

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 524**

51 Int. Cl.:

**A61F 13/02** (2006.01)

**A61L 15/42** (2006.01)

**A61L 15/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2007** **E 07022915 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** **EP 2067492**

54 Título: **Partículas de poliacrilato y su uso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.10.2018**

73 Titular/es:  
**PAUL HARTMANN AG (100.0%)**  
**Paul-Hartmann-Strasse 12**  
**89522 Heidenheim, DE**

72 Inventor/es:  
**SMOLA, HANS**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 686 524 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

Partículas de poliacrilato y su uso

5 La invención se refiere a mezclas de partículas a partir de partículas de poliacrilato para su utilización en el tratamiento de heridas moderno.

10 La curación de heridas cutáneas se basa en la capacidad de la piel para la regeneración de epitelios así como de tejido conjuntivo y de soporte. Está caracterizada como un acontecimiento complejo de actividades celulares superpuestas entre sí, que impulsan el proceso de curación paso a paso. Así, independientemente del tipo de herida, en la bibliografía se describen tres fases de curación esenciales de una herida. A estas pertenecen la inflamatoria o exudativa para la hemostasia y limpieza de la herida (fase 1, fase de limpieza), la fase proliferativa para la regeneración de tejido de granulación (fase 2, fase de granulación) y la fase de diferenciación para la epitelización y cicatrización (fase 3, fase de epitelización).

15 Para respaldar las fases de curación de heridas individuales se han descrito numerosas propuestas en la bibliografía. En particular, apósitos para heridas con partículas de poliacrilato son también desde hace algún tiempo el objeto de numerosos artículos en la bibliografía especializada así como de documentos de patente. Así, por ejemplo con el documento de patente estadounidense US 5.977.428 A se describe un apósito para heridas absorbente, que comprende partículas de hidrogeno absorbentes, secadas, dentro de una envuelta porosa. Estas partículas de hidrogel pueden consistir en poliacrilato, se utilizan como granulado o polvo y se encuentra dentro de una bolsa que forma el apósito para heridas de un material textil o un tejido no tejido mezclado eventualmente con un aglutinante. Además, con el documento de patente estadounidense US 7.230.154 B2 se describe un apósito para heridas de espuma, que presenta una capa de contacto con la herida adherente de silicona. En el cuerpo de espuma están incorporadas partículas de poliacrilato, que pueden presentar un tamaño de grano de desde 100 hasta 900  $\mu\text{m}$ . Con la solicitud de patente europea EP 1688109 A1 se describe un apósito para heridas para el tratamiento de alteraciones tróficas en la herida. A este respecto, se utiliza dióxido de carbono como agente de tratamiento. En el apósito para heridas está insertado un depósito para una fase acuosa, que contiene partículas de poliacrilato, que presenta una distribución de partículas definida, debiendo ascender el porcentaje de partículas con un tamaño de 20  
25  
30  
partícula de desde 850 hasta 300  $\mu\text{m}$  en particular a más del 70% en peso con respecto al peso total de las partículas. Estos documentos tienen en común que la partícula de poliacrilato se usa siempre como medio de almacenamiento o medio de absorción para líquidos acuosos.

35 El documento WO2006/069732 da a conocer partículas recubiertas a partir de un polímero superabsorbente (SAP), que pueden utilizarse entre otros para emplastos para el tratamiento de quemaduras.

El documento US2003/065296 describe un material absorbente a partir de SAP y una resina termoplástica polimérica, que puede utilizarse entre otros también para apósitos para heridas.

40 El documento WO99/57201 da a conocer igualmente una composición, que puede contener una sustancia termoplástica y SAP.

45 El documento WO99/16812 da a conocer un material de gel absorbente a partir de un polímero entrecruzado y una matriz. El gel puede utilizarse entre otros también para el tratamiento de heridas. A este respecto, comprende preferiblemente partículas pequeñas, es decir al menos el 60% de las partículas deben presentar un tamaño de partícula de menos de 200  $\mu\text{m}$ .

50 El documento US2006/247377 da a conocer ésteres de ácido acrílico especiales, en particular entrecruzados, que pueden usarse entre otros como material absorbente en apósitos para heridas. Para ello se secan y se muelen geles a partir de ésteres entrecruzados, pudiendo generarse partículas en un intervalo de tamaño de desde 45 hasta 1000  $\mu\text{m}$ .

55 El documento EP1749508 da a conocer un material que absorbe líquido con un tamaño de partícula de menos de 40  $\mu\text{m}$ , que está unido con un soporte inerte.

60 El documento WO2007/024972 da a conocer un vendaje para heridas, que contiene sustancias antimicrobianas e inhibidoras de proteasa tanto no liberables como liberables de manera controlada. La liberación controlada de los componentes liberables se provoca mediante una sustancia aniónica, en cuyo caso puede tratarse también de poliacrilato.

65 El documento JP200510279 describe un material de vendaje para heridas para el tratamiento de heridas, tal como úlcera por decúbito, con una capa de contacto con la herida que contiene quitosano y una capa polimérica que absorbe mucho líquido, que puede absorber líquido de la herida y acelerar la granulación manteniendo húmeda la herida.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente mejorado para el tratamiento de heridas. Además, pretende proporcionarse un apósito para heridas, que influya en el estado patológico de una herida de tal manera que pueda tener lugar una evolución de curación de la herida normal, natural.

- 5 El objetivo se alcanza mediante una mezcla de partículas según la reivindicación 1, que se utiliza para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético, comprendiendo la mezcla de partículas a) del 20 al 98% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y b) del 2 al 80% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x > 300 \mu\text{m}$ .
- 10 Una mezcla de partículas según la invención comprende una cantidad definida de una primera fracción de partículas con un tamaño de partícula definido y una segunda cantidad de una segunda fracción de partículas con un segundo tamaño de partícula diferente del primer tamaño de partícula, conteniendo cada fracción de partículas partículas de poliacrilato. A este respecto, las partículas de poliacrilato pueden componerse de un intervalo de tamaño de partículas de igual o de diferente tamaño, encontrándose el tamaño/los tamaños de partícula dentro del intervalo. A este respecto, en relación con la presente invención se indica el dato de una cantidad de partículas en particular de un intervalo de tamaño individual – si no se indica lo contrario – siempre en porcentaje en peso (% en peso) con respecto a la cantidad total de partículas.

Además, también puede estar previsto que la mezcla de partículas contenga partículas de poliacrilato, que se diferencia entre sí en cuanto a los poliacrilatos, es decir, que la mezcla de partículas comprende al menos dos tipos de partículas de poliacrilato diferentes entre sí. En particular, también puede estar previsto que las partículas de poliacrilato del primer intervalo de tamaño a) se diferencien de las partículas de poliacrilato del segundo intervalo de tamaño b). Los poliacrilatos pueden diferenciarse, por ejemplo, en cuanto al grado de neutralización, al grado de reticulación, al agente de reticulación y/o a los copolímeros. Sin embargo, en el caso más sencillo también pueden usarse partículas de poliacrilato, que son iguales en cuanto a su constitución estructural y únicamente se diferencian en los tamaños de partícula indicados. Sin embargo, también puede estar previsto que las partículas del primer o del segundo intervalo de tamaño de partícula consista en diferentes partículas de poliacrilato, es decir, que por ejemplo las partículas del primer intervalo de tamaño contengan primeras partículas de poliacrilato y segundas partículas de poliacrilato diferentes de las primeras, comprendiendo ambos tipos partículas de poliacrilato que se encuentran dentro del respectivo intervalo de tamaño.

A este respecto, en relación con la presente invención por una mezcla de partículas debe entenderse una mezcla, cuyos componentes individuales (partículas) pueden encontrarse especialmente unos al lado de otros, parcialmente mezclados, completamente mezclados o especialmente separados entre sí, debiendo considerarse la mezcla en cualquier caso como componente de un apósito para heridas. A este respecto, en particular las partículas de los intervalos de tamaño de partícula individuales también pueden encontrarse espacialmente unas al lado de otras, parcialmente mezcladas, completamente mezcladas o espacialmente separadas entre sí.

El tamaño de partícula se determina en relación con la presente invención de manera análoga al método EDANA 420.2-02, presentando los tamices (diámetro 200 mm) tamaños de agujero correspondientes a los datos. Además, también pueden usarse tamices con otros tamaños de agujero, como por ejemplo  $125 \mu\text{m}$ ,  $160 \mu\text{m}$ ,  $630 \mu\text{m}$ ,  $900 \mu\text{m}$  y  $1500 \mu\text{m}$ . A este respecto, se toman como base partículas de poliacrilato secas con un contenido en humedad de menos del 10% en peso de agua con respecto al peso total de las partículas, determinándose el contenido en humedad según el método EDANA 450.2-02.

