

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 789**

51 Int. Cl.:

D01F 9/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2012 PCT/GB2012/053011**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2012 E 12806090 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2764146**

54 Título: **Fibras de polisacáridos para apósitos para heridas**

30 Prioridad:

05.10.2011 GB 201117140

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

25.09.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF BOLTON (100.0%)
Deane Road
Bolton, Lancashire BL3 5AB, GB**

72 Inventor/es:

**MIRAFTAB, MOHSEN y
MASOOD, RASHID**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones:

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

ES 2 633 789 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

Fibras de polisacáridos para apósitos para heridas.

La presente invención se refiere a fibras de polisacáridos que comprenden un polímero de polisacárido derivado de cascarilla de Psyllium y sal de plata. La fibra de la presente invención es particularmente útil para aplicaciones biomédicas, como puede ser el cuidado de heridas.

La demanda cada vez mayor de fibras especiales producidas a partir de polímeros naturales se debe a sus propiedades únicas y a las crecientes áreas de aplicación. Los polisacáridos son materiales que se producen biológicamente y tienen una combinación única de propiedades funcionales y características medioambientales favorables. Los polisacáridos son polímeros con largas estructuras en forma de cadena. Proporcionan buenas propiedades mecánicas para su utilización en forma de fibras, películas, adhesivos, espesantes, hidrogeles, agentes de suministro de fármacos, emulsificantes, etc. Se trata de materiales naturales producidos a partir de otros compuestos biológicos y que, generalmente, son no tóxicos y biodegradables. Estas características hacen que estos polisacáridos sean naturalmente adecuados para un desarrollo sostenible. También se han considerado estos polisacáridos como materiales prometedores para la asistencia sanitaria debido a su biocompatibilidad, a que no son tóxicos y porque son fáciles de utilizar y la posibilidad de una fácil elaboración en muchas formas de productos.

El Psyllium es un polisacárido natural que se obtiene de la planta *Plantago Ovata* y se utiliza en muchos remedios naturales. Se trata de un material fibroso blanco, parcialmente soluble, hidrófilo en la naturaleza y que tiene propiedades como fibra dietética debido a su capacidad de aumentar su volumen 20 veces cuando entra en contacto con el agua y de formar una masa gelatinosa. Su masa gelatinosa es soluble en solución alcalina diluida y gelifica de nuevo con la acidificación.

El Psyllium ha sido utilizado ampliamente en la industria alimentaria y de la asistencia sanitaria, particularmente para bajar el colesterol y promover el funcionamiento regular de la flora intestinal. La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU) también ha reconocido las propiedades del Psyllium como fibra significativa para la dieta, que puede afectar a los lípidos de la sangre y disminuir el riesgo de enfermedades coronarias.

El alginato es otro polisacárido natural que se produce comercialmente a partir de algas. Las fibras de alginato se han introducido cada vez más durante las últimas dos décadas en la industria del cuidado de heridas, donde su capacidad de intercambio de iones y de formación de gel es particularmente útil en el tratamiento de heridas con exudación. Se trata de un material biocompatible, biodegradable y no tóxico para el cuerpo humano. Gracias a sus sustituyentes iónicos, el alginato tiene propiedades únicas y útiles. Particularmente, el alginato de sodio es soluble en agua, mientras que su sal de calcio no es soluble en agua, aunque tiene gran capacidad de hinchamiento. La conversión entre las dos formas de sal es reversible por cualquier proceso de intercambio iónico. Las soluciones acuosas de alginato sódico pueden mezclarse con otros materiales. Este material, tanto en forma húmeda o después de seco, es muy útil y puede utilizarse en diferentes procesos controlados biológicamente para fines específicos. Las fibras de alginato se obtienen normalmente por extrusión de una solución de alginato sódico en un baño de cloruro de calcio, produciendo fibras de alginato de calcio.

La fibra de alginato de calcio es también un material poroso e igualmente puede utilizarse como agente para la administración de medicamentos. El alginato de calcio se puede utilizar para inmovilizar y proteger un ingrediente activo durante el almacenamiento y la liberación bajo condiciones posteriores. Similarmente, el alginato de calcio puede tener un componente en forma insoluble mientras que se está utilizando. Éste se puede eliminar por disolución cuando ya no es necesario en la forma insoluble. El alginato es un excelente agente de administración con características variables del material debido a su naturaleza polimérica, como su resistencia mecánica y adherencia.

