

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 735**

51 Int. Cl.:

A61L 15/46 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2013 PCT/IB2013/052712**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150487**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2013 E 13724402 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2833929**

54 Título: **Apósito antimicrobiano**

30 Prioridad:

06.04.2012 IT BO20120185

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

10.02.2017

73 Titular/es:

**EMODIAL S.R.L. (100.0%)
Via Finati 4 / 4A
44100 Cassana (Ferrara), IT**

72 Inventor/es:

PECORARI, GIANNI

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

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

ES 2 600 735 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

Apósito antimicrobiano

5 Campo de invención

La invención se refiere al campo de dispositivos médicos, en particular a apósitos antimicrobianos, preferiblemente usando catéteres.

10 Descripción de la técnica anterior

La piel de un paciente puede presentar zonas que requieren apósito; estas zonas pueden comprender cortes, quemaduras, excoriaciones o heridas. En estos casos se usan apósitos estériles, preferiblemente antimicrobianos para prevenir la proliferación de bacterias. Este requerimiento está particularmente patente en el caso en el que se ha implantado un catéter en el paciente.

Se implantan en un paciente los catéteres vasculares cuando es necesario tener un acceso vascular para la infusión de fluidos y/o administración de sustancias farmacéuticas directamente en vena. Esto puede producirse con el fin de obtener un acceso inmediato en situaciones de emergencia y para obtener un acceso vascular permanente en el paciente (por ejemplo en situaciones oncológicas o diálisis peritoneal). El acceso vascular permanente está habitualmente constituido por un catéter venoso central (CVC), y debe mantenerse durante largos periodos, y a veces puede usarse durante toda la vida.

El implante de un catéter (genérico o CVC) en un paciente se lleva a cabo insertando una parte del catéter en el cuerpo del paciente a través de un sitio de salida adecuado ubicado en la piel. Por tanto, después del implante, el catéter exhibe un tracto interno del paciente y un tracto que es externo al cuerpo, que puede comprender una o más conexiones para los dispositivos de infusión.

Para evitar la reimplantación posterior de catéteres, el punto de salida debe cerrarse en el menor tiempo posible sin infectarse y se recubre periódicamente con apósito con desinfectantes y se cubre con apósitos antisépticos para prevenir contaminaciones de catéter extraluminales. En particular es necesario que el punto de salida permanezca seco ya que la presencia de fluidos (sangre o exudados corporales) puede facilitar la proliferación microbiana y aumentar los riesgos de infección en el punto de salida.

Esto es especialmente importante en el caso de un acceso vascular permanente, especialmente en el caso de pacientes que se someten a quimioterapia o terapia dialítica, por ejemplo diálisis peritoneal.

Actualmente, apósitos antimicrobianos específicos están presentes en el mercado, con el nombre de Johnson & Johnson y que tiene el nombre comercial Biopatch, que se conforman como una corona circular que va a aplicarse sobre la piel en el punto de salida del catéter de manera que rodea una sección de catéter que sale del cuerpo del paciente. Estos apósitos comprenden, como agente antimicrobiano, un derivado de clorhexidina (digluconato de clorhexidina) liofilizado en una cantidad de 10,2 g/m², calculada como peso de la sustancia en la que una fracción de la superficie del apósito puede aplicarse sobre la piel y corresponde a un porcentaje en peso/peso del 2% calculado como un peso de digluconato de clorhexidina en el peso total del apósito. En las instrucciones, los apósitos deben reemplazarse cada siete días.

Aunque tienen una buena acción antimicrobiana, la clorhexidina y las sales farmacéuticamente aceptables (entre las cuales está el digluconato) exhiben una serie de efectos colaterales potenciales. De hecho, estudios experimentales han mostrado que son citotóxicos para fibroblastos; si se absorben pueden llevar a nefritis y pueden determinar el comienzo de efectos de sensibilización o hipersensibilización, y piel irritable. Los fenómenos de sensibilización cutánea son particularmente indeseables en el caso de accesos vasculares de tipo permanente, tales como los CVC en los que, a largo plazo, estos fenómenos pueden dar lugar a infecciones. Esto representa una desventaja ya que, con el fin de someterse a terapias intravenosas a largo plazo y/o periódicas mediante catéteres, el paciente siempre debe mantener un apósito antimicrobiano en contacto con la piel, y cambiarlo periódicamente.

El documento WO 2008/157092 da a conocer un apósito antimicrobiano que comprende una parte relativa de apósito con propiedades antimicrobianas que tiene una superficie de apósito relativa, comprendiendo la parte de apósito: clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa calculada como peso de clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma/superficie de apósito comprendido entre 2,5 y 50 g/m², y sulfadiazina de plata en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como peso de sulfadiazina de plata/superficie de apósito comprendido entre 0 y 2 g/m².

Además, clorhexidina y/o las sales de la misma, en disoluciones de más del 2% en peso/peso, puede causar conjuntivitis o dañar gravemente la córnea. Resulta que es necesario tomar precauciones especiales en el manejo de las disoluciones durante el proceso de producción de las medicaciones descritas anteriormente de tipo conocido.

De esto surge, por tanto, la necesidad de un apósito antimicrobiano que supere los inconvenientes de los apósitos conocidos y en particular que permita prevenir o reducir los reemplazos de catéteres que requieren intervenciones desagradables en el paciente.

5 Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es obviar los inconvenientes de la técnica anterior: en particular el objetivo principal de la presente invención es facilitar la curación y reducir la probabilidad de que la zona que va a recubrirse con apósito se infecte, y al mismo tiempo reduce la probabilidad de fenómenos inflamatorios y/o de sensibilización y/o irritación de la piel en la zona que va a recubrirse con apósito. Esto, en el caso de puntos de salida para catéteres, debe ser tanto en la fase de posoperaciones como durante la permanencia de los catéteres de manera que se limite el número de procedimientos de implante a los que debe someterse un paciente.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un apósito que puede usarse en particular para recubrir con apósito los puntos de salida de un catéter en un cuerpo, que tiene un alto nivel de efectividad antibacteriana y que reduce sustancialmente la probabilidad de fenómenos inflamatorios y/o de sensibilización y/o irritación de la piel en la zona que va a recubrirse con apósito, cuando se trata con un punto de salida de un catéter.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar un apósito que puede usarse en el caso de excoriaciones y quemaduras de una extensión no excesiva, y puede usarse para prevenir y tratar úlceras de decúbito.

