílico, rayón, viscosa, algodón (gasa), poliuretano, otros materiales poliméricos, materiales celulósicos, una espuma reticulada o mezclas de estos. En el presente contexto, la expresión “espuma reticulada” se refiere a una espuma que comprende un material polimérico reticulado. Tales materiales podrán incluir, sin carácter limitante: poliuretano-éter, poliacrilato, celulosa, fibras de polipropileno, alginato, viscosa, agar o mezclas de estos.

25

Una “membrana adhesiva”, tal como se define en la presente, es cualquier membrana capaz de cubrir el vendaje que se proporciona en el kit a la vez que es capaz de adherirse al área superficial que rodea la herida y el vendaje. También se podrá adherir al propio vendaje. Un ejemplo de esto sería una tirita, venda o esparadrapo autoadhesivos con un tamaño y forma adecuados. Una membrana tal como una tirita, venda o esparadrapo se podrá adaptar convenientemente para que permita, p. ej., el paso de tubos a su través, p. ej., mediante un corte penetrante (*cut-through*) y un corte (*cut-out*) de penetración central. Esto permite suministrar o retirar líquidos del área de la herida y del vendaje. Sin embargo, el significado de membrana adhesiva también incluye la gasa, que no comprende necesariamente un material adhesivo, pero que se adhiere al área de la herida mediante la fuerza que se proporciona al envolver la parte del cuerpo que presenta la herida con la gasa. Esto podrá ser especialmente relevante para heridas que afectan a las extremidades, es decir, brazos, manos, piernas y pies, donde será más fácil aplicar la gasa que una tirita o esparadrapo y también podrá mantener el vendaje en la posición deseada mejor que una tirita o esparadrapo.

30

35

40

En otra realización más, se proporciona un kit, donde dicho kit comprende además un tubo de drenaje. Un “tubo de drenaje”, tal como se define en la presente, es un conducto, canal, tubo o tubería, tal como se ha definido anteriormente, capaz de alejar líquidos del vendaje y, de esta manera, del área de la herida. El kit también podrá comprender una almohadilla tal como se describe anteriormente, que se puede unir al tubo de drenaje. La almohadilla proporciona las ventajas mencionadas anteriormente de mantener el tubo en su posición y proporcionar un área más grande de unión y succión (si se aplica succión).

45

El kit podrá adaptarse en una realización útil para su uso combinado con los métodos de NPWT, p. ej., el tubo de drenaje se podrá adaptar para que encaje en una bomba o dispositivo de NPWT. Por ejemplo, el tubo de drenaje podrá ser un tubo blando, que encaja en una bomba, por ejemplo, una bomba peristáltica, utilizada para proporcionar una presión negativa. Como alternativa, el material de vendaje se selecciona entre materiales que permiten que la presión negativa se distribuya de manera homogénea a lo largo del área de la herida. Un kit de este tipo se describe más detalladamente en las Figuras 13 y 15 del documento WO2011/076216, que se incluye en la presente por referencia.

50

En el contexto de la presente invención, se define la “presión negativa” como una presión dentro de un volumen

determinado que es inferior a la presión circundante, p. ej., la presión ambiental que, a menudo, será la presión atmosférica. En el presente contexto, dicho volumen podrá ser el volumen definido por una membrana adhesiva, tal como una venda o gasa, colocada sobre un área que comprende una herida, preferentemente, que comprende un vendaje en la cavidad de la herida. El tamaño de la herida, la membrana adhesiva y el vendaje determina el tamaño del volumen. El volumen también podrá verse afectado por la compresibilidad del vendaje. Un efecto de la presión negativa es que hace posible la retirada continua de los líquidos en exceso tales como los líquidos exudados de una herida.

