

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 327**

51 Int. Cl.:

A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11712922 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2536413**

54 Título: **Uso de oligosacáridos sintéticos polisulfatados como agentes de desbridamiento de una herida**

30 Prioridad:

17.02.2010 FR 1051142

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

26.07.2016

73 Titular/es:

**URGO RECHERCHE INNOVATION ET
DEVELOPPEMENT (100.0%)
42 rue de Longvic
21300 Chenôve, FR**

72 Inventor/es:

**APERT, LAURENT;
LAURENSOU, CHRISTELLE y
NICOT, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 578 327 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

Uso de oligosacáridos sintéticos polisulfatados como agentes de desbridamiento de una herida

5 La presente invención se refiere al uso como agente de desbridamiento, de al menos un compuesto seleccionado entre los oligosacáridos sintéticos polisulfatados con de 1 a 4 unidades de monosacáridos, sus sales y complejos.

Más específicamente, esta invención se refiere al uso de al menos un compuesto tal como agente de degradación de las matrices de fibrina que son componentes del tejido fibrinoso. En particular, la presente invención se refiere a la preparación de una composición para usarse en el contexto del desbridamiento asistido.

10 La cicatrización de una herida es un fenómeno biológico natural, siendo los tejidos humanos y animales capaces de reparar daños localizados por procesos de reparación y de regeneración que les son inherentes.

15 La cicatrización natural de una herida se lleva a cabo en tres fases sucesivas, cada una de estas fases se caracteriza por determinadas actividades celulares que permitan avanzar en el proceso de reparación de acuerdo con unas secuencias cronológicas precisas: la fase de desbridamiento, la fase de brotadura o granulación y la fase de epitelización.

20 Inmediatamente después de un trauma, el organismo responde mediante la aplicación de unos fenómenos vasculares e inflamatorios con el fin de detener cualquier riesgo de hemorragia y de proteger la herida contra los riesgos de infección.

25 Estos fenómenos conducen a la formación de una matriz a base de fibrina que participará en la detención de la hemorragia. Esta matriz también permite un cierre temporal y tosco de la herida.

Para comenzar la siguiente etapa de brotadura, el organismo organiza la degradación paralela de esta matriz de fibrina, dando paso a la matriz extracelular sintetizada por los fibroblastos, que son actores clave en la fase de brotadura. Es principalmente esta fase de eliminación de la matriz de fibrina y de los diversos residuos en la herida que designamos con el término desbridamiento.

30 La fase de desbridamiento es esencial en el proceso de cicatrización. Su aplicación y su velocidad de realización son cruciales para el éxito y para acelerar el proceso de cicatrización.

35 Sin embargo, las capacidades del desbridamiento natural pueden ser insuficientes cuando el trauma es importante o cuando el paciente sufre patologías paralelas, como las patologías venosas o la diabetes. Se observa así en estos casos, un aumento considerable de la duración de la fase de desbridamiento que conduce a heridas crónicas difíciles de tratar, tales como úlceras en las piernas.

40 Hay dos tipos principales de heridas.

Las heridas que tienen placas negras de tejido y más o menos duras, comúnmente referidos como "tejidos necróticos".

45 Las heridas que tienen tejidos blandos y amarillentos, comúnmente referidos como "tejido fibrinoso" o "fibrina amarilla".

50 En el caso de heridas para las cuales el proceso de desbridamiento natural es insuficiente, tales como heridas crónicas, es necesario eliminar los tejidos necróticos y/o fibrinosos. La eliminación de estos tejidos necróticos y fibrinosos, que se puede lograr utilizando diferentes técnicas, comúnmente se conoce como "desbridamiento asistido" contrariamente a desbridamiento natural.

55 Según la técnica utilizada, el desbridamiento asistido puede ser calificado como desbridamiento mecánico o quirúrgico, desbridamiento enzimático, desbridamiento autolítico o desbridamiento biológico.

El objetivo del desbridamiento asistido es limpiar la herida, eliminando los tejidos necróticos y/o fibrinosos que están causando riesgos de infección y pueden causar dolor o malos olores, y salvaguardando al mismo tiempo el máximo de tejidos sanos presentes en la herida.

60 Sin embargo, ninguna de las técnicas de desbridamiento utilizadas actualmente es óptima y todas estas técnicas tienen muchas desventajas.

65 El desbridamiento quirúrgico o mecánico es una técnica rápida que consiste en cortar los tejidos necróticos y/o fibrinosos, ya sea con la ayuda de un bisturí, pinzas, tijeras o una cureta de Brock, ya sea usando aparatos sofisticados de chorros de agua a presión o extirpación con láser. Esta técnica se realiza en la cama del paciente o en entorno quirúrgico, dependiendo de la gravedad de la herida.

