

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 890**

51 Int. Cl.:

A61L 15/40 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2009 PCT/GB2009/001407**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO2009147402**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2009 E 09757774 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2310056**

54 Título: **Composiciones que comprenden miel y material superabsorbente**

30 Prioridad:

06.06.2008 GB 0810404

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

02.06.2017

73 Titular/es:

**MANUKAMED HOLDINGS LIMITED
PARTNERSHIP (100.0%)
17 Edwin Feist Place
Masterton, NZ**

72 Inventor/es:

WATSON, DENIS ERIC

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 614 890 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

Composiciones que comprenden miel y material superabsorbente

La presente invención se refiere a composiciones y, más particularmente, a composiciones que contienen miel que son adecuadas para su uso en el tratamiento de lesiones.

- 5 La inclusión o el análisis de un documento publicado aparentemente antes en esta memoria descriptiva no se debe considerar necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o sea de conocimiento general común.

10 En el tratamiento de las lesiones es habitual que los apósitos se apliquen sobre la lesión, comúnmente durante períodos prolongados. Se usa una amplia variedad de apósitos, de numerosos tipos diferentes, y la elección del apósito dependerá de una serie de factores, incluyendo la naturaleza y localización de la lesión, la presencia o el riesgo de infección y la cantidad de exudado producido, así como de factores tales como la conformabilidad del apósito y sus propiedades adhesivas, y también factores relacionados con el paciente, tales como la movilidad y destreza del paciente.

Las principales razones para la aplicación de un apósito son facilitar y acelerar la cicatrización de una lesión; prevenir el mal olor; minimizar el dolor; prevenir y contrarrestar la infección; absorber el exudado y reducir el tejido cicatricial.

- 15 La cicatrización de las lesiones se complica a menudo por la infección, haciéndolas difíciles de tratar. Aunque existe una amplia gama de productos usados tanto por vía tópica como sistémica para eliminar las infecciones por lesión (incluyendo preparaciones basadas en yodo, etc.), la principal intervención terapéutica para las lesiones infecciosas es el uso de antibióticos sistémicos. Sin embargo, los tratamientos antibacterianos existentes pueden tener una eficacia variable, y algunos han demostrado que provocan daño tisular y ralentización del proceso de cicatrización. Por otra parte, la miel parece promover realmente el proceso de cicatrización sin ningún daño al tejido correspondiente.
- 20 Históricamente, la miel se ha identificado como que tiene propiedades cicatrizantes. Sin embargo, recientemente, las propiedades antimicrobianas de ciertas mieles y su uso potencial en el cuidado de las lesiones han acaparado la atención.

- 25 En Nueva Zelanda, la actividad "factor de Manuka único" (UMF) identificada en productos de la miel basados en los árboles de Manuka derivados de *Leptospermum scoparium*, y la actividad identificada en otros productos de la miel activa producidos a partir de las especies de plantas australianas *Leptospermum polygalifolium* y *Leptospermum subtenuis*, han demostrado ser útiles en relación con las lesiones infectadas. La miel ordinaria también puede tener, sin embargo, aplicación en lesiones no infectadas.

- 30 Las propiedades beneficiosas de algunas mieles particulares (particularmente la miel de Manuka) incluyen tanto su actividad antibacteriana, no peróxido, así como su actividad peróxido. Se ha demostrado que la actividad antibacteriana no peróxido de estas mieles inhibe el crecimiento de varias especies de bacterias y limita la producción de los subproductos indeseados del crecimiento bacteriano. La miel con actividad no peróxido de al menos un 10 % (10 % de equivalente de fenol) demuestra dicho valor terapéutico. Por otra parte, la miel de Manuka con actividad no peróxido de al menos un 12 % tiene propiedades antiinflamatorias, reduciendo típicamente los recuentos de pirógenos a unidades formadoras de colonias (UFC) por debajo de 5 recuentos por gramo. La miel de Manuka que tiene una actividad no peróxido de al menos un 12 %, tiene un bajo nivel de partículas y escasa toxicidad (por ejemplo, sustancialmente sin toxicidad), se denomina miel de calidad médica. Dicha miel de calidad médica tiene una carga biológica baja, por ejemplo, determinada mediante un recuento aeróbico en placa.

- 40 Mientras que la aplicación de la miel a las lesiones es conocida dentro de la técnica anterior, el uso de la miel en relación con los apósitos aplicados a las lesiones aún está en desarrollo.

- 45 Cuando se aplica un apósito a una lesión, es importante que el apósito en sí no se pegue a la lesión. Cuando se retira el apósito, cualquier cicatrización que se pueda haber iniciado, por ejemplo, en términos de sustitución de la piel, etc., puede desaparecer si la superficie de la piel se pega al apósito y se retira cuando se retira el apósito. Como se puede apreciar, esto retrasa el proceso de cicatrización y la recuperación global. Por otra parte, los procesos de cicatrización no se producirán normalmente a menos que se elimine la infección de la lesión.

- 50 Los productos basados en miel, incluyendo miel con UMF, tal como miel de Manuka de calidad médica, juegan un papel en el tratamiento de las lesiones cuando se aplican o usan junto con apósitos apropiados. Los apósitos basados en miel tienen inherentemente una serie de propiedades que permiten su uso en caso de lesiones. Estas propiedades incluyen: a) absorción osmótica del exceso de exudado y b) actividades peróxido (antibacterianas) inherentes; que tanto limpian la lesión como ayudan a la oxigenación del lecho de la lesión; y c) el suministro de nutrientes beneficiosos para el lecho de la lesión.

5 Aunque la miel se puede aplicar a un área, la fluidez habitual de la miel ha hecho que su aplicación localizada sea difícil. Incluso el uso de material absorbente (tal como vendajes o gasas existentes) no ha abordado con éxito las dificultades inherentes relacionadas con la aplicación de la miel a y su mantenimiento sobre el área de la lesión. Dado que las lesiones exudativas agravan este problema, se identifica la necesidad de producir un apósito apropiado junto la miel en una forma que supere los problemas anteriores.

Además, para facilitar la cicatrización de las lesiones es preferente que la miel tenga una viscosidad preferente (lograda o no mediante un procesamiento específico de la miel) y/o que incluya propiedades beneficiosas concentradas.

También sería beneficioso hacer el máximo uso de la característica higroscópica de la miel (que puede absorber la humedad del aire), que proporciona una ventaja frente al uso de la miel en el cuidado de las lesiones húmedas.

10 Por lo tanto, sería ventajoso desarrollar el uso de apósitos basados en miel que se puedan usar: a) en relación con el cuidado de las lesiones, incluyendo lesiones no infectadas, así como infectadas; b) para cumplir los requisitos de las prácticas de cuidado de las lesiones húmedas; c) para promover la barrera cicatricial, al contrario que el uso de apósitos que cuando se retiran pueden retrasar la cicatrización global; y d) incluyendo productos basados en miel que contienen proporciones más altas de miel activa y/o miel con propiedades preferentes.

15 Los apósitos hidrocoloides para heridas modernos son propicios como apósitos húmedos y el uso de hidrocoloides en composiciones basadas en miel se ha descrito previamente. El documento WO 03/047642 divulga apósitos para heridas que comprenden miel y polímeros de celulosa modificada, tales como carboximetilcelulosa (CMC), y el documento WO 07/045931 divulga composiciones que comprenden miel y derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa y sales de la misma. El documento US2006/0099166 describe una preparación para la piel basada en miel, en la que la miel está atrapada en un gel polimérico acuoso basado en monómeros acrílicos o derivados de los mismos; sin embargo, no hay ninguna mención o sugerencia del uso de polímeros superabsorbentes.

20 Los apósitos y composiciones de la técnica anterior tienen una capacidad limitada para absorber y contener el exceso de exudados de la herida que son típicos de muchas heridas. Por ejemplo, las heridas infectadas y las colonizadas con bacterias están acompañadas de altos niveles de exudados de la herida, cuya filtración provoca daños en el tejido circundante y en las células recién formadas. Por lo tanto, hay una necesidad de obtener apósitos que puedan absorber y contener mayores niveles de exudado.

25 El documento WO 2007/068477 (D1) divulga un dispositivo de tratamiento de heridas con un elemento generador de vacío elásticamente deformable.

El documento AU 2007100007 (D2) divulga mejoras en y relacionadas con el uso de miel en apósitos.

30 El documento US 4.883.478 (D3) describe un procedimiento para preparar una composición absorbente de líquido.

El documento GB 2 382 527 (D4) divulga un apósito para heridas que comprende una capa de contacto con la herida, una capa de soporte de tela permeable al agua y una capa intermedia.

