



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 627 759

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01) **A61F 13/02** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 24.03.2014 PCT/DK2014/050070

(87) Fecha y número de publicación internacional: 09.10.2014 WO14161548

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 24.03.2014 E 14715202 (9)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 15.03.2017 EP 2981235

(54) Título: Un apósito médico

(30) Prioridad:

03.04.2013 DK 201370184

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 31.07.2017

(73) Titular/es:

COLOPLAST A/S (100.0%) Holtedam 1 3050 Humlebaek, DK

(72) Inventor/es:

IGWEBUIKE, HENNING; HANSEN, GRAZYNA; MARCUSSEN, JAN y JENSEN, TOMAS JON

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

DESCRIPCIÓN

Un apósito médico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un apósito médico para aplicar sobre la piel, p. ej. una ampolla o una herida, en el que el apósito comprende un agente farmacéuticamente activo incorporado en una capa adhesiva absorbente. El apósito tiene una superficie orientada hacia la piel interrumpida por un patrón de cavidades, lo que permite una mayor liberación inicial de agente farmacéuticamente activo.

Antecedentes

5

10

25

30

35

40

45

50

Los apósitos para las heridas que comprenden una capa de soporte y una capa de un adhesivo hidrocoloide son bien conocidos; los apósitos de este tipo pueden conocerse como apósitos hidrocoloides. Si bien estos apósitos son excelentes para aplicar a ampollas o heridas que exudan lentamente, pueden ser difíciles de adherir a heridas que exudan rápido, tales como una herida sangrante o abrasión de la piel. El adhesivo hidrocoloide es capaz de absorber grandes cantidades de humedad, aunque no instantáneamente, ya que su absorción inicial es baja.

Los apósitos hidrocoloides suelen tener una superficie continua en contacto con la piel o herida que no absorbe líquido instantáneamente. Esto lleva al problema de que pequeñas gotas de fluido se acumulen en toda la superficie del apósito durante la aplicación del apósito a la herida y este fluido pueda llegar hasta el borde del apósito, lo que conduce a una adhesión deficiente y a un desprendimiento prematuro. Ha habido diferentes intentos de solucionar los problemas con la absorción inicial:

Un enfoque consiste en optimizar el adhesivo para una absorción inicial más rápida, p. ej., aumentando la cantidad de hidrocoloide. Sin embargo, el aumento de hidrocoloide puede conducir a una disminución de la fuerza adhesiva y, por ende, a un tiempo de uso más corto del apósito para las heridas. Por lo tanto, el aumento en la tasa de absorción requerido para lidiar con la tasa de producción de fluido no es compatible con un apósito hidrocoloide bien fijado.

Otra forma es proveer al apósito para las heridas de una sección central absorbente, tal como una almohadilla de un material absorbente, tal como una gasa o espuma o material celulósico. Esto añadirá un paso extra en la producción y el producto resultante puede ser más visible y menos flexible. Además, añadir una almohadilla absorbente cambia fundamentalmente la naturaleza del apósito hidrocoloide, puesto que los beneficios de tener el adhesivo hidrocoloide sobre el lecho de la herida ya no estarán presentes.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un apósito absorbente capaz de proporcionar una mayor liberación inicial de un agente farmacéuticamente activo directamente sobre, por ejemplo, una ampolla o herida abierta. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un apósito absorbente tal que pueda controlar los exudados de las heridas y p. ej. la rotura de ampollas a la vez que proporcione dicha liberación inicial directamente a estas.

El documento WO 01/60296 A1 da a conocer un apósito absorbente que comprende una capa absorbente de gel hidrófilo que tiene una superficie con un patrón en al menos una superficie principal de esta.

El documento WO 2010/135645 A2 se refiere a un apósito para las heridas que comprende una capa de espuma hidrófila, una capa de hidrocoloide, donde dicha capa de hidrocoloide está contorneada con uno o más compartimentos; y una capa de soporte pelicular. Dichos compartimentos aumentan la capacidad absorbente de dicho apósito.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a un apósito médico que comprende una capa adhesiva absorbente que tiene una superficie orientada hacia la piel y una superficie no orientada hacia la piel, estando la superficie no orientada hacia la piel provista de una capa de soporte, estando la superficie orientada hacia la piel interrumpida por un patrón de cavidades, y donde la capa adhesiva absorbente comprende hidrocoloides y un agente farmacéuticamente activo, estando el agente activo distribuido homogéneamente en la capa adhesiva, donde el patrón de cavidades es una red de cavidades interconectadas. El apósito médico puede usarse, por ejemplo, para controlar exudados, mientras que libera un agente activo en las heridas, abrasiones de la piel o ampollas. En los casos donde tales heridas, abrasiones de la piel o ampollas estén causando dolor a un sujeto, el agente activo puede ser por ejemplo agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios o agentes anestésicos locales.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una realización preferida de la invención vista en perspectiva: un apósito médico (1) que comprende una sección central (2) rodeada de una sección de borde (3). La sección central comprende una red de cavidades interconectadas (4) entre puntos (5) de adhesivo absorbente que comprende agente(s) farmacéuticamente activo(s). A lo largo de la zona de transición entre la sección central (2) y la sección de borde (3) hay un canal (6) conectado a las cavidades (4).

La Figura 2 muestra una sección transversal del apósito a lo largo de la línea A-A en la Figura 1, que expone una capa de soporte (7), orientada hacia el lado opuesto de la superficie de la piel (9) y recubierta en la superficie orientada hacia la piel con una capa adhesiva absorbente que comprende el o los agentes farmacéuticamente activos (8). En la superficie orientada hacia la piel hay cavidades en relieve (4) con zonas separadas de adhesivo absorbente (5).