Cabe señalar que las realizaciones y rasgos descritos en el contexto de uno de los aspectos de la presente invención también son aplicables a los otros aspectos de la invención. Todas las referencias de patentes y no relacionadas con patentes citadas en la presente solicitud se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

A continuación, se describirá la invención más detalladamente en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Materiales y métodos

Cepas bacterianas

La cepa PAO1 de *P. aeruginosa* natural utilizada para los experimentos planctónicos y de biopelícula se obtuvo del Centro de Reserva Genética de *Pseudomonas* (www.pseudomonas.med.ecu.edu, cepa PAO0001). La cepa 8325-4 de *S. aureus* natural, utilizada para los experimentos planctónicos y de biopelícula fue descrita por Novick, R. P. 1967. Las siguientes bacterias se obtuvieron del Departamento de Microbiología Clínica, Hospital de la Universidad de Copenhague, Dinamarca: *E. coli* (cepas natural y productora de ESBL clínica), *S. aureus* (cepas natural y MRSA clínica) y *Klebsiella pneumoniae* (cepa productora de ESBL clínica).

Medio de cultivo

Para el cultivo en placas, se utilizó medio de caldo Luria (LB) mezclado con un 2.0% de agar. En todos los experimentos que incluían biopelículas bacterianas, se utilizó medio mínimo AB suplementado con glucosa excepto en los casos en los que se menciona otra cosa. El medio mínimo AB está constituido por: un sistema tamponante estándar constituido por $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (15.1 mM), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (33.7 mM) y KH_2PO_4 (22.0 mM), NaCl (0.051 M), MgCl_2 (1 mM), CaCl_2 (0.1 mM) y oligoelementos metálicos (100 $\mu\text{L/litro}$). La solución de oligoelementos metálicos contuvo $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200 mg/litro), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (200 mg/litro), $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/litro), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg/litro), $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (20 mg/litro), $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10 mg/litro), $\text{NaMoO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y H_3BO_3 (5 mg/litro).

Cultivo de bacterias

Se utilizaron dos tipos de montaje de biopelícula, el ensayo con filtro con microporos y un ensayo de microvaloración en placa:

- El ensayo de microvaloración en placa utiliza biopelículas que crecen en placas de microvaloración con medio mínimo AB que contienen glucosa 0.3 mM tal como describen O'toole *et al.* (1999).
- El ensayo con microporos utiliza biopelículas que crecen en un filtro con microporos en placas de agar con medio mínimo AB. Los filtros con microporos se colocan sobre una placa de agar con medio mínimo AB. Las bacterias se propagan en los filtros con microporos como puntos de 20 μL de suspensión bacteriana y se incuban a 37 °C. Para el desarrollo de una biopelícula, se transfirieron los filtros a una placa de agar con medio mínimo AB nueva una vez después de 24 horas. Las biopelículas alcanzaron la madurez y estuvieron listas para su uso después de un total de 48 horas de incubación a 37 °C. Los cultivos planctónicos se cultivaron en matraces agitados a 37 °C. El ensayo de microvaloración en placa para determinar la tolerancia de la biopelícula al diacetato de sodio se evaluó sustituyendo el medio mínimo AB de las biopelículas de 24 h con medio mínimo AB suplementado con diferentes concentraciones de diacetato de sodio.

Ejemplo 1 – Dependencia del pH de la concentración de acetato de sodio

Para medir la correlación entre el NaHAc_2 disuelto y el pH, se añadieron cantidades crecientes (p/v) al medio mínimo AB. Las medidas muestran un descenso en el pH con cantidades crecientes de NaHAc_2 , tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1:

% de NaHAc ₂ (p/v)	pH del medio
0.00%	6.82
0.50%	5.78
0.75%	5.31
1.00%	5.09
1.25%	4.99
1.50%	4.91
1.75%	4.86
2.00%	4.83
2.25%	4.80
2.50%	4.78
2.75%	4.76
3.00%	4.74

Ejemplo 2 – Dependencia de la tasa de aniquilación del diacetato de sodio de la concentración