Sorprendentemente se ha mostrado que las partículas de poliacrilato pueden inhibir las proteasas a través de mecanismos de difusión así como compartimentar mediante enlace directo y con ello extraerlas del exudado de herida o de la herida. En particular se ha mostrado que las partículas de poliacrilato son adecuadas para la inhibición de proteasas en heridas crónicas. Además, se ha mostrado que las metaloproteasas se unen o compartimentan mediante partículas de poliacrilato, de modo que estas metaloproteasas pueden retirarse con las partículas de poliacrilato de un líquido de herida o de una herida. Por consiguiente, por medio de las partículas de poliacrilato puede captarse un exceso de metaloproteasas en heridas crónicas, de tal manera que pueda tener lugar una evolución de curación natural. Para ello son sorprendentemente especialmente muy adecuadas partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ . Las partículas de este tamaño inhiben de manera especialmente eficaz la actividad de proteasas nocivas para la curación de heridas, en particular metaloproteasas en una herida, presentando las partículas de este tamaño en comparación con partículas mayores una afinidad al menos cuatro más alta con respecto a las metaloproteasas. Con ello, las partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ , son especialmente muy adecuadas para el tratamiento de heridas crónicas. Los apósitos para heridas habituales con partículas de poliacrilato para el tratamiento de heridas crónicas contienen partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x > 300 \mu\text{m}$ , dado que estas partículas están en la mayoría de los casos muy capacitadas para absorber exudado de herida o como medio de almacenamiento para líquidos acuosos. Las partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ , son menos adecuadas o incluso inadecuadas para la absorción de exudado de herida, dado que estas partículas en comparación con partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x > 300 \mu\text{m}$ , pueden absorber o retener una cantidad mucho más reducida de líquidos acuosos. Por consiguiente, con el presente apósito para heridas, debido a

la elección específica de una mezcla de partículas con partículas de tamaños definidos, puede proporcionarse un agente de tratamiento de heridas, que tanto inactiva proteasas que inhiben la curación en una herida como puede proporcionar propiedades hidroactivas.

- 5 Un exceso en particular de metaloproteasas es nocivo en particular en la fase de granulación de la curación de heridas, dado que debido al equilibrio alterado de metaloproteasas con respecto a tejido conjuntivo creado nuevo no puede tener lugar una regeneración suficiente del tejido. A este respecto, la regeneración del tejido depende de manera crítica de una estabilización de moléculas de matriz extracelular sintetizadas de nuevo, que pueden combinarse para dar un tejido tridimensional, después de lo cual en paralelo y en etapas adicionales tiene lugar la angiogénesis y la proliferación de células en el área de la herida.

Ahora se ha mostrado que pueden utilizarse partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$  en particular en heridas que se curan difícilmente en la fase de granulación. En esta fase las eventuales inflamaciones han disminuido o no están presentes, tanto que podrían tener lugar una granulación y con ello un crecimiento celular, siempre que no haya un exceso de metaloproteasas. Este exceso puede captarse ahora especialmente bien por medio de partículas de poliacrilato del tamaño indicado. Por consiguiente, la regeneración del tejido se fomenta mediante la inactivación de los mecanismos que alteran la curación de heridas, lo que se manifiesta clínicamente en una mejora del estado de la herida así como la disminución de la herida mediante una reducción del volumen de la herida y/o del tamaño de la herida. Con ello, el uso de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ , para la inhibición de proteasas, en particular serina proteasas o metaloproteasas, para la regeneración del tejido y/o para la regulación de la regeneración del tejido en heridas crónicas es igualmente un objeto de la presente invención.

En relación con la presente invención por proteasas (peptidasas, péptido hidrolasas) deben entenderse enzimas, que catalizan la escisión hidrolítica de un enlace peptídico en proteínas y péptidos (proteólisis). Con ello, las proteasas pertenecen sistemáticamente al grupo de las hidrolasas. Las proteasas se dividen en cuanto al sitio de escisión en el sustrato. Así, la escisión de enlaces peptídicos en el interior de péptidos o proteínas se cataliza mediante endopeptidasas (proteinasas), mientras que los enlaces peptídicos en el extremo de una molécula peptídica o proteica se escinden mediante exopeptidasas (anteriormente peptidasas).

A este respecto, puede realizarse una diferenciación adicional de las proteasas en cuanto a sus grupos responsables de la catálisis en el centro activo. Así se diferencian entre sí por ejemplo a) serina proteasas, b) cisteína proteasas, c) aspartato proteasas y d) metaloproteasas. El grupo de las metaloproteasas (metalopeptidasas) presentan por ejemplo en su centro activo iones metálicos, que participan en el mecanismo catalítico de la proteólisis. Estos iones metálicos, en particular cationes metálicos divalentes, tales como magnesio, cinc, calcio, hierro entre otros, se consideran también como coenzima. Según la característica de diferenciación descrita anteriormente hay además a) metaloendopeptidasas (metalo-proteinasas) y b) metaloexopeptidasas.

Las metaloproteasas de matriz (MMP) - también denominadas matrixinas - pertenecen a una familia de proteasas, que se han definido mediante homologías estructurales. Su actividad enzimática depende de iones metálicos en el centro activo. Las metaloproteasas se identificaron por primera vez debido a su papel en la modificación de tejido, en particular debido a la degradación de la matriz extracelular. Sistemáticamente, este grupo de proteasas pertenece a las metaloendopeptidasas (metalo-proteinasas). A las metalo-proteinasas de matriz pertenecen entre otros las colagenasas, gelatinasas, estromeolisinas, matrilisina entre otros. Una revisión y clasificación puede encontrarse en la bibliografía especializada en Parks, Matrix Metalloproteinases, Biology of Extracellular Matrix Series, Ed. Mecham, R. P., Academic Press, Inc., San Diego, Calif. (1998) y en la tabla 1 a continuación. En esta tabla 1 se indican sinónimos y, dado el caso, la numeración de las enzimas según la Comisión de Enzimas (EC, Enzym Commission). Las metalo-proteinasas de matriz se sintetizan y se secretan como precursores inactivos. Debido a mecanismos complejos, actualmente todavía no aclarados definitivamente en detalle, se pasan a la forma activa. Todas las metaloproteasas pueden inhibirse mediante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Las serina proteasas presentan en el centro activo un resto L-serina esencial para la catálisis, que puede inhibirse mediante fluorofosfato de diisopropilo. A estas proteasas también se les atribuye en la curación de heridas una función decisiva. Al grupo de las serina proteasas pertenecen, por ejemplo, cromotripsina, elastasa, calicreína, plasmina, tripsina, trombina, entre otros. La mayoría de las serina proteasas conocidas presentan además del resto L-serina en su centro activo los restos de los aminoácidos L-histidina y L-asparagina. Los tres restos de aminoácido participan en la protólisis en una cascada de reacciones, en la que un protón del resto L-serina se transfiere al sustrato. Siempre que se encuentre un mecanismo dependiente de serina en las proteinasas, se habla también de serina proteinasas. También estas serina proteasas se inhiben mediante partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ , en su efecto sobre la curación de heridas.

Tabla 1: Metaloproteasas de matriz (MMP)

| Enzima  | N.º E.C.  | Pseudónimo                                  |
|---------|-----------|---|
| MMP-1   | 3.4.24.7  | Colagenasa-1, fibroblasto colagenasa        |
| MMP-8   | 3.4.24.34 | Colagenasa-2, neutrófilo colagenasa,        |
| MMP-13  |           | Colagenasa-3,                               |
| MMP-18  |           | Colagenasa-4                                |
| MMP-2   | 3.4.24.24 | Gelatinasa-A                                |
| MMP-9   | 3.4.24.35 | Gelatinasa-B                                |
| MMP-3   | 3.4.24.17 | Estromeolisina-1; transina-1, procolagenasa |
| MMP-10  | 3.4.24.22 | Estromelisina-2; transina-2                 |
| MMP-11  |           | Estromelisina-3                             |
| MMP-7   | 3.4.24.33 | Matrilisina, PUMP-1 proteasa                |
| MMP-29  |           | Matrilisina-2, endometasa                   |
| MMP-20  |           | Enamelisina                                 |
| MMP-28  |           | Epilisina                                   |
| MMP-12  | 3.4.24.65 | Macrófago metaloelastasa                    |
| MMP-19  |           | RASI-1                                      |
| MMP-23  |           | CA-MMP                                      |
| MT1-MMP | 3.4.24.80 | MMP-14 de tipo membrana                     |
| MT2-MMP |           | MMP-15 de tipo membrana                     |
| MT3-MMP |           | MMP-16 de tipo membrana                     |
| MT4-MMP |           | MMP-17 de tipo membrana                     |
| MT5-MMP |           | MMP-24                                      |
| MT6-MMP |           | MMP-25, leucolisina                         |

En relación con la presente invención, por un líquido acuoso debe entenderse agua, soluciones salinas, en particular soluciones salinas fisiológicas, tales como sueros fisiológicos o soluciones de Ringer y exudado de herida.

5

Las partículas de poliacrilato utilizadas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $850 < x \leq 1500 \mu\text{m}$ , muestran en particular en el caso de materiales de soporte, que comprenden un material distinto de material fibroso, por ejemplo un material de espuma, un rendimiento especialmente bueno en cuanto a su capacidad de absorción y/o capacidad de emisión de disoluciones acuosas. Por consiguiente, la elección de los intervalos de tamaño de las partículas para la absorción y/o emisión de disoluciones acuosas debe adaptarse al respectivo material de soporte.