5 La Figura 3 muestra la liberación de ibuprofeno en μg/cm² con el tiempo para cuatro apósitos adhesivos absorbentes diferentes. Las muestras C (triángulos) y D (x) de acuerdo con la invención tienen un patrón de cavidades en la superficie orientada hacia la piel y una concentración de un 1% (p/p) y un 5% (p/p) de ibuprofeno, respectivamente. Las muestras E (cuadrados) y F (puntos) son apósitos adhesivos absorbentes análogos con superficies orientadas hacia la piel continuas y una concentración de un 1% (p/p) y un 5% (p/p) de ibuprofeno, respectivamente.

10 Descripción detallada

15

20

25

30

35

40

45

50

55

El apósito médico de la presente invención comprende una capa adhesiva absorbente que tiene una superficie orientada hacia la piel y una superficie no orientada hacia la piel, estando la superficie no orientada hacia la piel provista de una capa de soporte, estando la superficie orientada hacia la piel interrumpida por un patrón de cavidades, y donde la capa adhesiva absorbente comprende hidrocoloides y un agente farmacéuticamente activo, estando el agente activo distribuido homogéneamente en la capa adhesiva, y el patrón de cavidades es una red de cavidades interconectadas.

El apósito médico de la invención facilita una capacidad de control de líquidos aumentada proporcionando en primer lugar un depósito en el patrón de cavidades para que el líquido sea almacenado en el apósito hasta que pueda ser absorbido. De esta manera, el adhesivo absorbente orientado hacia la piel que rodea las cavidades puede mantenerse relativamente exento de líquido y adherirse a la piel mientras se inicia la absorción. La capacidad de absorción inicial de los adhesivos absorbentes depende del área superficial y, por lo tanto, se consigue una absorción más rápida cuando una superficie mayor entra en contacto con el líquido. Por lo tanto, las cavidades proporcionan en segundo lugar una absorción más rápida debida a una mayor área superficial.

Las soluciones previas de apósitos para las heridas se suelen centrar en trasladar el líquido lejos de la herida en dirección vertical, hacia la capa de soporte, siendo mayor la capacidad para alejar cualquier líquido cuanto más espeso sea el apósito. La liberación de un agente farmacéuticamente activo puede, al menos en parte, depender de la migración a través de la capa en la que está contenido, siendo por lo tanto la liberación más lenta cuanto más espesa sea la capa. Los inventores de la presente han encontrado mediante el presente apósito médico una solución a este problema que funciona independientemente de cualesquiera adyuvantes de liberación como p. ej. potenciadores químicos.

Los inventores de la presente han encontrado sorprendentemente que a pesar de que el líquido es absorbido más rápidamente, yendo de la superficie de la herida al apósito, un agente activo en la capa absorbente es a la vez liberado más rápido inicialmente en comparación con un apósito sin este tipo de patrón de cavidades. Se ha encontrado que al tener un patrón de cavidades en la capa adhesiva absorbente la liberación se incrementa en los primeros 30 minutos de aplicación. Esto ofrece una ventaja cuando es deseable un inicio rápido del efecto terapéutico del agente activo, tal como p. ej. cuando una ampolla causa dolor a un sujeto y un alivio rápido del dolor es deseable.

En una realización de la invención, la cantidad de agente farmacéuticamente activo que es liberada tras 30 minutos es al menos un 20% mayor en comparación con la cantidad liberada por un apósito médico de este tipo sin dicho patrón de cavidades. Debido a la mayor liberación inicial, se puede obtener un efecto a corto plazo mejorado sin aumentar la concentración de agente activo en el apósito médico. El estudio de liberación del Ejemplo 3 de la presente ejemplifica cómo un patrón de cavidades aumenta la cantidad de agente activo liberada en comparación con un apósito idéntico sin dicho patrón de cavidades. En una realización preferida de la invención, la cantidad liberada es al menos un 25% mayor, y más preferentemente un 30% mayor comparada con la cantidad liberada por un apósito médico de este tipo sin dicho patrón de cavidades. En el Ejemplo 3 se proporciona un método sobre cómo se puede determinar la cantidad de agente activo liberada tras 30 minutos en un estudio comparativo, y se da un ejemplo de cálculo.

Los apósitos médicos de acuerdo con la invención comprenden un agente farmacéuticamente activo y pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Cuando hay más de un agente, estos pueden ser del mismo o distinto grupo terapéutico, tal como p. ej. alivio del dolor y antibacteriano. La expresión "agente farmacéuticamente activo" se debe interpretar de manera amplia e incluye cualquier agente que se pueda suministrar desde el apósito médico y proporcione un efecto fisiológico o farmacológico en un ser humano, esto incluye tanto efectos terapéuticos como profilácticos. La expresión además incluye agentes que produzcan efectos localizados y/o sistémicos. En una realización preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo es un agente que produce un efecto localizado. La expresión agente farmacéuticamente activo incluye además varias formas del componente activo de un agente de este tipo, por ejemplo, pero sin carácter limitante, complejos moleculares, formas cristalinas, formas amorfas, solvatos, tales como hidratos, o sales farmacéuticamente aceptables de cualquier agente formador de sales.

Los agentes farmacéuticamente activos adecuados para la presente invención pueden ser por ejemplo analgésicos incluidos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anestésicos, anestésicos locales, agentes antimicrobianos

incluidos agentes antibacterianos y agentes antifúngicos, agentes antivirales o agentes hormonales, o una combinación de estos, si se incorporan dos o más agentes farmacéuticamente activos. En una realización preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre analgésicos, anestésicos locales, agentes antimicrobianos y agentes antivirales. En una realización más preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre analgésicos y anestésicos locales. En las realizaciones mencionadas anteriormente, puede haber presente un agente farmacéuticamente activo adicional y, en este caso, se puede seleccionar del mismo tipo de grupo terapéutico o de uno diferente, tal como los mencionados anteriormente en la presente. De esta manera se puede obtener una terapia combinada que proporcione por ejemplo alivio del dolor y tratamiento o prevención para una infección en una ampolla.