Los objetivos anteriores se obtienen según la reivindicación independiente.

En particular, los objetivos se logran mediante una medicación antimicrobiana que comprende una parte relativa de apósito con propiedades antimicrobianas, que tiene una superficie de apósito relativa, caracterizándose la parte de apósito por la presencia de:

- clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/superficie de apósito, comprendido entre 0,40 y 1,125 g/m²; y
- plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de apósito de mayor de o igual a 0,1 mg/m².

La superficie de apósito se destina a colocarse sobre una zona que va a recubrirse con apósito sobre la piel del paciente, preferiblemente en el punto de entrada de un catéter implantado en un paciente.

El apósito de la invención lleva a cabo un alto nivel de actividad antimicrobiana en un amplio intervalo. Además, sorprendentemente se ha encontrado que estos apósitos también tienen un alto nivel de actividades antiinflamatorias. Esto contribuye a aumentar la efectividad antimicrobiana ya que el punto de entrada de un catéter está particularmente susceptible de inflamación. Los fenómenos de inflamación en el punto de entrada pueden degenerar posteriormente, dando lugar a inflamaciones posteriores, en particular durante la fase posoperatoria, después de la implantación del catéter.

Además, en un estudio de referencia encargado por el solicitante en 128 pacientes, se encontró que un apósito que comprende una cantidad de plata metálica por unidad de superficie del apósito de 0,01 mg/m² da un alto efecto antiflogístico, reduciendo por tanto considerablemente la inflamación en los orificios de aguja hechos en pacientes en diálisis sometidos periódicamente a venopunción que usa la técnica de punción del tipo ojal (*buttonhole*) emergente. Esta técnica incluye una primera venopunción con una aguja de perforación y una serie de venopunciones posteriores con una aguja biselada. Esta cantidad de plata en el apósito corresponde a un porcentaje del 0,00016% en peso/peso, considerando el peso específico del apósito usado.

Considerando que la presencia de plata y/o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma permite reducir drásticamente la cantidad de clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente en el apósito, la invención permite reducir los riesgos de sensibilización o hipersensibilización del punto de entrada y las contraindicaciones adicionales relacionadas con la presencia de clorhexidina o la sal.

Para los fines de la presente invención, en la siguiente descripción se entenderá por el término "apósito" los dispositivos médicos usados para apósitos en forma de parches, esparadrapos, compresas, vendajes etc.

Se entenderá que el término "estado sólido" incluye el estado sólido en forma de polvos, en particular en nanopartículas.

Tal como se mencionó previamente, la cantidad de los agentes antimicrobianos del apósito de la invención se determina y expresa respectivamente como peso equivalente de digluconato de clorhexidina y plata metálica dividido

entre el área de superficie de la parte de apósito (en el caso del apósito). Por tanto, cuando el apósito comprende clorhexidina u otra farmacéuticamente aceptable distinta de digluconato de clorhexidina, es posible obtener la cantidad relativa calculada y expresada como un peso de digluconato de clorhexidina respectivamente dividido entre la superficie usando un factor o conversión dado por la relación entre el peso molecular del digluconato de clorhexidina y el peso molecular del derivado de clorhexidina efectivamente comprendido en el apósito. De la misma manera, cuando el apósito comprende una sal de plata metálica farmacéuticamente aceptable es posible obtener la cantidad relativa expresada como un peso de plata metálica como una fracción de la superficie usando un factor de conversión dado por la relación entre el peso atómico de la plata y el peso molecular de la sal de plata efectivamente comprendido en el apósito.

Esto significa que si el apósito comprende otra sal de clorhexidina farmacéuticamente aceptable, por ejemplo diacetato de clorhexidina presente en el apósito debe dividirse entre el peso molecular del diacetato de clorhexidina y multiplicarse por el peso molecular del digluconato de clorhexidina antes de relacionarlo con la superficie de la parte de apósito. De la misma manera, si el apósito comprende una sal de plata farmacéuticamente accesible, por ejemplo alginato de plata, para el cálculo de las cantidades respectivas indicadas en la reivindicación independiente el peso del alginato de plata debe dividirse entre el peso molecular del alginato de plata y multiplicarse por el peso atómico de la plata antes de relacionarlo con la superficie de la parte de apósito.

Los dos agentes antimicrobianos están en forma sólida y por tanto, una vez que se ha aplicado la parte de apósito sobre la piel en el sitio de salida, no se aplican fluidos al sitio de salida que por tanto está menos susceptible de crecimiento microbiano. Por tanto, el apósito de la invención es particularmente adecuado para la protección de un sitio de salida de un catéter implantado en un paciente. Por esta razón es particularmente preferible usar el apósito para la protección de un sitio de salida de un catéter implantado en un paciente.

Se prefieren particularmente apósitos según la invención que comprenden al menos una de las siguientes sales de plata farmacéuticamente aceptables; nitrato de plata, proteína de plata (número de CAS 9008-42-8); proteína de plata (número de CAS 9015-51-4), alginato de plata, sulfadiazina de plata, acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, óxido de plata, palmitato de plata y proteína de plata, plata-katadyn de otro modo denominada plata metálica coloidal micronizada. Lo más preferido son apósitos según la invención que comprenden plata metálica en partículas, preferiblemente en forma de nanopartículas.