10

Como se ha mostrado, mediante la mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 < x \leq 300 \mu\text{m}$  y preferiblemente  $150 < x \leq 300 \mu\text{m}$ , que forma parte esencial del apósito para heridas, se unen o se compartimentan especialmente bien proteasas, en particular metaloproteasas, tal como por ejemplo metaloproteasas de matriz MMP-2 o MMP-9. Esto tiene la ventaja de que mediante el apósito para heridas puede llevarse un exceso de proteasas, en particular de metaloproteasas, a una cantidad reducida, necesaria para una curación natural de heridas. Estas metaloproteasas unidas ya no están disponibles como inhibidores de la curación de heridas en el área de la herida. Mediante un cambio del vendaje, estas proteasas pueden eliminarse además posteriormente. Con ello, un apósito para heridas según la invención comprende una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ , como inhibidor de proteasas, uniéndose y/o compartimentándose las proteasas mediante las partículas de poliacrilato.

15

20

Estas composiciones pueden adaptarse a los requisitos de una herida. Pueden unirse de manera reforzada a inhibidores de la curación de heridas o en el caso de que estos se encuentren en concentraciones que no son altas de manera destacable, intervenir lo menos posible en la curación normal de heridas mediante la captación de factores de crecimiento y otros mediadores endógenos, regulados fisiológicamente en la curación normal de heridas.

25

A este respecto, en el marco de la presente invención por partículas de poliacrilato se entienden aquellas partículas que se forman a partir de un poliacrilato. Este poliacrilato es un polímero sintético que comprende como monómero (M1) ácido acrílico (ácido 2-propenoico,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ ) y/o una sal del mismo, que presenta un porcentaje de monómero de más del 70% en peso de ácido acrílico y/o de una sal del mismo (con respecto al peso total del poliacrilato). En particular, los poliacrilatos según la invención presentan un porcentaje de monómero de más del 80% en peso de ácido acrílico y/o de una sal del mismo y de manera muy especialmente preferible más del 95% en peso de ácido acrílico y/o de una sal del mismo con respecto al peso total del poliacrilato. Con ello, un apósito para heridas según la invención comprende una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato, que presenta un porcentaje de monómero de más del 80% en peso de ácido acrílico y/o de una sal del mismo y de manera muy especialmente preferible más del 95% en peso de ácido acrílico y/o de una sal del mismo con respecto al peso total del poliacrilato, en particular como agente para la inhibición de proteasas en una herida. A este respecto, el poliacrilato puede encontrarse como homopolímero, copolímero o polímero de bloque. En el caso de que el poliacrilato se encuentre como copolímero o polímero de bloque, entonces en cualquier caso el porcentaje de monómero del monómero M1 en el polímero se encuentra a más del 70%, en particular a más del 80% y de manera

30

35

40

muy especialmente preferible a más del 95% con respecto al peso total del poliacrilato. En estos poliacrilatos copoliméricos o poliacrilatos poliméricos de bloque pueden estar contenidos además del monómero M1 como comonómeros M2 en particular éteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (vinil éteres), ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados o ésteres de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (ésteres vinílicos). De los comonómeros  $\square$ M2 de los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados se prefieren especialmente ácido metacrílico (ácido 2-metilpropenoico), ácido etacrílico (ácido 2-etilpropenoico), ácido crotónico (ácido 2-butenico), ácido sórbico (ácido *trans-trans*-2,4-hexadienoico), ácido maleico (ácido *cis*-2-butenodioico) o ácido fumárico (ácido *trans*-2-butenodioico). Sin embargo, en una forma especialmente preferida de la invención también puede estar previsto que el poliacrilato consista en a) un homopolímero de ácido acrílico y/o b) un copolímero de i) ácido acrílico y una sal del ácido acrílico, ii) en ácido metacrílico y una sal del ácido metacrílico o iii) en ácido acrílico y ácido metacrílico y sus sales. Sin embargo, además también puede estar previsto que en el caso del poliacrilato se trate de una mezcla de diferentes poliacrilatos.

A este respecto, en particular los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados como el ácido acrílico pueden encontrarse en forma neutralizada como sal, en forma no neutralizada como ácido libre o en mezclas de los mismos. En particular han demostrado ser especialmente eficaces los poliacrilatos, que están constituidos a partir de ácido acrílico y sales del ácido acrílico. A este respecto, deben destacarse en particular las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. En particular han demostrado ser especialmente eficaces los poliacrilatos, que consisten en homopolímeros y/o en copolímeros, que comprenden como monómeros ácido acrílico y/o acrilato de sodio o de potasio.

Con ello, una mezcla de partículas según la invención comprende además preferiblemente partículas de poliacrilato, que consisten en homopolímeros y/o en copolímeros, que comprenden como monómeros ácido acrílico y/o acrilato de sodio o de potasio, en particular como agente para la inhibición de proteasas.

Además, se ha mostrado sorprendentemente que el presente objetivo se alcanza de una manera especialmente destacable mediante poliacrilatos del grupo de los poliacrilatos reticulados y/o entrecruzados y/o reticulados superficialmente. Estos poliacrilatos comprenden preferiblemente a) un homopolímero, que consiste en los monómeros M1 y está reticulado y/o entrecruzado por medio de un reticulante, y/o b) un copolímero, que consiste en los monómeros M1 y M3, siendo el monómero M1 ácido acrílico y/o una sal del mismo y seleccionándose el monómero M3 del grupo de los reticulantes. Es decir, que estos poliacrilatos comprenden un poliacrilato reticulado posteriormente por medio de un reticulante y/o un poliacrilato, que está copolimerizado a partir de ácido acrílico y/o una sal del mismo y un reticulante.

Con ello, una mezcla de partículas según la invención comprende además preferiblemente partículas de poliacrilato, que comprenden un poliacrilato reticulado y/o entrecruzado y/o reticulado superficialmente, en particular como agente para la inhibición de proteasas.

En particular se ha mostrado que los poliacrilatos reticulados y/o entrecruzados, que contienen como reticulantes compuestos V1, que presentan al menos dos grupos etilénicamente insaturados dentro de una molécula, o compuestos V2, que presentan al menos dos grupos funcionales, que pueden reaccionar con grupos funcionales del ácido acrílico o/ y de una sal del mismo en una reacción de condensación, en una reacción de adición o en una reacción de apertura de anillo, o compuestos V3, que presentan al menos un grupo etilénicamente insaturado y al menos un grupo funcional, que puede reaccionar con grupos funcionales del ácido acrílico y/o de una de sus sales y/o los comonómeros  $\alpha,\beta$ -insaturados en una reacción de condensación, en una reacción de adición o en una reacción de apertura de anillo, son especialmente eficaces. A este respecto, mediante los compuestos V1 se consigue una reticulación de los polímeros mediante la polimerización radicalaria de los grupos etilénicamente insaturados de la molécula reticulante con los monómeros monoetilénicamente insaturados ácido acrílico y/o una de sus sales y/o uno de los comonómeros  $\alpha,\beta$ -insaturados, mientras que en el caso de los compuestos V2 se consigue una reticulación de los polímeros mediante la reacción de condensación de los grupos funcionales con los grupos funcionales del ácido acrílico y/o de una de sus sales o de uno  $\alpha,\beta$ -insaturado de los comonómeros. En los compuestos V3 tiene lugar por consiguiente una reticulación del polímero tanto mediante polimerización radicalaria del grupo etilénicamente insaturado como mediante reacción de condensación entre el grupo funcional del reticulante y los grupos funcionales de los monómeros.

Compuestos V1 preferidos son ésteres de ácido poliacrílico o ésteres de ácido polimetacrílico, que se obtienen por ejemplo mediante la conversión de un poliol, tal como por ejemplo etilenglicol (1,2-etanodiol), propilenglicol (1,2-propanodiol), trimetilolpropano (2-etil-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), 1,6-hexanodiol, glicerina (1,2,3-propanotriol), pentaeritritol (2,2-bis(hidroximetil)propano-1,3-diol), polietilenglicol (HO-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-H, siendo n = de 2 a 20) siendo n = de 1 a 20), polipropilenglicol (HO-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-H, siendo n = de 2 a 20), de un aminoalcohol, de una polialquileno poliamina, tal como por ejemplo dietilentriamina o trietilentetraamina, o de un poliol alcoxilado con ácido acrílico o ácido metacrílico. De manera especialmente preferible, en el caso del poliacrilato reticulado puede tratarse de un poliacrilato, que está reticulado por medio de un compuesto V1, que es un di-, tri- o tetraéster del ácido poliacrílico o ácido polimetacrílico, que puede obtenerse mediante la conversión de un poliol alcoxilado, en particular de un poliol etoxilado, en particular etilenglicol etoxilado, propilenglicol etoxilado, trimetilolpropano etoxilado, 1,6-hexanodiol etoxilado o glicerina etoxilada, con un número promedio de unidades de óxido de etileno n por grupo

hidroxilo de  $n =$  de 1 a 10 con ácido acrílico o ácido metacrílico. Como compuestos V1 se prefieren por lo demás compuestos de polivinilo, compuestos de polialilo, compuestos de polimetilalilo, ésteres de ácido acrílico o ésteres de ácido metacrílico de un compuesto de monovinilo, ésteres de ácido acrílico o ésteres de ácido metacrílico de un compuesto de monoalilo o compuesto de monometilalilo, preferiblemente de los compuestos de monoalilo o compuestos de monometilalilo de un poliol o de un aminoalcohol. En este contexto se remite a los documentos DE 195 43 366, DE 195 43 368.