5

20

25

30

35

40

45

60

Los analgésicos se pueden dividir tradicionalmente en analgésicos no opioides, tales como p. ej. paracetamol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); analgésicos opioides débiles, tales como p. ej. codeína, dextropropoxifeno o dihidrocodeína; y analgésicos opioides fuertes, tales como p. ej. morfina, buprenorfina, oxicodona, diamorfina, metadona, fentanilo, pentazocina o petidina. En una realización preferida de la invención, los analgésicos son analgésicos activos por vía tópica. Estos se pueden seleccionar preferentemente entre AINE y opioides activos por vía tópica, tales como p. ej. morfina, hidromorfona, oxicodona, metadona o fentanilo; más preferentemente se pueden seleccionar entre AINE.

Los AINE proporcionan un efecto analgésico y antiinflamatorio inhibiendo las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) o inhibiendo selectivamente la COX-2 y previniendo la formación de prostaglandinas, las cuales juegan un papel en la producción del dolor. Se sabe que el ácido acetilsalicílico inhibe solo la COX-1. Se pueden preferir inhibidores selectivos de COX-2 para reducir los bien conocidos efectos gastrointestinales adversos derivados de la inhibición de COX-1 cuando se administran por vía sistémica, pero por otra parte están relacionados con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares. Sin embargo, el apósito médico de la presente invención permite la administración local de AINE en dosis bajas con un inicio rápido de acción, con lo que se evita el efecto sistémico observado mediante la tradicional administración oral en cantidades sistémicamente efectivas. Los ejemplos de AINE que pueden usarse adecuadamente en la presente invención son: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib o lumiracoxib. En una realización preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre los AINE que inhiben la COX-1 y COX-2, y/o aquellos que inhiben selectivamente la COX-2.

En una realización de la invención, se selecciona un AINE entre ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico. En una realización preferida de la invención, se selecciona un AINE entre ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam e isoxicam. En una realización más preferida de la invención, se selecciona un AINE entre ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco y diclofenaco. En otra realización preferida de la invención, se selecciona un AINE entre ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina y loxoprofeno. En una realización específica de la invención, se selecciona un AINE entre ibuprofeno, diclofenaco y piroxicam. En la realización más preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno.

Los anestésicos locales actúan bloqueando las terminaciones nerviosas sensoriales en la piel o las membranas mucosas. Los ejemplos de anestésicos locales que se pueden usar en la presente invención y son conocidos por su uso tópico y superficial son: ametocaína, amilocaína, benzocaína, butacaína, butoxicaína, aminobenzoato de butilo, cincocaína, clibucaína, clormecaína, cocaína, ciclometicaína, dimetisoquina, diperodón, diclocaína, hexilcaína, isobutambeno, ketocaína, lignocaína, mirtecaína, octacaína, oxetazaína, oxibuprocaína, paretoxicaína, pramoxina, prilocaína, propanocaína o propipocaína, o combinaciones de estos como p. ej. prilocaína combinada con lignocaína.

Los agentes antimicrobianos se pueden dividir tradicionalmente en agentes antibacterianos y agentes antifúngicos.

Los ejemplos de agentes antibacterianos que se pueden usar en la presente invención y que son conocidos por su uso tópico son ácido fusídico, fusidato sódico, retapamulina, mupirocina, oxitetraciclina, polimixina B, kanamicina, bacitracina, bacitracina zinc o neomicina. Los ejemplos de agentes antifúngicos que se pueden usar en la presente invención y que son conocidos por su uso tópico son amorolfina, clortrimazol, miconazol, ketoconazol, ciclopirox o terbinafina. Los agentes antimicrobianos pueden usarse en un apósito médico de la invención como el único agente farmacéuticamente activo o pueden usarse como un agente farmacéuticamente activo adicional además de analgésicos o anestésicos locales.

Los agentes antivirales que pueden usarse adecuadamente en la presente invención incluyen agentes para el tratamiento de herpes simple, estos pueden ser preferentemente aciclovir y penciclovir. Los agentes antivirales pueden usarse en un apósito médico de la invención como el único agente farmacéuticamente activo o pueden usarse como un agente farmacéuticamente activo adicional además de analgésicos o anestésicos locales.

El principio farmacéuticamente activo se distribuye homogéneamente en toda la capa adhesiva. En una realización preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno con una concentración entre 0,2% y 10% p/p en la capa adhesiva absorbente; más preferentemente con una concentración entre 0,5% y 8% p/p, incluso más preferentemente entre 0,5% y 7% p/p. Habitualmente, la concentración puede ser aproximadamente un 5% p/p.