35 Sorprendente e inesperadamente, los inventores han ideado composiciones que comprenden miel y material superabsorbente, que combinan una alta capacidad de absorción con los efectos terapéuticos de la miel para reducir o eliminar la carga bacteriana en una lesión y así facilitar la cicatrización de las lesiones. El material superabsorbente forma una estructura de red que contiene la miel. Cuando se coloca en heridas de lesiones con alto nivel de exudado, el exudado se mueve a través del material superabsorbente, que puede ser selectivamente permeable, debido a un gradiente de presión osmótica. Al mismo tiempo, se fuerza la salida de la miel del material superabsorbente mediante desplazamiento a medida que el exudado fluye hacia el interior y altera las fuerzas intermoleculares más débiles que sujetan la miel. El exudado se retiene en el material superabsorbente que se hincha mediante un enlace (hidrógeno) más fuerte. Por lo tanto, la composición actúa para suministrar una liberación lenta de la miel, mientras absorbe los exudados de las lesiones que, en exceso, son perjudiciales para la cicatrización de las lesiones.

40 Un primer aspecto de la invención proporciona un apósito como se define en la reivindicación independiente 1, comprendiendo dicho apósito miel y un material superabsorbente.

45 La actividad antimicrobiana de la miel está mediada por medio de: (i) su capacidad para generar peróxido de hidrógeno, por ejemplo, cuando se añade a un sitio de infección como una lesión, es decir, su actividad antimicrobiana basada en peróxido; y (ii) aditivos derivados de plantas en la miel, es decir, actividad antimicrobiana no basada en peróxido.

50 La actividad antimicrobiana basada en peróxido en la miel se deriva de la actividad de la enzima glucosa oxidasa en todas las mieles que se originan a partir de abejas y provoca la producción de peróxido de hidrógeno tras la dilución en el sitio de aplicación. Esta actividad es sensible a catalasa. Por lo tanto, cuando se aplica miel sobre una lesión, su

actividad antimicrobiana basada en peróxido se atenúa por la enzima catalasa que se produce por el tejido en el sitio de aplicación (por ejemplo, por bacterias) y descompone el peróxido de hidrógeno. La actividad antimicrobiana basada en peróxido también es particularmente sensible a la dilución por los fluidos corporales, por ejemplo, sangre y suero que contienen catalasa en el sitio de la infección, que reduce adicionalmente la actividad antimicrobiana.

5 La actividad antimicrobiana no basada en peróxido de la miel se deriva de aditivos basados en plantas que se incorporan a la miel durante el proceso natural de fabricación de la miel. Estos aditivos no están obstaculizados por las limitaciones asociadas con la actividad antimicrobiana basada en peróxido. Por lo tanto, la miel con actividad antimicrobiana no basada en peróxido es más deseable, ya que es más útil para propósitos terapéuticos, siendo insensible a los efectos de la catalasa. Se dice que las mieles con actividad no peróxido son activas y las mieles que no presentan actividad no peróxido son no activas.

10 La propiedad antimicrobiana de la miel se mide en términos de equivalentes de fenol. La equivalencia de fenol de la miel se puede determinar usando un procedimiento de difusión en pocillos de agar, por ejemplo, como se describe en el documento WO 07/009185, y adaptar de un ensayo de planchas perforadas para sustancias inhibitoras descritas en el Microbiology Standard Methods Manual for the New Zealand Dairy Industry (1982). En resumen, usando un cuadrado cuasilatino como plantilla, se cortan 64 pocillos en la lámina de agar sembrada con 100 µl de microbios, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*. Para posibilitar que las muestras se coloquen al azar en la placa, las intersecciones se numeran típicamente usando un lápiz opacador blanco justo por encima de la intersección usando un cuadrado cuasilatino. Se prepara una solución de miel primaria añadiendo 10 g de miel bien mezclada a 10 ml de agua destilada en universales y se coloca a 37 °C durante 30 minutos para ayudar a la mezcla. Para preparar soluciones secundarias, se añade 1 ml de la solución de miel primaria a 1 ml de agua destilada en un frasco bijou para las pruebas de actividad total y se añade 1 ml de la solución de miel primaria a 1 ml de solución de catalasa para las pruebas de actividad no peróxido (la actividad peróxido se puede determinar restando la actividad no peróxido de la actividad total). Típicamente, se preparan patrones de un 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % a partir de una solución al 10 % p/v de fenol BDH A.R. en agua, aunque también se pueden producir patrones de concentración de fenol más alta. Cada patrón se coloca, por ejemplo, en dos pocillos para someter a prueba por duplicado. Después de la aplicación de las muestras y patrones, las placas se incuban típicamente en gradillas individuales, es decir, no apilados uno encima de otro, típicamente durante 18 horas a 37 °C. Las placas se colocan de nuevo sobre el cuadrado cuasilatino negro para medir el diámetro de las zonas de inhibición con calibradores digitales usando las puntas de los dientes usados para medir los diámetros interiores de los tubos. El diámetro medio de la zona transparente alrededor de cada pocillo se calcula y se eleva al cuadrado. Usando los patrones, se representa un gráfico estándar del % de fenol frente al cuadrado del diámetro medio de la zona transparente. Se ajusta la recta de ajuste óptimo usando, por ejemplo, el software Cricket Graph y la ecuación de esta recta se usa para calcular la actividad de cada muestra de miel diluida a partir del cuadrado de la medición media del diámetro de la zona transparente. A continuación, esta cifra se multiplica por un factor de dilución que depende de la densidad de la miel para obtener la concentración de fenol equivalente final (% p/v). Por ejemplo, si se asume que la densidad de la miel de Manuka es de 1,35 g/ml, esta cifra se multiplicaría por un factor de 4,69.

Es preferente si la miel usada en la composición de la invención es miel activa, particularmente cuando la composición se usa en relación con sitios infectados por bacterias, etc. La miel activa ha demostrado ser eficaz contra un amplio espectro de bacterias, incluyendo bacterias grampositivas, gramnegativas, anaerobias y aerobias. Sin embargo, la miel no activa también se puede usar sola o bien en combinación con miel activa.

40 La miel activa requiere un 10 % de equivalentes de fenol para ser de valor terapéutico óptimo. Por consiguiente, es preferente si la miel en la composición de la invención tiene una actividad antimicrobiana equivalente a una solución con un contenido en fenol de al menos un 10 %, por ejemplo, al menos un 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 %. Sin embargo, una gama de otras mieles también puede mostrar propiedades activas en un grado mayor o menor y también se pueden usar con la presente invención.

45 Los ejemplos de mieles activas incluyen las derivadas de plantas del género *Leptospermum* (particularmente Manuka, Rewa Rewa, etc.) que demuestran una actividad no peróxido única (actividad antimicrobiana), así como actividad peróxido (actividad de oxigenación y/o limpieza). Por ejemplo, la miel de Manuka es un tipo de miel derivada de la planta *Leptospermum scoparium* en Nueva Zelanda que tiene actividad antimicrobiana no basada en peróxido. Se han producido mieles similares a partir de *Leptospermum polygalifolium* y *Leptospermum subtenue*.

50 En un modo de realización preferente, la miel es miel de Manuka. Manuka es una palabra maorí que solo se puede usar con el permiso del pueblo maorí. Por otra parte, el UMF de Manuka está regulado por la Active Manuka Honey Association (AMHA) y solo se puede usar por los miembros autorizados del AMHA. Por lo tanto, la miel puede ser miel de Manuka con UMF® aprobada por la AMHA. Se apreciará que la miel de Manuka es miel que contiene polen de la planta *Leptospermum scoparium* y que presenta actividad no peróxido, por ejemplo, equivalente a una solución con un contenido en fenol de al menos un 10 %. Sin embargo, también se pueden usar otras mieles activas, preferentemente que tengan una concentración de fenol equivalente de al menos un 10 %, por ejemplo, al menos un 11 %, 12 %, 13 %, 55

14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 %.

5 En un modo de realización particularmente preferente, la miel es miel de calidad médica que tiene una concentración de fenol equivalente de al menos un 12 %, un bajo nivel de partículas y escasa toxicidad (por ejemplo, sustancialmente sin toxicidad). Como se menciona anteriormente, dicha miel de calidad médica tiene una carga biológica baja. La miel de calidad médica se filtra típicamente a 50 μ m para retirar las partículas, pero no el polen, y la toxicidad se puede evaluar usando una prueba de citotoxicidad, por ejemplo, como se describe en 1S0 9935 USP 87. En un modo de realización particularmente preferente, la miel es miel de Manuka de calidad médica.

10 Se aprecia que un número de mieles no demuestran propiedades activas, pero, sin embargo, se pueden usar solas o junto con miel activa para producir la composición de la presente invención, particularmente para su uso con composiciones para los propósitos de cuidado de las lesiones húmedas no infectadas. La actividad peróxido de la miel no activa es más alta cuando está recién recogida. Por lo tanto, es preferente si la actividad peróxido de la miel es aproximadamente similar a la de la miel recién recogida. Preferentemente, la actividad peróxido de la miel es al menos un 60 % de la actividad de la miel recién recogida, por ejemplo, al menos un 70 %, 80 % o 90 % de la actividad y, más preferentemente, al menos un 95 % o 99 % de la actividad de la miel recién recogida.