En cualquier caso, las partículas de poliacrilato de los poliacrilatos expuestos en el apósito para heridas en forma seca presentan los tamaños de partícula indicados anteriormente. Estas partículas pueden introducirse en el apósito para heridas en forma seca o ya hinchada para su utilización. En forma hinchada, las partículas de poliacrilato se encuentran en partículas en forma de gel. A este respecto, las partículas de poliacrilato pueden estar mezcladas con agua, suero fisiológico o solución de Ringer.

En particular, un apósito para heridas antes de su uso presenta una mezcla de partículas según la invención a partir de partículas de poliacrilato, que comprende como máximo el 10% en peso de agua (con respecto al peso total de las partículas de poliacrilato), es decir, que las partículas de poliacrilato presentan un contenido en humedad de como máximo el 10%. A este respecto, en particular está previsto que el apósito para heridas comprenda una mezcla de partículas, que comprende como máximo el 7% en peso, preferiblemente como máximo el 5% en peso de agua y de manera muy especialmente preferible como máximo el 4% en peso de agua (con respecto al peso total de las partículas de poliacrilato).

Según una idea secundaria, puede proporcionarse una mezcla de partículas según la invención en un apósito para heridas de muchas capas. A este respecto, en particular está previsto que en el apósito para heridas, además de una primera capa, que comprende la mezcla de partículas y el material de soporte para la mezcla de partículas, se utilice una segunda capa adicional. Esta segunda capa puede asumir múltiples funciones. A este respecto, en particular también está previsto que el apósito para heridas comprenda además una capa de contacto con la herida que separa la mezcla de partículas y el material de soporte para la mezcla de partículas de una herida o además un revestimiento que rodea la mezcla de partículas y el material de soporte para la mezcla de partículas. De este modo se garantiza en particular que en el estado previsto para la aplicación del apósito para heridas no llegue ninguna partícula a la herida. Por consiguiente, este apósito para heridas que comprende la mezcla de partículas, el material de soporte y el revestimiento presenta una primera capa, que comprende la mezcla de partículas y el material de soporte, así como una segunda y una tercera capa formada por el revestimiento. A este respecto, el revestimiento o la capa de contacto con la herida puede formarse en particular por un tejido no tejido, un tejido de punto por trama, un tejido de punto por urdimbre o un tejido, no presentando esta capa de contacto con la herida o este revestimiento además preferiblemente ninguna partícula. A este respecto, se prefieren especialmente los tejidos no tejidos, dado que estos materiales son muy densos y no permiten que llegue ninguna partícula a una herida.

Los apósitos para heridas que no se pegan a la herida respaldan en una medida especial una curación de heridas en la fase de granulación de la curación de heridas, dado que por un lado debido al contenido en partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x \leq 300 \mu\text{m}$ , inhiben las proteasas, en particular mediante compartimentación o unión en su actividad, y por otro lado no dañan al tejido que crece nuevo en el caso de un cambio de vendaje. Estos apósitos para heridas que no se pegan a la herida comprenden como capa de contacto con la herida en particular un tejido de punto por trama, tejido de punto por urdimbre, tejido o tejido no tejido que no se pega a la herida, que además consiste preferiblemente en un material fibroso hidrófobo. En particular, la capa de contacto con la herida de un tejido de punto por trama, tejido de punto por urdimbre o tejido puede consistir en un material polimérico de viscosa, poliéster, polipropileno o polietileno hidrófobo. Mediante la configuración como tejido de punto por trama, tejido de punto por urdimbre o tejido, la capa de contacto con la herida puede expandirse o deformarse en una o varias direcciones, sin que se contraiga o se oriente de nuevo por sí misma. La superficie de una capa de contacto con la herida de este tipo se adapta además perfectamente a la superficie de la piel o herida que debe tratarse.

Alternativamente, el apósito para heridas también puede comprender una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato y un material de soporte para la mezcla de partículas, comprendiendo el material de soporte un material fibroso hidrófilo y comprendiendo en particular las partículas de poliacrilato un poliacrilato reticulado y/o entrecruzado. A este respecto, como material fibroso hidrófilo pueden usarse en particular fibras de celulosa insolubles en agua, en particular fibras de pasta técnicas en su mayor parte deslignificadas, en particular fibras de pasta de madera, en particular de una longitud de fibra de  $< 5 \text{ mm}$ . El material fibroso puede contener también material fibroso hidrófilo de celulosa regenerada, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. También puede estar prevista una mezcla de fibras de celulosa, de celulosa regenerada, de carboximetilcelulosa, de carboxietilcelulosa, de hidroximetilcelulosa o de hidroxietilcelulosa y preferir fibras de polietileno, polipropileno o poliéster. En una forma de realización muy especialmente preferida, el apósito para heridas comprende una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato de la composición indicada y una mezcla de fibras de celulosa, fibras de polipropileno como material de soporte para la mezcla de partículas.

Con ello, un apósito para heridas comprende una mezcla de partículas de la composición expuesta anteriormente y un material de soporte para la mezcla de partículas, que contiene como primeras fibras fibras cortadas de polímeros sintéticos y/o naturales. En particular, este apósito para heridas comprende primeras fibras cortadas hidrófilas. Estas

fibras pueden estar procesadas en un denominado procedimiento por vía aérea junto con la mezcla de partículas para dar una capa.

5 Según la utilización planeada, un apósito para heridas puede presentar diferentes cantidades de partículas de poliacrilato y material de soporte para las partículas de poliacrilato. Según la invención, el apósito para heridas comprende al menos el 10% en peso de partículas de poliacrilato (con respecto al material de soporte), presentando las partículas de poliacrilato la composición expuesta en relación con la presente invención. Sin embargo, se prefieren especialmente apósitos para heridas, que comprenden al menos el 20% en peso, en particular al menos el 25% en peso y de manera muy especialmente preferible al menos el 30% en peso de partículas de poliacrilato (con respecto al material de soporte). Sin embargo, para no limitar el apósito para heridas en sus propiedades de rendimiento en cuanto a la inhibición de las actividades de proteasas y/o la absorción y emisión de líquidos acuosos, debería garantizarse que el contenido en partículas de poliacrilato con respecto al material de soporte ascienda en particular a no más del 80% en peso y en particular no más del 75% en peso.

15 En una realización alternativa adicional está previsto que un apósito para heridas de muchas capas según la invención comprenda una primera capa A que contiene partículas y al menos una segunda capa B que contiene partículas. A este respecto, la primera capa A comprende partículas de un primer tamaño y la segunda capa B partículas de un segundo tamaño, diferente del primer tamaño.

20 Según la utilización planeada, un apósito para heridas de muchas capas también puede presentar diferentes cantidades de partículas de poliacrilato y material de soporte para las partículas de poliacrilato. En el caso de que esté previsto que las partículas se dispongan en diferentes capas, la cantidad de partículas debe ascender al menos al 10% en peso con respecto al material de soporte de todas las capas que contienen partículas. A este respecto, en particular también está previsto que se prefieran especialmente apósitos para heridas con al menos el 20% en peso, en particular al menos el 25% en peso y en particular al menos el 30% en peso de partículas de poliacrilato (con respecto al material de soporte de todas las capas que contienen partículas). Sin embargo, para no limitar el apósito para heridas en sus propiedades de rendimiento en cuanto a la inhibición de las actividades de proteasas y/o la absorción y emisión de líquidos acuosos, debería garantizarse que el contenido en partículas de poliacrilato con respecto al material de soporte no ascienda a más del 80% en peso y en particular no más del 75% en peso (con respecto al material de soporte de todas las capas que contienen partículas).

35 La presente invención se refiere también al uso de una mezcla de partículas en particular en un apósito para heridas que comprende partículas de poliacrilato de diferente tamaño para la inhibición de proteasas en una herida, comprendiendo la mezcla de partículas

a) del 20 al 98% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$  y

b) del 2 al 80% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x > 300 \mu\text{m}$ .

40 En un uso ventajoso adicional, las partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300$ , se utilizan para la producción de un agente para la inhibición mediante compartimentación de proteasas, en particular metaloproteasas y de manera muy especialmente preferible de metaloproteasas de matriz en heridas crónicas. Estos poliacrilatos pueden utilizarse además preferiblemente para la inhibición de proteasas, en particular metaloproteasas y de manera muy especialmente preferible de metaloproteasas de matriz para la regeneración del tejido y/o para la regulación de la regeneración del tejido en heridas crónicas.