Tanto el alginato como el Psyllium tienen una naturaleza hidrófila y propiedades absorbentes de agua intrínsecas, especialmente el Psyllium, que tiene propiedades absorbentes prometedoras del agua y absorbe más del 50% de su propio peso. Existen muchos informes con relación a las propiedades curativas de heridas del Psyllium, además de la capacidad de absorción de agua y como medio para disminuir el colesterol, lo que hace que el Psyllium sea un producto comercial potencialmente viable. Una de las principales ventajas del Psyllium es su bajo coste y la abundante disponibilidad de la materia prima si se compara con los materiales absorbentes de agua comerciales disponibles. La presente invención se basa en el hecho de que una fibra conjugada de alginato y Psyllium con buenas posibilidades de procesamiento textil y que tiene una composición uniforme en la longitud de las fibras producidas puede producirse a un coste inferior que otros productos comerciales disponibles.

La propiedad de la solubilidad en fracción de gel del Psyllium en una solución alcalina diluida y de su regelificación con ácido ha mostrado su idoneidad para el uso con otros polisacáridos de formación de fibras, especialmente el alginato.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una fibra de polisacárido que es una fibra alargada con polímeros de alginato y de Psyllium como únicos componentes estructurales de la propia fibra.

De preferencia, los polímeros de alginato y de Psyllium están enlazados entre sí. La fibra puede producirse así por extrusión o hilado de una mezcla de polímeros de alginato y de Psyllium.

Las fibras de la invención pueden utilizarse en aplicaciones biomédicas, particularmente en el cuidado de las heridas, y pueden tener propiedades de resistencia mejores y una absorción superior de líquidos en comparación con fibras puramente de alginato.

Preferentemente, la fibra incorpora también una sustancia o sustancias antimicrobianas, en particular sustancias de plata. Se proporciona así una fibra antimicrobiana que contiene alginato, Psyllium y una sustancia de plata. Así, se puede obtener una fibra conjugada realmente antimicrobiana con unas características excelentes de absorción.

Preferentemente, las sustancias de plata se incorporan como un compuesto soluble en agua, por ejemplo nitrato de plata, y un compuesto de plata orgánico parcialmente soluble, por ejemplo carbonato de plata.

Con especial preferencia, el alginato se incorpora en forma de alginato soluble en agua, en particular como alginato sódico, y la fibra se forma por extrusión en un baño de coagulación que convierte el alginato en una sal insoluble, en particular en un baño de cloruro cálcico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para producir una fibra de polisacárido que comprende el hilado o la extrusión de una mezcla acuosa de polímeros de Psyllium soluble y de alginato en un baño que contiene una sustancia que coagula en la mezcla acuosa para formar una fibra.

El procedimiento de la invención puede comprender los pasos de extrudir una solución de alginato sódico, Psyllium y compuestos de plata (nitrato de plata y carbonato de plata) directamente en un baño de coagulación de cloruro cálcico al 1-2%. La fibra conjugada así formada puede lavarse entonces pasándola a través de un baño de agua seguido de una serie de baños que contienen mezclas agua-acetona para producir un intercambio agua-disolvente dentro de las fibras. El propósito de este paso es facilitar el secado de las fibras empleando aire caliente, después de lo cual las fibras se enrollan y pueden seguir procesándose hasta obtener un fieltro no tejido o cuerdas u otras estructuras normalmente utilizadas para el cuidado de heridas.

El primer paso del proceso de producción de la fibra es tener un grado controlado de purificación del gel de Psyllium. No se pueden extrudir fibras de alginato/Psylimium en forma bruta debido a la contaminación de la cascarilla de Psyllium y un contenido no disuelto de Psyllium en estado bruto.

Por esta razón se puede realizar la extracción de gel de Psyllium mediante el uso de agua fría, hidrólisis con una base tal como hidróxido sódico y aplicación de calor para disolver por completo el Psyllium para la extrusión con alginato. El efecto del calor se aprovecha para provocar tanto la despolimerización como la solubilización en un grado controlado.