15 Se apreciará que se pueden usar combinaciones de mieles para producir la composición de la invención. Sin embargo, se cree que la actividad peróxido de una miel no activa se degrada rápidamente cuando se mezcla con una miel activa debido a la alta concentración de cationes de metales de transición. Por consiguiente, es preferente si las mieles activas se combinan con otras mieles activas, y las mieles no activas se combinan con otras mieles no activas.

20 Por 'material superabsorbente' se quiere decir cualquier material que absorbe y retiene soluciones acuosas mediante enlaces de hidrógeno con moléculas de agua y que, en agua desionizada y destilada, puede absorber al menos 25 veces su peso en seco y hasta, por ejemplo, 800 veces su peso en seco. La capacidad del material para absorber agua es un factor de la concentración iónica de una solución acuosa. La presencia de cationes con valencia en la solución anulará la capacidad del material para unirse con la molécula de agua. Cuando se pone en solución salina al 0,9 %, la absorbencia del material superabsorbente desciende típicamente hasta alrededor de 50 veces su peso en seco. Típicamente, el material superabsorbente usado en la composición de la invención absorbe al menos 25, 50, 75, 100, 150, 200 o 250 veces su peso en seco en agua desionizada y destilada y más típicamente al menos 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 o 800 veces su peso en seco. Es preferente si el material superabsorbente absorbe al menos 25, 50, 75, 100, 200 o 250 veces su peso cuando se encuentra en un lecho de la lesión. Una prueba adecuada para determinar si un material es superabsorbente es el procedimiento de prueba AATCC 79-2007, absorbencia de los textiles.

30 El material superabsorbente es fibra superabsorbente OASIS (OASIS SAF®). Este es un terpolímero reticulado de ácido acrílico, metilacrilato y una pequeña cantidad de un monómero especial de acrilato/metacrilato (SAMM) en el que el ácido acrílico está neutralizado parcialmente a la sal sódica del ácido acrílico. Se forman las reticulaciones entre las cadenas de polímero como grupos éster por reacción entre los grupos ácido del ácido acrílico y los grupos hidroxilo del hidroxipropilmetacrilato.

35 OASIS SAF® tiene la apariencia y características de manipulación mejoradas de una fibra textil, mientras que ofrece la posibilidad de producir telas de tacto muy suave. Es blanca, inodora y tiene una química muy similar a los materiales granulares absorbentes (AGM). En comparación con dichos absorbentes granulares, OASIS SAF® ofrece beneficios en cuanto a facilidad de manipulación, contención y vías de procesamiento disponibles. En un modo de realización particularmente preferente, el SAP es OASIS SAF®, disponible de Technical Absorbents Ltd, Grimsby, Lines, Reino Unido (referencia del producto 2577) que pesa 150 g/m² con aproximadamente 2 mm de espesor, pero se puede usar cualquier tipo de OASIS SAF® y se advierte que están disponibles tipos que pesan entre 100-350 g/m².

40 Los procedimientos de producción de los SAP son bien conocidos en la técnica y se puede usar cualquier procedimiento adecuado. En general, los polímeros se producen ya sea por polimerización en solución o bien polimerización en suspensión. La polimerización basada en solución, el procedimiento más común, usa una solución de monómero basada en agua para producir una masa de gel polimerizado reactivo. La energía de reacción propia de la polimerización (exotérmica) impulsa gran parte del procedimiento, minimizando así los costes de fabricación. El gel de polímero reactivo se divide, seca y muele hasta su tamaño de partícula final. Cualquier tratamiento para potenciar las características de rendimiento del SAP se lleva a cabo después de que se cree el tamaño de partícula final. La polimerización en suspensión ofrece un grado más alto de control de producción y de ingeniería de producto durante la etapa de polimerización. Este procedimiento suspende el reactivo basado en agua en un disolvente basado en hidrocarburo. El resultado neto es que la polimerización en suspensión crea la partícula de polímero primaria en el reactor en lugar de mecánicamente en etapas posteriores a las reacciones. Se pueden introducir potenciaciones en el rendimiento durante o justo después de la etapa de reacción.

Además de las partículas, los SAP se pueden producir también como fibras. La fabricación de OASIS SAF® comprende una polimerización en agua seguida de extrusión de la solución acuosa de polímero en una corriente de aire caliente para secar y curar el polímero, produciendo así fibras de polímero insolubles. Se logra una tasa de conversión extremadamente alta de las materias primas en polímero. Se puede añadir humedad a las fibras para ayudar al procesamiento, y las fibras se cortan con precisión en una gama de longitudes de fibra.

La absorbencia total y la capacidad de hinchamiento de los SAP se controlan por el tipo y grado de reticulación del polímero. En general, un SAP reticulado de baja densidad tiene una capacidad absorbente más alta y se hincha en un grado más grande. Estos tipos de SAP también tienen una formación de gel más suave y cohesiva. Los polímeros de alta densidad de reticulación presentan hinchamiento y capacidad absorbente más bajos. La resistencia del gel es más firme y se puede mantener la forma de partículas incluso bajo una presión modesta. Dependiendo de la absorbencia requerida de la composición, se pueden usar tanto SAP reticulados de baja como de alta densidad. Por lo tanto, cuando la composición se usa para tratar lesiones con volúmenes altos de exudado, son preferentes los SAP reticulados de baja densidad, mientras que en las lesiones que producen un mínimo exudado se pueden usar SAP reticulados de alta densidad.

Para facilitar la aplicación a una lesión, la composición está en forma de una lámina plegable semisólida, es decir, la lámina es flexible. Por ejemplo, la composición se puede moldear o plegar en una forma mediante presión con los dedos o se puede simplemente revestir por encima y conformar a la forma del área cubierta por el apósito. Preferentemente, la composición es tal que puede estar en contacto íntimo con la superficie de una lesión con el fin de efectuar la cicatrización preferente. Para someter a prueba si la composición es semisólido plegable se puede usar la prueba de viga en voladizo desarrollada para evaluar la caída de los materiales textiles como se conoce bien en la técnica. En esta prueba, la caída se mide a partir la longitud de tela que se dobla por su propio peso cuando se sujeta sobre un borde. Cuanto menos pueda soportarse por sí mismo un material, más plegable será. Típicamente, una lámina plegable puede soportar no más de, por ejemplo, 15 mm de lámina colocada sobre un borde. Las técnicas de medición tridimensionales más recientemente diseñadas también se pueden usar para determinar la capacidad de plegamiento como se conoce en la técnica.

Por 'lámina' se incluye la forma de una película, una tira, un parche o una cuerda.

La miel se puede combinar con el material superabsorbente para formar la lámina semisólida plegable. Por ejemplo, una lámina plegable de SAP y miel se puede producir por extrusión en caliente. En un procedimiento de fabricación, un SAP y la miel se pueden combinar por medio de alimentadores de tolva en la garganta de alimentación (una abertura cerca de la parte trasera del cilindro) donde se mezclan, por ejemplo, al entrar en contacto con un husillo que mezcla de manera eficaz los ingredientes. Una extrusora adecuada se ilustra en la figura 1. Es deseable tener controles de alimentación positivos para regular la mezcla.

El husillo gira típicamente a 120 rpm y fuerza el avance de la mezcla hacia el cilindro, que se calienta a la temperatura de procedimiento deseada para la miel (típicamente entre 35 °C-50 °C, por ejemplo, 35 °C-45 °C). El perfil de calentamiento se configura normalmente para el cilindro en el que tres o más zonas del calentador controladas por PID independientes incrementan gradualmente la temperatura del cilindro desde la parte trasera (donde entra la mezcla) hacia la parte delantera. La regulación de la temperatura en el cilindro puede ser mediante camisas de calentador integradas con refrigeración por aire forzado, y a menudo se usa un circuito cerrado de agua destilada en intercambio de calor con el agua de la torre o de la red. Después de pasar a través del cilindro, la mezcla entra en la boquilla. La boquilla da al producto final su perfil y está diseñada de modo que la mezcla fluya de manera uniforme desde un perfil cilíndrico hasta la forma de perfil del producto. El producto se enfría a continuación, por ejemplo, por intercambio de calor o aire frío soplado. El enfriamiento también se puede lograr estirando el producto a través de un conjunto de rodillos de enfriamiento (rodillos de calandria). Estos rodillos no solo suministran la refrigeración necesaria, sino también determinan el espesor de la lámina y la textura de la superficie (en el caso de rodillos estructurados). Inmediatamente antes de la etapa de refrigeración/etapa de calandrado, también es posible combinar la mezcla con un material adecuado para reforzar la estructura, por ejemplo, un material no tejido, tejido, tricotado u otro material textil de origen sintético o natural o una película de polímero, por ejemplo, película de poliuretano, polipropileno o polietileno.

Alternativamente, una lámina plegable semisólida que comprende material superabsorbente se puede impregnar con miel.