Sin embargo, esta técnica suele ser dolorosa y puede causar sangrados e incluso a veces hemorragia. Además es traumática para el paciente. También requiere comúnmente una medicación analgésica de antemano que aumenta la duración del tratamiento.

- 5 El desbridamiento enzimático se lleva a cabo por medio de enzimas proteolíticas tales como la estreptoquinasa, la tripsina o la colagenasa.

10 Sin embargo, el uso de estas enzimas está lejos de ser óptimo. En efecto, estas enzimas pueden ser inactivadas por el uso local de antisépticos y su actividad puede estar limitada por los inhibidores séricos presentes en los exudados de la herida. Además, algunas de estas enzimas tienen unas muy cortas vidas medias y deben renovarse frecuentemente. Estas enzimas también pueden causar sensaciones dolorosas durante su aplicación, reacciones de sensibilización, alergia o incluso crear eritemas locales.

15 En el caso de desbridamiento biológico, también conocido como terapia larval, la degradación de los tejidos necróticos y/o fibrinosos se consigue utilizando larvas de moscas que se alimentan solo de tejidos muertos.

20 Esta técnica también presenta varios inconvenientes como un intenso prurito local, un cierto grado de inflamación y una sensación de quemazón local. Además, esta técnica está contraindicada en pacientes con trastornos de la coagulación o cuyas heridas están mal vascularizadas o cerca de los órganos vitales o de grandes vasos. Por último, aunque muy eficaz, el uso del desbridamiento biológico también se enfrenta a dificultades o barreras psicológicas cuando el paciente ve y siente la presencia de las larvas en su herida.

25 El desbridamiento autolítico consiste en colocar sobre la herida apósitos absorbentes a base de fibras gelificantes que, mediante la creación de un ambiente húmedo, promueven la función natural de desbridamiento por parte de los macrófagos y los polinucleares neutrófilos, al tiempo que permiten ablandar el tejido fibrinoso y absorber los residuos. Este apósito a base de carboximetilcelulosa está comercializado por ejemplo, por la compañía CONVATEC bajo el nombre de AQUACEL®.

30 Sin embargo, su acción es lenta e insuficiente para eliminar cantidades grandes de tejido fibrinoso. Por consiguiente, es necesario complementar el desbridamiento autolítico con otra técnica que es muy frecuentemente el desbridamiento mecánico.

35 Con la disponibilidad de compuestos que aceleran o promueven las otras fases del proceso de cicatrización, sería deseable por lo tanto disponer de compuestos o de mezclas de compuestos libres de sustancias alergénicas, tales como las enzimas, que degraden los tejidos necróticos y/o fibrinosos para optimizar esta fase de desbridamiento.

El uso de tales compuestos permitiría en efecto:

- 40 - por una parte, no utilizar técnicas traumatizantes en el plano físico o psicológico, como el desbridamiento mecánico o la terapia larval; y
 - por otra parte, optimizar el desbridamiento autolítico mediante la incorporación de estos compuestos en apósitos absorbentes, proporcionando con ello un producto que permita la degradación de los tejidos necróticos y/o fibrinosos y la absorción de estos últimos en un solo paso.

45 En este contexto, la presente invención pretende resolver el nuevo problema técnico que consiste en la provisión de dichos compuestos para el desbridamiento de la herida por degradación de las matrices de fibrina que componen los tejidos necróticos y/o los tejidos fibrinosos.

50 Se descubrió, de manera bastante sorprendente e inesperada, que los oligosacáridos sintéticos polisulfatados con de 1 a 4 unidades de monosacáridos, sus sales y complejos, y especialmente la sal de potasio de octasulfato de sacarosa permiten degradar las matrices de fibrina y pueden por lo tanto ser útiles como agente de desbridamiento.

55 Así, según un primer aspecto, la presente invención tiene como objeto una composición que comprende al menos un compuesto seleccionado entre los oligosacáridos sintéticos polisulfatados con de 1 a 4 unidades de monosacáridos, sus sales y complejos, para su uso como agente de desbridamiento de una herida.

60 Los oligosacáridos que pueden ser utilizados en el contexto de la presente invención son polímeros sintéticos formados por de 1 a 4 unidades de monosacáridos, y preferiblemente por 1 o 2 unidades de monosacáridos, generalmente unidas entre sí mediante enlace alfa- o beta-glicosídico. En otras palabras, se trata de mono-, di-, tri- o tetrasacáridos, y preferiblemente de mono- o disacáridos.

No hay ninguna limitación particular sobre la naturaleza de las unidades de monosacáridos de estos polisacáridos. Preferiblemente, se tratará de pentosas o de hexosas.

65 Como ejemplo de monosacárido se pueden citar la glucosa, la galactosa o la manosa.

Como ejemplo de disacárido se pueden citar la maltosa, la lactosa, la sacarosa o la trehalosa.