- 5 Aunque se puede utilizar una serie de alginatos sódicos disponibles, el alginato sódico preferente utilizado para producir las fibras conjugadas de la invención es Protanal LF 10/60 (suministrado por Pronova, Noruega) con una gran proporción gularónica (ManA 25-35%, GulA 65-75%) o se pueden utilizar soluciones de diferentes concentraciones, típicamente del 1 al 6% (p/v), preferiblemente de 2-5% (p/v), de mayor preferencia de 3-4% (p/v).
- 10 Las soluciones de polímeros de Psyllium y alginato sódico se expulsan típicamente bajo presión de aproximadamente 2,2 bar a través de una tobera para hilar con una serie de orificios de diámetro definido, por ejemplo de 40 a 200 orificios con un diámetro medio de 50 μm , en un baño de coagulación de cloruro cálcico al 1-2%. El dopado de alginato y Psyllium se introduce en el baño de cloruro cálcico al 1-2% a una velocidad de aproximadamente 5 cm^3/min y se saca hasta el 100% mediante rodillos de recogida antes de lavarse con agua normal y secarse pasándolo a través de baños de mezclas de acetona y agua con concentraciones crecientes de acetona en cada baño, es decir el primer baño contiene un 50% de acetona, el segundo un 70% de acetona y el baño final un 100% de acetona. Esto permite secar las fibras con aire caliente (60-80°C) a medida que se enrollan en una bobina.
- 15
- 20 Las propiedades de las fibras producidas con este método han mostrado tener mejores características de absorción si se comparan con el alginato cálcico y ser más resistentes en cuanto a la fuerza de rotura si se compara con el alginato cálcico. La tenacidad de las fibras de alginato/Psylimium producidas de acuerdo con el método de esta invención oscila en el rango de 2,8 a 11,5 cN/tex, mientras que los valores típicos para las fibras de alginato cálcico oscilan entre 2-10
- 25 cN/tex.

La absorción de las fibras compuestas de alginato/Psylimium producidas de acuerdo con el método de esta invención oscila en el rango de 16-25 (g/g) en lo que concierne el agua y de 25-35 (g/g) para solución salina. El diámetro de las fibras también aumenta de modo espectacular después de exponerlas bien al agua bien a soluciones salinas. Los valores correspondientes para las fibras de alginato cálcico son de 6-10 (g/g) para agua y 9-12 (g/g) para soluciones salinas.

30

Las fibras producidas tienen características morfológicas distintivas, es decir una superficie suave con una uniformidad prácticamente perfecta parecida a las características de la superficie de las fibras de seda. Estas características son distintivamente diferentes de las del alginato puro.

Además, estas características también se pueden manipular incluyendo otros aditivos para mejorar el rendimiento y los requisitos funcionales. Como ejemplos de aditivos que se pueden incorporar en las fibras según la invención, bien durante la producción de las fibras o bien por tratamiento posterior subsiguiente, se pueden utilizar agentes antimicrobianos como son iones de plata, clorhexidina u otros fármacos antibióticos, agentes conocidos por su influencia en la curación de heridas, tales como iones de cinc, aloe vera o sales del ácido hialurónico, y fragancias, como la lavanda o aceite de romero.

35

40

A continuación se describe la invención con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1:

Se remojaron de 3-6 g de Psyllium en 1 litro de agua desionizada durante 2 horas. Se calentó el Psyllium remojado hasta el punto de ebullición durante 40-60 minutos. Se agitó la solución y se filtró para separar las partículas no disueltas. Se añadió un 4-4,5% de alginato sódico y se continuó agitando durante otras 4 horas. A continuación, se extruyó la solución en cloruro cálcico al 1-2%. Se sacaron las fibras extruidas, se lavaron con agua fría y se pasaron a través de

45

mezclas de acetona y agua con una concentración creciente de acetona, es decir del 50-100%, antes de proceder al secado con aire caliente. Las propiedades de las fibras resultantes durante los ensayos eran una tenacidad de 3,3-6,0 cN/tex, un alargamiento de rotura del 5,3-12,4%, una absorción del agua de 18-25 g/g y una absorción de solución salina de 20-30 g/g.

5 Ejemplo 2:

Se remojaron 10-15 g de Psyllium en un litro de agua desionizada con un 1% a un 0,5% de NaOH durante 2 horas. Se calentó el Psyllium remojado hasta una temperatura por debajo de 50-60°C durante 20-30 minutos. Se agitó la solución y se filtró para separar las partículas no disueltas. Se añadió del 4-4,5% de alginato sódico y se continuó agitando durante otras 4 horas. A continuación, se extruyó la solución en cloruro cálcico al 1-2%. Se sacaron las fibras extruídas, se lavaron en agua fría y se pasaron por una mezcla de acetona y agua con una concentración creciente de acetona, es decir del 50 al 100%, antes de secarlas con aire caliente. Las propiedades registradas de la fibra eran más o menos similares a las del ejemplo uno.