50 Las heridas crónicas pueden definirse como heridas, cuya evolución de curación difieren en uno o todos los estadios de curación de heridas de la curación de heridas norma. Así, a partir de heridas agudas, que se curan de manera normal, puede generarse por ejemplo debido a una infección de la herida una herida crónica, que está caracterizada por una velocidad de curación retardada. A este respecto, la transición de una herida aguda a una crónica puede tener lugar en cualquier estadio de la curación de heridas. Clínicamente, las heridas crónicas se definen como heridas, cuya curación requiere más de 6-8 semanas, no cubriendo esta definición correctamente todos los cuadros clínicos. En el caso de las heridas crónicas se trata más de un diagnóstico, que se respalda en la experiencia clínica del personal médico.

55 Las heridas crónicas se generan en particular debido a una carga mecánica (úlceras por decúbito, úlcera de presión, úlcera por presión), una insuficiencia venosa (úlceras venosas de pierna, úlceras venosas), una alteración vascular arteriosclerótica (úlceras arteriales de pierna, úlceras arteriales), una alteración neuropática (síndrome del pie diabético, úlcera neuropática), pero también como consecuencia de enfermedades autoinmunitarias, de tumores (tumores ulcerados) o daños por radiación en la terapia tumoral.

65 La úlcera por decúbito se define como una alteración trófica de tejidos (sobre todo piel y tejido subcutáneo) provocado por una acción de presión externa (a largo plazo) con compresión de vasos e isquemia local con necrosis, maceración, eventualmente infección. Las úlceras por decúbito se generan sobre todo úlceras por decúbito en el caso de confinamiento en la cama, en particular en partes del cuerpo, en las que la piel está directamente en

contacto con el hueso, pero también por ejemplo bajo prótesis que se asientan incorrectamente y vendajes enyesados demasiado estrechos.

5 La úlcera por decúbito se divide en los siguientes estadios. A este respecto, se conocen como heridas crónicas en particular las úlceras por decúbito de la fase II, fase III y fase IV:

- 10 - Úlcera por decúbito - fase I: A este respecto, se trata de un enrojecimiento de la piel persistente, circunscrito, que también permanece en el caso de eliminar la carga. El enrojecimiento está claramente delimitado y puede estar endurecido o sobrecalentado. La piel está todavía intacta.
- 15 - Úlcera por decúbito - fase II: En esta fase se produce la formación de ampollas y excoriación y con ello la pérdida parcial de la piel. La epidermis hasta partes de la dermis está dañada. En esta fase hay una herida superficial o una úlcera plana.
- 20 - Úlcera por decúbito - fase III: En este estadio avanzado puede observarse ya una pérdida de todas las capas de la piel. Además, pueden observarse un daño del tejido subcutáneo y eventualmente necrosis, que pueden llegar hasta el tejido muscular que se encuentra debajo. Según la experiencia, en primer lugar debe producirse una delimitación del tejido necrótico hasta que se reconoce toda la extensión del daño tisular. La úlcera por decúbito III se muestra clínicamente como una úlcera abierta, profunda.
- 25 - Úlcera por decúbito - fase IV: En este estadio extremadamente crítico se registra una pérdida de todas las capas de la piel con una destrucción extendida, necrosis tisular o daño de músculos, huesos o estructuras de soporte (tendones, cápsulas articulares). La úlcera por decúbito IV se muestra clínicamente como una úlcera de gran superficie, abierta y profunda.

Con ello, un perfeccionamiento de la presente invención se refiere también al uso de una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato, que presenta cualquiera composición expuesta anteriormente, como agente para la inhibición de proteasas, en particular metaloproteasas, para el tratamiento de y para la producción de un agente para el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético. En particular, la presente invención se refiere también al uso de una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato, que comprende

30 a) del 20 al 98% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y

35 b) del 2 al 80% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x > 300 \mu\text{m}$ ,

como agente para la inhibición de proteasas, en particular metaloproteasas, para el tratamiento de y para la producción de un agente para el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético. A este respecto, la regeneración del tejido se promueve mediante la inactivación de los mecanismos que alteran la curación de heridas, lo que se manifiesta clínicamente en una mejora del estado de la herida así como de la reducción de la herida.

45 En un uso ventajoso adicional, las partículas de poliacrilato se utilizan para la inhibición mediante compartimentación de proteasas, en particular metaloproteasas y para la producción de un agente para la inhibición mediante compartimentación de proteasas, en particular metaloproteasas, en el caso de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético. Estas partículas de poliacrilato pueden utilizarse además preferiblemente para la inhibición de metaloproteasas o metaloproteasas de matriz para la regeneración del tejido y/o para la regulación de la regeneración del tejido en estas enfermedades.

50 A continuación se explicará la invención haciendo referencia a dibujos. En los dibujos muestran:

las figuras 1 a 3: tres apósitos para heridas según la invención diferentes con partículas de poliacrilato en cada caso en sección transversal

55 la figura 4: la unión diferente de metaloproteasas del exudado de heridas crónicas en función del tamaño de partícula de las partículas de poliacrilato

Con la figura 1 se muestra un apósito para heridas (10) en una primera forma de realización. El apósito para heridas presenta una primera capa de separación (11), que debe colocarse en un empleo previsto sobre una herida, y una primera capa de cobertura (12). Entre estas dos capas se encuentra una capa adicional (13), que comprende un material de soporte (17) y una mezcla de partículas según la invención a partir de partículas de poliacrilato (15, 16). La mezcla de partículas contiene en porcentajes iguales partículas de poliacrilato (16) de un primer tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y partículas de poliacrilato (15) de un segundo tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 \leq x \leq 850 \mu\text{m}$ . Con ello, la mezcla de partículas contiene el 50% en peso de partículas de poliacrilato (16) de una primera fracción de partículas con un primer tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y el 50% en peso de

partículas de poliacrilato (15) de una segunda fracción de partículas con un segundo tamaño de partícula  $x$ , siendo  $300 < x \leq 850 \mu\text{m}$  (con respecto al peso total de partículas). El material de soporte (17) para la mezcla de partículas es un material fibroso a partir de fibras cortadas hidrófilas, el 94% en peso de fibras de celulosa hidrófilas y el 6% en peso de fibras de polipropileno. El material de soporte (17) y las partículas de poliacrilato (15, 16) se procesan en un procedimiento por vía aérea para dar una capa, presentando la capa un peso por unidad de superficie de  $360 \text{ g/m}^2$ . La parte de material fibroso en la capa asciende a  $198 \text{ g/m}^2$ , ascendiendo la parte de partículas de poliacrilato (15, 16) a  $162 \text{ g/m}^2$ . Con ello, el porcentaje de partículas de poliacrilato (15, 16) corresponde al 45% en peso con respecto al material de soporte (17). La primera capa de separación (11) y la primera capa de cobertura (13) están fabricadas de un tejido no tejido de un material fibroso hidrófobo a partir de fibras de polipropileno. Por consiguiente, este apósito para heridas presenta una primera capa de separación como capa de contacto con la herida, que no muestra adhesión con la herida.

Con la figura 2 se muestra un apósito para heridas alternativo (20). Este apósito para heridas presenta una capa de contacto con la herida (21) de un tejido no tejido hidrófobo a partir de fibras de poliéster. Por encima de esta capa de contacto con la herida (21) están dispuestas una primera capa que contiene partículas de poliacrilato (23), una segunda capa que contiene partículas de poliacrilato (24) y una capa de cubierta (22). A este respecto, las partículas de poliacrilato (26) de la primera capa que contiene partículas (23) presenta un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $150 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y las partículas de poliacrilato (25) de la segunda capa que contiene partículas (24) un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 \leq x \leq 1500 \mu\text{m}$ . En la primera capa que contiene partículas (23) están contenidos  $126 \text{ g/m}^2$  de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $150 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , (26) y  $198 \text{ g/m}^2$  de fibras cortadas hidrófilas. En la segunda capa que contiene partículas (24) están contenidos  $42 \text{ g/m}^2$  de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 \leq x \leq 1500 \mu\text{m}$ , (25) y  $63 \text{ g/m}^2$  de fibras cortadas hidrófilas. Con ello, la primera capa (23) presenta un peso por unidad de superficie de  $315 \text{ g/m}^2$  y la segunda capa (24) un peso por unidad de superficie de  $104 \text{ g/m}^2$ , ascendiendo el porcentaje de partículas con respecto al material de soporte de las capas que contienen partículas (23, 24) al 40% en peso y estando contenidos el 75% en peso de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $150 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , (con respecto a la cantidad total de partículas de poliacrilato) en la primera capa (23) y el 25% en peso de partículas de poliacrilato con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 \leq x \leq 1500 \mu\text{m}$ , (con respecto a la cantidad total de partículas de poliacrilato) en la segunda capa (24). El material de soporte (27, 28) de la primera y de la segunda capa que contiene partículas (23, 24) es un material fibroso hidrófilo (fibras cortadas hidrófilas) del 90% de fibras de celulosa y el 10 en peso de fibras de polipropileno, estando producida tanto la primera como la segunda capa que contiene partículas en un procedimiento por vía aérea. En el presente caso se fabricaron las dos capas en un proceso en línea en etapas sucesivas. El peso total de las dos capas que contienen partículas (23, 24) asciende a  $420 \text{ g/m}^2$ . La capa de cubierta (22) consiste en una película de poliuretano permeable al vapor de agua con un grosor de  $60 \mu\text{m}$ .