- Otra forma de expresar la concentración de un agente farmacéuticamente activo es en mg/cm² de la superficie del apósito. En este caso el espesor del apósito médico puede influir en qué concentración es deseable; por ejemplo, si un apósito típico que tiene un espesor de 1 mm tiene adecuadamente una concentración de y mg/cm², entonces un apósito similar que tenga un espesor de 2 mm puede tener adecuadamente una concentración en mg/cm² dos veces mayor (y x 2 mg/cm²). Cabe destacar que la superficie del apósito en cuestión es la superficie del apósito orientada hacia la piel, independientemente de cualquier área superficial adicional añadida al apósito por el patrón de cavidades. Por ejemplo, un apósito de 10x10 cm con un patrón de cavidades tiene, para este fin, una superficie de 100 cm². Un ejemplo de cálculo para la relación entre el % p/p y los mg/cm²: una capa adhesiva absorbente que tenga 4,8% p/p de agente activo y una densidad de 1,2 g/cm³ contendrá 40 mg/cm³ de agente activo; para una capa de 1 mm esto corresponde a 4 mg/cm². Como ocurre en la presente invención, el patrón de cavidades influirá en este número, por lo tanto, el valor de 40 mg/cm³ se debe ajustar para el patrón de cavidades, p. ej. un 33% del área superficial con una profundidad del 25% del espesor del apósito: 33% x 0,25 = 8,25% del volumen se elimina, para dar 38 mg/cm³, que corresponden a 3,8 mg/cm².
 - En una realización preferida de la invención, el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno, donde la cantidad en la capa adhesiva absorbente está comprendida en el intervalo de 0,3 mg/cm² a 10 mg/cm²; preferentemente en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 10 mg/cm². Habitualmente, la cantidad puede estar comprendida en el intervalo de 3 a 6 mg/cm². Este último caso es por ejemplo preferido en realizaciones de la invención, donde el apósito médico, o más específicamente la capa adhesiva absorbente del apósito, tiene un espesor de aproximadamente 1 mm.

20

55

- El patrón de cavidades es una red de cavidades interconectadas. Esto puede ser un patrón geométrico interconectado o alternativamente, un patrón aleatorio interconectado. En estas realizaciones de la invención, el líquido se distribuye horizontalmente en el patrón de cavidades, lo que facilita una absorción mayor y más rápida debida a la exposición a una superficie mayor del adhesivo absorbente. De este modo, se aumenta incluso más la capacidad de control de líquidos.
- Cuando el patrón de cavidades es una red de cavidades interconectadas esto proporciona un efecto de distribución de líquidos, lo que permite al líquido en una zona difundir a otra zona del apósito. La difusión del líquido en el patrón de cavidades se puede llevar a cabo mediante el mero flujo de líquido, capilaridad o aplicando presión externa tal como que el usuario frote con un dedo el apósito durante la aplicación, o una combinación de estos. De este modo, los exudados se distribuyen en un área superficial mayor del adhesivo y la zona de contacto entre los exudados y el adhesivo aumenta.
- En teoría, la difusión de los exudados puede aumentar el riesgo de maceración de la piel subyacente, pero sorprendentemente se ha demostrado que la absorción mejorada junto con las áreas de las cavidades, que no están en contacto con la piel, minimizan el riesgo de maceración. Por lo tanto, los exudados pueden ser absorbidos antes de que tenga lugar la maceración de la piel circundante. Además, esta combinación de efectos proporcionará un ambiente húmedo para la cicatrización de las heridas.
- 40 El apósito médico de la invención es especialmente adecuado para heridas, abrasiones de la piel y ampollas. Tras romperse, una ampolla puede por ejemplo continuar produciendo líquido, especialmente cuando se encuentra bajo presión continuada. Los exudados que han de ser absorbidos por el apósito pueden ser cualquier líquido proveniente de una herida o de la piel, tal como sangre, exudados de heridas o líquido proveniente de una ampolla rota.
- Se pretende que la expresión "capa adhesiva absorbente" se refiera a que la capa adhesiva comprende un componente absorbente. Un componente absorbente puede ser una o más partículas hidrocoloides, partículas superabsorbentes o fibras. La presencia de un hidrocoloide en la capa adhesiva proporciona un buen entorno para la cicatrización de las heridas en ambiente húmedo, así como para otras enfermedades cutáneas. Mediante la incorporación de una cantidad de partículas hidrocoloides en la capa adhesiva, el apósito para las heridas puede controlar la humedad en la mayoría de condiciones. En la invención, la capa adhesiva absorbente comprende hidrocoloides.
 - Los hidrocoloides adecuados para el apósito de la presente invención incluyen polímeros sintéticos preparados a partir de un único monómero o múltiples monómeros, polímeros hidrófilos naturales o polímeros hidrófilos naturales modificados químicamente. Los polímeros hidrocoloides pueden ser lineales o reticulados. Los polímeros naturales modificados químicamente o naturales incluyen, sin carácter limitante, materiales celulósicos, tales como carboximetilcelulosa (CMC), quitosano, pectina, goma guar, almidones, dextrinas, colágenos o gelatina. Los polímeros sintéticos incluyen, sin carácter limitante, ácido poliacrílico, acetato/alcohol polivinílico, acrilatos y metacrilatos, polihidroxialquílicos poliacrilamidas, sulfonatos de poliestireno, polivinilpirrolidona, poliglicoles o copolímeros, injertos o mezclas de estos.

En una realización de la invención, la capa adhesiva absorbente comprende partículas hidrocoloides seleccionadas entre materiales celulósicos, quitosano, pectina, goma guar, almidones, dextrinas, colágenos, gelatina, ácido poliacrílico, acetato/alcohol polivinílico, acrilatos o metacrilatos polihidroxialquílicos, poliacrilamidas, sulfonatos de poliestireno, polivinilpirrolidona, poliglicoles, y copolímeros, injertos o mezclas de estos. En una realización más preferida de la invención, la capa adhesiva absorbente comprende partículas hidrocoloides seleccionadas entre materiales celulósicos.

El adhesivo de la capa adhesiva absorbente del apósito puede ser cualquier adhesivo respetuoso con la piel adecuado.