Ejemplo 3:

Se remojaron 5-15 g de Psyllium en 1 litro de agua desionizada durante 1-2 horas. El Psyllium remojado se agitó durante 1 hora y se filtró para separar las partículas no disueltas. Se añadió del 4-4,5% de alginato sódico y se siguió agitando durante otras 4 horas. A continuación, se extruyó la solución en cloruro cálcico al 1-2%. Se sacaron las fibras extruídas, se lavaron con agua fría y se pasaron a través de mezclas de acetona y agua, con concentraciones crecientes de acetona, es decir del 50-100%, antes de proceder al secado con aire caliente. Las propiedades de las fibras ensayadas eran las siguientes: tenacidad de 5,5-11,0 cN/tex, alargamiento a la rotura 7,1-11,4%, absorción de agua 18-25 g/g y absorción de solución salina 20-33 g/g.

Ejemplo 4:

Se remojaron 3-6 g de Psyllium en 1 litro de agua desionizada durante 2 horas. Se disolvieron 0,12-0,60 g de nitrato de plata en 200 ml y se sometieron a ebullición por separado durante 20-30 minutos. Se añadió el Psyllium remojado a la solución en ebullición de nitrato de plata y se mantuvo bajo calentamiento durante otros 30 minutos mientras se agitaba. La solución se agitó y filtró para separar las partículas no disueltas. Se añadió del 3-4% de alginato sódico y se siguió agitando durante otras 4 horas. A continuación, se extruyó la solución en cloruro cálcico al 1-2%. Las fibras extruídas se sacaron, lavaron con agua fría y pasaron a través de mezclas de agua y acetona con concentraciones crecientes de acetona, es decir del 50-100% antes de proceder al secado con aire caliente. Las propiedades registradas de la fibra son similares a las del Ejemplo 1.

Ejemplo 5:

Se remojaron 5-15 g de Psyllium en 1 litro de agua desionizada durante 1-2 horas. El Psyllium remojado se agitó durante 1 hora y se filtró para separar las partículas no disueltas. Se añadieron 0,12-1,00 g de carbonato de plata y se siguió agitando durante otra hora. Se añadió un 4,0-4,5% de alginato sódico y se agitó durante otras 4 horas. A continuación, se extruyó la solución en cloruro cálcico al 1-2%. Las fibras extruídas se sacaron, lavaron con agua fría y pasaron a través de mezclas de agua y acetona con concentraciones crecientes de acetona, es decir del 50-100%, antes de proceder al secado con aire caliente. Las propiedades de las fibras ensayadas eran las siguientes: tenacidad de 4,189-12,0 cN/tex, alargamiento de rotura del 7,1-10,4%, absorción de agua 18-25 g/g y absorción de solución salina 20-28 g/g.

No se pretende que la invención quede limitada a los detalles de los Ejemplos arriba dados.

REIVINDICACIONES

1. Fibra de polisacáridos que es una fibra alargada con, como único componente estructural de la misma fibra, polímeros de alginato y de Psyllium.
- 5 2. Fibra según la reivindicación 1, caracterizada porque los polímeros de alginato y de Psyllium están enlazados entre sí.
3. Fibra según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque se produce por extrusión o hilado de una mezcla de polímeros de alginato y de Psyllium.
4. Fibra según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque incorpora además al menos una sustancia antimicrobiana.
- 10 5. Fibra según la reivindicación 4, caracterizada porque la al menos una sustancia antimicrobiana comprende como mínimo una sustancia de plata, tal como nitrato de plata y/o carbonato de plata.
6. Método para producir una fibra de polisacáridos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el método el hilado o la extrusión de una mezcla acuosa de polímeros de Psyllium soluble y de alginato en un baño que contiene una sustancia que coagula la mezcla acuosa para formar una fibra.
- 15 7. Método según la reivindicación 6, caracterizado porque la sustancia de coagulación comprende una sal de calcio que forma alginato cálcico insoluble con el polímero de alginato soluble de la mezcla acuosa.
- 20 8. Método según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque el baño contiene del 1-2% en peso de cloruro cálcico.
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque el polímero de Psyllium soluble se solubiliza en una solución alcalina.
- 25 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque el polímero de alginato soluble comprende alginato sódico.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado porque la fibra formada se lava con acetona acuosa.
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, caracterizado porque se incluye además al menos una sustancia antimicrobiana en la mezcla acuosa.
- 30 13. Método según la reivindicación 12, caracterizado porque la al menos una sustancia antimicrobiana comprende como mínimo una sustancia de plata tal como nitrato de plata y/o carbonato de plata.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, caracterizado porque la mezcla acuosa se forma disolviendo en primer lugar el polímero de Psyllium y después añadiendo el polímero de alginato a la solución del polímero de Psyllium.
- 35 15. Método según la reivindicación 14, caracterizado porque el paso de filtrar las partículas no disueltas de la solución de polímero de Psyllium antes de añadir el polímero de alginato a la misma.