Se prefieren particularmente apósitos según la invención que comprenden al menos una de las siguientes sales de clorhexidina farmacéuticamente aceptables: diacetato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina. Se prefieren incluso más apósitos que comprenden digluconato de clorhexidina.

El apósito de la invención preferiblemente contiene plata o una sal farmacéuticamente aceptable (preferiblemente una de las sales citadas anteriormente), preferiblemente en una cantidad relativa de mayor de o igual a $0,2 \text{ mg/m}^2$, más preferiblemente $0,5 \text{ mg/m}^2$ más preferiblemente $0,75 \text{ mg/m}^2$, ventajosamente $1,0 \text{ mg/m}^2$. Considerando que el aumento de esta cantidad implica una reducción de la cantidad de derivados de clorhexidina, se prefiere un apósito según la invención que contiene plata o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (preferiblemente una de las sales citadas anteriormente) en una cantidad relativa mayor o una misma cantidad que lo siguiente: $0,75 \text{ mg/m}^2$, 1 mg/m^2 , 5 mg/m^2 , 10 mg/m^2 , 25 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 75 mg/m^2 , 100 mg/m^2 , 125 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , 175 mg/m^2 , 200 mg/m^2 , 225 mg/m^2 , 250 mg/m^2 , 275 mg/m^2 y 300 mg/m^2 .

Cuando se aumenta la cantidad anterior o porcentaje de plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (calculada tal como se indicó previamente) las cantidades o porcentaje de clorhexidina y o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprendidas en el apósito y también calculadas tal como se indicó previamente pueden disminuir. Por consiguiente, las desventajas correlacionadas a estos compuestos químicos de tipo clorhexidina disminuirán. Por tanto se prefiere en mayor medida que el apósito de la invención contenga clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad calculada tal como se citó anteriormente y se indica en las reivindicaciones de menos de o igual a, en el siguiente orden, respectivamente $1,0 \text{ g/m}^2$, $0,875 \text{ g/m}^2$, $0,75 \text{ g/m}^2$ y $0,625 \text{ g/m}^2$. Más preferiblemente, esta cantidad es mayor de o igual a, en el siguiente orden, respectivamente $0,425 \text{ g/m}^2$, $0,450 \text{ g/m}^2$, $0,475 \text{ g/m}^2$, $0,500 \text{ g/m}^2$, $0,525 \text{ g/m}^2$, $0,550 \text{ g/m}^2$, $0,575 \text{ g/m}^2$, $0,600 \text{ g/m}^2$.

Esta cantidad está comprendida entre $0,40$ y $1,125 \text{ g/m}^2$, aún más ventajosamente comprendida entre $0,6$ y $0,875 \text{ g/m}^2$.

La presente invención da a conocer e incluye cada combinación individual de las cantidades anteriores y/o porcentajes de los dos tipos de sustancias antibacterianas (es decir las relativas a la clorhexidina o las sales de la misma y la que se relaciona con la plata y sus sales/derivados tal como se indicó anteriormente), calculados y expresados como se indicó previamente y establecidos en las reivindicaciones.

Además, también se considera que entra dentro del ámbito de la invención cada combinación individual de sustancias con base de clorhexidina (clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable) y sustancias con base de

plata (plata metálica o una sal farmacéuticamente aceptable) en particular que comprenden uno o más de las sustancial y especialmente mencionadas anteriormente en el presente documento. Finalmente, el alcance de la presente descripción también incluye y comprende cada combinación individual de las combinaciones anteriores de cantidad y/o porcentajes y las combinaciones citadas de sustancias.

5 También se prefiere un apósito según la invención, en el que la cantidad de la plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable en estado sólido, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de apósito, es mayor de 0,2 mg/m².

10 Especialmente se prefieren apósitos según la invención, en los que la parte de apósito tiene una razón entre el peso de la misma y la superficie de apósito comprendida entre 100 y 150 g/m², preferiblemente entre 120 - 130 g/m², y comprende:

15 la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/superficie de medicación, está comprendida entre 0,500 y 0,875 g/m² y corresponde a un porcentaje relativo, calculado como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/peso de la parte (30) de apósito en porcentaje, comprendido entre el 0,40 y el 0,70%;

20 y la plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de medicación, está comprendida entre 50 y 300 mg/m² (preferiblemente entre 50 y 250 mg/m², más preferiblemente entre 50 y 200 mg/m²) y corresponde a un porcentaje relativo, calculado como un peso equivalente de plata metálica/peso de la parte de apósito en porcentaje, comprendido entre el 0,04% y el 0,24% (preferiblemente entre el 0,04 % y el 0,16%, más preferiblemente el 0,20%).

25 **Breve descripción de los dibujos**

Las características de la invención se desprenderán de lo que sigue, en donde se describen algunas realizaciones preferidas pero no exclusivas con referencia a las tablas de dibujos acompañantes, en las que:

30 la figura 1 es una representación esquemática de una vista en perspectiva, no a escala, de una realización del apósito de la invención;

la figura 2 es una representación esquemática de una vista en perspectiva, no a escala, de una realización del apósito de la invención;

35 la figura 3 es una vista en perspectiva, no a escala, de una realización adicional del apósito de la invención;

la figura 3a es una realización del apósito en una conformación alternativa a la mostrada en la realización de la invención de la figura 3;

40 la figura 4 es una vista en perspectiva de una realización adicional del apósito de la invención;

la figura 5 es una vista en perspectiva de una realización adicional del apósito de la invención.

45 **Descripción de realizaciones preferidas**

En las diversas figuras 1-5, los componentes idénticos se indican con las mismas referencias numéricas como en la siguiente descripción en las diversas realizaciones de la invención y tienen características similares a menos que se especifique de otro modo.

50 En las figuras, 1 indica un apósito que comprende una parte 30 relativa de apósito con propiedades antimicrobianas que tiene una superficie 110 de apósito relativa en la que la parte 30 de apósito comprende:

55 clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/superficie de apósito, comprendido entre 0,40 y 1.125 g/m²; y

60 plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de apósito de mayor de o igual a 0,1 mg/m².

