

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 813**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2004** **E 10179829 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2279763**

54 Título: **Un dispositivo para el cuidado de heridas**

30 Prioridad:

19.06.2003 DK 200300920

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

18.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRIIS, GITTE JUEL y
LARSEN, TRUELS STERM**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 646 813 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

Un dispositivo para el cuidado de heridas

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a dispositivos para el cuidado de heridas que comprenden un agente analgésico activo para el alivio local del dolor en el entorno de una herida abierta. Está ampliamente reconocido que el dolor de la herida es uno de los principales problemas asociados a las heridas o úlceras. Las heridas se dividen por definición en dos categorías: heridas agudas y crónicas. Las heridas agudas pueden ser heridas como quemaduras y heridas quirúrgicas, mientras que las heridas crónicas pueden tener la forma de úlceras por presión, úlceras de las piernas y úlceras diabéticas. El dolor puede estar asociado tanto a las heridas crónicas como las agudas, aunque la influencia en el bienestar de un paciente será más pronunciada cuando la herida es crónica.

El dolor se puede dividir en tres categorías: dolor agudo, el dolor no neoplásico y dolor por cáncer. El dolor de una herida podrá ser a menudo agudo o no neoplásico, dependiendo de la naturaleza de la herida real y de si la herida está siendo manipulada o no, por ejemplo, durante un cambio de apósito. Además, el dolor, en general, tendrá un origen nociceptivo o neurogénico.

El tipo real de dolor de las heridas se puede dividir en tres clases:

- Dolor agudo no cíclico, que puede aparecer durante, por ejemplo, el desbridamiento de tejido necrótico en una herida o la extracción del drenaje.
- Dolor agudo cíclico, que puede aparecer durante, por ejemplo, los cambios de apósitos o en algunos casos el desbridamiento.
- Dolor crónico, que es un dolor persistente que aparece incluso sin manipulación de la piel o el tejido afectados, es decir dolor entre cambio de apósitos.

A continuación nos referiremos principalmente al alivio del dolor persistente o el dolor crónico asociado a heridas entre cambios de apósitos. Sin embargo, los tratamientos adecuados para este propósito también pueden ser capaces de aliviar el dolor durante el cambio de apósito y el desbridamiento como se describe a continuación.

El propio dolor es, por supuesto, una incomodidad importante para el paciente y, por lo tanto, afectará a la calidad de vida del mismo. Además, el dolor estimula la liberación de catecolamina y como resultado surge la vasoconstricción local y se producirá un menor suministro de oxígeno a una herida cutánea. Esto puede afectar a la cicatrización de heridas y la resistencia a la infección de la herida. Además, la cicatrización de heridas también puede retrasarse debido a la influencia general que puede tener el dolor sobre el paciente, tal como la pérdida del apetito, la disminución de la movilidad, un peor estado general y la falta de entusiasmo. Sin embargo, el posible efecto del dolor sobre la cicatrización de heridas no ha sido demostrado en la bibliografía y por tanto es especulativo. Por el contrario, es bien reconocido que el dolor tiene un impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los pacientes.

Se ha demostrado que el dolor de las heridas disminuye por los principios modernos de cicatrización de heridas en condiciones húmedas. Los apósitos para cicatrización de heridas en condiciones húmedas mantienen el entorno bajo el apósito húmedo, pero son al mismo tiempo capaces de absorber cantidades considerables de exudado de la herida, con el fin de proteger la piel periwound y evitar fugas. Durante el tiempo de uso de un apósito para la cicatrización de heridas en condiciones húmedas, los tejidos y las terminaciones nerviosas permanecen húmedos.

Dichos apósitos, por ejemplo apósitos hidrocoloides, serán calmantes y menos dolorosos que los apósitos tradicionales de gasa seca durante la aplicación e *in situ*. El desbridamiento también será a menudo menos doloroso dado que el lecho de la herida se mantendrá en una condición húmeda y, por lo tanto, no se observará desecación dolorosa.

Aunque se ha demostrado que la cicatrización de la herida en condiciones húmedas mejora las tasas de cicatrización, alivia el dolor *in situ*, evita que el lecho de la herida se seque, disminuye el malestar por el desbridamiento de las heridas y en general mejora la calidad de vida del paciente, todavía se necesitan beneficios adicionales en términos de una manera más directa de tratar el dolor local de las heridas entre los cambios de apósitos asociados a éstas.

60

2. Descripción de la técnica relacionada

Es muy común en la técnica incorporar analgésicos o anestésicos en productos tópicos para el tratamiento del dolor o para producir anestesia en superficies cutáneas intactas o sistémicamente en el cuerpo. Estos productos pueden estar en forma de apósitos o parches transdérmicos, cremas, geles o pomadas. Con el fin de mejorar la velocidad a la cual pasa el medicamento a través de la piel para alcanzar la circulación sistémica desde, por ejemplo, el parche transdérmico o para lograr una formulación apropiada para superficies cutáneas intactas a menudo es deseable o incluso necesario incorporar otros componentes. Estos componentes interferirán con el entorno de una herida abierta en términos de producir una posible irritación, sensibilización o incluso efectos toxicológicos en el entorno de la herida abierta y en la piel periucleral, a menudo muy frágil, de alrededor de la herida abierta.

En la solicitud de patente internacional N.º WO 94/23713 se describe una composición transdérmica antiinflamatoria. Las composiciones se pueden utilizar para la aplicación tópica y transdérmica, tal como pomadas y apósitos y la composición antiinflamatoria es preferiblemente un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo).

Sin embargo, la administración de fármacos a la piel sana intacta y a la circulación sistémica es muy diferente de la administración de fármacos a nivel local en heridas abiertas o piel dañada. La piel proporciona una barrera eficaz entre el fármaco y el tejido subyacente y la circulación sanguínea en la administración transdérmica, y por lo tanto, el fármaco debe ser formulado de una manera tal que sea capaz de superar esta barrera. Además, la concentración del fármaco en la formulación transdérmica tiene que ser mayor para superar la barrera cutánea y alcanzar la circulación sistémica en una concentración plasmática suficientemente alta para un efecto sistémico. Se proporciona una herida con poca o ninguna barrera, y además, la herida a menudo exudará y puede estar contaminada. El exudado de la herida comprende componentes complejos, tales como enzimas, proteínas u otros componentes plasmáticos. La barrera para la liberación del fármaco para el uso local en una herida abierta será el dispositivo médico y no la piel intacta.

Un parche transdérmico o una crema o pomada tópica no serán parte de una solución de manipulación de una herida abierta y tampoco lo serán el adhesivo ni los demás componentes del parche diseñado para usar en una herida abierta o por contacto con la muy frágil piel de los alrededores. Además, la concentración del fármaco en un sistema transdérmico o una pomada tópica, gel o crema puede ser demasiado alta para usarse en una herida abierta donde no hay barrera de absorción. Además, los aditivos tales como potenciadores de la penetración comprendidos en las cremas, geles o pomadas, o parches transdérmicos los harán inadecuados para usar en una herida abierta, dado que estos aditivos a menudo son demasiado agresivos o incluso tóxicos para introducirlos directamente en una herida abierta.

La mayoría de los productos para el cuidado de heridas se preparan sin dichos aditivos dado que estos aditivos pueden interferir con la cicatrización de la herida e influyen en el bienestar del paciente.

A menudo se desea una liberación controlada de fármacos tanto en la administración transdérmica como en el tratamiento de heridas abiertas. Sin embargo, los mecanismos de liberación pueden ser muy diferentes en los dos sistemas. En un dispositivo transdérmico tal como un parche, una crema, una pomada o un gel, la barrera cutánea puede servir como capa de control de la liberación. Los aditivos pueden controlar aún más la liberación. En un dispositivo para el cuidado de heridas, la liberación puede ser controlada de otra manera, por ejemplo, mediante la cantidad de exudado de la herida, o mediante el uso de matrices de liberación controlada.