5 Para elucidar la dependencia del efecto microbiano de NaHAc₂ de la concentración, se trataron biopelículas estáticas de 24 horas cultivadas en placas de microvaloración durante 24 horas más con cantidades crecientes de NaHAc₂ tal y como se muestra en la tabla 2 con la disminución del pH que se observa en la tabla 1. Se determinó el efecto antimicrobiano colocando en placas las biopelículas tratadas y no tratadas. Para garantizar la retirada total de todas las bacterias adherentes, los pocillos de la placa de microvaloración se lavaron mecánicamente. Los autores observaron un efecto aniquilador total de la biopelícula utilizando cantidades de NaHAc₂ añadido de un 1.75% (p/v) y superiores. Sorprendentemente, para el NaHAc₂, los autores no observaron la estricta dependencia de la aniquilación del pH que habían observado previamente utilizando ácido acético. Los autores observaron una aniquilación parcial incluso con las concentraciones más bajas de NaHAc₂.

Tabla 2:

% de NaHAc ₂ (p/v)	CFU promedio
3%	0
2.75%	0
2.50%	0
2.25%	0
2.00%	0
1.75%	0
1.50%	1.98E+03
1.25%	1.96E+05
1.00%	8.05E+06
0.75%	9.63E+07
0.50%	3.12E+08

0.25%	1.15E+09
0%	5.69E+09

Ejemplo 3 - Efecto del diacetato de sodio seco sobre una biopelícula microbiana

5 Para elucidar la eficacia del diacetato de sodio seco sobre biopelículas microbianas de *P. aeruginosa* se propagaron bacterias sobre un filtro con microporos para la formación de biopelículas. Los filtros con microporos se colocaron sobre una placa de LB-agar. Las bacterias se extendieron sobre los filtros con microporos en forma de puntos y se incubaron a 37 °C. Para el desarrollo de una biopelícula, se transfirieron los filtros a una placa de LB-agar nueva una vez después de 24 horas. Las biopelículas alcanzaron la madurez y estuvieron listas para su uso después de un total de 48 horas de incubación a 37 °C.

10 Después de 48 horas, se añadió NaHAc₂ sobre el punto con biopelícula, ya fuera directamente o entre dos trozos de gasa. El control fue simplemente gasa. Todos los tratamientos se incubaron durante 24 horas. Se evaluó el efecto mediante la replicación del filtro con microporos después del tratamiento. El criterio de valoración fue el crecimiento o la ausencia de crecimiento de la bacteria después del tratamiento. Tal como se observa en la figura 3, la presencia de NaHAc₂ erradica totalmente las bacterias. Esto supone un contraste llamativo con el control que no se ve afectado por la gasa (datos que no se muestran).

15 La Figura 3, recuadro A, muestra los puntos con biopelícula bacteriana no tratados, el recuadro B el tratamiento y el recuadro C la erradicación total de las bacterias provocada por el tratamiento. Los tratamientos fueron los siguientes: 1) diacetato de sodio seco entre la gasa, 2) diacetato de sodio entre la gasa que se empapa en tampón para heridas, 3) espuma de diacetato de sodio que se empapa en tampón para heridas y 4) diacetato de sodio seco.

Ejemplo 4 - Efecto del diacetato de sodio seco en más biopelículas microbianas

20 Se confirmó el efecto *in vitro* del diacetato de sodio seco presentado en el ejemplo 3 para las biopelículas mediante el mismo método que en el ejemplo 3 para:

E. coli (cepas natural y productora de ESBL clínica) (remítase a la Figura 4)

S. aureus (cepas natural y MRSA clínica) y *Klebsiella pneumoniae* (cepa productora de ESBL clínica).

Para todas estas bacterias, el tratamiento con diacetato de sodio erradicó totalmente la infección con biopelícula.

Ejemplo 5 - Tratamiento de la herida y ensayos clínicos

25 Para elucidar el potencial clínico del diacetato de sodio en el cuidado de heridas en seres humanos se están realizando ensayos clínicos en un entorno hospitalario para estudiar la eficacia de vendajes que incorporen diacetato de sodio en heridas crónicas con infección bacteriana.