La lámina que se va a impregnar con la miel puede ser una estructura en capas. Por ejemplo, puede comprender al menos una capa de un material comprimido de celulosa (por ejemplo, papel de seda) intercalada con al menos una capa de partículas superabsorbentes (por ejemplo, polvo o cristales superabsorbentes). Típicamente, se usa papel de seda que pesa entre 10-35 g por metro cuadrado. Sin embargo, se pueden usar otros materiales adecuados para proporcionar una estructura en capas de soporte en la que se intercalan partículas superabsorbentes, tales como, por ejemplo, poliéster. El número de capas determina típicamente la capacidad absorbente de la lámina, dado el mismo grado de

reticulación de los mismos monómeros.

Un ejemplo es Gelok, disponible de Gelok Internacional, P.O. Box 69, Pine Lake Industrial Park, Dunbridge, Ohio 43414-0069, EE. UU. Los productos Gelok consisten típicamente en una estructura de lámina de poliacrilato de material compuesto, una base de polímero superabsorbente entre dos láminas de celulosa. El grado de absorbencia se determina por la cantidad de polímero usado. Otros materiales se pueden añadir al núcleo para producir una variedad de nuevas características de rendimiento. Las características del sustrato también se pueden variar mediante el uso de otros materiales, tales como tejido depositado por aire, para su biodegradación natural (desechabilidad) o no tejidos de poliéster para su durabilidad.

Alternativamente, la lámina que se va a impregnar con miel puede ser una estructura no en capas. Por ejemplo, la lámina puede comprender material superabsorbente y fibras de celulosa en una estructura no en capas. La producción de dicha estructura de lámina se describe en el documento EP0255654 y comprende las etapas de: (a) formar una suspensión, en una corriente de aire, de una mezcla íntima de fibras de celulosa y polímero superabsorbente; (b) alimentar dicha suspensión a un cabezal único o múltiple para formar en seco láminas de papel; (c) disponer dicha mezcla íntima de fibras de celulosa y polímero superabsorbente sobre una banda móvil para formar en seco láminas de papel; y (d) unir entre sí la capa de fibras dispuesta de este modo y el polímero por medio de dispersión de resina, del tipo que se usa para la formación en seco de láminas de papel, y calandrarla con el fin de formar en seco una lámina constituida por una mezcla de polímero superabsorbente y fibras de celulosa. Dichas láminas tienen características de absorbencia, resistencia y distribución de los líquidos absorbidos que se consideran mejores que las de las láminas de material compuesto que comprenden una estructura en capas. Sin embargo, debido a que las fibras de celulosa absorben fluido, además del SAP, estas láminas son en general más húmedas y, por lo tanto, no son tan preferentes como las láminas en capas descritas anteriormente, en el contexto del tratamiento de las lesiones.

La miel se puede impregnar mediante recubrimiento por inmersión (rollo a rollo) continuo. En este procedimiento, un rollo de la lámina superabsorbente precortada a una anchura deseada se pasa a través de un depósito de inmersión de miel caliente (típicamente entre 35 °C-50 °C, por ejemplo, 35 °C-45 °C), típicamente a una velocidad constante después de lo cual se enrolla en un rollo. Se aprecia que la lámina que se va a impregnar solo necesita estar justo debajo de la superficie del depósito de miel. Las cuchillas para retirar el exceso de miel se combinan con un rodillo de prensado para crear una presión constante en el punto de salida del depósito. El grado de impregnación de la lámina con la miel se determina según el tiempo de inmersión y el tiempo bajo presión de los rodillos. Por lo tanto, es importante regular el nivel de miel dentro del depósito y el tiempo bajo presión de los rodillos. El nivel de miel en el depósito se mantiene bombeando más miel al baño cuando el nivel se reduce. Los tiempos de permanencia típicos están en la región de 2-6 segundos, dependiendo del material que se está impregnando. La velocidad se determina por la resistencia a la tracción a lo largo de la longitud del material. Después de abandonar el depósito y pasar por los rodillos de prensado, la lámina impregnada se seca antes de ser enrollada en una forma de rollo. El rollo se procesa adicionalmente en longitudes de corte para su uso como apósito para heridas. Se apreciará que también se pueden usar otros procedimientos de impregnación, tales como, por ejemplo, procedimiento de emersión por lotes.

Típicamente, el espesor de la composición cuando está en forma de una lámina varía desde 0,25 mm a 10 mm; por ejemplo, la lámina puede ser de 0,5 mm, 1 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, 3 mm, 3,5 mm, 4 mm, 4,5 mm, 5 mm, 5,5 mm, 6 mm, 6,5 mm, 7 mm, 7,5 mm, 8 mm, 8,5 mm, 9 mm, 9,5 mm o 10 mm de espesor. Preferentemente, la lámina es de menos de 5 mm, 4 mm o 3 mm de espesor y, más preferentemente, menos de 2 mm de espesor.

La miel se combina preferentemente con el material superabsorbente, de modo que la miel no satura el material superabsorbente, dejando de ese modo capacidad para absorber los componentes fluidos de la lesión. La saturación se define como el punto en el que el material superabsorbente ya no gana peso después de la adición de fluido. Por lo tanto, la miel podría saturar el material superabsorbente si, tras la adición de miel adicional, el material no gana más peso. Se aprecia que el material superabsorbente se convierte en un gel solamente cuando su capacidad para absorber más fluido se usa por completo. Preferentemente, la miel utiliza entre un 5 % y un 50 % de la capacidad absorbente del material superabsorbente, tal como un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 % o 45 % de la capacidad absorbente del material. En un modo de realización particularmente preferente, la miel utiliza menos de un 10 % de la capacidad absorbente del material, por ejemplo, un 9 %, 8 %, 7 % o 6 % de la capacidad absorbente del material. La capacidad absorbente se mide típicamente en términos de la tasa de dosificación máxima que conduce a la saturación. Por ejemplo, para una pieza dada de material superabsorbente, si 10 g de miel es la tasa de dosificación máxima, se utilizaría un 50 % de la capacidad absorbente del material cuando contiene 5 g de miel. La comparación de la capacidad absorbente de una lámina impregnada que comprende material superabsorbente con la de la lámina no impregnada también se puede usar para evaluar la utilización de la capacidad absorbente.

En cualquier caso, se aprecia que la miel se combina con el material superabsorbente de modo que la miel no utiliza toda la capacidad del material superabsorbente de absorber fluido. Típicamente, la miel recubre el material superabsorbente (por ejemplo, fibras) y reduce la tasa de absorbencia; sin embargo, a medida que la miel se diluye por

los exudados, por ejemplo, la capacidad de absorción se restablece.

5 Preferentemente, la miel se combina con el material superabsorbente de modo que el material superabsorbente pueda absorber al menos 10 veces su peso en seco cuando está en agua y más preferentemente al menos 20, 30 40 o 50 veces su peso en seco. Por ejemplo, cuando la miel se combina con un material superabsorbente en una proporción en peso de 4:1, el material superabsorbente absorbe típicamente 10 veces su peso en seco cuando está en agua.

10 La capacidad de un material superabsorbente para mantener la miel dentro de su estructura depende de la masa, la densidad y el tipo de material y el procedimiento de impregnación usado. La proporción en peso de miel con respecto al material superabsorbente depende en gran parte del área/tamaño de la lámina de la composición. Una dosificación típica de miel que no conduce a saturación es 0,2 g/cm², y, así, para una lámina de 5 cm x 5 cm la dosificación sería de 5 g de miel para una lámina de 10 cm x 10 cm la dosificación sería de 20 g de miel. Por lo tanto, la lámina puede contener entre 0,1 g/cm² y 0,3 g/cm², tal como entre 0,15 g/cm² y 3 g/cm². Sin embargo, se apreciará que se pueden usar otras dosificaciones fuera de este intervalo que proporcionan la utilización requerida de capacidad absorbente, dependiendo del material superabsorbente usado y del espesor de la lámina.

15 Típicamente, la proporción en peso de miel con respecto al material superabsorbente es de al menos 2:1, tal como de al menos 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 y 9:1 y, más típicamente, de al menos 10:1, tal como de al menos 15:1, 20:1, 25:1 y 30:1. Sin embargo, se aprecia, por ejemplo, cuando el material superabsorbente está en forma de polvo, que la proporción en peso de miel con respecto al material superabsorbente puede ser de hasta 40:1 o 50:1 e, incluso, de hasta 100:1, 150:1 o 200:1.

20 La composición puede comprender agentes adicionales. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender adicionalmente uno cualquiera o más de un producto farmacéutico, un agente gelificante, un agente que altera la viscosidad, por ejemplo, glicerina, una vitamina, una hormona, un antibiótico, un catión o un extracto de planta. Cuando se añaden agentes adicionales, se apreciará que se deben considerar dichos factores en relación con la idoneidad para uso médico o uso previsto, estabilidad en el tiempo, compatibilidad con la miel y capacidad para formar la composición que tiene las propiedades físicas y terapéuticas deseadas. Dichos factores, por supuesto, vendrán determinados por los requisitos de uso del propósito previsto.