Como ejemplo de trisacárido se puede citar la melezitosa.

5 Como ejemplo de tetrasacárido se puede citar la estaquiosa.

Preferiblemente, el oligosacárido es un disacárido, preferiblemente también la sacarosa.

10 Por la expresión "oligosacárido polisulfatado" se entiende aquí un oligosacárido del que al menos dos y preferiblemente todos los grupos hidroxilo de cada monosacárido han sido sustituidos por un grupo sulfato.

Preferiblemente, el oligosacárido polisulfatado es el octasulfato de sacarosa.

15 Los oligosacáridos polisulfatados utilizados en el contexto de la presente invención pueden estar en forma de sales o complejos.

Como ejemplo de sales, se pueden citar las sales de metal alcalino tales como la sal de sodio, de calcio o de potasio; una sal de plata; o también una sal de aminoácido.

20 Como ejemplo de complejos se pueden citar los complejos de hidroxialuminio.

En el contexto de la presente invención, unos compuestos particularmente preferidos son los siguientes:

- 25
- la sal de potasio del octasulfato de sacarosa;
 - la sal de plata del octasulfato de sacarosa;
 - el complejo de hidroxialuminio del octasulfato de sacarosa comúnmente conocido por el nombre de sucralfato.

30 La sal de potasio del octasulfato de sacarosa se conoce desde hace 25 años para el tratamiento de las heridas durante la fase de brotación a través de su acción sobre los fibroblastos. Esta acción se describe por ejemplo en las solicitudes de patente EP 230 023, WO 89/05645 o WO 98/22114. Como se detalla en estos documentos, este compuesto se utiliza después de haber realizado un desbridamiento asistido de la herida y, por lo tanto después de haber retirado los tejidos necróticos y/o fibrinosos (véase el documento EP 230 023, página 8, líneas 10 a 15 y ejemplo 18; página 33, líneas 28 a 30, véase el documento WO 89/05645, página 25, líneas 8 y 9; y página 16, líneas 25 a 28; véase el documento WO 98/22114, página 17, líneas 18 a 20). Por lo tanto, se utiliza sobre una
35 herida limpia y desbridada.

40 En la solicitud de patente internacional WO 89/05645 (véase página 7 líneas 13 a 24), se afirma que los polisacáridos polisulfatados como el sucralfato son inhibidores de las proteasas, principalmente las hialuronidasas, que son enzimas capaces de degradar el ácido hialurónico y los glicosaminoglicanos.

Por lo tanto, es particularmente sorprendente que estos compuestos puedan tener un uso en el desbridamiento porque las proteasas son enzimas que, en la fase natural de desbridamiento, pueden promover la degradación de los tejidos dañados. Su inhibición por lo tanto va en contra de un buen desbridamiento de la herida.

45 Aunque por el momento sea desconocido el mecanismo por el cual los compuestos utilizados en el contexto de la presente invención actúan, se ha demostrado su capacidad para degradar una matriz de fibrina reconstituida in vitro y se ha podido comprobar esta propiedad en las muestras de tejidos fibrinosos realizadas in vivo.

50 En general, estos compuestos podrán utilizarse solos o en mezcla de dos o más de ellos, o también en combinación con una (o varias) sustancia(s) activa(s) adicional(es) para inducir o acelerar la cicatrización o que pueden tener un papel favorable en el tratamiento de la herida. Preferiblemente, estos compuestos se utilizarán con sustancias activas que son de interés creciente durante la fase de desbridamiento. Entre estas sustancias activas se pueden citar, en particular, como ejemplos:

- 55
- los agentes bactericidas o bacteriostáticos (clorhexidina, sales o complejos de plata, sales de zinc o de cobre, metronidazol, neomicina) para prevenir o tratar los riesgos de infecciones que son una de las complicaciones temidas con los tejidos necróticos;
 - los anestésicos locales (lidocaína);
 - los antiinflamatorios como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco),
60 los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib, rofecoxib) para aliviar el dolor que suele acompañar a estas heridas;
 - los corticosteroides.

65 Obviamente, los compuestos utilizados en el contexto de la presente invención también podrán utilizarse con uno (o varios) compuesto(s) conocido(s) adicional(es) por su acción en el contexto de la fase de desbridamiento como por ejemplo:

- enzimas (lo que así permitiría utilizar estas últimas a concentraciones más bajas y evitar su problema de sensibilización);
- la urea.

5 Los compuestos usados en el contexto de la presente invención podrán ser utilizados de forma simultánea o secuencialmente con otra sustancia activa durante la fase de desbridamiento dependiendo de la naturaleza (infección, nivel de necrosis, dolor de la herida) o de la evolución (nivel de tejido fibrinoso) de la herida que se va a desbridar.