Los analgésicos en un sentido amplio pueden aliviar el dolor en las heridas abiertas sin interferir seriamente con la percepción sensorial. En contraste, los anestésicos interfieren con la percepción sensorial cuando se aplican localmente y pueden dar como resultado la pérdida del conocimiento cuando se utilizan a nivel central. Se considera que la pérdida de la percepción sensorial en una herida y sus alrededores es irracional e incómoda ya que el paciente pierde la capacidad de sentir una posible lesión y cambios en la herida. Por lo tanto, puede ser preferible usar analgésicos para aliviar el dolor de la herida a largo plazo.

En Patente de Estados Unidos N.º 6.312.713 se describe un apósito de capas finas para heridas superficiales que libera gradualmente fármacos tales como analgésicos. El fármaco se incorpora en una matriz hidrófila polimérica y se puede utilizar por vía tópica. La referencia no dice nada con respecto a la cantidad de agente activo incorporada en el mismo.

En la Patente de Estados Unidos N.º 6.048.850 se describe un método para inhibir selectivamente la PGHS-2 en un huésped humano. La referencia no dice nada con respecto al tratamiento local de heridas.

La Patente de Estados Unidos N.º 6.190.689 describe un dispositivo transdérmico que comprende un adhesivo que se funde en caliente con una sustancia incorporada. Se menciona el uso de agentes analgésicos en el tratamiento de heridas, pero la referencia no dice nada con respecto a ningún detalle o ejemplo sobre este tema.

5 En la Solicitud de Patente Internacional N.º WO 00/07574 se describen medicamentos con actividad farmacológica retardada. Los productos están destinados principalmente para su uso en catéteres, aunque se menciona el uso en dispositivos para el cuidado de heridas.

10 En el documento EP 808 158 B1 se describe una forma farmacéutica monodosis para la administración de principios activos en una herida. Está en la forma de un sustrato flexible tipo película. La referencia no dice nada con respecto al uso de sustancias analgésicas.

15 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de un dispositivo médico que aborde el manejo superior de heridas, así como el alivio local del dolor en términos de adición de compuestos analgésicos. Tal dispositivo para el cuidado de heridas se logra mediante la presente invención combinando un uso flexible con los efectos farmacológicos de un agente analgésico que proporcione alivio local del dolor en una herida y sus alrededores pero no sistémicamente es decir, en el cuerpo.

RESUMEN DE LA INVENCION

20

Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para el cuidado de heridas sencillo que sea capaz de liberar un agente analgésico en una herida.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo para el cuidado de heridas que alivie el dolor con un efecto local pero no sistémico.

Todavía otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo para el cuidado de heridas que alivie el dolor, en el que se reduzcan o eliminen los efectos secundarios.

30 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un dispositivo para el cuidado de heridas que sea capaz de liberar un agente analgésico en una herida sustancialmente independiente de la cantidad de exudados.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un dispositivo para el cuidado de heridas que sea capaz de liberar un agente analgésico en una herida incluso cuando sólo hay presente bajos niveles de exudados.

35

Aún otro objetivo de la invención es proporcionar un dispositivo para el cuidado de heridas, que sea capaz de liberar la mayor parte de un agente analgésico presente en el dispositivo durante las primeras 24 horas siguientes a la aplicación.

40 La presente invención se refiere a un dispositivo para el cuidado de heridas destinado al tratamiento del dolor en una herida que comprende una composición activa para aliviar el dolor.

Breve descripción de los dibujos

45 La invención se describe adicionalmente en las figuras, en las que

la Figura 1 muestra los perfiles de liberación de un dispositivo de la invención en comparación con un apósito de espuma,

la Figura 2 muestra la liberación de Ibuprofeno desde una capa de contacto y un apósito de espuma,

50 la Figura 3 muestra la liberación de Ibuprofeno desde una capa de contacto a base de PEG, y

la Figura 4 muestra la liberación de Ibuprofeno desde una capa de contacto a base de vaselina.

Descripción detallada de la presente invención

55 Se ha sostenido ampliamente que los agentes analgésicos, tales como los agentes antiinflamatorios, por ejemplo, los AINE, son inadecuados para su uso en entornos de heridas abiertas. Estos agentes se usan principalmente para el tratamiento de enfermedades sistémicas, no para el tratamiento local. Se cree además que las composiciones pueden causar irritación local, así como se ha recomendado evitar el uso de dichas composiciones en heridas abiertas.

60

Sorprendentemente, se encontró que es posible incorporar un agente analgésico en un dispositivo para el cuidado de heridas; logrando así un efecto local de alivio del dolor en una herida abierta. A pesar de que el agente analgésico está en contacto directo con la herida, no se han observado efectos secundarios locales y las concentraciones plasmáticas del agente, cuando las hubo, estuvieron por debajo de las concentraciones para un efecto sistémico.

El dispositivo según la presente invención está destinado principalmente para su uso para aliviar el dolor local. Cuando se desea un efecto sistémico del agente analgésico, por ejemplo, cuando se proporciona alivio del dolor en la artritis reumatoide, el dolor muscular o las cefaleas, pueden ser preferibles los analgésicos ingeridos por vía oral.

10 La composición analgésica del dispositivo de la invención se puede aplicar localmente a piel dañada y directamente sobre una herida abierta sin interferir con la cicatrización de la misma.

La invención se refiere a un dispositivo para el cuidado de heridas para el tratamiento local del dolor en una herida, comprendiendo dicho dispositivo una capa o película impermeable al agua y un adhesivo respetuoso con la piel en el que se incorpora un constituyente o elemento absorbente, el dispositivo comprende una capa de contacto con la herida relativamente fina que incorpora un agente analgésico que se libera a la herida de tal manera que no se puede encontrar una concentración plasmática sistémica eficaz del agente analgésico y en la que el agente analgésico está presente en una cantidad inferior al 75 % del valor más bajo recomendado para la dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico usando el agente.

20 La invención se refiere a un dispositivo para el cuidado de heridas para el tratamiento local del dolor en una herida, comprendiendo dicho dispositivo una composición activa para aliviar el dolor, estando el dispositivo construido de tal manera que el agente analgésico se libera a la herida de tal manera que no se puede encontrar sustancialmente ninguna concentración plasmática sistémica en plasma del agente analgésico y en el que la mayoría de dicho agente analgésico está en contacto directo con la herida.

25 La invención se refiere además a un dispositivo para el cuidado de heridas para el tratamiento local del dolor en una herida, comprendiendo dicho dispositivo una composición activa para aliviar el dolor, dicha composición es un agente analgésico, en el que la cantidad de agente analgésico en el dispositivo está por debajo la dosis unitaria diaria para el tratamiento sistémico, y en el que la mayoría de dicho agente analgésico está en contacto directo con la herida.

El agente analgésico puede ser un agente analgésico antiinflamatorio. Al proporcionar una liberación del agente analgésico inferior a la dosis unitaria diaria para el tratamiento sistémico y/o que prácticamente no produce concentraciones plasmáticas sistémicas eficaces, el riesgo de efectos secundarios se puede reducir o eliminar.

Sorprendentemente, se demostró que estableciendo el contacto directo entre la mayor parte del agente analgésico y la herida, se logran una serie de ventajas. La cantidad de agente analgésico se puede reducir y aumenta la probabilidad de que una porción sustancial del agente analgésico realmente incorporada alcance la herida. Además, el contacto directo con la herida facilita la liberación.