65 En el caso de un apósito 1 para la protección de un punto de entrada de un catéter implantado en un paciente, la parte 30 relativa de apósito se conforma preferiblemente de tal manera que rodea el catéter en una sección relativa externa al cuerpo del paciente cuando se aplica la superficie 110 del apósito sobre la piel en el punto de salida (figuras 3-4).

En particular, se prefiere un apósito 1 para la protección de un catéter implantado en un paciente en el que la parte

30 relativa de apósito posee una rendija 14 que tiene una forma y dimensiones que son de tal manera que permiten que un tracto de catéter externo al cuerpo atraviese la parte 30 de apósito y rodee el sector del catéter cuando se aplica la superficie de medicación en el punto de salida de injerto. Alternativamente el operario sanitario y/o el paciente pueden formar una rendija 14 en los apósitos 1 que carecen de ella en el momento de su uso, usando medios de corte estériles. Esto puede realizarse, por ejemplo, usando los apósitos 1 ilustrados en las figuras 1-2.

Tal como se ilustra en las figuras 3-4, preferiblemente se selecciona la rendija 14 de un grupo que comprende:

un corte individual que comprende un corte 23 individual lineal que tiene un primer extremo relativo dispuesto en un borde 35 de la parte 30 de apósito; y un orificio 20 pasante que se origina en un segundo extremo del corte 23 individual;

una rendija con forma de Y que comprende un primer corte 20 lineal que tiene un primer extremo relativo dispuesto en un borde 35 de la parte 30 de apósito; y dos cortes 21 lineales adicionales que se originan en un segundo extremo del primer corte 20 y que identifica un ángulo 22 de menos de 180°.

El orificio 24 pasante es preferiblemente circular y la rendija 14 además comprende al menos una pluralidad de cortes 28 adicionales y en los que cada uno de los cortes 28 adicionales se origina en el borde del orificio 24 pasante y se dispone, externamente al orificio 24 pasante, a lo largo de una dirección radial con respecto al orificio 24 pasante (figura 4).

Se prefieren particularmente los apósitos 1 para proteger un punto de salida de un catéter implantado en un paciente según la invención tal como se ilustran en la figura 4. Están provistos de la rendija 14, y además comprenden un elemento 10 de contención para contener el tracto de catéter que permanece externo al cuerpo del paciente una vez que se ha instalado el catéter. Este elemento 10 de contención a su vez comprende: una carcasa (preferiblemente definida mediante dos paredes 13 enfrentadas) que tienen dimensiones que son de tal manera que pueden recibir una parte terminal del tracto externo de catéter; y una abertura 12 para depositar la carcasa en comunicación con el exterior. La abertura 12 está conformada y dispuesta de tal manera que permite la introducción y posicionamiento de la parte terminal del tracto externo del catéter en la carcasa cuando se aplica la superficie de apósito de la parte de apósito sobre el cuerpo del paciente en un punto de salida y la rendija rodea el tracto externo del catéter. Por tanto se fija el elemento 10 de contención a la parte de apósito de tal manera que la abertura 12 se dispone en el lado opuesto a la superficie de apósito. La parte 30 de apósito que realiza una actividad antimicrobiana preferiblemente se dispone cerca de la abertura 12, más preferiblemente contigua a la abertura 12.

En una realización del apósito 1 según la invención (no ilustrada) la parte 30 relativa de apósito comprende un elemento compuesto por plata metálica que puede constituirse por una fina capa perforada de plata metálica, por una red o por una malla realizada con ovillos de plata metálica. En esta realización la clorhexidina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se dispone sobre el elemento compuesto por plata metálica. El elemento de plata metálica es permeable a sangre y a exudado corporal y se dispone preferiblemente sobre un esparadrapo.

En una realización del apósito 1 de la invención, no ilustrada, la parte 30 relativa de apósito comprende un elemento de plata metálica que puede constituirse por una fina capa perforada de plata metálica, una red o una malla realizada con hilos de plata metálica. En esta realización la clorhexidina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se disponen sobre el elemento de plata metálica. El elemento de plata metálica es permeable a sangre y a exudado corporal y se dispone preferiblemente sobre un esparadrapo.

Las figuras 1, 2, 3, 4 y 5 ilustran apósitos 1 en los que la parte 30 relativa de apósito además comprende:

una capa 110 de superficie que identifica la superficie del apósito para poner en contacto con la piel de un paciente, siendo la capa permeable a la sangre y al exudado corporal; y

al menos un capa 120 interna absorbente para absorber sangre y exudado corporal;

en el que al menos una de entre la capa 110 de superficie y/o la capa 120 absorbente interna comprende la clorhexidina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la plata y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Tal como en la figura 1, la capa 110 de superficie ventajosamente comprende plata metálica y la capa interna comprende clorhexidina o una sal de la misma (esquematisada e ilustrada como partículas indicadas mediante la referencia numérica 2).

La capa 120 absorbente interna preferiblemente comprende la clorhexidina y/o la sal farmacéuticamente aceptable.

La capa 110 de superficie preferiblemente se obtiene mediante la metalización con plata de un soporte antiadherente (no mostrado) que es permeable a sangre y exudado corporal que puede ser una malla, un textil, una TNT, compuesto por polietileno, poliéster, viscosa, u otro material de calidad médica. Puede realizarse la

metalización usando métodos clásicos o mediante microdeposición o nanodeposición.

Tal como en la figura 1, la capa 110 de superficie ventajosamente comprende plata metálica y la capa interna comprende clorhexidina o una sal de la misma (esquematzada e ilustrada como partículas indicadas mediante la referencia 2). En las figuras 1, 2, 4 y 5, la capa 110 de superficie está constituida por un elemento de plata metálica, en particular por una red realizada con hilos de plata metálica.