25 Se ha demostrado que, cuando una composición que comprende una miel y un material superabsorbente está en contacto con fluido de herida, el fluido se absorbe y la miel se libera en la herida. Por lo tanto, la composición se puede usar para suministrar una liberación lenta de la miel, mientras absorbe los exudados de las lesiones que, en exceso, son perjudiciales para la cicatrización. Por otra parte, se sabe que la miel y, en particular, la miel activa tiene propiedades antimicrobianas, de modo que la composición de la invención se cree que es eficaz frente a infecciones provocadas por, por ejemplo, *Staphylococcus* tales como *S. aureus* y *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA), *Enterococcus* incluyendo *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE), *Escherichia*, tal como *E. coli*, *Pseudomonas*, tal como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, tal como *A. baumannii*, *Helicobacter*, tal como *H. pylori* y *Neisseria*, tal como *N. meningitidis*. Las bacterias resistentes a antibióticos se consideran que son particularmente susceptibles de tratamiento usando las composiciones de la invención.

30 Es deseable que una composición que contiene miel se puede colocar directamente en contacto con una lesión, de modo que se mantenga un entorno de la herida húmedo, conocido por ser favorable para la cicatrización. Sin embargo, la combinación de miel con materiales matriciales tales como fibras (por ejemplo, en un apósito) da como resultado un producto pegajoso que es difícil de manipular. Por ejemplo, los apósitos de alginato u otros apósitos de fibra formadora de gel impregnados con miel, tales como Algivon de Advancis Medical y Api-Nate de Comvita, o cualquier apósito fibroso (por ejemplo, Gamgee de Robinson Healthcare y Aquacel de Convatec) en los que la miel se aplica directamente antes de la aplicación, son pegajosos y difíciles de manipular. Adicionalmente, cuando las fibras en una composición que contiene miel se mezclan, por ejemplo, fibras de polímero superabsorbente y poliéster (OASIS[®] SAF) o consisten exclusivamente en fibras no gelificantes (por ejemplo, poliéster, poliamida o polipropileno), las fibras no gelificantes tienen tendencia a adherirse al lecho de la lesión cuando la miel está suficientemente diluida por los exudados. Esto es más probable que ocurra cuando la lesión comienza a secarse, lo cual es normal durante el proceso de cicatrización. La retirada de un apósito adherido puede ser dolorosa y la formación de tejido nuevo se interrumpe por la pérdida de células, interrumpiendo y retrasando la cicatrización de la lesión.

45 Los inventores han demostrado ahora que, mediante el recubrimiento de la superficie de composiciones que comprenden miel y un material matricial (por ejemplo, apósitos de fibra impregnados con miel) con un agente gelificante, se produce una composición más seca, menos pegajosa y más fácil de manipular que supera el problema de adherencia de las fibras no gelificantes a una herida. El recubrimiento con agente gelificante crea una superficie de material gelificado que reduce el potencial para dichas composiciones (por ejemplo, apósitos basados en fibras impregnados con miel) de adherirse a un lecho de la lesión. El agente gelificante se mantiene sobre la superficie de la composición que contiene miel por la pegajosidad de la miel, y forma una barrera que minimiza la exposición de la miel en la superficie, de

modo que la composición es menos pegajosa y más fácil de manipular.

Por consiguiente, un segundo aspecto de la invención proporciona una composición que comprende miel y un material matricial, en el que la composición está recubierta con un agente gelificante.

5 En un lecho de la lesión, la capa de agente gelificante absorbe inicialmente los exudados y forma una capa de gel no adherente sobre la superficie de la composición. Dado que el agente gelificante es permeable, no previene la absorción de fluido en la composición, pero puede reducir la tasa de absorción. Dicha absorción retardada puede ser ventajosa, ya que reduce la tasa de desplazamiento de la miel y prolonga el tiempo de uso potencial de la composición. La miel se difunde en la capa de gel formada por el agente gelificante y el exudado y se pone a disposición de la lesión en forma de gel. Este gel de superficie activa se puede considerar como un gel de miel o un gel de miel hidrocoloide.

10 Las preferencias por la miel son como se define anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención. La miel es preferentemente una miel activa, tal como miel de Manuka y es típicamente miel de calidad médica.

15 La composición del segundo aspecto de la invención que comprende miel y un material matricial es la composición del primer aspecto de la invención recubierta con un agente gelificante. Por lo tanto, la invención proporciona una composición que comprende miel y un material superabsorbente, en la que la composición está recubierta con un agente gelificante.

La composición está en forma de una lámina plegable semisólida que se puede usar como un apósito para lesiones conformable.

Por 'recubierta' se incluye el significado de que la superficie de la composición se cubre con una capa de agente gelificante. Preferentemente, la composición se recubre uniformemente con un agente gelificante.

20 Típicamente, la capa de agente gelificante es de menos de 500 μm de espesor, más típicamente de menos de 400 μm , 300 μm , 200 μm o 100 μm de espesor y todavía más típicamente de menos de 50 μm , 40 μm , 30 μm , 20 μm , 10 μm , 5 μm , 1 μm o 0,1 μm de espesor.

25 Por 'agente gelificante' se incluye el significado de un agente que, en ausencia de líquido, no es un gel, pero es un agente que puede formar un gel en presencia de líquido. De esta manera, tras la exposición a un líquido, tal como el exudado, se formará una capa de gel sobre la superficie de la composición que reducirá el potencial de que la composición se adhiera a un lecho de la lesión. Los agentes gelificantes se usan típicamente en las industrias alimentaria, farmacéutica y cosmética para controlar la consistencia o las propiedades físicas de las preparaciones (por ejemplo, para espesar los alimentos), y se aprecia que cualquiera de dicho agente se puede usar en el contexto de la presente invención. Preferentemente, el agente gelificante es un agente gelificante hidrófilo.

30 Convenientemente, se usa un coeficiente de fricción (COF) para comparar las composiciones no recubiertas (es decir, no recubiertas con un agente gelificante) (UM) con las recubiertas (es decir, recubiertas con un agente gelificante) (CM) que comprenden miel y material matricial, tal como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, una UM colocada sobre una lámina de vidrio e inclinada 45 grados permanecerá estática debido a la pegajosidad de la miel, mientras que un material recubierto se deslizaría por el vidrio. El recubrimiento con un agente gelificante reducirá típicamente el COF en al menos 10 veces y más típicamente en al menos 50 o 100 veces. El COF de tanto las UM como las CM cambiará después de la absorción de líquido, pero la tasa de cambio es relativa a la naturaleza del material matricial y de la cantidad de líquido que se está absorbiendo. Sin embargo, la CM reducirá su COF más rápido que la UM debido al efecto gelificante de la superficie que actúa como lubricante. Dado que la absorción progresa con el tiempo, la miel se diluye en la matriz y el COF cambia. Dependiendo de los materiales matriciales, el COF diferencial de las UM y las CM se igualará (en el caso de matrices de fibra gelificante) o bien aumentará, por ejemplo, un apósito de gasa incrementará su COF cuando la miel se diluye por los exudados, ya que la miel en sí misma actúa como lubricante sobre las fibras. Se apreciará que, en ausencia de miel o bien un agente gelificante, un material matricial no gelificante tiene el potencial de proporcionar una matriz para el crecimiento de células nuevas, lo que provoca que se integre en el nuevo tejido. Esto es aparente cuando un apósito se queda pegado a un lecho de la lesión, dificultando su retirada. Para facilitar la retirada de un apósito que se ha adherido a un lecho de la lesión a menudo es necesario rehidratar el apósito (por ejemplo, con solución salina estéril).

Los ejemplos particulares de agentes gelificantes incluyen derivados de carragenina, polímeros de celulosa, polímeros superabsorbentes, alginatos e hidrofibras. Preferentemente, el agente gelificante es un polímero de celulosa y, lo más preferentemente, el agente gelificante es carboximetilcelulosa.

50 Se apreciará que el agente gelificante puede tomar cualquier forma, tal como un polvo o una lámina o un gránulo.

Convenientemente, el agente gelificante es un polvo o gránulo, tal como un polímero superabsorbente, alginato o

carboximetilcelulosa en polvo, que puede cubrir fácilmente la superficie de la composición que contiene miel.

5 Se puede usar cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica para recubrir una composición de la invención con un agente gelificante en polvo o gránulo. Preferentemente, se usa un procedimiento de recubrimiento continuo. Un procedimiento para recubrir la superficie es un aparato de máquina de 'espolvoreo' simple, una tolva se llena con el recubrimiento en polvo o gránulo deseado y el polvo o gránulo se suministra a través de un tamiz (malla) que se agita para suministrar el polvo o gránulo a una velocidad constante. El peso del recubrimiento se controla variando la velocidad a la que la composición (por ejemplo, material impregnado) pasa a través del tamiz. Una serie de rodillos pueden girar hasta 180 grados la composición (por ejemplo, material impregnado) y un segundo cabezal de espolvoreo puede estar provisto para recubrir el otro lado de la composición. Otro procedimiento de recubrimiento es la transferencia de polvo o gránulo desde una tolva por medio de rodillos de rotograbado que suministrarán una cantidad controlada de polvo o gránulo a medida que los rodillos giran. Esto también se puede aplicar a ambos lados de una composición. Alternativamente, se puede usar un procedimiento de pulverización de polvo o gránulo, con el que el polvo o gránulo se pulveriza sobre la composición (por ejemplo, material impregnado).