El adhesivo respetuoso con la piel puede ser cualquier adhesivo respetuoso con la piel conocido *per se* para la producción de artículos médicos que se han de adherir a la piel humana, preferentemente un adhesivo que comprenda hidrocoloides u otros constituyentes que absorban humedad para prolongar el tiempo de uso. El adhesivo puede ser apropiadamente del tipo descrito en las patentes de los EE. UU. n.ºs 4.231.369, 4.367.732, 4.867.748 y 5.714.225. Se prefieren especialmente los adhesivos descritos en las patentes de los EE. UU. n.ºs 4.367.732 y 5.714.225.

10

15

20

25

30

40

50

55

El apósito de la presente invención puede estar en forma de adhesivo monofásico en una realización de la invención, es decir, hecho de un componente adhesivo, o de acuerdo con otra realización de la invención puede estar en forma de adhesivo de dos zonas, p. ej. del tipo general descrito en la patente de los EE. UU. n.º 5.714.225, es decir, que una parte o todas las áreas adhesivas del apósito que tengan un espesor máximo estén constituidas por más de un tipo de adhesivo.

El patrón de cavidades es en forma de hendiduras o relieves en la superficie adhesiva orientada hacia la piel, formando un patrón de zonas adhesivas en contacto con la piel, p. ej. puntos, separados por las cavidades en relieve. Las zonas adhesivas en contacto con la piel pueden ser en forma de zonas individuales rodeadas por las cavidades. Las zonas adhesivas pueden tener configuraciones geométricas, tales como círculos, triángulos, polígonos, etc. o pueden tener una configuración más aleatoria. Por lo tanto, la superficie orientada hacia la piel de la sección central comprende zonas adhesivas individuales en contacto con la piel separadas por cavidades que no están en contacto con la piel. Las zonas adhesivas en contacto con la piel proporcionan la capacidad para absorber los exudados de las heridas además de servir como un espaciador, evitando que las cavidades se colapsen.

En la presente se pretende que el término "cavidades" se refiera a hendiduras o áreas en relieve en la capa adhesiva en forma de una o más zonas donde la capa adhesiva es más fina que la capa adhesiva o donde la capa adhesiva está ausente, con lo que se proporciona por tanto un volumen vacío que es un volumen tridimensional. La superficie adhesiva orientada hacia la piel del apósito para las heridas se interrumpe en las cavidades, por tanto, no hay contacto directo entre el adhesivo y la piel/herida en estas cavidades. Las cavidades pueden estar grabadas en relieve en la superficie adhesiva orientada hacia la piel del apósito para las heridas. Estas cavidades pueden actuar como compartimentos de depósito para la sangre o exudados de las heridas y pueden, cuando las cavidades estén interconectadas, distribuirlos a una zona más amplia. Por lo tanto, las cavidades pueden ser en forma de depósitos o de canales interconectados.

En una realización de la invención, el apósito médico está dividido en una sección central y una sección de borde que rodea la sección central, donde la capa adhesiva de la sección de borde es continua y la capa adhesiva absorbente de la sección central está interrumpida por el patrón de cavidades.

La capa adhesiva de la sección de borde puede ser cualquier adhesivo respetuoso con la piel adecuado. El adhesivo puede ser no absorbente o contener un componente absorbente. En una realización, la capa adhesiva de la sección de borde consta del mismo adhesivo que el adhesivo de la sección central, es decir, el adhesivo de la sección central y el adhesivo de la sección de borde son una unidad integral. Cualquier componente absorbente o adhesivo de una sección de borde puede ser independientemente cualquiera de los descritos anteriormente en la presente en relación con la capa adhesiva absorbente.

En realizaciones de la invención donde la sección de borde y la sección central constan del mismo adhesivo absorbente, el agente farmacéuticamente activo puede estar presente adecuadamente tanto en la sección de borde como en la sección central. En realizaciones de la invención donde el adhesivo de la sección de borde y el adhesivo absorbente de la sección central son diferentes, la sección de borde puede opcionalmente incluir el agente farmacéuticamente activo.

El apósito de la presente invención puede constar de una capa de soporte y una capa de adhesivo absorbente que comprenda un agente farmacéuticamente activo. Un apósito de este tipo consta solamente de una capa de soporte y una capa adhesiva absorbente, cualquier capa absorbente no adhesiva tal como una almohadilla de espuma, gasa o similares está ausente. Las propiedades absorbentes del apósito están relacionadas con la presencia de un adhesivo absorbente en el apósito. La capa adhesiva puede comprender un adhesivo o puede presentarse como dos o más adhesivos. Por ejemplo, en caso de que el apósito comprenda una sección de borde y una sección central, puede haber un adhesivo para la sección de borde y otro adhesivo para la sección central.

Cuando el apósito de la invención se aplique por ejemplo a una herida sangrante, la gota de sangre que está encima de la herida se distribuirá en las cavidades. La superficie del apósito en contacto con la herida, en la que las partes adhesivas se localizan entre las cavidades, entrará en contacto y se adherirá a la piel alrededor de las cavidades

mientras se inicia la absorción. Cuando un apósito de la invención comprenda además una sección de borde, esta parte tendrá contacto total y se adherirá a la piel y asegurará además que, en caso de cantidades muy grandes de exudados, la presión continuada sobre el apósito no dé lugar a la fuga de líquidos más allá de los bordes.

Por lo tanto, las cavidades pueden ser capaces de almacenar el líquido en exceso hasta que el adhesivo sea capaz de absorberlo, sin que el líquido en exceso comprometa la adhesión del apósito para heridas al mojar toda la superficie adhesiva en contacto con la piel.