La figura 2 ilustra una realización del apósito en la que las nanopartículas de plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se esquematizan mediante la referencia numérica 12.

Se prefieren los apósitos 1 de la invención que también comprenden nanopartículas 2 de clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (figura 2).

Por tanto se prefieren los apósitos de la invención en los que la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o la plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están en forma de nanopartículas 2, 12, en particular cuando cada nanopartícula 2, 12 individual comprende ambas la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (figura 2).

Estas nanopartículas de dos componentes, que comprenden plata, preferiblemente metálica, y/o una sal farmacéuticamente aceptable y clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden obtenerse por medios de nanodeposición contemporánea de las sustancias. En el caso del apósito 1 según la invención, las nanopartículas 1 pueden depositarse sobre una subcapa adecuada por medio de métodos conocidos, incluyendo la deposición sucesiva de nanopartículas de plata, preferiblemente plata metálica, y nanopartículas de clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable relativa o viceversa.

La subcapa sobre la que se depositan las nanopartículas 2, 12 puede estar constituida ventajosamente por la capa 110 de superficie y/o por la capa 120 absorbente si los apósitos 1 requieren la presencia de la misma.

También son particularmente ventajosas las realizaciones del apósito que comprenden un esparadrappo, un vendaje elástico, un vendaje autoadhesivo, ya que permiten fijar fácilmente la superficie de apósito a la piel del paciente. La figura 5 ilustra una realización del apósito que además comprende un esparadrappo constituido por una capa 160 adhesiva en la que la parte de apósito se dispone de manera que fija la parte a la zona que va a recubrirse con apósito y por al menos una película 161 protectora que puede retirarse. Por motivos de mayor claridad, en la figura 5 las solapas de las dos partes de la película 161 protectora se han ilustrado en una posición elevada, en vez de completamente opuesta a la capa adhesiva y la parte de apósito.

La parte de apósito, generalmente plana, puede tener cualquier forma: circular (como en la figura 5), cuadrada, rectangular, etc.

Obviamente los apósitos de la invención tendrán que esterilizarse antes de su uso, preferiblemente antes del empaquetado relativo.

Datos experimentales

Se sometió a prueba la actividad antimicrobiana siguiendo el método de la norma ASTM E 2180-07, en 90 muestras de un apósito estéril según la invención que difería del de la figura 1 sólo en que era circular y no rectangular. El apósito comprende 0,625 g/m² de digluconato de clorhexidina; y 200 mg/m² de plata metálica, y la plata se metaliza sobre la capa 110 de superficie mientras que el digluconato de clorhexidina se dispone en la capa 120 absorbente. Como control, se usaron 90 muestras de un apósito estéril, que difería del apósito de la invención sólo en la ausencia de plata metálica y digluconato de clorhexidina.

Se sometieron a prueba cuatro cepas microbianas, como sigue: *Candida albicans* ATCC 10231; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC33591.

Los resultados obtenidos se han resumido en las siguientes tablas.

Cepas	Dilución (ufc/ml) 10 ⁶	Resultado (ufc/ml)	Inóculo (ufc/ml)
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	203 - 240	2,22 x 10 ⁸	2,22 x 10 ⁶
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	116 - 101	1,09 x 10 ⁸	1,09 x 10 ⁶
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	149 - 153	1,51 x 10 ⁸	1,51 x 10 ⁶
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC33591	133 - 151	1,42 x 10 ⁸	1,42 x 10 ⁶

Tabla 2: recuento de cepas (ufc/ml)

Cepa	tiempos	T 0	T 24 horas	T 48 horas	T 72 horas	T 120 horas	T 144 horas	T 168 horas	T 192 horas
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	control	4,47 x 10 ⁵	2,09 x 10 ⁵	2,19 x 10 ⁵	3,02 x 10 ⁵	4,27 x 10 ⁵	5,50 x 10 ⁵	1,51 x 10 ⁵	N.E.
	muestra	1,45 x 10 ⁵	< 100	<10	< 10	<10	< 10	< 10	N.E.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	control	1,02 x 10 ⁵	9,33 x 10 ⁵	N.E.	9,55 x 10 ⁵	1,20 x 10 ⁶	1,45 x 10 ⁶	1,23 x 10 ⁶	N.E.
	muestra	8,5 x 10 ⁴	166	N.E.	< 10	<10	< 10	< 10	N.E.
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	control	8,9 x 10 ⁴	1,55 x 10 ⁵	1,66 x 10 ⁵	1,70 x 10 ⁵	2,00 x 10 ⁵	2,00 x 10 ⁵	2,19 x 10 ⁵	2,04 x 10 ⁵
	muestra	2,14 x 10 ⁴	<10	<10	< 10	<10	< 10	< 10	<10
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC33591	control	1,78 x 10 ⁵	1,70 x 10 ⁵	1,82 x 10 ⁵	2,14 x 10 ⁵	2,29 x 10 ⁵	2,51 x 10 ⁵	2,40 x 10 ⁵	2,69 x 10 ⁵
	muestra	2,95 x 10 ⁴	269	37	<10	<10	< 10	< 10	<10

N.E. = análisis no realizado.

5 Tabla 3: recuento medio de microorganismos supervivientes (ufc/ml) a diferentes tiempos de contacto (horas)

Cepa	tiempo	T 0	T 24 horas	T 48 horas	T 72 horas	T 120 horas	T 144 horas	T 168 horas	T 192 horas
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	control	5,65	5,32	5,34	5,48	5,63	5,74	5,18	N.E.
	muestra	5,16	< 10,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	N.E.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	Control	5,01	5,97	N.E.	5,98	6,08	6,16	6,09	N.E.
	Muestra	4,93	2,22	N.E.	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	N.E.
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Control	4,95	5,19	5,22	5,23	5,30	5,30	5,34	5,31
	Muestra	4,33	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC33591	Control	5,25	5,23	5,26	5,33	5,36	5,40	5,38	5,43
	Muestra	4,47	2,43	1,57	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

N.E. = análisis no realizado.