Con la figura 3 se muestra un tercer apósito para heridas alternativo (40). Este apósito para heridas presenta una estructura similar a la del apósito para heridas mostrado con la figura 1, comprendiendo el apósito para heridas una capa que contiene partículas (43), que está cubierta a ambos lados con un tisú (31, 32). Las capas de tisú consisten en el 100% de fibras de celulosa y presentan un peso por unidad de superficie de  $18 \text{ g/m}^2$ . La capa que contiene partículas (43) consiste en un material de soporte (47) y una mezcla de partículas a partir de partículas de poliacrilato (45, 46). La mezcla de partículas contiene  $65 \text{ g/m}^2$  de partículas de poliacrilato (46) de un primer tamaño de partícula  $x$ , siendo  $150 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y  $97 \text{ g/m}^2$  de partículas de poliacrilato (45) de un segundo tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 \leq x \leq 850 \mu\text{m}$ . Con ello, la mezcla de partículas contiene el 40% en peso de partículas de poliacrilato (46) de una primera fracción de partículas con un primer tamaño de partícula  $x$ , siendo  $150 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$ , y el 60% en peso de partículas de poliacrilato (45) de una segunda fracción de partículas con un segundo tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 < x \leq 850 \mu\text{m}$  (con respecto al peso total de partículas). Las fracciones de partículas individuales se tamizaron a partir de partículas de poliacrilato (Favor PAC 300 - Stockhausen, Krefeld). Estas partículas consisten en un poliacrilato de sodio reticulado y presentan un contenido en agua del 3,0% en peso de agua con respecto a las partículas de poliacrilato. El material de soporte (47) para la mezcla de partículas es un material fibroso de fibras cortadas hidrófilas, el 94% en peso de fibras de celulosa hidrófilas y el 6% en peso de fibras de polipropileno. El material de soporte (47) y las partículas de poliacrilato (45, 46) se procesan en un procedimiento por vía aérea para dar una capa, presentando la capa un peso por unidad de superficie de  $360 \text{ g/m}^2$ . La parte de material fibroso en la capa asciende a  $198 \text{ g/m}^2$ , ascendiendo la parte de partículas de poliacrilato (45, 46) a  $162 \text{ g/m}^2$ . Con ello, el porcentaje de partículas de poliacrilato (45, 46) corresponde al 45% en peso con respecto al material de soporte (47). El apósito para heridas está rodeado además por un revestimiento externo (39) de un tejido de punto por trama hidrófobo de polietileno, que en el estado sin tensión presenta un grosor de 0,8 mm. Este tejido de punto por trama impide la adhesión en la herida y presentan una buena capacidad de modelado, de modo que todo el apósito para heridas puede adaptarse a la base de la herida. En los bordes circundantes (39a, 39b), el revestimiento está termosellado por todos los lados.

Con la figura 4 se representa la diferente unión de metaloproteasas a partículas de poliacrilato.

En el siguiente ejemplo se separaron partículas de poliacrilato (poliacrilato reticulado; Favor PAC 300, empresa Stockhausen, Krefeld - Alemania) mediante tamizado en diferentes intervalos de tamaño. Así se estudiaron fracciones con tamaños de partícula  $< 125 \mu\text{m}$ , entre  $160$  y  $300 \mu\text{m}$  y entre  $630$  y  $900 \mu\text{m}$ . Las partículas se activaron

previamente con solución de Ringer (8,6 g de NaCl, 0,3 g de KCl, 0,33 g de CaCl<sub>2</sub> \* 2 H<sub>2</sub>O hasta 1000 ml de agua); a este respecto se dejaron reposar 0,2 g de partículas de poliacrilato con 36,94 ml solución de Ringer durante 24 horas en un recipiente cerrado y se desechó un eventual exceso de solución de Ringer. Se incubaron 100 mg de las partículas de poliacrilato activadas previamente con 20 µg de proteína de exudado de herida en 50 µl durante 2 horas con agitación constante a temperatura ambiente. La proteína de exudado de herida se obtuvo de pacientes con úlcera de la pierna, el contenido en proteína se determinó con el ensayo proteico de Biorad (Bio-Rad DC Protein Assay Kit II, número de catálogo 500-0112) y se ajustó con solución de Ringer a 20 µg/50 µl. El sobrenadante se retiró tras la incubación y el superabsorbente de poliacrilato así tratado se lavó 3x con un exceso (5 p/p) de tampón de lavado (10 g de albúmina sérica bovina (Sigma A-2153), 8,6 g de NaCl, 0,3 g de KCl, 0,33 g de CaCl<sub>2</sub> \* 2 H<sub>2</sub>O hasta 1000 ml de agua). El poliacrilato así tratado se mezcló con 1 volumen (v/p) de tampón de muestra 2x gel de SDS, se hizo coció a 95°C durante 10 minutos en un baño de agua y a continuación se almacenó a -20°C o se sometió directamente a la zimografía en gelatina. Para ello se aplicó una alícuota del líquido de herida, del sobrenadante tratado con poliacrilato y de las proteínas unidas a poliacrilato sobre un gel de SDS que contenía gelatina y se separó electroforéticamente.

Esta técnica es extremadamente sensible y se basa en una separación de las proteasas en un gel de SDS, que al mismo tiempo contiene un sustrato de proteasa (gelatina).

El gel se compone de (todos los productos químicos de la empresa Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 89555 Steinheim - Alemania):

- 3,3 ml de disolución de gelatina (gelatina, piel porcina (N.º CAS 9000-70-8), 3 mg/ml de H<sub>2</sub>O),

- 0,85 ml de H<sub>2</sub>O destilada,

- 2,5 ml de Tris (tris(hidroximetil)aminometano) 1,5 M / HCl/ disolución de SDS (disolución de dodecilsulfato de sodio) al 0,4%, pH 8,8,

- 3,35 ml de disolución de acrilamida al 30%/bisacrilamida al 0,8%,

- 50 µl (10%, p/v) de persulfato de amonio y

- 5 µl de TEMED (N,N,N',N'-tetrametilendiamina);

el gel superior corresponde a

- 3,075 ml de H<sub>2</sub>O destilada,

- 0,625 ml de Tris (tris(hidroximetil)aminometano) 0,5 M / HCl/ disolución de SDS (disolución de dodecilsulfato de sodio) al 0,4%, pH 6.8,

- 0,75 ml de disolución de acrilamida al 30%/bisacrilamida al 0,8%,

- 50 µl (10%, p/v) de persulfato de amonio y

- 5 µl de TEMED (N,N,N',N'-tetrametilendiamina)

Los geles pueden usarse como denominados minigeles o en otros aparatos como zimogramas convencionales para la separación de la mezcla de proteínas. El experto en la técnica conoce estos aparatos y métodos.

El tampón de aplicación de muestra puede ser cualquier tampón de aplicación de proteína, que no puede contener ninguna sustancia reductora. Tras la separación se renaturalizan las proteasas (lavado durante 2x15 min en el 2,5% de Triton-X-100 en H<sub>2</sub>O, entonces lavado durante 2x15 min en Tris 50 mM/ HCl pH 7,4; CaCl<sub>2</sub> 5 mM) y se incubó durante 24-48 h en el último tampón de lavado. Las metaloproteasas renaturalizadas degradan el sustrato de gelatina en su proximidad directa. Si se tiñen estos zimogramas con un colorante proteico (Coomassie N.º CAS 6104-59-2, empresa Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 89555 Steinheim - Alemania), seguido de la decoloración según protocolos convencionales, la gelatina no degradada se representa en azul en el gel (en la imagen de la figura 5 representado en gris/negro). Solo en los puntos en los que se encuentra actividad proteolítica y se degradó la gelatina, se imponen bandas claras, transparentes, las denominadas "bandas consumidas" (en la imagen de la figura 5 representado en blanco sobre fondo gris/negro). Mediante el patrón típico y el intervalo de peso molecular determinado mediante un marcador proteico (no representado en este caso) pudo determinarse el tipo de enzima. El experto en la técnica está familiarizado con el método descrito en este caso y variaciones del mismo (por ejemplo Herron *et al.*, J Biol Chem. 1986 261:2814-8). Tuvo lugar una evaluación semicuantitativa mediante el software de análisis de imágenes ImageJ (Image Processing and Analysis in Java, <http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>, último

acceso el 19/11/2007) mediante la evaluación densitométrica de las intensidades de banda según las instrucciones del software (<http://rsb.info.nih.gov/ij/docs/index.html>, último acceso el 19/11/2007).