10 Como parte de su uso como agente de desbridamiento, los compuestos utilizados en el contexto de la presente invención se utilizarán en una formulación farmacéutica, tal como un gel, una solución, una emulsión, una crema, gránulos o cápsulas de distintos tamaños de nano o micrómetro a milímetro, que permitirá su aplicación directamente sobre la herida. Cuando se emplean en mezcla de dos o varios de ellos o también en combinación con una o varias sustancias activas adicionales, estos compuestos podrán ser incorporados en la misma formulación farmacéutica o en formulaciones farmacéuticas separadas.

15 Alternativa y preferiblemente, los compuestos utilizados en el contexto de la presente invención o una formulación farmacéutica que los contiene se incorporarán en un apósito.

20 Con apósito, nos estamos refiriendo aquí a todos los tipos de apósitos utilizados para tratar heridas y, preferiblemente, los apósitos absorbentes para heridas que se tratarán durante la fase de desbridamiento que frecuentemente son muy exudativas.

25 Por simplicidad, a continuación con la expresión "agente de desbridamiento de acuerdo con la invención" se designará cualquier compuesto o mezcla de compuestos seleccionado(s) entre los oligosacáridos de los sulfatos descritos anteriormente y cuyo uso se reivindica aquí.

30 El agente de desbridamiento de acuerdo con la invención o una formulación farmacéutica que lo contiene podrá incorporarse en cualquier elemento de la estructura de un apósito.

Preferiblemente y para promover una acción rápida, este compuesto (o una formulación farmacéutica que lo contiene) será incorporado en la capa del apósito que entra en contacto con la herida o se deposita sobre la superficie del apósito que entra en contacto con la herida.

35 Tales técnicas de deposición son bien conocidas por el experto en la materia y algunas están por ejemplo descritas en la solicitud de patente WO 2006/007844.

40 Ventajosamente, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención (o una formulación farmacéutica que lo contiene) podrá ser aplicado, de forma continua o discontinua, en la superficie destinada a entrar en contacto con la herida:

- ya sea en forma líquida, por ejemplo por atomización de una solución o suspensión que lo contiene;
- o bien en forma sólida, por ejemplo mediante tamizado de un polvo que lo contiene.

45 La capa o superficie que entra en contacto con la herida podrá estar formada por ejemplo por un material absorbente tal como una espuma absorbente hidrófila de poliuretano; un material textil tal como una compresa, como por ejemplo un no tejido, una película, un material adhesivo absorbente o no; una estructura de interfaz adherente o no.

50 En general, se ajustará la galénica o la estructura del apósito para obtener un perfil de liberación específico, rápido o retardado, según sea necesario, del agente de desbridamiento de acuerdo con la invención.

Obviamente, la cantidad de agente de desbridamiento de acuerdo con la invención utilizada en la formulación farmacéutica o en el apósito se ajustará de acuerdo con la cinética buscada y las limitaciones específicas relacionadas con su naturaleza, solubilidad, resistencia al calor, etc.

55 Así, para su uso en una formulación farmacéutica, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se podrá incorporar en una cantidad comprendida entre 0,1 y 50 % en peso, en el peso total de la formulación.

60 Como parte de su uso en un elemento de un apósito, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se incorporará en una cantidad tal que la cantidad de este agente de desbridamiento liberada en los exudados de la herida esté comprendida entre 0,001 g/l y 50 g/l, y preferentemente entre 0,001 y 10 g/l.

65 En una realización preferida, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se incorporará en un apósito absorbente a base de fibras gelificantes como por ejemplo el producto AQUACEL[®] comercializado por la compañía CONVATEC. Se optimizará así el poder desbridante de este tipo de producto ya utilizado en el contexto de desbridamiento autolítico.

De acuerdo con una variante preferida adicional, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se incorporará en un apósito formado por un no tejido a base de fibras superabsorbentes que se gelifican al contacto con los exudados de la herida. Tales fibras están, por ejemplo comercializadas por la compañía TOYOBO Co. Ltd. bajo el nombre LANSEAL[®]F.

5 Para reforzar la integridad de estos no tejidos después de la absorción, estas fibras superabsorbentes podrán estar asociadas, por ejemplo mediante agujado o termoenlace, a fibras de enlace térmico como fibras bicomponentes que constan de un núcleo de poliéster y de una envoltura de polietileno.

10 Apósitos no tejidos que se pueden utilizar en este contexto se describen por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 2007/085391.

Muy frecuentemente, al instalar estos apósitos, el personal de enfermería los mantiene en su lugar con la ayuda de una cinta o los cubre con un elemento secundario como un segundo apósito absorbente o incluso una cinta de contención. Es útil por lo tanto que el apósito quede fijado sobre la herida para que el personal de enfermería tenga las manos libres para colocar estos elementos secundarios.