El contacto directo se obtiene incorporando el agente analgésico en una capa de contacto con la herida relativamente fina.

45 El dispositivo de la presente invención puede tener preferiblemente un espesor menor de 1,5 mm, más preferiblemente menor de 1,0 mm, aún más preferiblemente menor de 0,7 mm y mucho más preferiblemente menor de 0,6 mm.

En una realización especialmente preferida de la invención el dispositivo tiene un espesor de 0,5 mm.

50 El dispositivo puede mostrar propiedades antiadherentes con respecto a la herida. Estas propiedades pueden obtenerse seleccionando un material con esta propiedad inherente o recubriendo el material seleccionado alternativamente con un agente antiadherente.

55 Preferiblemente, el dispositivo de la invención está en forma de una capa tipo hoja. Esta capa se puede preparar a partir de cualquier material adecuado, tal como un tejido, una red, un tejido de punto, una tela tejida o una tela no tejida, una película permeable o perforada, una espuma o un hidrogel, siempre que el material tenga una permeabilidad adecuada para los exudados de la herida.

60 Mucho más preferiblemente el dispositivo de la invención está en forma de una tela abierta. La tela puede estar

recubierta o impregnada con una composición que comprenda el agente analgésico. En una realización preferida de la invención, la composición contiene además un antiadherente, tal como vaselina. Impregnando una capa tipo hoja, tal como una tela abierta, con dicha composición, la mayor parte del agente analgésico estará aún en contacto directo con la herida o inmediatamente disponible para la herida, debido a la estructura abierta de la capa.

5

Por la expresión "la mayor parte de" se refiere a que la parte principal del presente agente analgésico está en contacto con la herida. Por contacto directo se entiende que el principio activo está situado próximo a la herida. De esta manera el agente analgésico no necesita migrar a través de una cantidad significativa de material del apósito para llegar a la herida. En un dispositivo que comprende, por ejemplo, una capa de espuma relativamente gruesa en la que se incorpora el agente analgésico, sólo una porción menor del agente estará inmediatamente disponible para la herida. En comparación con esto, la presente invención proporciona contacto inmediato entre la mayor parte del agente analgésico y la herida al tener el agente analgésico colocado en una capa relativamente fina próxima a la herida.

10

15 Dependiendo de la cantidad de exudados de la herida, el dispositivo tipo hoja se puede utilizar en solitario o junto con un apósito secundario que tenga medios para el manejo del exudado de la herida. Al tener la capacidad de combinar el dispositivo tipo hoja con cualquier tipo de apósito secundario se logra una mayor flexibilidad en el tratamiento de la herida.

20 El dispositivo de la presente invención puede comprender cualquier material o composición de materiales que se disuelva, se hinche en agua, o permita la difusión de agua tras entrar en contacto con ésta o con soluciones a base de agua. El dispositivo puede comprender uno o más componentes seleccionados del grupo de PVP, PVA, ácidos polilácticos, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa (CMC), hidroximetilcelulosa, quitosano, alginato o ácidos poliacrílicos, metacrilatos, siliconas, mezclas de estireno-isopreno-estireno, vaselina, glicoles tales como PEG o mezclas de PEG/PPG o poliuretano. El material puede ser hidrófobo o hidrófilo o una combinación de los mismos.

25

Se prefiere que el dispositivo de la presente invención tenga una absorción máxima de 0,2 g/cm², más preferiblemente de 0,1 g/cm², aún más preferiblemente de 0,075 g/cm² y mucho más preferiblemente de 0,05 g/cm² o menos. El dispositivo puede ser considerado preferiblemente como un dispositivo poco absorbente o sustancialmente no absorbente dado que su capacidad de absorción no es la cuestión principal de la presente invención. De hecho, puede ser deseable una baja capacidad de absorción del dispositivo para promover la cicatrización de la herida en condiciones húmedas sin tener esto como propósito principal. Además, el material absorbente puede servir para controlar y distribuir la humedad, así como para proporcionar al dispositivo características no adherentes. El material absorbente se puede seleccionar del grupo de espumas absorbentes, hidrogeles, o pastas, hidroláminas o estar en forma de hidrocoloides, polisacáridos, tales como CMC y/o alginatos.

30

35

En una realización de la invención el dispositivo es sustancialmente no absorbente.

Típicamente, la liberación de agentes activos en los dispositivos para el cuidado de heridas conocidos en la técnica depende de la cantidad de exudados de la herida. Sin embargo, puede ser deseable controlar que la liberación sea menos dependiente de la cantidad de exudados de la herida.

40

En las diferentes fases de la cicatrización, las heridas producirán diferentes cantidades de exudado dependiendo del tipo de herida. Las heridas con menos exudado también pueden ser dolorosas y, por lo tanto, es necesario un dispositivo para el cuidado de heridas diseñado para abordar esto. Si la liberación es dependiente de la cantidad de exudado, una solución sencilla será aumentar la cantidad de sustancia para aliviar el dolor en el dispositivo. Sin embargo, si la herida es muy exudativa la necesidad será la opuesta. Además, es difícil en una situación clínica evaluar el nivel real de exudado al elegir un dispositivo específico para el cuidado de heridas que alivie localmente el dolor. Por consiguiente, puede ser deseable tener un sistema de liberación que sea sustancialmente independiente de la cantidad de exudado de la herida.

45

50

En una realización preferida de la presente invención, la liberación del agente analgésico es sustancialmente independiente de la cantidad de exudados de la herida.

55 Sorprendentemente, se ha demostrado que la liberación del agente analgésico en el dispositivo de la invención puede ser sustancialmente independiente de la cantidad presente de exudados de la herida. Por la expresión "sustancialmente independiente" se entiende que una cierta cantidad inicial de humedad debe estar presente para lograr la cicatrización de la herida en condiciones húmedas y para la iniciación del proceso de liberación, pero cantidades de humedad superiores a esta cantidad inicial tendrán muy poca o ninguna influencia en el grado de liberación del agente analgésico. Cuando se añade al dispositivo una cierta cantidad inicial de humedad, comienza la

60

liberación del agente analgésico. Esta liberación estará menos afectada por la cantidad de humedad/exudados de la herida si ésta se aumenta. La cantidad inicial de humedad puede ser la humedad que el dispositivo necesita para humedecerse o en algunos casos saturarse. En el caso de una herida seca, se puede añadir una porción de solución salina a la herida antes de la aplicación del dispositivo de la invención.

5 En una realización de la invención, la cantidad de analgésico es menor del 50 % de la dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico usando el agente.

10 Puede ser preferible que la cantidad de analgésico sea menor del 25 % de la dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico con el agente.

Es incluso más preferible que la cantidad de analgésico sea menor del 10 % de la dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico con el agente.

15 En una realización de la invención, la cantidad de analgésico es menor del 5 % de la dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico usando el agente.

20 Por la expresión "dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico con un agente analgésico" se entiende la dosis diaria para lograr un efecto sistémico de alivio del dolor, es decir, lograr una concentración plasmática deseada.

Al referirse a una cantidad de agente analgésico inferior a la dosis diaria unitaria para el tratamiento sistémico, se entiende que la cantidad de agente analgésico en un dispositivo según la presente invención es inferior al valor mínimo recomendado para el agente analgésico específico.

25 En la tabla 1 se muestran ejemplos de dosis unitarias diarias sistémicas o tópicas de varios agentes analgésicos. Los ejemplos de dosis unitarias diarias sistémicas para el uso recomendado normalmente en adultos se muestran a continuación.