30 Los vendajes se utilizan empleando 0.2 mg/cm² o menos de diacetato de sodio en la superficie del material de vendaje. Se estudia incrementalmente la incorporación de cantidades más pequeñas de diacetato de sodio. Los ensayos iniciales se realizan utilizando una terapia para heridas de presión negativa combinada con vendajes que incorporen diacetato de sodio tal como se describe en la presente. Los ensayos se realizan en sujetos de prueba que tengan heridas crónicas debido a la infección con, por ejemplo, *P. aeruginosa* y con una reducción de las respuestas inmunitarias debido a, por ejemplo, la toxicomanía, diabetes u obesidad.

35 Los resultados iniciales indican que las infecciones se erradican y se acelera la curación de las heridas en función de esto.

Referencias

- WO 2009/155931
- Martineau, L *et al.*, *Journal of Applied Microbiology* (2007), 103, 297-304.
- 40 • WO2005/123057
- US 2010/0068279
- WO2011/076216
- Høiby, N *et al.*, *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(4), página 322

REIVINDICACIONES

1. Un producto para el cuidado de heridas que comprende diacetato de sodio.
- 5 2. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde un dispositivo portador comprende diacetato de sodio.
3. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el diacetato de sodio está en forma seca.
4. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el diacetato de sodio es un polvo.
- 10 5. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde el tamaño de partícula del diacetato de sodio es inferior a 4 mm.
6. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde el diacetato de sodio está incluido en el dispositivo portador en una cantidad comprendida en el intervalo de 0.01-200 mg/cm³.
- 15 7. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde el diacetato de sodio está distribuido sobre una superficie del dispositivo portador en una cantidad comprendida en el intervalo de 0.01-2 mg/cm².
8. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde se proporciona el diacetato de sodio en solución.
- 20 9. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con la reivindicación 8, donde la concentración de diacetato de sodio es de un 0.10-10% (p/v).
10. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el dispositivo portador, seleccionado a partir del grupo constituido por un vendaje, espuma, gasa, venda, gel o pasta, comprende el diacetato de sodio.
- 25 11. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una herida.
12. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con la reivindicación 11, donde la herida es una herida con una infección microbiana.
- 30 13. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, donde la herida infectada se selecciona a partir del grupo constituido por una herida crónica, una herida en la ubicación de un implante o alrededor de este, una herida en la ubicación de un dispositivo protésico o alrededor de este, una herida en la ubicación de un catéter o alrededor de este o una herida en la cavidad oral o alrededor de esta.
14. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-13, donde la infección microbiana está causada por bacterias.
- 35 15. Un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, donde el producto para el cuidado de heridas se utiliza en la Terapia para Heridas con Presión Negativa.
16. Un kit que comprende un producto para el cuidado de heridas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y una membrana adhesiva.