10 Alternativamente, el agente gelificante puede ser una lámina, por ejemplo, una lámina de polímero formador de gel, tal como carboximetilcelulosa, o una lámina de una combinación de polímeros y agentes gelificantes adicionales (por ejemplo, alginato). Dichas láminas están disponibles de BioFilm Limited, Glasgow, Reino Unido.

15 Cuando está en forma de una lámina, una composición de la invención se puede recubrir con una lámina de agente gelificante, por ejemplo, mediante un procedimiento de laminación en el que la lámina de agente gelificante se deposita sobre la lámina de la composición que contiene miel y se adhiere a la superficie debido a la naturaleza pegajosa de la miel.

20 Preferentemente, el recubrimiento de una composición que comprende miel y un material matricial con un agente gelificante reduce la pegajosidad y mejora la manipulación durante un período de al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses después del recubrimiento, tal como al menos 7, 8, 9, 10 u 11 meses y, más preferentemente al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 años después del recubrimiento.

25 Como se analiza anteriormente, se aprecia que las composiciones de la invención se pueden usar para suministrar una liberación lenta de miel a las lesiones.

Por consiguiente, un tercer aspecto de la invención proporciona un apósito que comprende la composición del primer o segundo aspecto de la invención. Se apreciará que dichos apósitos son adecuados para el tratamiento de lesiones.

30 Por 'apósito' se incluye cualquier recubrimiento que se puede aplicar sobre una lesión. Por 'lesión' se incluyen excoriaciones, cortes, picaduras, quemaduras, heridas, úlceras, abscesos, heridas quirúrgicas, tumores fungiformes y úlceras de decúbito infectados y no infectados. La lesión es preferentemente externa, por ejemplo, que resulta de daño o lesión en la piel.

Preferentemente, el apósito es un recubrimiento semisólido, por ejemplo, uno que sea plegable, flexible y conformable para facilitar su aplicación a las lesiones.

35 Típicamente, el apósito comprende la composición del primer o segundo aspecto de la invención en forma de una lámina plegable semisólida, revestida en un material permeable a fluidos, es decir, uno que no demuestre resistencia a la penetración de fluido. Típicamente, el apósito está revestido entre dos láminas de material permeable a fluidos que se unen entre sí por todos los lados.

40 El material permeable a fluidos puede ser cualquier material no tejido, tejido, tricotado u otro material textil de origen sintético o natural o una película de polímero, por ejemplo, película de poliuretano, polipropileno o polietileno. La tela no tejida se fabrica típicamente juntando pequeñas fibras en forma de una lámina o red, y uniéndolas, a continuación, mecánicamente (como en el caso del fieltro, entrelazándolas con agujas dentadas de modo que la fricción entre fibras dé como resultado una tela más fuerte), con un adhesivo, o térmicamente (mediante la aplicación de aglutinante (en forma de polvo, pasta o polímero fundido) y fundiendo el aglutinante sobre la red incrementando la temperatura).

45 Preferentemente, el material permeable a fluidos es un material no tejido basado en polímero, tal como poliéster, poliuretano, polipropileno o polietileno. Son preferentes los materiales no tejidos, ya que se usan comúnmente en compresas absorbentes, son más económicos, se termosueldan fácilmente y están fácilmente disponibles en una amplia gama de pesos y tratamientos de superficie. Por otra parte, un material no tejido con un adecuado acabado calandrado por calor presenta una baja adherencia al lecho de la lesión. Sin embargo, también se pueden usar telas tejidas.

50 La densidad de tela del material permeable a fluidos está preferentemente en el intervalo de 100 a 200, por ejemplo, de 150 a 180 gsm (gm^{-2}), aunque el uso de una tela más ligera o más pesada puede ser posible. Sin embargo, se apreciará

que, con las telas de peso más ligero, por ejemplo, de 70 gsm o menos, puede ser más difícil producir apósitos sustancialmente impermeables a los líquidos.

5 Es preferente si el apósito es sustancialmente impermeable al agua líquida pero permeable al vapor de agua. Por 'impermeable' se quiere decir que el agua líquida (o líquido acuoso, tal como una solución salina) no penetra totalmente a través de la estructura y emerge en la cara opuesta. Por lo tanto, puede pasar agua líquida a través de un lado del apósito y emerger vapor de agua desde el otro lado del apósito. Esto se puede someter a prueba sometiendo el apósito a una "prueba de permeabilidad de Paddington" (como se describe en la adenda de 1996 de la Farmacopea Británica, pág. 1943), en la que una solución salina se aplica a la superficie superior de una lámina de muestra sujeta entre un par de bridas y se determina si la solución salina pasa a través de la lámina de en 24 horas. Específicamente, es preferente 10 si el apósito puede lograr una tasa de transmisión de vapor de agua en 24 horas de al menos 600 g por 100 cm² y una capacidad total de manipulación de fluidos en 24 horas de al menos 500 g por 100 cm².

15 De esta manera, el apósito será adecuado para su uso como apósito para lesiones húmedas que facilita la cicatrización de lesiones con exudado, ya que conserva su integridad estructural en condiciones húmedas, puede formar una barrera frente al agua líquida, al tiempo que tanto absorbe agua líquida como transmite cantidades sustanciales de vapor de agua a una velocidad constante. Tanto la absorbencia de líquido como la transmisión de vapor son importantes en la cicatrización de las lesiones. El líquido absorbido incluirá otros componentes y restos fluidos de la lesión, así como agua. La transmisión de vapor de agua es una propiedad continua del apósito en la que la absorción de líquido (absorbencia) es una propiedad que alcanza un nivel máximo.

20 Cuando el apósito es tal que comprende una composición recubierta con un agente gelificante, se apreciará que no hay necesidad de que se revista en un material permeable a fluidos, ya que la manipulación de la composición mejorará enormemente.

25 Para mantener el apósito en su lugar, el apósito comprende típicamente elementos adicionales, tales como vendajes (planos o tubulares), vendajes cohesivos, cintas y/o tiras adhesivas, integradas con o usadas junto con el apósito. Por ejemplo, el apósito puede comprender un margen adhesivo. Se apreciará que el apósito puede comprender dichos elementos adicionales tanto si está o no revestido de un material permeable a fluidos.

Cuando la lesión tiene un exudado mínimo, es preferente si el apósito comprende una capa de contacto no adherente entre el lecho de la lesión y la lámina plegable semisólida.

30 Para la aplicación a una lesión, es importante que cualquier composición o apósito sea estéril con el fin de evitar el riesgo de infección. Por lo tanto, en un modo de realización, la composición o el apósito de la invención son estériles. Como es conocido en la técnica, se puede usar cualquier procedimiento de esterilización; por ejemplo, se puede usar irradiación con rayos gamma o irradiación con haz de electrones. Típicamente, el apósito se irradia con 25 kGy o más, o con cantidades más bajas suficientes para lograr la esterilización. En un modo de realización adicional, la composición o apósito de la invención está contenido dentro de un envase estéril.

35 En un modo de realización, la composición o el apósito de la invención comprende un revestimiento (por ejemplo, un revestimiento plástico, tal como polietileno de baja densidad (LDPE)) aplicado a uno o ambos lados para facilitar la manipulación aséptica del apósito. De esta manera, hay menos necesidad de manipular directamente el apósito cuando se coloca sobre una lesión y la potencial contaminación de un apósito o composición estéril se reduce.

40 Sin embargo, se apreciará que los revestimientos no siempre se requieren para las composiciones recubiertas con un agente gelificante, siempre que se adopte una buena técnica aséptica, ya que estas composiciones son más fáciles de manipular directamente.

Se apreciará que las composiciones y los apósitos de la invención son preferentemente biocompatibles. Por 'biocompatible' se quiere decir que las composiciones o los apósitos no provocan ningún efecto local o sistémico indeseado en el receptor de los mismos. Por ejemplo, la composición o el apósito no deben tener ningún efecto tóxico ni perjudicial.

45 La invención también incluye una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención o apósito de acuerdo con el tercer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de una lesión.

A continuación en el presente documento se proporciona un procedimiento de fabricación de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que comprende:

- (a) proporcionar al menos un tipo de miel;
- 50 (b) proporcionar al menos un material superabsorbente; y

(c) combinar la miel y el material superabsorbente.

Las preferencias por la miel y el material superabsorbente son como se describen anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención.

5 La etapa (c) comprende la combinación de al menos un tipo de miel y al menos un material superabsorbente para formar un apósito en forma de lámina plegable semisólida, tal como se describe anteriormente. Típicamente, la miel y el material superabsorbente se combinan para formar la lámina por el procedimiento de extrusión en caliente descrito anteriormente; sin embargo, se apreciará que también se puede usar un procedimiento de extrusión en frío.