30

TABLA 1

Fármaco	Dosis unitaria diaria sistémica recomendada
Naproxeno	500-1000 mg
Ketoprofeno	100 - 300 mg
Piroxicam	10 - 20 mg
Ibuprofeno	600 -1200 mg
Celecoxib	200 - 400 mg
Ácido acetilsalicílico	2 -4 g
Indometacina	50 - 150 mg
Acetaminofeno	1,5 - 4 g
Diclofenaco	75 - 150 mg
Morfina	25 -30 mg
Cetobemidona	15 - 30 mg
Codeína	30 - 60 mg

35 Los analgésicos en el dispositivo de la invención se pueden liberar localmente en la herida. La liberación de la composición de analgésico es tan baja que no se observa ningún efecto sistémico. Por lo tanto, la concentración de analgésicos en el dispositivo de la invención es tan baja que no se puede encontrar una concentración plasmática sistémica eficaz. Esto reducirá o incluso eliminará los posibles efectos secundarios sistémicos de los analgésicos, y al mismo tiempo proporcionará al paciente la máxima seguridad, dado que se pueden tomar dosis orales o administrar dosis tópicas en la piel intacta, simultáneamente. Por consiguiente, el dispositivo hace posible recibir medicación adicional, si es necesario, por vía oral o tópica del mismo tipo que la del dispositivo para el cuidado de heridas, sin riesgo de sobredosis. Además, se reducen los efectos secundarios y el cumplimiento será mejor, así como la CVRS.

40 Se informa que para los diferentes analgésicos, la concentración plasmática mínima para obtener un efecto sistémico es la siguiente, es como se indica a continuación dada como ejemplos: ácido acetilsalicílico: 270 µg/ml; Ketoprofeno: 3 µg/ml; Ibuprofeno: 10 µg/ml; Piroxicam: 1 µg/ml. Por lo tanto, un dispositivo para el cuidado de heridas destinado al tratamiento del dolor en una herida, que libera analgésicos localmente en el sitio de una herida puede ser diseñado de modo que la concentración plasmática sea inferior al valor mínimo para el efecto sistémico en

el cuerpo.

Esto también es cierto para otras composiciones analgésicas antiinflamatorias que son adecuadas para la incorporación en dispositivos médicos destinados al tratamiento local del dolor en heridas abiertas.

5

Las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos son mediadores inflamatorios claves producidos a partir de ácido araquidónico. La inhibición de la síntesis de estos mediadores es el objetivo de la clase de mayor prevalencia de los antiinflamatorios, los AINE. Los mediadores inflamatorios estimularán los nociceptores del dolor y como consecuencia se producirá dolor.

10

Los impulsos dolorosos en el tejido cutáneo provienen de los receptores del dolor que están en la piel y en estructuras más profundas. La intensidad del dolor aumenta cuando aumenta el número de receptores activados y la frecuencia de los impulsos. La percepción del dolor, por ejemplo, en tejidos periféricos como la piel comienza con la estimulación de las fibras nerviosas denominadas nociceptores. En un proceso denominado transducción, un estímulo nociceptivo vuelve a las membranas de los nociceptores permeables a los iones de sodio. En un segundo proceso conocido como transmisión, la afluencia de iones de sodio envía una señal al cuerno dorsal de la médula ósea. En un tercer proceso, modulación, los sistemas que inhiben y facilitan el dolor actúan sobre las señales generadas. Finalmente en el proceso de percepción, un factor denominado plasticidad, basado en parte en el dolor experimentado antes, determina con qué intensidad se percibe el dolor. Por lo tanto, el dolor también es subjetivo. Tiene tanto un componente psicológico como fisiológico. Lo afectan factores agudos y sociales, culturales y psicológicos. La sensación de dolor es protectora en situaciones en las que alerta al cuerpo de daño real o potencial. Más allá de estas situaciones, su función es menos clara.

15

20

Se cree que el dolor inflamatorio es importante para la sensación real de dolor crónico o persistente en la herida. Se cree que la lesión del tejido como por ejemplo, la que se observa en heridas crónicas desencadena la liberación de múltiples mediadores inflamatorios que ellos mismos, alteran la función nociceptora. El nivel de inflamación es por lo tanto elevado y puede ser disminuido por adición local de fármacos antiinflamatorios en la herida, lo que producirá alivio del dolor.

25

30

Preferiblemente, la composición analgésica contiene un analgésico antiinflamatorio que bloquea la producción de mediadores inflamatorios producidos a partir del ácido araquidónico.

35

Más preferiblemente el agente analgésico es un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo). Los AINE en general tienen propiedades analgésicas y antipiréticas junto con sus capacidades antiinflamatorias. Los agentes analgésicos antiinflamatorios interactúan con dianas enzimáticas, tales como AINE inhibidores de la ciclooxigenasa. La enzima PGHS (prostaglandina H sintasa), comúnmente conocida como COX (ciclooxigenasa), es responsable de la transformación del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios. COX proviene de dos isoformas COX 1 y COX 2. COX 1 se produce en un nivel más o menos constante en todo momento y está implicada en la formación de las prostaglandinas que realizan varias funciones importantes, incluidas la protección de la mucosa gástrica y el soporte de la función renal. En consecuencia, los inhibidores de COX 1 pueden interferir con la mucosa gástrica y la función renal. COX 2, que es inducible, se expresa después de una lesión tisular y promueve la inflamación. Por lo tanto, se espera que la inhibición selectiva de COX-2, con economización de la actividad de COX 1, bloquee la inflamación sin efectos secundarios gástricos ni renales después de la administración oral. Sin embargo, el uso de COX 1 localmente en un entorno de herida abierta no producirá ningún efecto secundario sistémico. Los AINE clásicos actúan sobre COX 1 y COX 2, mientras que los nuevos fármacos actúan selectivamente sobre COX 2.

40

45

Por lo tanto, en una realización de la invención la composición analgésica puede ser capaz de inhibir mediadores responsables de la transformación del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios.

50

En una realización preferida de la invención, la composición analgésica puede ser capaz de inhibir a COX 1 y COX 2.

En una realización de la invención, la composición analgésica puede ser capaz de inhibir específicamente COX 2. La composición analgésica puede contener uno o más compuestos elegidos del grupo de las composiciones antiinflamatorias tales como ácidos fenilpropiónicos, ácidos fenilacéticos, ácidos indolacéticos, ácidos pirrolacéticos, ácidos N-fenilacéticos, salicilatos, ácidos enólicos, fenoles, no ácidos o Coxibs.

55

Los ejemplos de dichos compuestos para la composición analgésica pueden ser: derivados del ácido propiónico como Naproxeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Dexibuprofeno o ácido tiaprofénico, derivados del ácido acético como Diclofenaco, Alclofenaco, Fenclofenaco, Etodolac, Aceclofenaco, Sulindac o

60

Indometacina, ácidos pirrolacéticos como Ketorolac o Tolmetina, ácidos N-fenilacéticos como el ácido mefenámico, salicilatos como el ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido salicílico o Diffunisal, derivados de pirazolona como Fenilbutazona, derivados de Oxicam como Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam o Lornoxicam, derivados del ácido enólico Aminopireno o Antipireno, fenoles como el Acetaminofén o Fenacetina, derivados no ácidos Nabumeton, 5 derivados de Coxib como Celecoxib o Rofecoxib.

Los compuestos inhibidores de COX 2 pueden ser específicamente derivados de Coxib como Celecoxib o Rofecoxib.

En una realización de la invención la composición analgésica es Ibuprofeno.

10

En otra realización de la invención la composición analgésica es Ketoprofeno.

La composición analgésica se puede incorporar como partículas, las partículas pueden estar recubiertas o diluidas en las fases constitutivas del dispositivo médico o distribuidas en un auxiliar. En una realización de la invención, el 15 agente analgésico está en forma de una capa recubierta.