En realizaciones de la invención que tienen una sección de borde y una sección central, la sección central está rodeada de una sección de borde sin cavidades, que se trata por tanto de una capa continua en contacto con la piel. Una sección de borde continua, que no tenga cavidades u otras interrupciones, puede servir como una línea de sellado que previene fugas de la sección central y sirve por tanto como tope, a la vez que asegura una buena fuerza de adhesión a la piel. Este tipo de capas continuas no dejan canales para que el líquido escape de la sección central del apósito para las heridas. Una sección de borde puede constituir entre un 10 y un 50%, tal como p. ej. entre un 15 y un 45%, entre un 17 y un 40% o entre un 20 y un 40% del área del apósito. La sección de borde puede tiene una anchura de 2,5 a 25 mm, más preferentemente de 3 a 20 mm.

10

30

35

45

50

55

Cualquier sección de borde continua puede ser biselada haciendo que la periferia exterior del apósito tenga un espesor reducido. La zona biselada puede proporcionar una transición más suave entre el apósito y la piel y reducir el riesgo de que el borde del apósito se "enrolle", lo que reduciría el tiempo de uso. La periferia exterior del apósito puede ser biselada preferentemente de forma análoga a la descripción de la patente de los EE. UU. n.º 4.867.748 o de la patente de los EE. UU. n.º 5.133.821. El borde es biselado preferentemente de forma que el espesor adyacente al borde no sobrepase aproximadamente el 30% del espesor máximo del apósito; más preferentemente que no sobrepase el 25% del espesor máximo.

La capa de soporte puede ser cualquier capa o película que sea impermeable al agua, pero permeable al vapor. La capa de soporte puede ser de cualquier material adecuado conocido *per se* por su uso en la preparación de apósitos para las heridas, p. ej. una espuma, una capa no tejida o una película de poliuretano, polietileno, poliéster o poliamida.

Un material especialmente adecuado para ser usado como capa de soporte es una película de poliuretano. Un material de película de baja fricción preferido está descrito en la patente de los EE. UU. n.º 5.643.187.

El espesor de la capa adhesiva absorbente puede ser preferentemente de al menos 0,5 mm, más preferido de 0,5 a 2 mm e incluso más preferido de 0,6 a 1,6 mm. El espesor de la capa adhesiva se mide en el punto donde la capa adhesiva es más espesa y no tiene cavidades, por lo tanto, el espesor es la distancia desde la superficie en contacto con la piel hasta la capa de soporte, medida en perpendicular a la capa de soporte. La capa adhesiva puede preferentemente tener el mismo espesor en toda la sección central, excepto en las hendiduras/cavidades.

En realizaciones de la invención que tienen una sección de borde y una sección central, el espesor del adhesivo en la sección de borde puede ser el mismo que el espesor de la sección central o puede ser más fino. La superficie de contacto entre la sección central y la sección de borde puede ser biselada para facilitar una transición más suave. En una realización, el espesor de la sección de borde es de 0,05 mm a 0,4 mm, más preferido de 0,05 a 2 mm, incluso más preferido de 0,05 a 0,1 mm.

La línea de transición entre cualquier sección central y sección de borde puede ser en forma de canal en relieve que esté interconectado con las cavidades. El canal puede servir a modo de protección extra contra las fugas. El canal puede rodear la sección central.

40 En una realización, el área superficial orientada hacia la piel de las cavidades constituye al menos el 20% del área superficial orientada hacia la piel de la capa adhesiva absorbente. En una realización las cavidades constituyen al menos el 25%, tal como p. ej. el 30%, de la superficie orientada hacia la piel de la sección central.

Las cavidades se pueden definir como estructuras tridimensionales delimitadas por la piel como pared inferior, la capa de soporte o cualquier capa adhesiva absorbente como pared superior, y las secciones de borde del adhesivo como paredes laterales. Cada vez que aparece una cavidad, ya sea como un hueco independiente o como un canal, puede definirse por su anchura y profundidad. Las cavidades pueden tener una anchura de 0,1 a 4 mm, tal como por ejemplo de 0,1 a 3 mm, de 0,1 a 2 mm, de 0,2 a 1,2 mm o de 0,2 a 0,8 mm; preferentemente una anchura de 0,2 a 2 mm; más preferentemente de 0,2 a 1,5 mm; incluso más preferentemente de 0,3 a 1,2 mm; y lo más preferentemente de 0,3 a 1 mm. La anchura se mide en el punto más estrecho entre las secciones de borde de las paredes laterales del adhesivo.

La profundidad de las cavidades, medida desde la superficie orientada hacia la piel hasta el fondo de la cavidad, puede ser sustancialmente la misma que el espesor de la capa adhesiva, dejando la capa de soporte sobre la cavidad sin adhesivo o con solo una capa fina de adhesivo. En una realización, la profundidad de las cavidades es menor que el espesor de la capa adhesiva absorbente. Por lo tanto, en esta realización, hay al menos una capa fina de adhesivo absorbente sobre la capa de soporte encima de las cavidades. La profundidad de las cavidades puede ser de al menos el 15% del espesor de la capa adhesiva absorbente, tal como, por ejemplo, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50% o al menos el 75%. En una realización de la invención, la profundidad de las cavidades

varía entre el 15% y el 75% del espesor de la capa adhesiva absorbente; preferentemente entre el 20% y el 75%, tal como, por ejemplo, entre el 20% y el 50%. En una realización especifica la profundidad de las cavidades es de 0,3 a 0,5 mm.

Una realización preferida de la invención se refiere a un apósito médico, en el que el patrón de cavidades constituye al menos el 20% del área de la superficie orientada hacia la piel, y cada cavidad tiene una profundidad de al menos el 15% del espesor de la capa adhesiva absorbente y una anchura de 0,1 a 0,4 mm.