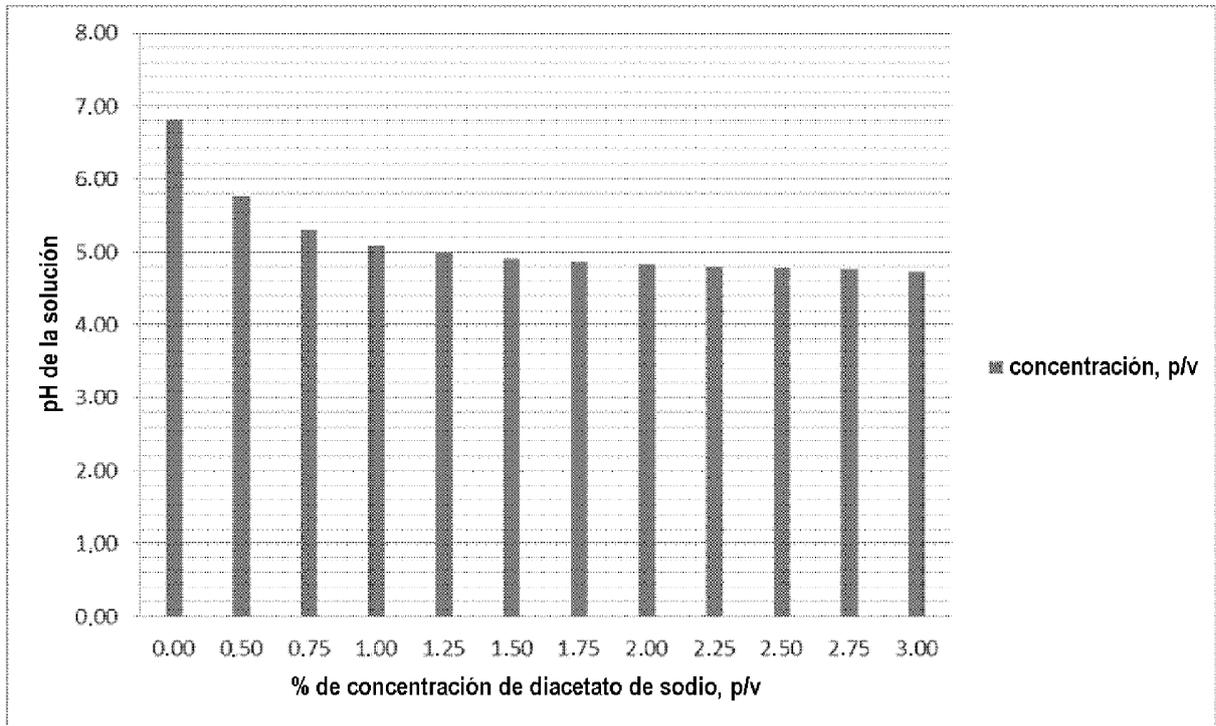


FIG. 1

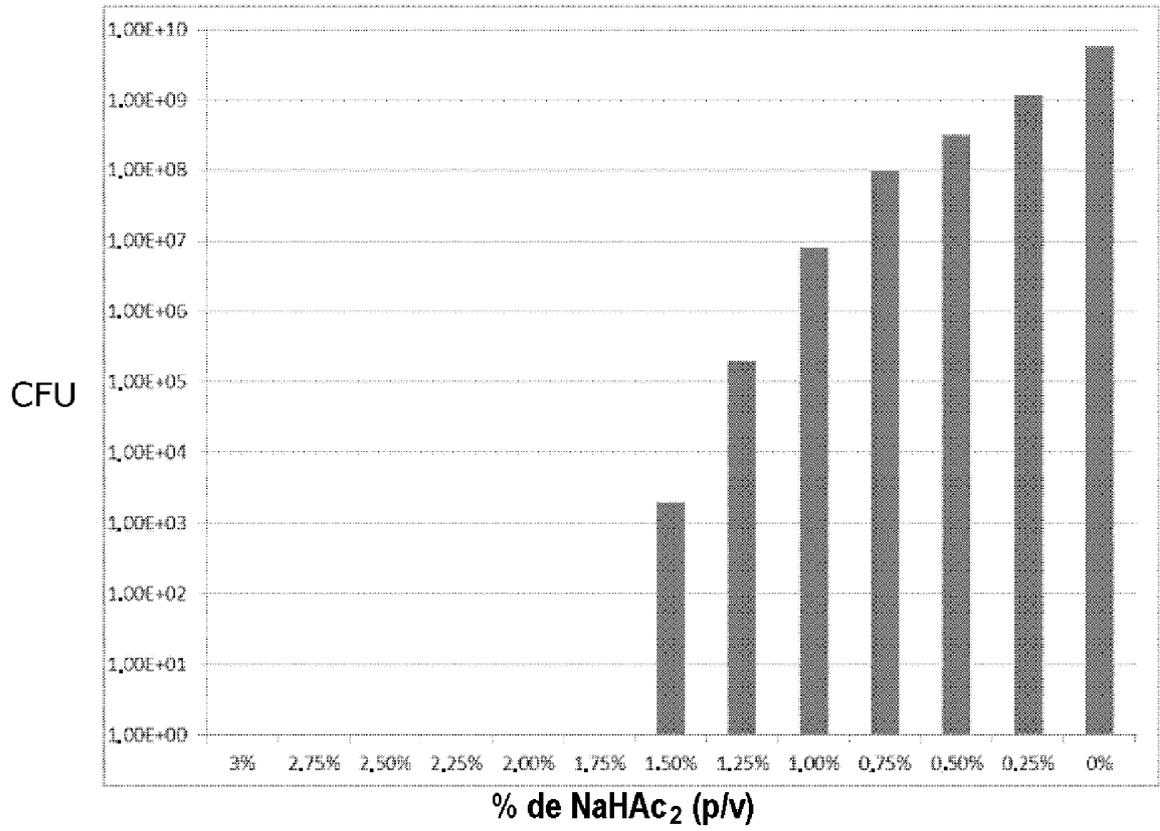


FIG. 2