Las partículas se pueden mezclar con uno o más de los componentes del dispositivo para cuidado de heridas, por ejemplo las partículas se pueden incorporar en un adhesivo, una capa absorbente o se pueden incorporar en una película.

20

La composición analgésica se puede disolver o suspender en uno o más de los componentes del dispositivo para el cuidado de heridas o, como alternativa, en uno o más componentes que actúan como material precursor del componente.

25 En una realización de la invención, las partículas se pueden disolver en un vehículo auxiliar en forma de un líquido o sólido y pueden aparecer como una fase discreta en uno o más de los componentes del dispositivo, por ejemplo una composición insoluble en agua se puede incorporar en un vehículo hidrófobo o viceversa.

Al tener un contacto directo con la herida, la cantidad de analgésico del dispositivo se puede minimizar. Esto puede 30 ser importante si el agente analgésico es costoso, o en el caso de que el agente analgésico pueda ser tóxico en dosis altas. Un agente analgésico incorporado en un dispositivo para el cuidado de heridas conocido en el área, por ejemplo, un apósito de espuma, puede tener parte del agente analgésico atrapado en la espuma y, por lo tanto, que nunca sea liberado. Otra situación podría ser que se liberara toda la cantidad del agente analgésico, aunque se esperara que algo del mismo permaneciera en el apósito, y por lo tanto pueda producirse una sobredosis indeseada 35 del agente analgésico. Mediante el dispositivo de la presente invención es más fácil controlar la liberación del agente analgésico debido al contacto directo con la herida.

En el dispositivo de la presente invención, al menos el 50 % p/p del agente analgésico puede ser liberado durante las primeras 24 horas, más preferiblemente 12 horas y mucho más preferiblemente 6 horas después de la 40 aplicación, y/o al menos el 75 % p/p del agente analgésico puede ser liberado durante las primeras 24 horas, más preferiblemente 12 horas y mucho más preferiblemente 6 horas después de la aplicación y/o al menos el 90 % p/p del agente analgésico puede ser liberado durante las primeras 24 horas, más preferiblemente 12 horas y mucho más preferiblemente 6 horas después de la aplicación.

45 Al liberar la mayor parte o sustancialmente toda la cantidad del agente analgésico poco después de la aplicación del dispositivo a la herida, se consigue un alivio del dolor inmediato. Además, el dispositivo se puede usar como una capa de contacto con la herida con un efecto de liberación acelerada. Al combinar dicha capa de liberación acelerada con un apósito secundario, tal como un apósito absorbente también con analgésico incorporado, y capaz de una liberación lenta, la capa de contacto proporcionará una dosis eficaz del agente analgésico en un corto 50 tiempo, mientras que el apósito secundario proporcionará una liberación prolongada con el fin de mejorar el tiempo de uso.

El efecto de alivio del dolor del dispositivo según la invención se origina en el tiempo de la liberación del agente analgésico en la herida. Cuando se estudia un apósito que ha sido aplicado sobre una herida abierta por un período, 55 el agente analgésico disminuye o desaparece en la zona directamente sobre la herida debido a una liberación en la herida, mientras que una cantidad insignificante se liberará en la zona sobre la piel periferica.

En una realización de la invención, el componente analgésico puede estar en forma de partículas recubiertas con propiedades de liberación controlada. El recubrimiento puede ser cualquier recubrimiento adecuado conocido en el 60 área de los sistemas de liberación que proporcione las partículas con las propiedades de liberación deseadas.

Preferiblemente, el dispositivo de la invención está en forma de un apósito para heridas, o una parte de un apósito para heridas, tal como una capa de contacto con la herida. El dispositivo o parte del dispositivo es preferiblemente suave, no se pega al lecho de la herida y se desprende fácilmente.

5

El apósito puede estar en forma de una sola unidad o un producto en capas y se puede utilizar como un apósito primario junto con un apósito secundario. Un apósito primario es la parte que está en contacto directo con el lecho de la herida.

10 El apósito secundario puede contener un elemento absorbente. El mismo puede tener propiedades adhesivas o puede no tener propiedades adhesivas y luego se asegurará normalmente al sitio deseado utilizando medios convencionales tal como un apósito de cobertura.

El dispositivo de la invención comprende un adhesivo.

15

El dispositivo de la invención puede comprender una superficie de contacto con la piel que tenga una zona que cuente con un adhesivo inocuo para la piel.

20 Tal dispositivo para el cuidado de heridas comprende una capa o una película impermeable al agua y un adhesivo respetuoso con la piel en el cual está incorporado un componente o elemento absorbente.

El adhesivo respetuoso con la piel puede ser cualquier adhesivo respetuoso con la piel conocido *per se*, por ejemplo, un adhesivo que comprenda hidrocoloides u otros componentes absorbentes de la humedad, tal como, por ejemplo, los adhesivos descritos en la patente de Estados Unidos N.º 4.231.369 y en la patente de Estados Unidos N.º 4.367.732 que comprenden hidrocoloides. Un apósito que comprende un elemento absorbente separado puede ser, por ejemplo, del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 5.051.259 o 5.714.225.

30 Una capa o película impermeable al agua puede ser de cualquier material adecuado conocido *per se* para su uso en la preparación de apósitos para heridas, por ejemplo, una espuma, una capa no tejida o una película de poliuretano, polietileno, poliéster o poliamida. Se describe un material adecuado para su uso como una película impermeable al agua es un poliuretano, tal como el material de película de baja fricción, en la patente de Estados Unidos N.º 5.643.187.

35 En otra realización de la invención, el dispositivo puede ser un relleno de la cavidad de una herida. El relleno de la cavidad puede estar, por ejemplo, en forma de fibras, una hoja, un gel o un hidrogel, espuma fina o polvo.

El dispositivo de la invención puede además comprender uno o más principios activos aparte del agente analgésico.

40 El dispositivo para el cuidado de heridas de acuerdo con la invención puede contener uno o más principios activos además del agente analgésico, por ejemplo, un medicamento farmacéutico. Los ejemplos de dichos medicamentos farmacéuticos tales como compuestos bacteriostáticos o bactericidas, son por ejemplo, yodo, complejos de yodopovidona, cloramina, clorohexidina, sales de plata como sulfadiazina, nitrato de plata, acetato de plata, lactato de plata, sulfato de plata, plata tiosulfato de sodio o cloruro de plata, cinc o sales de los mismos, metronidazol, fármacos sulfa y penicilinas, agentes potenciadores de la cicatrización de tejidos, por ejemplo, tripéptidos RGD y 45 similares, proteínas, aminoácidos tales como taurina, vitaminas tal como ácido ascórbico, enzimas para la limpieza de heridas, por ejemplo, pepsina, tripsina y similares, inhibidores de la proteinasa o inhibidores de la metaloproteinasa tal como Illostat o ácido etilendiaminotetraacético, agentes citotóxicos e inhibidores de la proliferación para su uso, por ejemplo, en la inserción quirúrgica del producto en tejido canceroso y/u otros agentes terapéuticos que opcionalmente se pueden usar para uso tópico, emolientes, retinoides o agentes que tengan un 50 efecto de enfriamiento que también se considera un aspecto de la invención.

El principio activo puede también contener un material que controle o reduzca el olor tal como carbón vegetal.

55 La composición analgésica puede ser preferiblemente una composición analgésica antiinflamatoria, en la que dicha composición es un agente analgésico antiinflamatorio, en el que la cantidad de agente analgésico en el dispositivo es inferior a la dosis diaria unitaria para el tratamiento sistémico y en el que el agente analgésico se pone en contacto directo con la herida.