En estos experimentos pudo establecerse una clara unión de las metaloproteasas a las diferentes fracciones de partículas de poliacrilato en función del tamaño de partícula. La evaluación semicuantitativa se representa en la tabla 2.

En el primer carril (WF) se aplican 20 µl del exudado de herida de partida diluido. En el 2º, 3º y 4º carril se desprendió el exudado de herida unido en 25 µl de tampón de aplicación de muestra mediante calentamiento, quedando solo una parte muy reducida sobre las partículas de poliacrilato. Las proteínas así obtenidas se aplicaron sobre los zimogramas de gelatina y se revelaron. A este respecto, la intensidad de banda del 1º carril (exudado de herida) se estableció como referencia con 100. Las intensidades de los carriles 2, 3 y 4 se indican como datos en porcentaje con respecto a la referencia.

15 Tabla 2

|       | Carril 1   | Carril 2      | Carril 3         | Carril 4         |
|-------|------------|---------------|------------------|------------------|
|       | WF         | < 125 µm      | 160 < x < 300 µm | 630 < x < 900 µm |
| MMP-9 | 100% (±0%) | 61,2% (±7,3%) | 79,3% (±5,7%)    | 10,9% (±2,8%)    |
| MMP-2 | 100% (±0%) | 44,5% (±4,7%) | 34,2% (±2,0%)    | 7,2% (±1,0%)     |

Se muestra claramente que en los carriles 2 (partículas de poliacrilato con un diámetro de partícula de menos de 125 µm) y carril 3 (partículas de poliacrilato con un diámetro de partícula de desde 160 hasta 300 µm) presentan señales claramente más intensas para las bandas de MMP-9 y MMP-2. Debido a las etapas de lavado tras la incubación de las partículas de poliacrilato con el exudado de herida debe partirse de una fuerte unión. Así, las partículas de poliacrilato con un diámetro de partícula x, siendo 160 < x < 300, en comparación con partículas de poliacrilato con un diámetro de partícula x, siendo 630 < x < 900, se unen a la metaloproteasa MMP-9 aproximadamente siete veces mejor. La misma fracción de partículas se une también en comparación con partículas de poliacrilato con un diámetro de partícula x, siendo 630 < x < 900, a la metaloproteasa MMP-2 aproximadamente cuatro veces mejor.

La inhibición de las metaloproteasas de matriz con la consecuente curación de heridas crónicas pudo mostrarse en estudios clínicos. En este estudio se trataron tres pacientes representativos, que padecían una úlcera en la pierna abierta (úlceras de pierna), con un apósito para heridas, que presenta la estructura descrita con la figura 4. A este respecto, se seleccionó la fracción de partículas del 40% en peso de partículas de poliacrilato con una fracción de 150 < x ≤ 300 µm, para inhibir en estos pacientes cantidades de proteasa en exceso e inducir la curación de heridas. A este respecto, merece una atención especial la iniciación del tejido de granulación, para que pueda constituirse tejido conjuntivo nuevo. El cambio de vendaje tuvo de lugar cada 24 horas o cada 2º día. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

35 Tabla 3

|            | Inicio |       |                       |                     |    | Fin |       |                       |                     |
|------------|--------|-------|-----------------------|---------------------|----|-----|-------|-----------------------|---------------------|
|            | Día    | Capas | Tejido de granulación | Tamaño de la herida |    | Día | Capas | Tejido de granulación | Tamaño de la herida |
| Paciente 1 | 1      | 4     | 1                     | 25 cm <sup>2</sup>  | 34 | 1   | 4     | 20 cm <sup>2</sup>    |                     |
| Paciente 2 | 1      | 4     | 1                     | 20 cm <sup>2</sup>  | 12 | 1   | 4     | 19 cm <sup>2</sup>    |                     |
| Paciente 3 | 1      | 3     | 2                     | 12 cm <sup>2</sup>  | 21 | 0   | 5     | 5 cm <sup>2</sup>     |                     |

El estado de la herida de las úlceras se registró clínicamente de manera semicuantitativa en una escala de 0 a 5. El tamaño de la herida se determinó mediante planimetría. A este respecto, significa:

- 0 = ninguna capa,
- 1 = el 20% de la superficie de la herida estaba cubierta con capas de fibrina,
- 2 = el 40% de la superficie de la herida estaba cubierta con capas de fibrina,
- 3 = el 60% de la superficie de la herida estaba cubierta con capas de fibrina,
- 4 = el 80% de la superficie de la herida estaba cubierta con capas de fibrina y
- 5 = el 100% de la superficie de la herida estaba cubierta con capas de fibrina.

El tejido de granulación se cuantificó de manera similar:

- 0 no puede reconocerse nada de tejido de granulación,

## ES 2 686 524 T3

1 = el 20% de la superficie de la herida estaba caracterizada por tejido de granulación de aspecto rojo,

2 = el 40% de la superficie de la herida estaba caracterizada por tejido de granulación de aspecto rojo,

5

3 = el 60% de la superficie de la herida estaba caracterizada por tejido de granulación de aspecto rojo,

4 = el 80% de la superficie de la herida estaba caracterizada por tejido de granulación de aspecto rojo y

10

5 = el 100% de la superficie de la herida estaba caracterizada por tejido de granulación de aspecto rojo.

Por consiguiente, mediante el tratamiento pudo pasarse del estado patológico de las heridas crónicas a una evolución de curación normal, natural.

15

## REIVINDICACIONES

- 1.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético, comprendiendo la mezcla de partículas a) del 20 al 98% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $45 \leq x \leq 300 \mu\text{m}$  y b) del 2 al 80% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $x > 300 \mu\text{m}$ .
- 2.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según la reivindicación 1, comprendiendo el tratamiento regeneración del tejido y/o regulación de la regeneración del tejido.
- 3.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según la reivindicación 1 o 2, estando presente la mezcla de partículas en un apósito para heridas de múltiples capas (10, 20, 40), que comprende la mezcla de partículas y un material de soporte (17, 27, 47) para la mezcla de partículas, conteniendo la mezcla de partículas partículas de poliacrilato (15, 16, 25, 26, 45, 46) de diferente tamaño, comprendiendo el apósito para heridas además al menos el 10% en peso de partículas de poliacrilato (15, 16, 25, 26, 45, 46) con respecto a la cantidad total de material de soporte y conteniendo la mezcla de partículas
- a) del 20 al 98% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $150 < x \leq 300 \mu\text{m}$  como agente para la inhibición de proteasas en la herida y
- b) del 2 al 80% en peso de partículas con un tamaño de partícula  $x$ , siendo  $600 < x \leq 850 \mu\text{m}$  como agente para la absorción y/o emisión de disoluciones acuosas.
- 4.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo las partículas de poliacrilato (15, 16, 25, 26, 45, 46) como máximo el 10% en peso de agua con respecto al peso total de las partículas de poliacrilato.
- 5.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-4, comprendiendo las partículas de poliacrilato (15, 16, 25, 26, 45, 46) un poliacrilato reticulado y/o entrecruzado y/o reticulado superficialmente.
- 6.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-5, comprendiendo el apósito para heridas además un revestimiento (49) que rodea la mezcla de partículas y el material de soporte (47) para la mezcla de partículas o una capa de contacto con la herida (11, 21) que separa la mezcla de partículas y el material de soporte (17, 27) de una herida.
- 7.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-6, siendo el material de soporte (17, 27, 47) para las partículas un material fibroso, que contiene como primeras fibras fibras cortadas de polímeros sintéticos y/o naturales.
- 8.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo el apósito para heridas una primera capa A que contiene partículas (23) y al menos una segunda capa B que contiene partículas (24), comprendiendo la primera capa A (23) partículas a) (26) de la mezcla de partículas y la segunda capa B (24) partículas b) (25) de la mezcla de partículas.
- 9.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-8, siendo el revestimiento (49) un tejido no tejido, un tejido de punto por trama, un tejido de punto por urdimbre o un tejido.
- 10.- Mezcla de partículas que consiste en partículas de poliacrilato de diferente tamaño para su uso en el tratamiento de úlcera por decúbito, úlcera venosa de pierna, úlcera arterial de pierna o síndrome del pie diabético según una de las reivindicaciones 1-9, presentando el apósito para heridas además una capa de contacto con la herida (11, 21), que no presenta ninguna partícula.