10 En un modo de realización alternativo, la etapa (c) comprende la impregnación de una lámina plegable semisólida que comprende al menos un material superabsorbente, con al menos un tipo de miel. La lámina plegable semisólida que comprende al menos un material superabsorbente puede ser cualquiera de dicha lámina. Por ejemplo, la lámina puede comprender capas de un material comprimido de celulosa o capas de poliéster intercaladas con partículas superabsorbentes, o puede comprender una mezcla de material superabsorbente y fibras de celulosa en una estructura no en capas, como se describe anteriormente. Los procedimientos típicos de impregnación de la lámina con miel también son como se definen anteriormente.

15 Las preferencias por la composición de la lámina plegable semisólida, tal como su espesor, se definen como anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención.

20 Con el fin de preservar o mantener cualquiera de las propiedades activas de la miel usada en la composición de miel, se apreciará que las temperaturas implicadas en la fabricación de la composición se deben mantener preferentemente a bajos niveles (o a altas temperaturas durante un período(s) de tiempo muy cortos). La exposición prolongada a altas temperaturas destruye las propiedades activas de la miel activa. Por lo tanto, típicamente la miel y el material superabsorbente se combinan a temperaturas de entre 35 °C y 50 °C, por ejemplo, entre 35 °C y 45 °C. Se apreciará que, cuando la composición contiene uno o más agentes reductores de viscosidad, por ejemplo, glicerina, se pueden usar temperaturas relativamente bajas. Sin embargo, cuando la viscosidad es alta, se puede necesitar el uso de temperaturas relativamente altas con el fin de lograr una composición uniforme.

25 Se describe adicionalmente un procedimiento de fabricación de una composición de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, que comprende el recubrimiento de una composición que comprende miel y un material matricial con un agente gelificante.

30 Las preferencias por la composición que comprende una miel y un material matricial y el agente gelificante se definen como anteriormente en relación con el segundo aspecto de la invención, ya que son procedimientos típicos de recubrimiento de la composición con un agente gelificante.

La composición puede revestirse. A continuación en el presente documento, se describe un procedimiento para proporcionar dicho apósito, comprendiendo el procedimiento:

- (a) proporcionar la composición del primer o segundo aspecto de la invención; y
- (b) revestir la composición con un material permeable a fluidos.

35 Preferentemente, la composición está en forma de una lámina (por ejemplo, una lámina plegable semisólida).

Las preferencias por el material permeable a fluidos son como se define anteriormente en relación con el segundo o tercer aspecto de la invención.

40 El revestimiento de la composición implica típicamente encerrar la composición del primer o segundo aspecto de la invención cuando está en forma de una lámina plegable semisólida, con un material permeable a fluidos para formar una bolsita. Esto se puede lograr colocando una lámina de la composición centralmente entre dos capas de material permeable a fluidos, por ejemplo, material no tejido, dejando un margen suficiente para soldar el material por todos los lados para formar una bolsita que contenga la composición. La soldadura se puede lograr mediante una serie de procedimientos, pero de forma más probable por medios térmicos o ultrasónicos. Se apreciará que este procedimiento se puede llevar a cabo de manera continua con materiales permeables a fluidos en rollos, por ejemplo, telas no tejidas y colocación manual o robotizada de las láminas de la composición. Después de sellar los bordes, las bolsitas se pueden separar mediante un procedimiento de corte. Es preferente que los diferentes materiales permeables a fluidos, por ejemplo, diferentes no tejidos, forman los dos lados de la bolsita. Preferentemente, el lado de la bolsita que va a estar en contacto íntimo con la lesión es de peso ligero y es altamente permeable a fluidos para permitir la rápida penetración de los exudados de las lesiones. El material en el lado opuesto, es decir, el material de soporte, es preferentemente un material laminado permeable a fluidos, por ejemplo, un material no tejido con capacidad para permitir el paso de

50

humedad y de vapor, pero es resistente al paso de fluido. El material de soporte puede basarse alternativamente exclusivamente en polímeros. De esta manera, se apreciará que los diferentes materiales permeables a fluidos que forman los dos lados de la bolsita pueden tener diferentes grados de permeabilidad a fluidos. Por ejemplo, el material que forma el lado de la bolsita en contacto con la lesión puede tener una permeabilidad a fluidos más alta (por ejemplo, puede ser permeable a líquidos) que la permeabilidad a fluidos del material de soporte (por ejemplo, que puede ser permeable solamente a vapor).

En un modo de realización, el procedimiento comprende adicionalmente el recubrimiento del apósito con un adhesivo adecuado para el contacto con la piel. Por ejemplo, cuando el apósito está en forma de una bolsita descrita anteriormente, el soporte de la bolsita se puede recubrir con un adhesivo y el material de soporte se puede superponer con el material de contacto con la lesión por todos los lados. Típicamente, estará en una región de una superposición de 1-5 cm y más típicamente de 2-3 cm. Este tipo de apósito con un margen adhesivo por todos los lados se conoce comúnmente como apósito tipo isla. Se puede usar cualquier adhesivo adecuado, incluyendo, por ejemplo, un adhesivo acrílico o un adhesivo de silicona.

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden comprender adicionalmente la esterilización de la composición o apósito, por ejemplo, por irradiación con rayos gamma o irradiación con haz de electrones.

En otro modo de realización, el procedimiento comprende adicionalmente la composición o apósito dentro de un envase estéril.

La invención proporciona un apósito que comprende OASIS SAF 2577[®] impregnado con miel de Manuka, espolvoreado con carboximetilcelulosa.

La invención se describirá ahora en más detalle con la ayuda de los siguientes ejemplos y figuras.

Figura 1: sección transversal de una extrusora que se puede usar para combinar una miel con un material superabsorbente para formar una lámina plegable semisólida.

Figura 2: propiedades gelificantes y de absorción de composiciones de superabsorbente/miel recubiertas con CMC.

Ejemplo 1: Uso de un apósito de miel/material superabsorbente para el tratamiento de heridas

El apósito de la invención se coloca boca abajo sobre la superficie de una lesión; los apósitos se pueden colocar uno junto a otro para cubrir grandes áreas de herida. Si presenta mínimo exudado, se debe usar una capa de contacto no adherente con el lecho de la lesión entre la lámina de la composición miel/material superabsorbente y el lecho de la lesión. Dependiendo del tipo de tejido del lecho de la lesión y de los niveles de exudado, el procedimiento de fijación de elección podría ser una venda plana o tubular, un vendaje cohesivo y/o una cinta adecuada. El apósito se puede usar bajo terapia de compresión.

Dependiendo de los niveles de exudado de la herida, de la presencia de cualquier fluido intersticial circundante y de edema, el apósito puede requerir inicialmente un período de cambio diario, pero que se puede ampliar y dejar en su lugar durante hasta 7 días. El apósito se necesitará cambiar cuando la cantidad de fluido absorbido es perjudicial para el mantenimiento continuo del apósito por el método de fijación seleccionado. El apósito se debe cambiar cuando el peso de fluido absorbido se vuelve incómodo para el paciente o alcanza su capacidad.

Ejemplo 2: Absorción de fluido por y propiedades antibacterianas de las composiciones miel/superabsorbente

Se llevaron a cabo pruebas para evaluar la absorción de agua y la actividad antibacteriana de los materiales de OASIS SAF[®] impregnados con miel, cuyos resultados se proporcionan en la tabla 1 a continuación.

Procedimientos

Actividad antibacteriana: Un sacabocados de 12,6 mm de DE se usó para preparar los círculos de apósito que se van a colocar en agar sembrado con *Staphylococcus aureus* preparado en placas de Petri y tubos de ensayo (13 mm de diámetro). Los círculos de apósito se colocaron sobre la superficie del agar y se incubaron durante la noche.

Absorción de agua: Una pieza cuadrada de 2 cm de cada apósito se colocó sobre un cuadrado de 7,5 x 7,5 cm de gasa. El apósito y la gasa se colocaron sobre una toallita de papel mojada en una bandeja, cubierta con otra bandeja para retener la humedad y se dejó a temperatura ambiente. La gasa y el apósito se pesaron a intervalos hasta que no se detectó más incremento de peso.

En cada caso, el apósito era una lámina de OASIS SAF[®] impregnada con miel de Manuka y se ensayaron cuatro apósitos.

Resultados

Tabla 1

Ref. apósito	Actividad antibacteriana		Absorción de agua						
	Placas Diámetro de zona	Tubos Profundidad de zona	Peso en tiempo cero (To)	3 h	5,5 h	22,5 h	28,5 h	Peso de Mx Peso en To	% Absorción
2294	33,65	5,75	2,182	3,583	3,563	3,485	3,488	1,306	60
2273	37	6,48	1,498	2,695	2,709	2,628	2,55	1,211	81
2577	32,12	5,98	1,424	2,941	3,15	3,208	3,176	1,784	125
2342	28,25	6,33	1,479	3,002	2,985	2,993	2,959	1,514	102

Como se observa de la tabla 1, las zonas de los apósitos limpias de *Staphylococcus aureus* tanto en las placas de agar como en los tubos de ensayo demuestran su actividad antibacteriana. Adicionalmente, todos los apósitos demostraron poder absorber agua.