60 Cuando se aplica un dispositivo para el cuidado de heridas de acuerdo con la invención a una herida, la composición analgésica se pone en contacto directo con la herida y luego se liberará de forma rápida y eficaz en el lecho de la

herida, mediante lo cual se logra el alivio del dolor.

MATERIALES Y MÉTODOS

5 EJEMPLO 1

Se prepararon y SE analizaron dos muestras como se describe a continuación.

Muestra A

10

Preparación de una capa de contacto con la herida

Una mezcla que consiste en:

Ibuprofeno	2,5 % p/p
Carboximetilcelulosa	15 % p/p
Vaselina	82,5 % p/p

15

La mezcla se calentó a 60 °C y se mezcló con un equipo Ultra Turrax™ durante 10 minutos a 16000 rpm. Después, la mezcla se aplicó y se impregnó sobre una red simple en forma de una gasa de poliéster. La capa de contacto resultante tiene una concentración media de Ibuprofeno de aproximadamente 0,5 mg/cm².

20 Muestra B

Preparación de un apósito de espuma

Se preparó una espuma de poliuretano de la manera siguiente:

25

100 partes p/p de Hypol2002 (Dow Chemical Company)
1 parte p/p de Pluronic 62 (BASF)
100 partes p/p de agua
1 parte p/p de Ibuprofeno

30

Los componentes de los materiales se mezclaron juntos durante aproximadamente 15 segundos. El líquido se vertió en un molde y se dejó reaccionar durante 10 minutos. La hoja de espuma resultante se secó en un horno a 70 °C durante 30 minutos, y después se cortó en apósitos de 20 x 20 cm con un espesor de 4,4 mm. Se laminó una película superior sobre un lado del apósito de espuma. El apósito de espuma tenía una concentración media de Ibuprofeno de aproximadamente 0,5 mg/cm². El dispositivo puede esterilizarse adicionalmente con radiación beta o gamma.

35

Método

40 Se estableció una prueba de difusión en celdas de difusión de Franz para investigar la simulación *in vitro* de una úlcera con exudación moderada y alta. La condición 1 representa una úlcera con exudación alta mientras que la condición 2 representa una úlcera con exudación moderada.

La celda de difusión de Franz comprende un compartimento donador y un compartimento receptor dividido por una unidad de liberación. El compartimento donador estaba vacío y el compartimento receptor se llenó con una solución de tampón de fosfato USP (pH 7,4). La unidad de liberación se colocó encima del compartimento receptor con una capa externa de caucho impermeable al agua encima que deja al compartimento donador seco.

45

Condición 1:

50

Para la medición en una celda de flujo pasante, se utilizó la celda de difusión de Franz. Se aplicaron redondeles de muestra de 20 mm de diámetro sobre cada celda como se ha descrito anteriormente. La celda tenía un volumen interno de 14 ml. El caudal fue de 13,1 microlitros/minuto. Se realizó un muestreo automático en diferentes momentos adecuados.

55

Condición 2:

Se aplicaron redondeles de muestra de 20 mm de sobre una capa intermedia de agar que cubría una membrana con un tamaño de poro de 0,02 μm . Esto disminuye el aporte de agua a la muestra. Después, se aplicó la capa de membrana de agar encima del compartimiento receptor y la muestra se colocó encima de esto como se ha descrito anteriormente. Los resultados se ilustran en la Figura 1.

5 Los resultados muestran claramente que la diferencia en la medida de la liberación, es decir el tipo de condición, tiene un gran impacto sobre la Muestra B. En la muestra B, la liberación del agente analgésico está fuertemente influenciada por la cantidad de exudados, mientras que la liberación desde los apósitos de la Muestra A sólo se ve ligeramente afectada por el exudado.

10 La Figura 2 muestra la liberación de Ibuprofeno desde la capa de contacto de vaselina de la Muestra A y un apósito de espuma de la Muestra B, analizada con diferentes cantidades de líquido. Ambas muestras contenían aproximadamente 8 mg de Ibuprofeno, correspondiente a una concentración de 0,5 mg/cm². La liberación se realizó con los siguientes volúmenes: 8 ml, 11,9 ml, 15,9 ml, 31,8 ml y 79,5 ml. Como se puede ver en la figura, la liberación desde la capa de contacto es sustancialmente independiente de la cantidad de líquido utilizado, mientras que la liberación desde el apósito de espuma aumenta cuando aumenta la cantidad de líquido. Además, se puede ver que la capa de contacto liberó casi todo el Ibuprofeno en la prueba, mientras que el apósito de espuma no liberó todo el Ibuprofeno incluso cuando se expuso a grandes cantidades de líquido.

20 EJEMPLO 2

Para el estudio se usó una capa de contacto con la herida que comprendía una red impregnada con un principio activo en vaselina o PEG. El contenido de fármaco en cada capa de contacto fue de 0,05; 0,5 mg o 1 mg de fármaco/cm², respectivamente. Las capas de contacto se prepararon como se muestra a continuación.

25 Capa de contacto de vaselina

Las capas de contacto se prepararon mezclando 85 g de vaselina con 15 g de CMC. Se agregó Ibuprofeno en diferentes cantidades. Después la mezcla se aplicó a una red de poliéster en una cantidad de aproximadamente 30 0,02-0,03 g/cm².

Capa de contacto de PEG

Se prepararon capas de contacto de PEG mezclando 60 g de PEG de baja viscosidad con 40 g de PEG de alta viscosidad y diferentes cantidades de Ibuprofeno. Se añadió Ibuprofeno en diferentes cantidades. Después la mezcla se aplicó a una red de poliéster en una cantidad de aproximadamente 0,02-0,03 g/cm².

Método

40 Los apósitos se cortaron en círculos con un diámetro de 4,5 cm y se colocaron en vasos de medición con un diámetro de 5,5 cm sobre una mesa vibratoria. Se añadieron diferentes cantidades de medio de liberación (tampón de fosfato USP pH 7,4). Después de 24 horas se analizó el medio de liberación para determinar el contenido de Ibuprofeno y se calculó la cantidad de Ibuprofeno liberada.

45 La figura 3 y la figura 4 muestran la liberación de Ibuprofeno desde la capa de contacto de vaselina y la capa de contacto de PEG, respectivamente. Se ensayaron las capas de contacto para determinar tres concentraciones de Ibuprofeno liberadas por diferentes cantidades de líquido liberado. Las concentraciones utilizadas de Ibuprofeno fueron de aproximadamente 0,07 mg/cm², 0,7 mg/cm² y 1,4 mg/cm². Como se puede ver en las figuras, la liberación del agente analgésico es sustancialmente independiente de la cantidad de líquido.

50

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para el cuidado de heridas para el tratamiento local del dolor en una herida, comprendiendo dicho dispositivo una capa o película impermeable al agua y un adhesivo respetuoso con la piel en el que se incorpora un constituyente o elemento absorbente, el dispositivo comprende una capa de contacto con la herida relativamente fina que incorpora un agente analgésico que se libera a la herida de tal manera que no se puede encontrar una concentración plasmática sistémica eficaz del agente analgésico y en la que el agente analgésico está presente en una cantidad inferior al 75 % del valor más bajo recomendado para la dosis unitaria diaria sistémica para el tratamiento sistémico usando el agente.
5
- 10 2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente analgésico es un agente analgésico antiinflamatorio.
- 15 3. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente analgésico es un AINE.
4. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente analgésico es ibuprofeno.
- 20 5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente analgésico se incorpora como partículas.
6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que las partículas se incorporan en una película.
25
7. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo comprende uno o más componentes seleccionados del grupo de PVP, PVA, ácidos polilácticos, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa (CMC), hidroximetilcelulosa, quitosano, alginato o ácidos poliacrílicos, metacrilatos, siliconas, mezclas de estireno-isopreno-estireno, vaselina, glicoles tales como PEG o mezclas de PEG/PPG o poliuretano.
30
8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 50 % p/p del agente analgésico se libera durante las primeras 24 horas después de la aplicación.
- 35 9. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 50 % p/p del agente analgésico se libera durante las primeras 12 horas después de la aplicación.
10. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 75 % p/p del agente analgésico se libera durante las primeras 24 horas después de la aplicación.
40
11. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 75 % p/p del agente analgésico se libera durante las primeras 12 horas después de la aplicación.
- 45 12. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 75 % p/p del agente analgésico se libera durante las primeras 6 horas después de la aplicación.