20 En el contexto de la presente invención, por lo tanto, se utiliza preferiblemente un no tejido, tales como los mencionados anteriormente, en donde la superficie que entra en contacto con la herida se cubre con una capa no continua de adhesivo. Esta última puede tener, por ejemplo forma de fibras de adhesivos, de una capa adhesiva perforada, de una capa discontinua de adhesivo en forma de rayas o de una red o de cualquier otro patrón geométrico no continuo.

25 En general, cualquier tipo de adhesivo utilizado comúnmente en los apósitos podrá ser utilizado para este propósito.

Con el fin de no afectar los tejidos sanos o los bordes de la herida, en particular al retirar el apósito, se preferirá un adhesivo que tenga la propiedad de adherirse a la piel sin adherirse a la herida.

30 Como ejemplo de un adhesivo de ese tipo, se pueden citar así los adhesivos a base de elastómeros de silicona o de poliuretano, tales como los geles de silicona o de poliuretano y los adhesivos hidrocoloidales.

35 Tales adhesivos hidrocoloidales consisten en una matriz elastomérica a base de uno o varios elastómeros seleccionados entre los polímeros de bloques de poli(estireno-olefina-estireno) en combinación con uno o varios compuestos seleccionados entre los plastificantes, tales como los aceites minerales, resinas pegajosas y, si es necesario, antioxidantes, que tiene incorporados en ella una cantidad, preferiblemente baja, de hidrocoloide (3 a 20 % en peso), como por ejemplo la carboximetilcelulosa de sodio o polímeros superabsorbentes como los productos comercializados bajo el nombre LUQUASORB[®] de la compañía BASF.

40 La formulación de tales adhesivos hidrocoloidales es bien conocida por el experto en la materia y se describe por ejemplo en las solicitudes de patente FR 2 392 076 y FR 2 495 473.

45 El uso de una red de adhesivo sobre el no tejido permite de una manera particularmente ventajosa reducir o evitar el riesgo de que las fibrillas pequeñas del material textil entren en contacto con la herida y se adhieran a los tejidos, provocando así un fenómeno de dolor por la retirada, e incluso un obstáculo para el proceso de cicatrización de la herida. Además, ayuda a regular mejor el flujo de líquido en el material textil y reducir o eliminar los riesgos de "bloqueo de gel", que resulta de la utilización de fibras superabsorbentes que en la práctica limitan la capacidad de absorción del no tejido.

50 De acuerdo con una variante de realización preferida de la presente invención, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se incorporará en un adhesivo de este tipo a una concentración compatible con su solubilidad y su resistencia al calor.

55 En base a estos criterios, el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se utilizará preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1 y 15 % en peso, y más preferiblemente entre 5 y 10 % en peso, en el peso total del adhesivo.

60 Si se desea aumentar la absorción de este apósito no tejido, se podrá combinar este último con una capa absorbente adicional, y preferiblemente una capa absorbente que no se gelifica, como en particular una espuma hidrófila absorbente, preferiblemente una espuma de poliuretano hidrófilo que tiene una capacidad de absorción mayor que la del no tejido.

65 Tales espumas y su método de fabricación, particularmente a partir de mezclas a base de prepolímero, agua, tensoactivo... son bien conocidas por el experto en la materia y se describen por ejemplo en las solicitudes de patente siguientes: WO96/16099, WO 94/29361, WO 93/04101, EP 420 515, EP 392 788, EP 299 122 y WO 2004/074343.

El no tejido y la espuma se asociarán mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, por ejemplo por calandrado en caliente con ayuda de un polvo termofusible a base de polímeros de TPU/policaprolactona. Esta técnica se utiliza comúnmente para el enlace entre sí de no tejidos para el mercado médico.

5 Por último, esta espuma o el no tejido (cuando este se utiliza solo) podrán estar cubiertos con un soporte para proteger la herida del exterior. Este soporte podrá ser de mayor tamaño que el de las otras capas y adhesivado, de forma continua o discontinua en su cara que entra en contacto con la herida para optimizar la retención del apósito durante su uso, especialmente si la herida está situada en áreas no planas del cuerpo.

10 Este soporte y su adhesivo serán preferiblemente impermeables a los fluidos pero altamente permeables al vapor de agua para permitir una gestión óptima de los exudados absorbidos por el apósito y evitar los problemas de maceración.

15 Tales soportes son bien conocidos por el experto en la materia y comprenden, por ejemplo, películas transpirables impermeables tales como películas de poliuretano, complejos de espuma/película o no tejido/ película.

20 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de las heridas, que comprende usar una composición de acuerdo con la invención que comprende al menos un compuesto seleccionado entre los oligosacáridos sintéticos polisulfatados con de 1 a 4 unidades de monosacáridos, sus sales y complejos.