Otra realización preferida de la invención se refiere a un apósito médico, en el que el patrón de cavidades constituye al menos el 25% del área de la superficie orientada hacia la piel, y cada cavidad tiene una profundidad de al menos el 20% del espesor de la capa adhesiva absorbente y una anchura de 0,2 a 2 mm, más preferentemente una anchura de 0,3 a 1 mm.

Otra realización preferida más de la presente invención se refiere a un apósito médico que comprende una capa adhesiva absorbente que tiene una superficie orientada hacia la piel y una superficie no orientada hacia la piel, estando la superficie no orientada hacia la piel provista de una capa de soporte, la superficie orientada hacia la piel comprende una sección central y una sección continua de borde que rodea la sección central, la superficie orientada hacia la piel de la sección central está interrumpida por una red de cavidades interconectadas, donde las cavidades constituyen al menos el 25% del área de la superficie orientada hacia la piel, y cada cavidad tiene una profundidad de al menos el 20% del espesor de la capa adhesiva absorbente y una anchura de 0,3 a 1 mm, y la capa adhesiva absorbente comprende ibuprofeno como agente farmacéuticamente activo con una concentración entre 0,2% y 10% p/p.

Aparte de controlar exudados, las cavidades pueden proporcionar propiedades amortiguadoras, con lo que proporcionan un alivio de la presión debido a un efecto de "bolsa de aire" ejercido por las cavidades llenas de aire.

Además, mientras que los apósitos continuos de adhesivo hidrocoloide tradicionales pueden aumentar el espesor en las áreas donde se absorbe humedad, debido a la absorción vertical por parte de los hidrocoloides, el apósito de la invención puede mostrar un menor aumento en el espesor, ya que el adhesivo hidrocoloide puede ser capaz de expandirse horizontalmente.

25 Experimental

10

15

20

Ejemplo 1

Muestra A: un apósito en forma de una capa de soporte de poliuretano recubierta con una capa continua de adhesivo hidrocoloide, siendo el hidrocoloide carboximetilcelulosa, que representa el estado de la técnica. El apósito era de 9,6 x 9,6 cm y tenía un espesor de 1,0 mm.

Muestra B: un apósito de acuerdo con la invención, salvo que el o los agentes farmacéuticamentes activos se excluyen por simplicidad, que tiene una capa de soporte de poliuretano recubierta con una capa de adhesivo hidrocoloide, siendo el hidrocoloide carboximetilcelulosa, el apósito comprende una sección central y una sección de borde que rodea la sección central, la superficie orientada hacia la piel de la sección de borde de la capa adhesiva es continua y la superficie orientada hacia la piel de la sección central está interrumpida por cavidades interconectadas como se muestra en la Figura 1. El apósito era de 9,6 x 9,6 cm y tenía un espesor de 1,0 mm y las cavidades eran de 0,25 mm de profundidad y 0,5 mm de anchura. Las cavidades comprenden el 33% del área de la superficie orientada hacia la piel de la sección central. La sección de borde tenía una anchura de 10 mm.

Muestra C: un apósito de acuerdo con la invención idéntico al de la muestra B, salvo que parte del hidrocoloide se reemplaza por un 1% (p/p) de ibuprofeno en un adhesivo absorbente, que corresponde a 0,8 mg/cm².

40 Muestra D: un apósito de acuerdo con la invención idéntico al de la muestra B, salvo que parte del hidrocoloide se reemplaza por un 5% (p/p) de ibuprofeno en un adhesivo absorbente, que corresponde a 3,8 mg/cm².

Muestra E: un apósito idéntico al de la muestra A, salvo que parte del hidrocoloide se reemplaza por un 1% (p/p) de ibuprofeno en un adhesivo absorbente, que corresponde a 0,8 mg/cm².

Muestra F: un apósito idéntico al de la muestra A, salvo que parte del hidrocoloide se reemplaza por un 5% (p/p) de ibuprofeno en un adhesivo absorbente, que corresponde a 4,2 mg/cm².

Ejemplo 2 - Control de exudados

Se realizó una prueba para demostrar las propiedades de control de exudados del apósito de la invención en comparación con un apósito de vanguardia con una superficie adhesiva continua en contacto con la piel.

Las muestras A y B se aplicaron a una placa de vidrio siliconada, que imitaba la superficie de la piel, y se inyectaron 0,9 mL de un exudado de herida artificial (agua teñida) a través de un agujero en la placa de vidrio bajo el apósito, para simular una herida sangrante o exudante. Después se hizo pasar un rodillo sobre las muestras para ejercer presión sobre el apósito.

Resultados:

15

20

25

30

40

Muestra A: Los exudados inyectados formaron una burbuja de líquido bajo la sección central del apósito, y cuando se aplicó presión al apósito con el rodillo, el líquido salpicó la superficie en contacto con la piel del apósito y se escapó por debajo de la sección de borde del apósito.

Muestra B: Los exudados inyectados se distribuyeron en las cavidades alrededor del punto de inyección del apósito, y cuando se aplicó presión, el líquido se extendió más aún en las cavidades del apósito. No se escapó líquido por debajo del borde del apósito, la totalidad de los exudados quedó atrapada en las cavidades.

Ejemplo 3 - Tasa de liberación

Objetivo: Investigar las tasas de liberación de ibuprofeno a corto plazo desde una capa adhesiva absorbente de 1,0 mm, y el efecto de grabar un patrón de cavidades. El experimento de liberación imita el uso del apósito en una herida o ampolla con una exudación elevada.