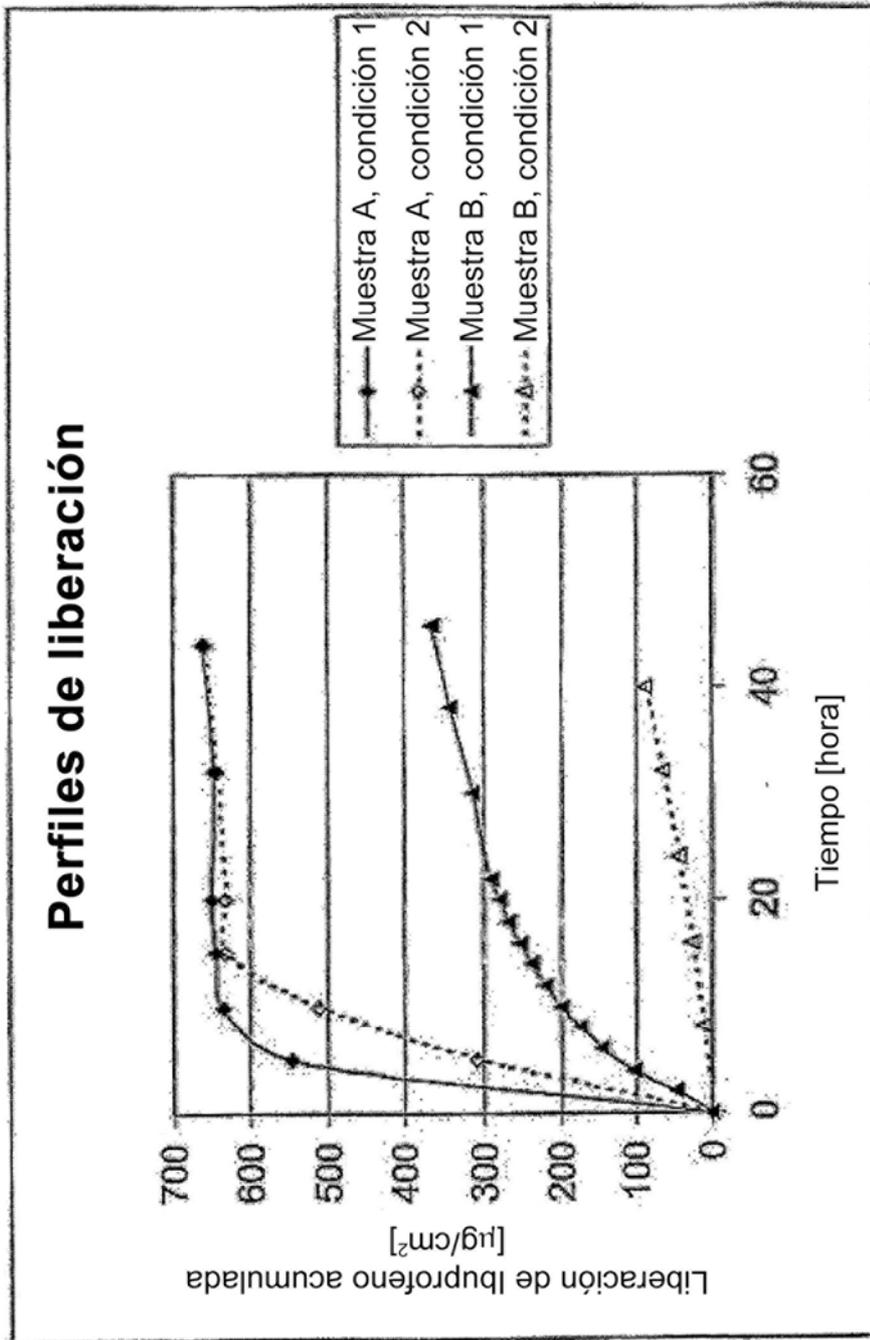


Fig. 1

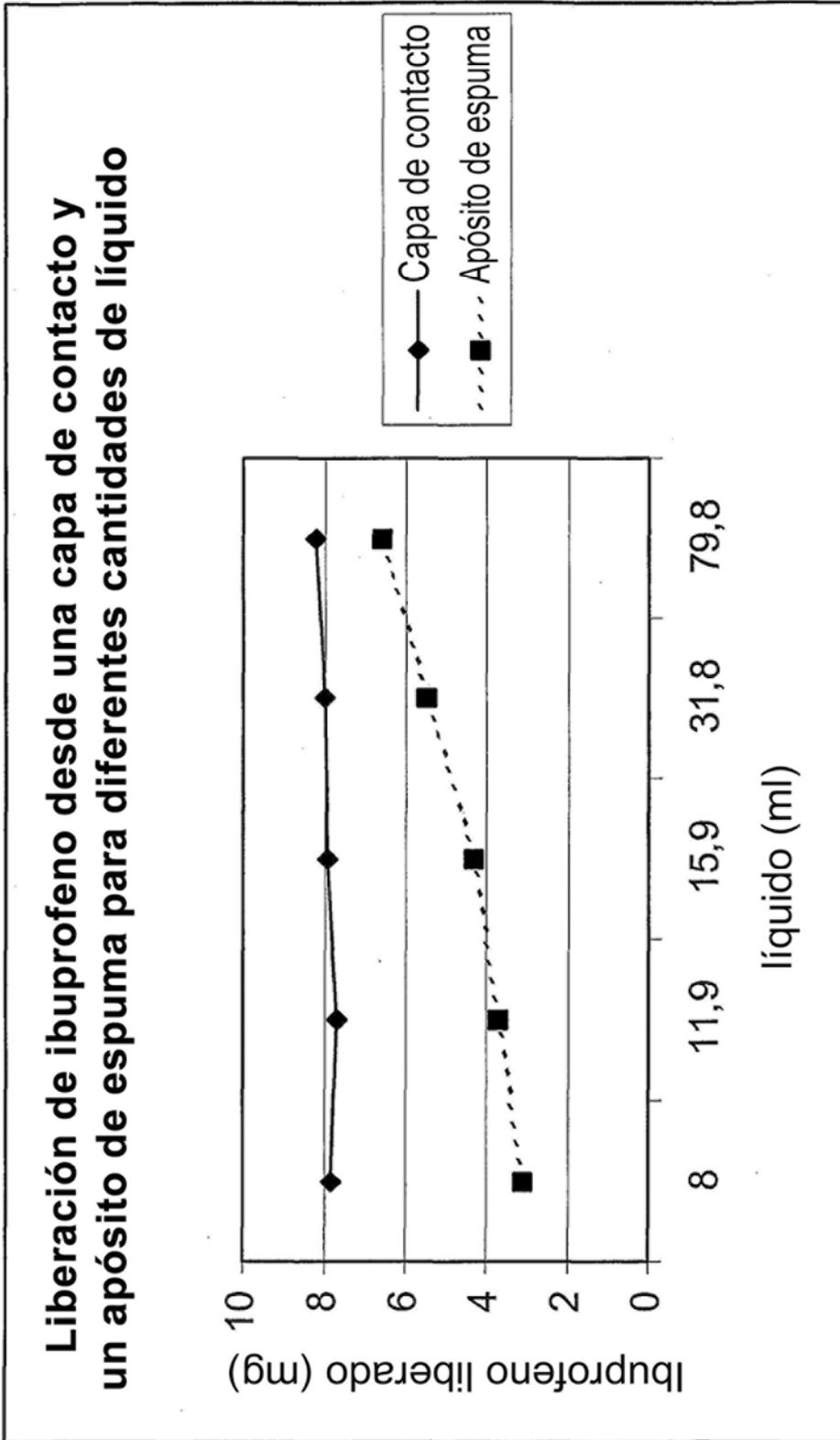


Fig. 2

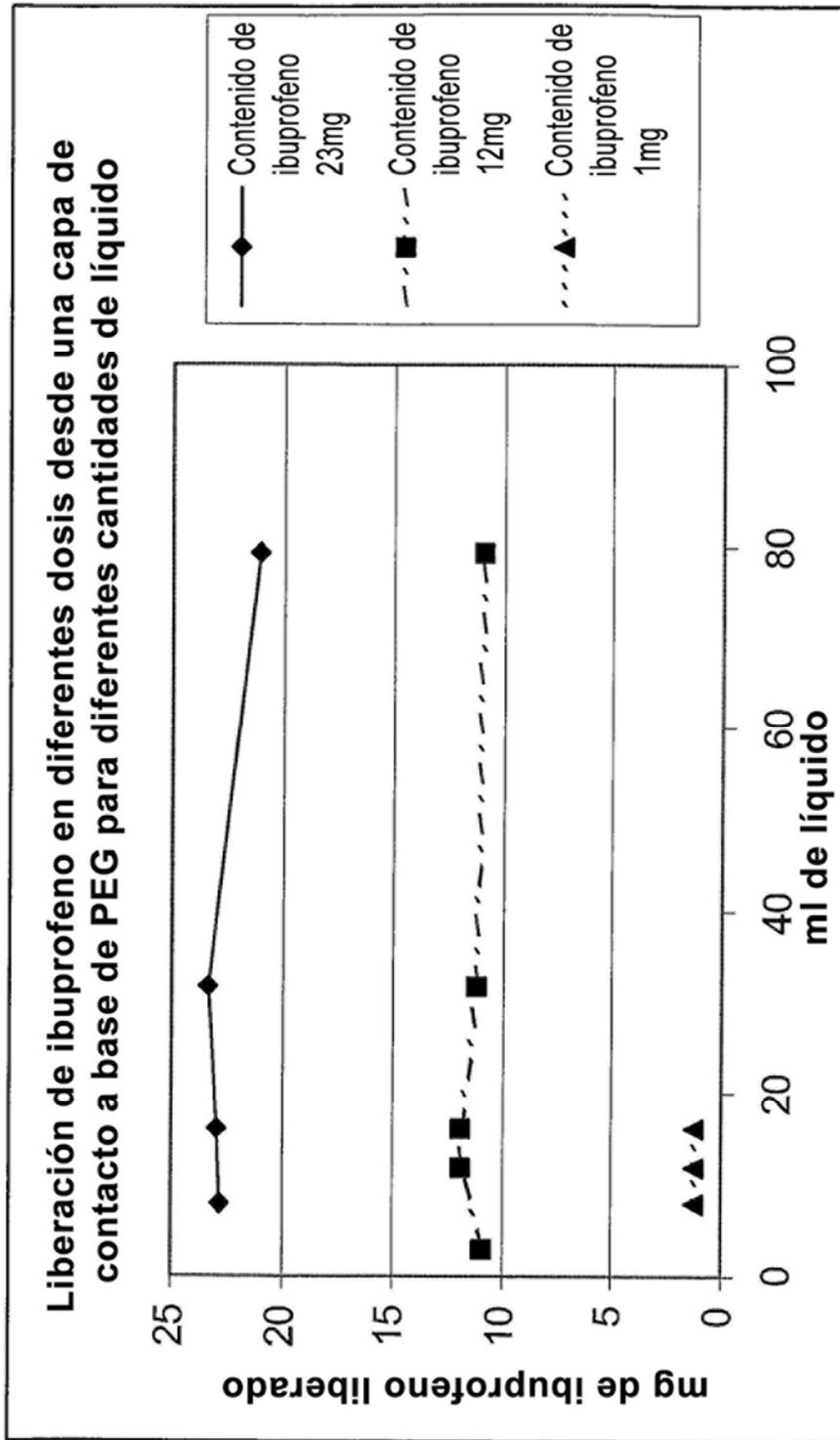


Fig. 3