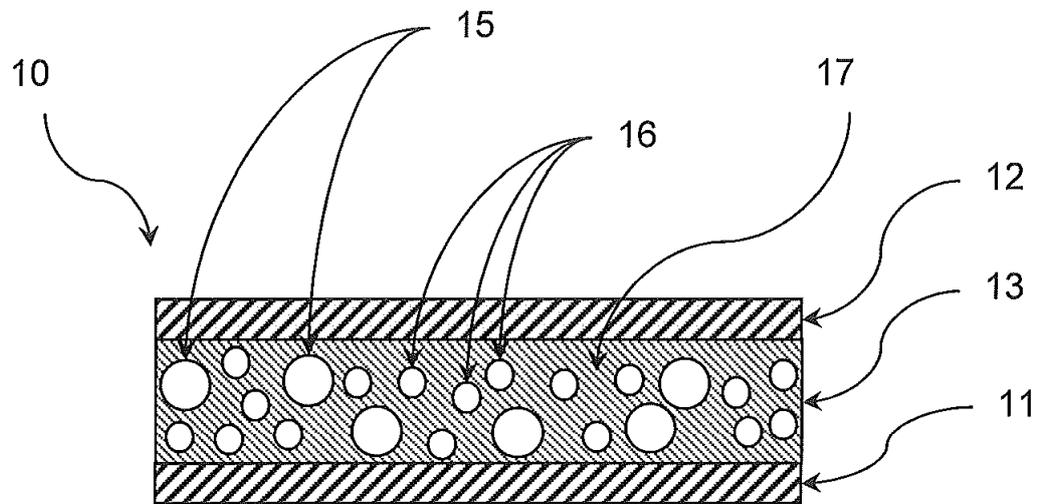


Figura 1

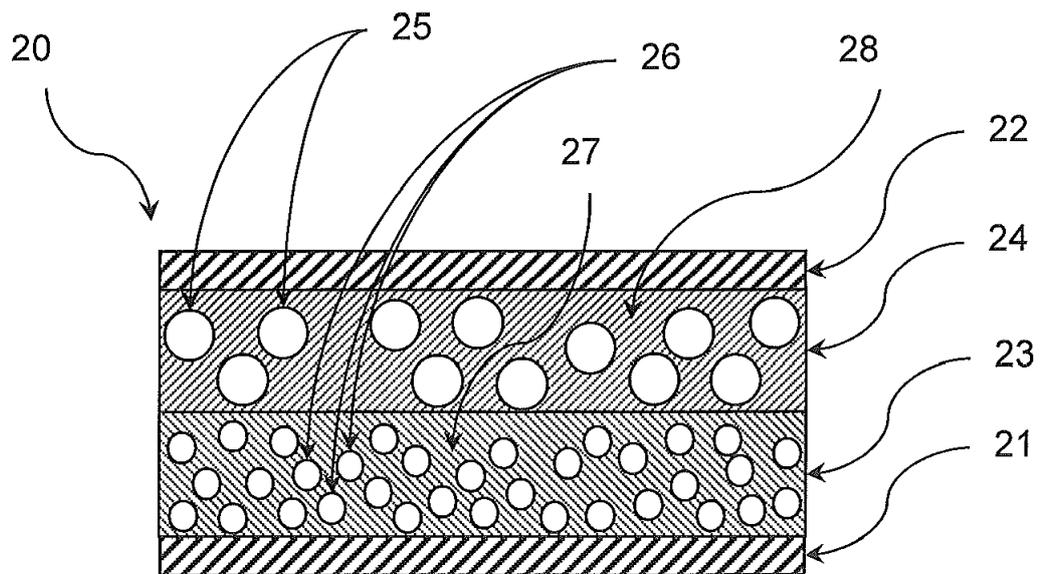


Figura 2

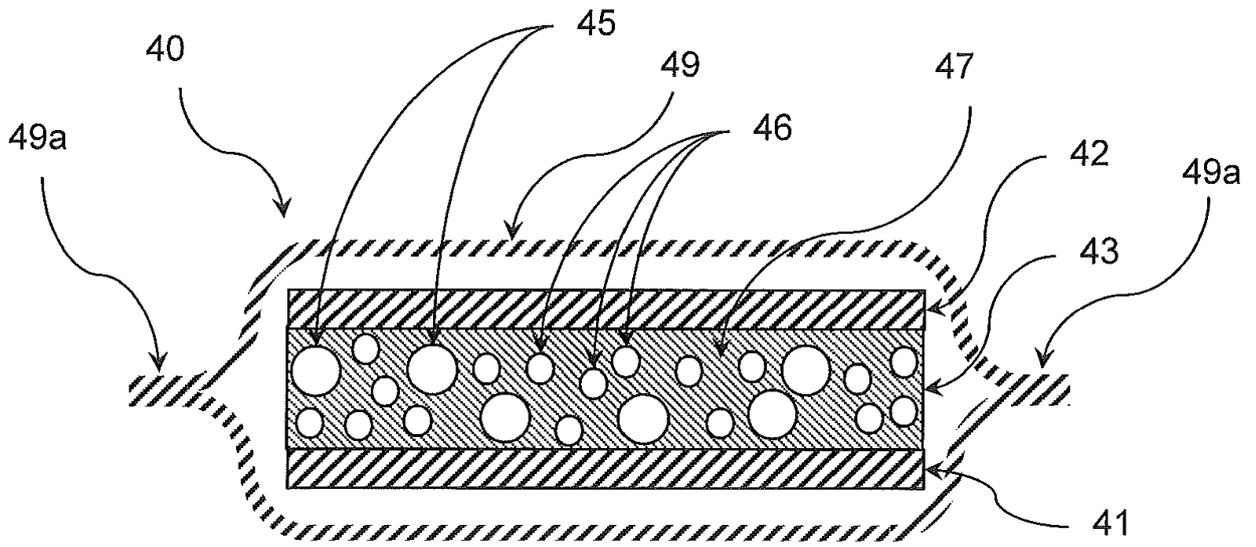


Figura 3

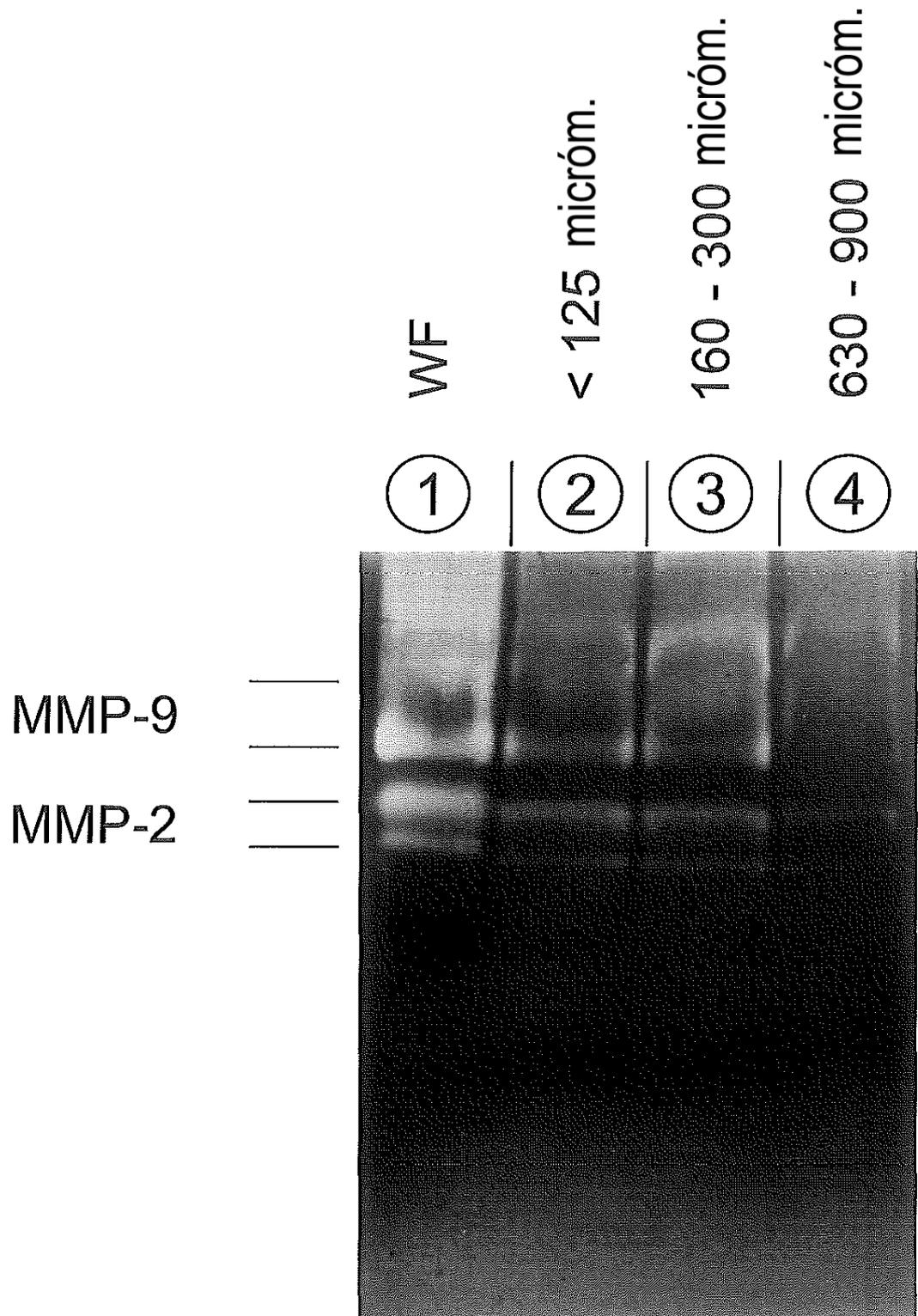


Figura 4