Método: Se añadieron 2 mL de tampón (solución salina tamponada con fosfato 10 mM a pH 6,6 a 32 °C) a unas cubetas (de poliestireno) de fotometría con una abertura de 1 cm², y una muestra con la superficie orientada hacia la piel de la capa adhesiva absorbente orientada hacia la cubeta se fijó encima de cada una de ellas. Se hicieron las mediciones por duplicado. Después se les dio la vuelta a las cubetas con las muestras (t=0) y se colocaron en un horno de temperatura controlada a 32 °C. A cada punto de evaluación (5, 10, 30 y 60 minutos) se tomaron dos muestras por cada material, se agitaron y se les volvió a dar la vuelta. Se eliminó después el adhesivo y se extrajo el tampón de la cubeta para la cuantificación mediante HPLC de la cantidad liberada por el área de 1 cm² afectada por el tampón. La dependencia de concentración/tiempo se muestra en la Tabla 1 a continuación y en la Figura 3.

Tabla 1: Liberación a corto plazo

Tiempo (min)	Cavidades en el adhesivo absorbente		Sin cavidades – a efectos de comparación	
	Muestra C 1% de ibuprofeno	Muestra D 5% de ibuprofeno	Muestra E 1% de ibuprofeno	Muestra F 5% de ibuprofeno
5	12 µg/cm ²	33,3 µg/cm ²	14 μg/cm ²	23,8 µg/cm ²
10	19,5 µg/cm ²	47,3 μg/cm ²	13,1 µg/cm ²	37,7 μg/cm ²
30	42,2 μg/cm ²	97,4 μg/cm ²	28,6 μg/cm ²	67,7 μg/cm ²
60	65,5 μg/cm ²	138 µg/cm ²	65,4 μg/cm ²	114 μg/cm ²
Nota: El área cubierta por la cubeta es 1 cm ² , por lo tanto, la cantidad liberada en ug es por cm ² .				

Resultados y discusión: Las muestras C, D, E y F se examinaron usando el método anterior. La liberación sigue a grandes rasgos curvas similares para los cuatro materiales. Las muestras C y D, con un patrón de cavidades, tienen una liberación entre un 44 y un 48% mejor en los 30 primeros minutos (véase la Fig. 3), en comparación con los homólogos sin cavidades. Después, la diferencia se anula gradualmente hasta una liberación aproximadamente igual a los 60 minutos.

Se observa además que el método no es adecuado para el estudio de la liberación a largo plazo, ya que la cantidad de tampón y su continuada proximidad al adhesivo absorbente lo disolverá en cierta medida de una forma que no se observa en el uso real. Por lo tanto, la liberación a largo plazo se debe en parte a la desintegración parcial de la estructura del adhesivo y no a una liberación como tal. Así pues, cualquier dato obtenido mediante este método después de 60 minutos debería utilizarse con precaución.

A partir de los datos de la Tabla 1 a 30 minutos, comparando la muestra C con E y D con F, se pueden hacer los siguientes cálculos en cuanto a la cantidad liberada:

C vs E: $42.2 - 28.6 \,\mu\text{g/cm}^2 = 13.6 \,\mu\text{g/cm}^2$ extra son liberados;

35 D vs F: $97.4 - 67.7 \mu g/cm^2 = 29.7 \mu g/cm^2$ extra son liberados;

Esto corresponde a un aumento del 48% y el 44% en la cantidad liberada, respectivamente, en comparación con la cantidad liberada a partir del apósito médico sin un patrón de cavidades.

Por consiguiente, las cavidades proporcionan una liberación mayor a corto plazo lo que permite un inicio más rápido de la acción del agente terapéutico en comparación con un apósito médico sin cavidades en la capa adhesiva absorbente.

REIVINDICACIONES

1. Un apósito médico que comprende una capa adhesiva absorbente que tiene una superficie orientada hacia la piel y una superficie no orientada hacia la piel, estando la superficie no orientada hacia la piel provista de una capa de soporte, estando la superficie orientada hacia la piel interrumpida por un patrón de cavidades en la capa adhesiva absorbente, y donde la capa adhesiva absorbente comprende hidrocoloides y un agente farmacéuticamente activo, estando el agente activo distribuido homogéneamente en la capa adhesiva, donde el patrón de cavidades es una red de cavidades interconectadas.

5

- 2. El apósito médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre analgésicos, anestésicos locales, agentes antimicrobianos y agentes antivirales.
- 10 3. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre analgésicos y anestésicos locales.
 - 4. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- 5. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o lumiracoxib.
- 6. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno.
 - 7. El apósito médico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno con una concentración de entre 0,2 y 10% p/p en la capa adhesiva absorbente.
 - 8. El apósito médico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agente farmacéuticamente activo es ibuprofeno y la cantidad en la capa adhesiva absorbente está comprendida en el intervalo de 0,3 mg/cm² a 10 mg/cm².
- 25 9. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el patrón de cavidades se presenta como un patrón geométrico interconectado.
 - 10. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el patrón de cavidades se presenta como un patrón aleatorio interconectado.
- 11. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el espesor de la capa adhesiva absorbente es de al menos 0,5 mm.
 - 12. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el área de la superficie orientada hacia la piel de las cavidades constituye al menos el 20% del área de la superficie orientada hacia la piel de la capa adhesiva absorbente.
- 13. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la profundidad de las cavidades es de al menos el 15% del espesor de la capa adhesiva absorbente.
 - 14. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el apósito está dividido en una sección central y una sección de borde que rodea la sección central, en el que la capa adhesiva orientada hacia la piel de la sección de borde es continua y la capa adhesiva absorbente orientada hacia la piel de la sección central está interrumpida por el patrón de cavidades.
- 40 15. El apósito médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la capa de soporte es una película de poliuretano.