Tabla 4: expresión logarítmica media de microorganismos supervivientes a diferentes tiempos de contacto

Cepas	T 24 (horas)	T 48 (horas)	T 72 (horas)	T 120 (horas)	T 144 (horas)	T 168 (horas)	T 192 (horas)
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	99,95%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	N.E.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	99,98%	N.E.	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	N.E.
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC33591	99,84%	99,98%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%

N.E. = análisis no realizado.

10

Tabla 5: reducción en porcentaje a diferentes tiempos de contacto

Conclusiones

15 Basándose en los resultados obtenidos, y respetando los criterios de validación de pruebas, las muestras sometidas a prueba de los apósitos de la invención que comprenden 0,625 g/m² de digluconato de clorhexidina y 200 mg/m² de plata metálica, en las condiciones experimentales usadas, son eficaces como antimicrobianos en las comparaciones de las cepas sometidas a prueba, hasta 168 horas (7 días) [192 horas - 8 días - para las cepas de *Staphylococcus*],

5 según lo fijado por la norma ASTM E-2180-07. Por tanto se ha demostrado que el apósito de la invención puede usarse durante 7 días (168 horas), como la técnica anterior, a pesar del hecho de que comprende una cantidad de digluconato de clorhexidina que es significativamente menor, es decir $0,625 \text{ g/m}^2$ en vez de la cantidad usada en el apósito conocido, $10,2 \text{ g/m}^2$. Esto permite reducir considerablemente las desventajas correlacionadas con el digluconato de clorhexidina.

Tal como puede entenderse de la tabla, puede deducirse que los apósitos analizados pueden llevar a cabo una actividad antibacteriana incluso durante periodos de tiempo mayores de 7 días (192 horas).

10 Además, los resultados obtenidos confirman que el apósito de la invención puede usarse ventajosamente en el caso de excoriaciones y quemaduras no excesivamente extendidas, a menudo con el riesgo de infección por las cepas microbianas para las que se ha sometido a prueba la efectividad antimicrobiana.

Ventajas similares y adicionales pueden exhibirse para la prevención y tratamiento de úlceras de decúbito.

15

REIVINDICACIONES

1. Apósito antimicrobiano que comprende una parte (30) relativa de apósito con propiedades antimicrobianas que tiene una superficie (110) de apósito relativa, comprendiendo la parte (30) de apósito: clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/superficie de apósito, comprendido entre 0,40 y 1,125 g/m², y plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de apósito de mayor de o igual a 0,1 mg/m².
2. Apósito según la reivindicación anterior, en el que la cantidad de la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido, calculada como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/superficie de apósito, es mayor de o igual a 0,425 mg/m².
3. Apósito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de la plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de apósito, es mayor de o igual a 0,2 mg/m².
4. Apósito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte (30) de apósito tiene una razón entre el peso de la misma y la superficie del apósito que está comprendida entre 100 y 150 g/m², y comprende: la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/superficie de medicación, está comprendida entre 0,500 y 0,875 g/m² y corresponde a un porcentaje relativo, calculado como un peso equivalente de digluconato de clorhexidina/peso de la parte (30) de apósito en porcentaje, comprendido entre el 0,40 y el 0,70%; y la plata y/o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en estado sólido en una cantidad relativa, calculada como un peso equivalente de plata metálica/superficie de medicación, está comprendida entre 50 y 300 mg/m² y corresponde a un porcentaje relativo, calculado como un peso equivalente de plata metálica/peso de la parte de apósito en porcentaje, comprendido entre el 0,04% y el 0,24%.
5. Apósito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o la plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están en forma (2, 12) de nanopartícula.
6. Apósito según la reivindicación anterior, en el que cada nanopartícula (2, 12) individual comprende tanto la clorhexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como la plata y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
7. Apósito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte (30) de apósito comprende un elemento de plata metálica seleccionado de un grupo constituido por: una red o una malla realizada usando hilos de plata metálica y una fina capa perforada de plata metálica; y en el que la clorhexidina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se dispone sobre el elemento de metal.
8. Apósito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6, en el que la parte (30) relativa de apósito además comprende:

una capa (110) de superficie que identifica la superficie del apósito para poner en contacto con la piel de un paciente, siendo la capa permeable a la sangre y al exudado corporal; y

al menos una capa (120) interna absorbente para absorber sangre y exudado corporal; en el que al menos una de entre la capa (110) de superficie y/o la capa (120) absorbente interna comprende la clorhexidina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la plata y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Apósito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para proteger un punto de salida de injerto de un catéter implantado en un paciente, en el que la parte (30) relativa de apósito está conformada de tal manera que rodea el catéter en un sector del catéter externo al cuerpo del paciente cuando se aplica la superficie (110) de medicación sobre la piel en el punto de salida de injerto.
10. Apósito según la reivindicación anterior, en el que la parte (30) relativa de apósito que posee una rendija (14) que tiene una forma y dimensiones que son de tal manera que permiten que un tracto de catéter externo al cuerpo atraviese la parte (30) de apósito y rodee el sector del catéter cuando se aplica la superficie (110) de medicación en el punto de salida de injerto.