Como parte de este método de tratamiento, esta composición se aplica a la herida mediante cualquier medio adecuado y, en particular con la ayuda de un apósito tal como los descritos anteriormente.

25 La actividad del agente de desbridamiento de acuerdo con la invención se ha demostrado en diversas condiciones:

- por un lado, en modelos de matrices de fibrina preparadas in vitro; y
- por otro lado, en tejido fibrinoso tomado de heridas.

30 Las pruebas que se han realizado y se describirán en detalle más adelante, han demostrado así la capacidad de este compuesto para degradar las matrices de fibrina y el tejido fibrinoso. Estas pruebas también demostraron, en el modelo in vitro, la capacidad de degradar una matriz de fibrina de un apósito utilizable en el contexto del desbridamiento autolítico y que consta de un no tejido a base de fibras gelificantes, que lleva en su superficie destinada a entrar en contacto con la herida, una red de adhesivo hidrocoloidal que contiene el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención.

35 desbridamiento de acuerdo con la invención.

Los resultados obtenidos mostraron:

- 40
- por un lado, el interés del agente de desbridamiento de acuerdo con la invención en el contexto del desbridamiento de la herida; y
 - por otro lado, el interés de utilizar el agente de desbridamiento de acuerdo con la invención, como parte del desbridamiento autolítico, donde su incorporación en un apósito absorbente, comúnmente utilizado en esta técnica, proporciona un producto óptimo que combina absorción de los residuos y acción de degradación del tejido fibrinoso.

45 **Ejemplo 1: Demostración del efecto de la sal de potasio del octasulfato de sacarosa sobre la degradación de la matriz de fibrina preparada in vitro.**

50 1. Realización de matrices de fibrina in vitro.

Las matrices de fibrina se prepararon de acuerdo con el protocolo de Brown descrito en la publicación "Migración de fibroblastos en matrices de gel de fibrina" Arm. J. Pathol, 1993, 142: 273-283.

Los componentes y el procedimiento operativo que se utilizaron son los siguientes:

55 Se solubilizaron a 37 °C:

- 60
- 5 ml de una solución acuosa que comprende 50 milimoles de HEPES (Catálogo Sigma-Aldrich)
 - 15 mg de fibrinógeno de plasma humano (catálogo Sigma-Aldrich)
 - 5 milimoles de CaCl₂.

A la solución así preparada, se añadieron 50 µl de trombina, 100 NIH de plasma humano (catálogo Sigma-Aldrich).

65 El medio de reacción se mezcló, se colocó en un tubo de 15 ml (o una caja de Petri de 60 mm de diámetro) y luego se dejó incubar a 37 °C.

Durante las primeras 24 horas de incubación a 37 °C, ha surgido así una matriz de fibrina que tiene aproximadamente la apariencia de un gel.

5 Al cabo de 24 horas, la observación microscópica de esta matriz de fibrina, mostró la formación de una red de filamentos homogénea.

2. Demostración del efecto de la sal de potasio del octasulfato de sacarosa sobre la degradación de la matriz de fibrina.

10 24 h después del inicio de la formación de la matriz de fibrina en el tubo de 15 ml antes mencionado, se añadió una solución de sal de potasio del octasulfato de sacarosa en una cantidad de 1 volumen de solución de este compuesto por 5 volúmenes de la mezcla de fibrinógeno/trombina utilizada para la preparación de la matriz de fibrina.

15 En paralelo, se preparó una solución de control libre del compuesto de prueba con una solución salina amortiguada con fosfato (PBS: solución salina amortiguada con fosfato).

Se monitorizó visualmente la degradación de la matriz de fibrina durante las 24 y 48 horas siguientes.

20 Las observaciones hechas así se clasificaron en tres niveles:

- No hay degradación: la matriz sigue siendo la misma.
- Degradación parcial: desagregación de la matriz.
- Degradación total: la matriz desaparece.

25 3. Determinación de los PDF:

Con el fin de cuantificar y de verificar que las observaciones realizadas corresponden bien a una degradación de la matriz de fibrina, se determinaron los productos de degradación de la fibrina (PDF) 24 horas o 48 horas después de la adición de las soluciones del compuesto de prueba.

30 Esta determinación se realizó de acuerdo con una técnica convencional utilizando un kit de determinación de PDF plasma de referencia 00540 comercializado por la compañía Diagnostica Stago.

35 Se toman así 20 µl de sobrenadante en el tubo de 15 ml que se colocó en el centro del anillo rojo de una placa del kit de determinación de PDF. Se añadieron 20 µl de suspensión de partículas de látex. Después de agitar, se realizó el análisis.