5 **Ejemplo 3: Análisis de OASIS SAF® 2577 recubierta con CMC impregnada con miel**

Las pruebas se realizaron en OASIS SAF® 2577 impregnada con miel y recubierto con CMC.

Se impregnaron 100 cm² de OASIS SAF® 2577 (peso seco de 1,5 g) con miel de Manuka (peso impregnado de 25 g) y se recubrieron con una de dos CMC (pruebas 2A y 2B en la figura 2), antes de la inmersión en 100 ml de agua. Los pesos se registraron a 1 hora y 3 horas de inmersión.

- 10 Se observó que el recubrimiento con CMC condujo a la formación de una capa de gel en presencia de agua, capa de gel que estaba descolorida por la miel, lo que indicaba la presencia de miel en la capa de gel en la superficie del apósito. Esto es indicativo de la liberación de la miel del apósito (figura 2). La figura 2 ilustra claramente la propiedad de absorción y la gelificación de la superficie.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un apósito que comprende una composición en forma de una lámina plegable semisólida que comprende una fibra superabsorbente que forma una estructura de red y está impregnada con miel, en el que dicho superabsorbente es una fibra de polímero superabsorbente en el que la fibra de polímero superabsorbente es un terpolímero reticulado de ácido acrílico, metilacrilato y una pequeña cantidad de un monómero de acrilato/metacrilato en el que el ácido acrílico está neutralizado parcialmente a la sal sódica del ácido acrílico.
- 10 2. Un apósito de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lámina plegable semisólida comprende al menos una capa de un material comprimido de celulosa (por ejemplo, papel de seda) o poliéster, intercalada con al menos una capa de la fibra de polímero superabsorbente.
3. Un apósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la lámina plegable semisólida comprende una mezcla de la fibra de polímero superabsorbente y una fibra de celulosa en una estructura no en capas.
4. Un apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el espesor de la lámina plegable semisólida está entre 0,25 mm y 10 mm, o en el que el espesor es de menos 1 mm.
- 15 5. Un apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la miel no satura la fibra de polímero superabsorbente, opcionalmente en el que la miel utiliza entre un 5 % y un 50 % de la capacidad absorbente de la fibra de polímero superabsorbente, u opcionalmente en el que la miel utiliza menos de un 10 % de la capacidad absorbente de la fibra de polímero superabsorbente.
- 20 6. Un apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la actividad antimicrobiana de la miel es equivalente a una solución con un contenido en fenol de al menos un 10 %.
7. Un apósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la miel es miel de Manuka.
8. Un apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la composición está recubierta con un agente gelificante.
- 25 9. Un apósito de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agente gelificante está en forma de un polvo o gránulo o lámina.
10. Un apósito de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el agente gelificante es uno cualquiera o más de un polímero superabsorbente, alginato o carboximetilcelulosa.
- 30 11. Un apósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la composición está revestida en un material permeable a fluidos, opcionalmente en el que el material permeable a fluidos es cualquiera de material no tejido, tricotado u otro material textil de origen sintético o natural o una película de polímero; u opcionalmente en el que el material permeable a fluidos es un material no tejido basado en polímero, tal como cualquier poliéster, poliuretano, polipropileno o polietileno.
12. Un apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que es estéril.

Figura 1

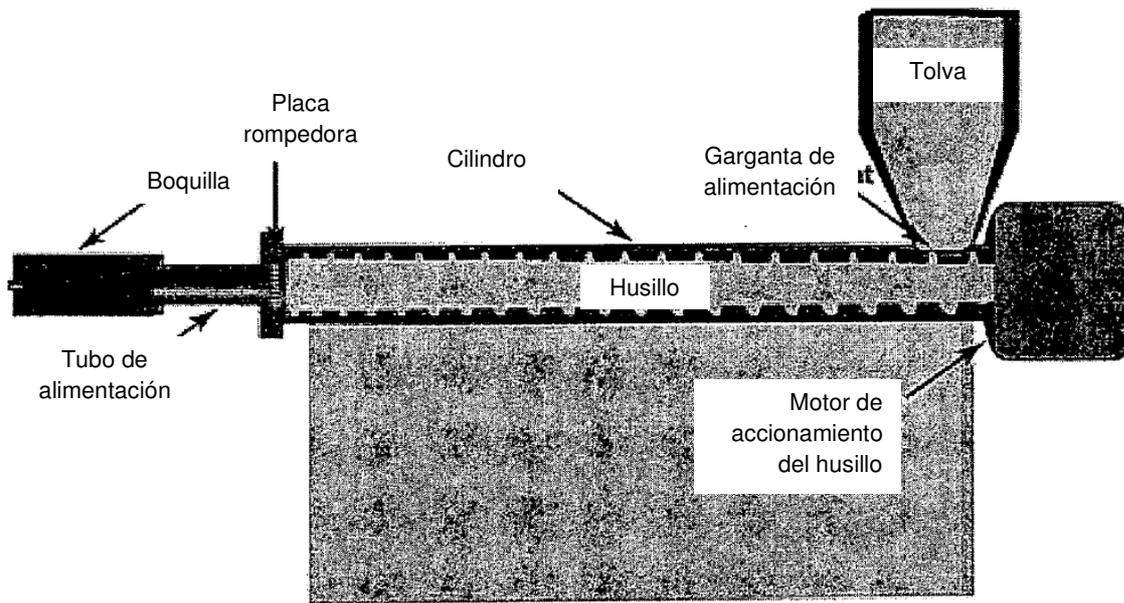
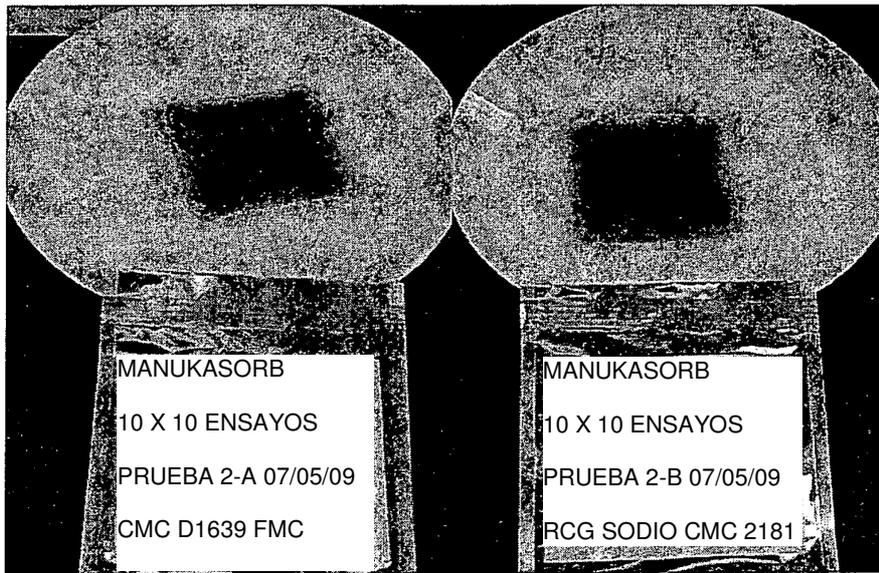
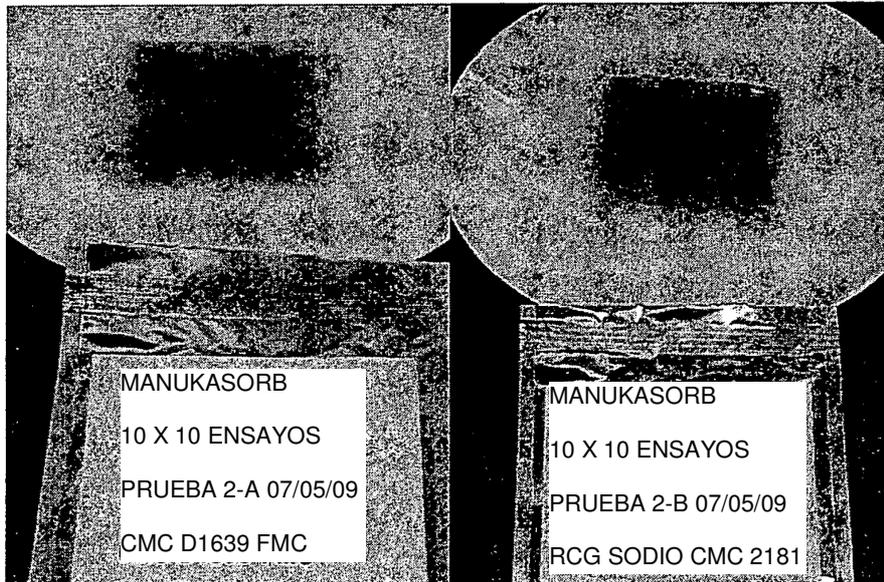


Figura 2



1 h, 65 g (100 ml H₂O)

1 h, 61 g (100 ml H₂O)



3 h, 75 g (100 ml H₂O)

3 h, 75 g (100 ml H₂O)