Liberación de ibuprofeno en diferentes dosis desde una capa de contacto a base de vaselina para diferentes cantidades de líquido

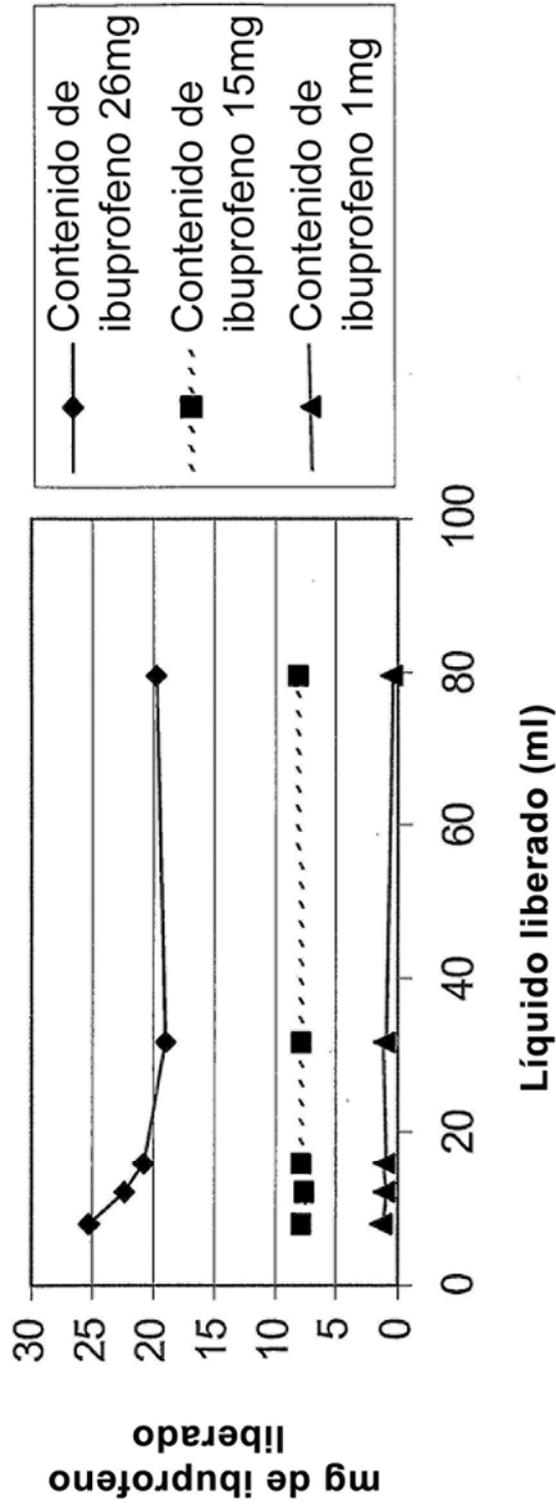


Fig. 4