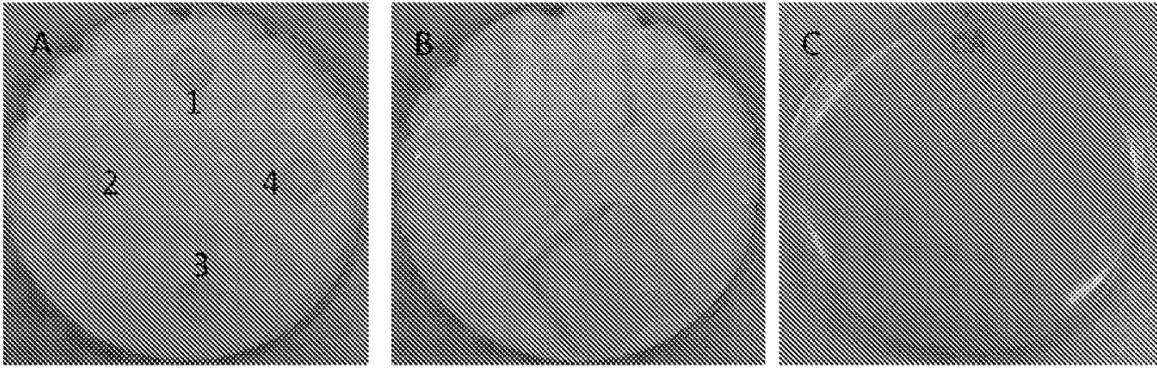


FIG. 3

A

B

C

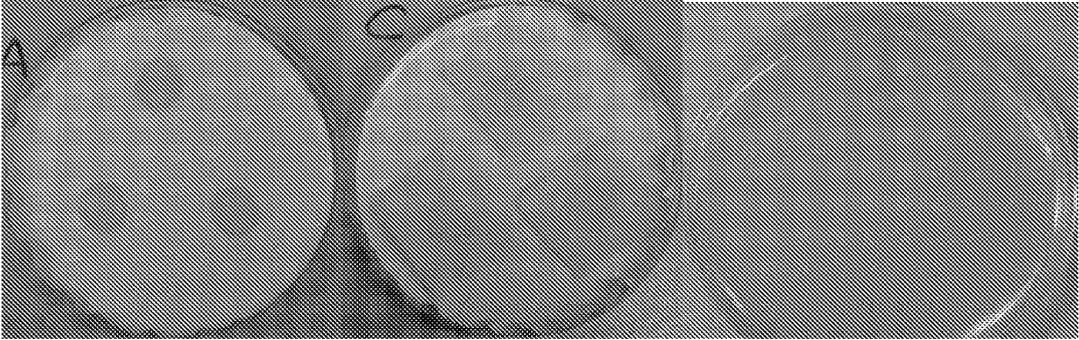


FIG. 4