Al correlacionar los resultados visuales y las medidas de PDF, se cuantificaron los resultados obtenidos:

- 40
- si el valor de los PDF, expresado en µg/ml, es menor que 5, no hay ninguna degradación de la matriz de fibrina,
 - si el valor de los PDF, expresado en µg/ml, está comprendido entre 5 y 20, hay una degradación parcial de la matriz de fibrina,
 - si el valor de los PDF, expresado en µg/ml, es mayor que 20, hay una degradación total de la matriz de fibrina que desaparece.

45

4. Pruebas con la sal de potasio del octasulfato de sacarosa:

Se preparó una solución acuosa de sal de potasio del octasulfato de sacarosa a 10 g/litro.

50 Esta solución se probó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente y se midieron los PDF 48 horas después de añadir la solución a la matriz de fibrina.

55 Para obtener una evaluación de la relevancia de los resultados, se probó como control negativo una solución de PBS y como control positivo el producto Accuzyme® que contiene como enzima proteolítica papaína, asociada a la urea y que se utiliza en el contexto del desbridamiento enzimático.

Al medir los PDF, se obtuvieron los siguientes resultados:

- 60
- PBS: inferior a 5 µg/ml
 - Accuzyme®: superior a 20 µg/ml
 - Solución a 10 g/l de sal de potasio del octasulfato de sacarosa: comprendida entre 5 y 20 µl/ml.

Se demostró así la eficacia de la sal de potasio del octasulfato de sacarosa que se tradujo en una degradación parcial de la matriz de fibrina.

65

Ejemplo 2: Demostración del efecto de la sal de potasio del octasulfato de sacarosa sobre tejido fibrinoso obtenido in vivo.

La misma solución de sal de potasio del octasulfato de sacarosa se probó sobre tejido fibrinoso obtenido in vivo.

Para realizar esta prueba un tubo de 15 ml mantenido a 37 °C, se introdujo una muestra de tejido fibrinoso procedente de una úlcera en la pierna de origen venoso de 5 mm².

Al cabo de 24 horas, se depositó 1 ml de solución de sal de potasio del octasulfato de sacarosa sobre esta muestra.

Se prepararon de nuevo un control negativo con PBS y un control positivo con Accuzyme®.

Los PDF se determinaron 48 horas después de la introducción del activo o del control.

Este experimento se repitió sobre 5 muestras de tejidos fibrinosos tomadas del mismo paciente.

Se encontró así que la sal de potasio del octasulfato de sacarosa, en esta prueba, condujo a una degradación total de la matriz de fibrina, demostrando así su eficacia.

La medición de los PDF ha confirmado este resultado, siendo los valores medidos los siguientes:

- Accuzyme®: superior a 20 µl/ml
- PBS: inferior a 5 µg/ml
- Sal de potasio del octasulfato de sacarosa: superior a 20 µl/ml.

Estos resultados confirman por lo tanto, sobre tejido fibrinoso obtenido in vivo, los resultados obtenidos sobre el modelo in vitro, siendo aquí el nivel de eficacia medido mejor que sobre el modelo de matriz de fibrina in vitro.

Ejemplo 3: Demostración del efecto de la sal de potasio del octasulfato de sacarosa incorporada en un apósito absorbente sobre la degradación de la matriz de fibrina preparada in vitro.

1. Preparación de un apósito absorbente que contiene la sal de potasio del octasulfato de sacarosa.

Se prepararon por termoencolado un no tejido de 180 g/m² utilizable como apósito absorbente en el contexto del desbridamiento autolítico con la ayuda de fibras superabsorbentes LANSEAL®F comercializadas por la compañía TOYOBOKOLTD y de fibras de enlace térmico bicomponentes poliéster/polietileno en una proporción del 70 % (fibras superabsorbentes)/30 % (fibras de enlace térmico).

Se preparó también un adhesivo hidrocólico que contenía la sal de potasio del octasulfato de sacarosa mediante mezcla en un mezclador MEL G-40.

La composición de este adhesivo, expresada en porcentaje en peso relativo al peso total del adhesivo fue la siguiente:

- Aceite mineral comercializado por la compañía Shell bajo el nombre de Ondina® 917: 32,8 %
- Sal sódica de carboximetilcelulosa (hidrocólico), comercializada por la compañía AQUALON bajo el nombre de CMC Blanose®7H4XF: 14 %
- Sal de potasio del octasulfato de sacarosa comercializada por la compañía EUTICALS: 7,5 %
- Copolímero en bloque de poli(estireno-etileno-butileno) (elastómero) comercializado por la compañía KRATON bajo el nombre de KRATON®G 1654: 6 %
- Antioxidante comercializado bajo el nombre de IRGANOX® 1010 por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS: 0,12 %.
- Copolímero de sal del ácido 2-metil-2[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietilo del ácido propenoico (agente de liberación) comercializado por la compañía SEPPIC bajo el nombre SEPINOV®EMT 10: 5 %.
- Resina pegajosa comercializada por la compañía EXXON CHEMICALS bajo el nombre ESCOREZ®5380: 35 %.