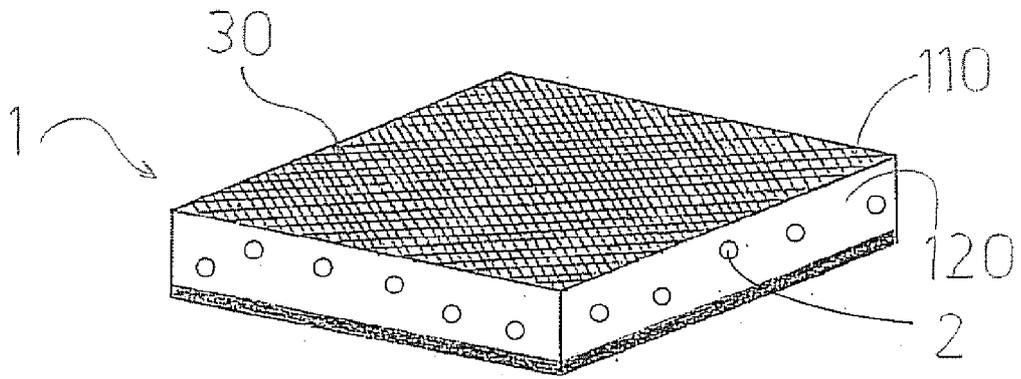


FIG. 1

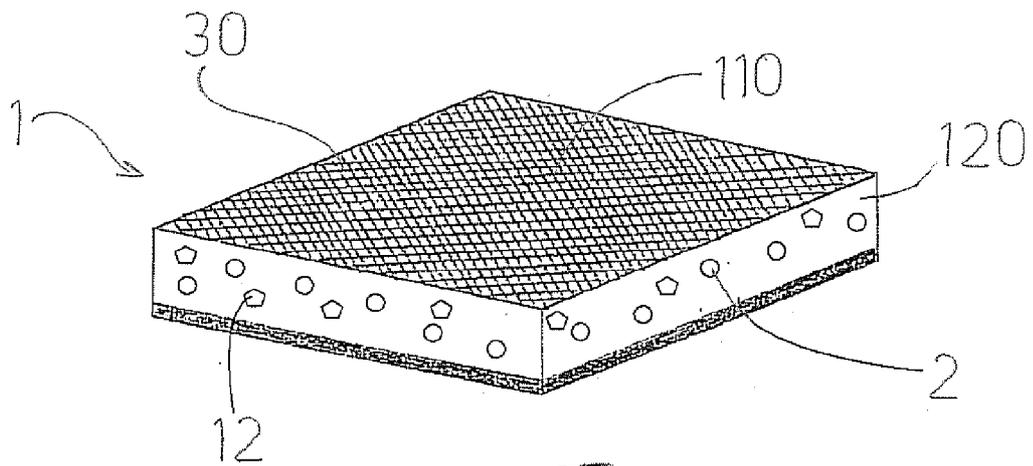


FIG. 2

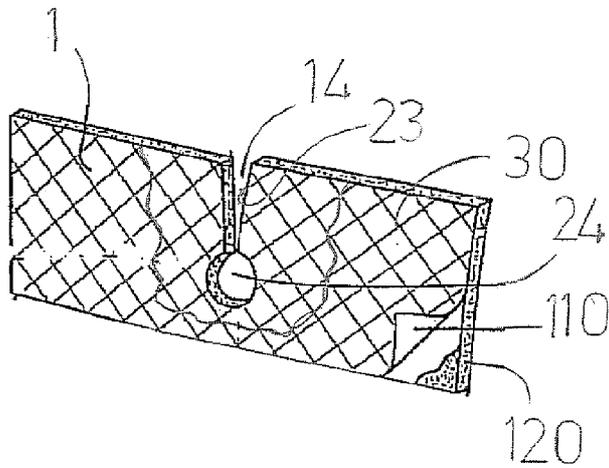


FIG. 3