Se introdujeron los diversos constituyentes a una temperatura comprendida entre 100 y 110 °C con agitación, a fin de obtener una mezcla homogénea.

Específicamente, se introdujo inicialmente el aceite mineral, el hidrocólico, la sal de potasio del octasulfato de sacarosa y el elastómero, después el antioxidante y el agente de liberación y finalmente la resina pegajosa.

Este adhesivo se aplicó de forma discontinua en una configuración en forma de una red sobre el no tejido preparado anteriormente.

2. Pruebas de los apósitos sobre el modelo de matriz de fibrina in vitro.

A continuación se realizó una comparación entre el apósito que contenía la sal de potasio del octasulfato de sacarosa y el apósito autolítico comercializado por la compañía CONVATEC bajo el nombre AQUACEL®.

5 Para este propósito, siguiendo el protocolo descrito anteriormente, se prepararon unas matrices de fibrina en cajas de Petri de 60 mm de diámetro.

10 Al cabo de 24 horas, se depositó, a temperatura ambiente, sobre la matriz de fibrina, una muestra de 20 mm de diámetro de cada uno de los dos apósitos descritos anteriormente.

Los apósitos se retiraron 24 horas después de su colocación y se observó visualmente la matriz de fibrina.

15 Se encontró así la formación de un agujero más o menos marcado, en la matriz de fibrina, bajo la superficie correspondiente a la muestra del apósito que contenía la sal de potasio del octasulfato de sacarosa. En contraste, la matriz de fibrina se mantuvo intacta para la muestra del producto AQUACEL®.

20 Este experimento ha confirmado por lo tanto la eficacia de la sal de potasio del octasulfato de sacarosa para la degradación de matrices de fibrina y su importancia para su incorporación en un apósito utilizable en el contexto del desbridamiento autolítico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende al menos un compuesto seleccionado entre los oligosacáridos sintéticos polisulfatados con de 1 a 4 unidades de monosacáridos, sus sales y complejos, para su uso como agente de desbridamiento de una herida.
- 10 2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el compuesto antes citado se selecciona entre los oligosacáridos sintéticos polisulfatados con 1 o 2 unidades de monosacáridos preferiblemente seleccionadas entre las pentosas y las hexosas, así como las sales y complejos de estos compuestos.
- 15 3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por que** el compuesto antes citado se selecciona entre:
- la sal de potasio del octasulfato de sacarosa;
 - la sal plata del octasulfato de sacarosa;
 - el sucralfato.
- 20 4. Composición para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** el compuesto antes citado se asocia con una o varias sustancias activas adicionales para inducir o acelerar la cicatrización o que pueden tener un papel favorable en el tratamiento de la herida.
- 25 5. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** la sustancia activa antes citada se selecciona entre:
- los agentes bactericidas o bacteriostáticos, como en particular la clorhexidina, las sales o complejos de plata, las sales de zinc o de cobre, el metronisazol, la neomicina;
 - los anestésicos locales, como en particular la lidocaína;
 - los antiinflamatorios, como en particular los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2;
 - los corticosteroides.
- 30 6. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** el compuesto antes citado se asocia con uno o varios agentes de desbridamiento adicionales.
- 35 7. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por que** el agente de desbridamiento adicional antes citado se selecciona entre:
- las enzimas; y
 - la urea.
- 40 8. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por que** el compuesto antes citado se utiliza en una formulación farmacéutica, como por ejemplo un gel, una solución, una emulsión, una crema, gránulos o cápsulas para una aplicación directa a la herida, preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 50 % en peso, en el peso total de la formulación.
- 45 9. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** el compuesto antes citado o una formulación farmacéutica que lo contiene está integrado en un elemento de un apósito, preferiblemente en una cantidad tal que la cantidad de este compuesto liberada en los exudados de la herida esté comprendida entre 0,001 g/l y 50 g/l, y más preferiblemente entre 0,001 y 10 g/l.
- 50 10. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada por que** el apósito antes citado es un apósito a base de fibras absorbentes.
- 55 11. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada por que** el apósito antes citado es un apósito que comprende:
- un no tejido compuesto por fibras superabsorbentes asociadas con unas fibras de enlace térmico cuya superficie que entra en contacto con la herida se cubre con una capa no continua de adhesivo.
- 60 12. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada por que** el adhesivo antes citado es un adhesivo hidrocoloidal y **por que** el oligosacárido polisulfatado antes citado se incorpora en dicho adhesivo, preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1 y 15 % en peso, más preferiblemente entre 5 y 10 % en peso, en el peso del adhesivo.