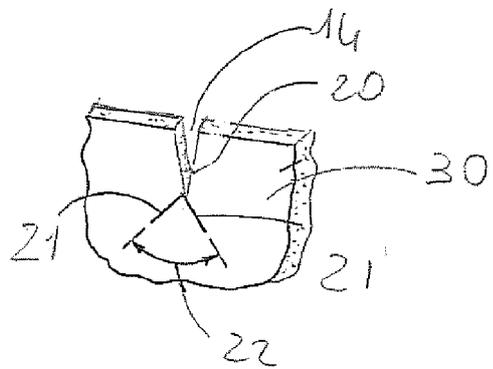


FIG. 3A

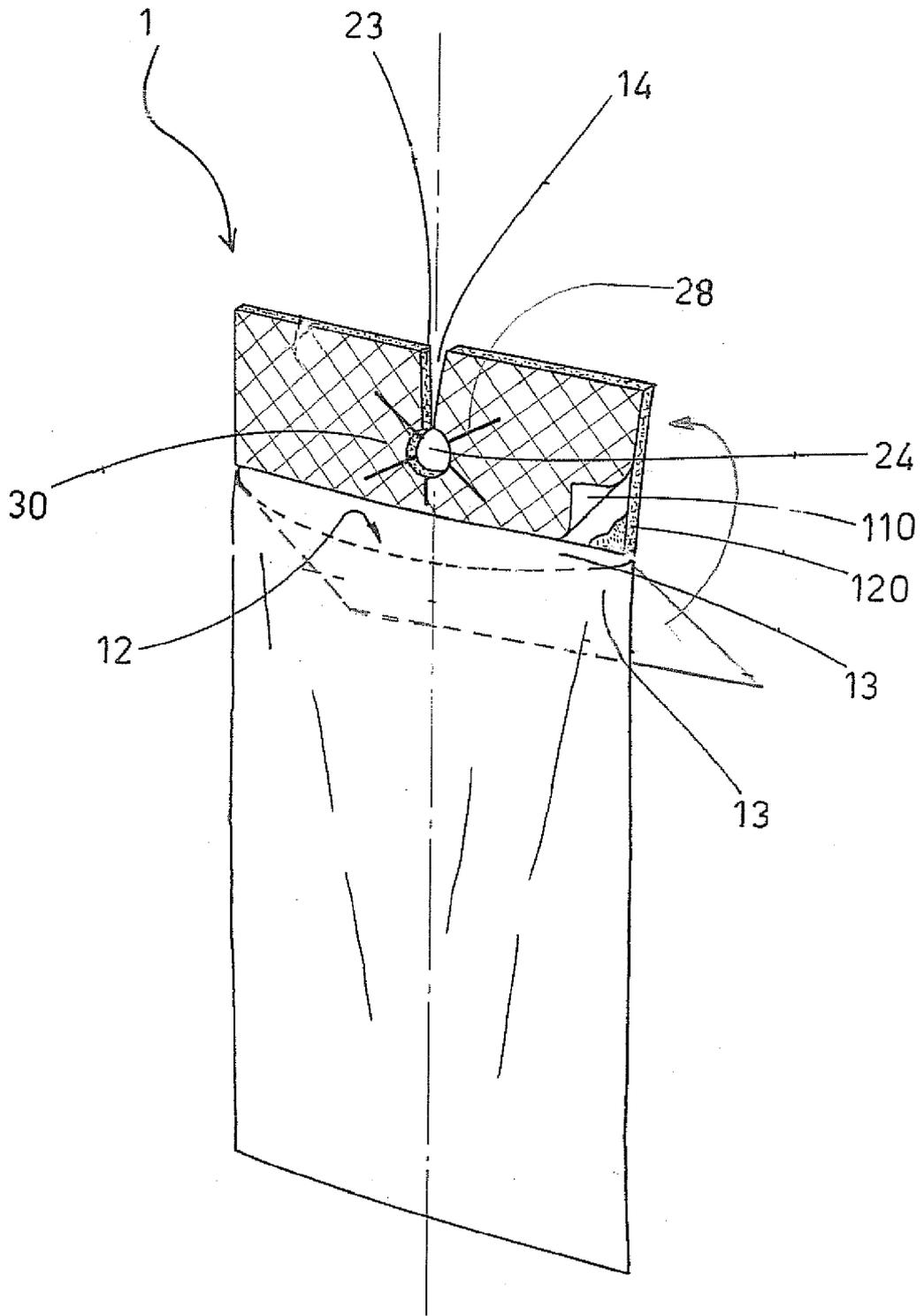


FIG. 4

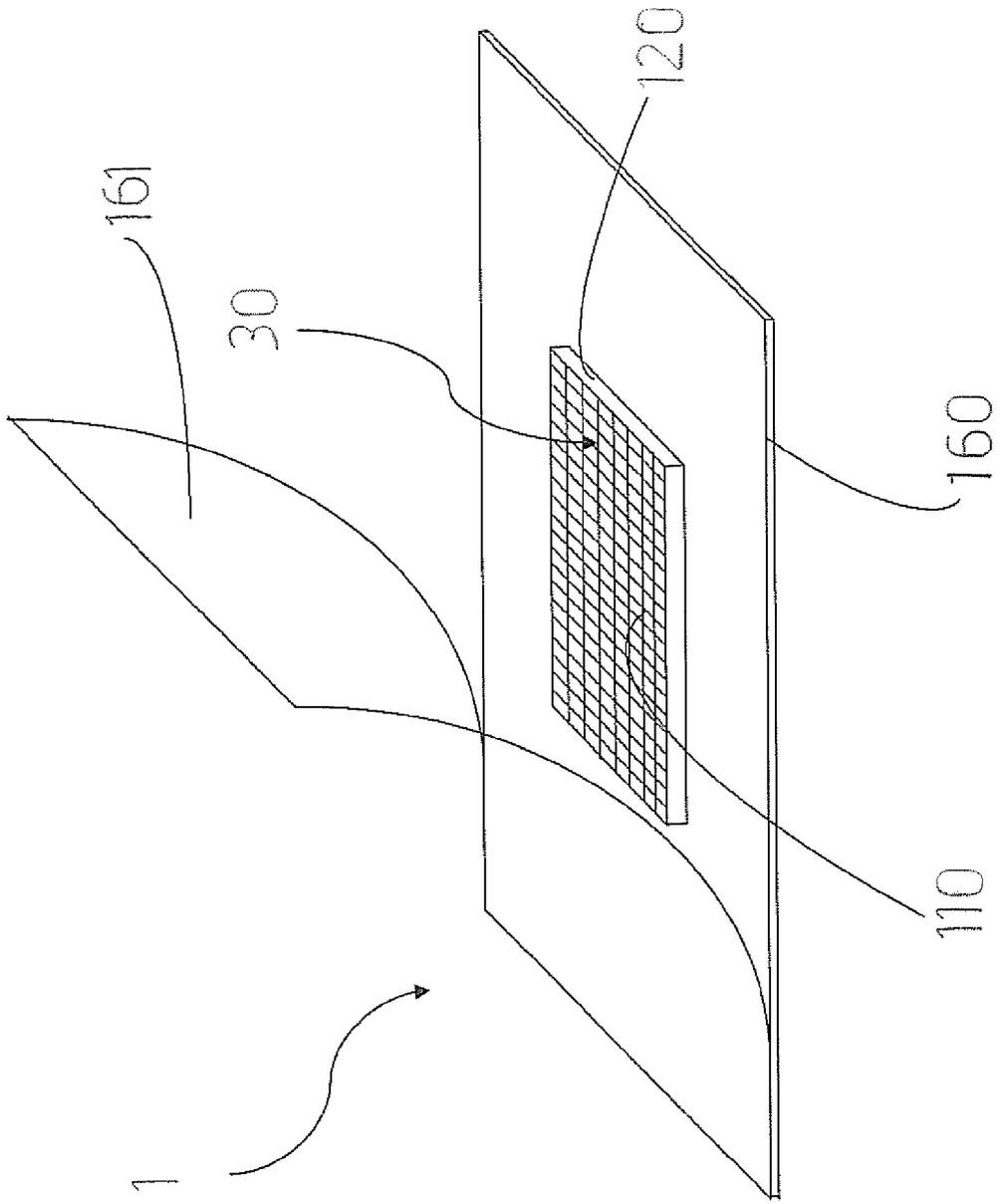


FIG. 5