

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 302**

51 Int. Cl.:

A61L 15/46 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2005** **E 16156515 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3061467**

54 Título: **Apósito para heridas con una composición adsorbente bacteriana**

30 Prioridad:

10.12.2004 US 9429

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

21.02.2019

73 Titular/es:

**ABIGO MEDICAL AB (100.0%)
Ekonomivägen 5
436 33 Askim, SE**

72 Inventor/es:

**SMITH, JAN y
BJÖRNBERG, STEN**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 701 302 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

Apósito para heridas con una composición adsorbente bacteriana

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La invención en el presente documento se refiere a un producto de apósito para heridas, combinando tanto un apósito tradicional que incluye un material absorbente montado sobre un soporte de película como un material textil hidrófobo fijado al mismo, orientado hacia la herida y que puede unirse a microorganismos no deseados.

Descripción de la técnica relacionada

15 El problema de la cicatrización de heridas asociado con cargas bacterianas es por ejemplo el daño tisular por liberación de toxinas y enzimas, y la posible propagación de infecciones al torrente sanguíneo. Hay estudios que muestran que recuentos tisulares altos de microorganismos retrasan la cicatrización de heridas.

20 Numerosos estudios durante las últimas décadas también han mostrado que las bacterias, tales como *Staphylococcus aureus* y estreptococos de grupo A, ambos patógenos de heridas comunes, y la levadura *Candida albicans* expresan comúnmente hidrofobicidad profunda en la superficie celular. Se han definido varias estructuras que vuelven hidrófoba la superficie celular, tales como las fimbrias de *E. coli* que median en la adhesión a la pared intestinal, proteínas en *C. albicans* que se han denominado "hidrofobinas", y ácido lipoteicoico en la pared celular de bacterias Gram-positivas.

25 Según el principio hidrófobo de las leyes de la naturaleza, un sistema siempre tenderá al menor consumo de energía posible. Cuando dos moléculas que repelen agua colisionan entre sí, aumentarán la entropía y crearán desorden. Las moléculas de agua que rodean las dos moléculas hidrófobas las forzarán a estar juntas mediante puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua aunque no haya fuerza de atracción entre la interacción hidrófoba, y
30 expulsarán moléculas de agua.

La etapa inicial de infecciones de la piel y superficies mucosas es la adhesión microbiana a tejidos heridos. Se han identificado varios componentes microbianos que se unen de manera adhesiva a receptores específicos, como fimbrias de bacterias entéricas Gram-negativas. La adhesión inicial puede estar mediada por interacciones hidrófobas entre microbios y estructuras tisulares del huésped, y también por interacciones de carga. La unión de proteínas del suero y la matriz extracelular, como fibronectina, colágeno y fibrinógeno puede además potenciar la
35 colonización de tejido de heridas más profundo.

En el tratamiento de heridas, después de la colonización tisular se multiplican los microbios en la herida, provocan
40 daño tisular por liberación de toxinas y enzimas, e incluso se propagan al torrente sanguíneo. El cuerpo humano tiene múltiples mecanismos de defensa del sistema de defensa innato. También pueden estar activos anticuerpos específicos dirigidos contra el microorganismo colonizador para disminuir el número de microorganismos. Numerosos estudios han mostrado que recuentos tisulares altos de microorganismos retrasan la cicatrización de heridas. Por otro lado, se mostró que pequeños números de bacterias potencian el proceso de cicatrización de
45 heridas en roedores estimulando la producción de colágeno-hidroxiprolina.

El tratamiento convencional de heridas consiste en limpieza mecánica con agua, disoluciones tampón o
50 desinfectantes para eliminar bacterias y residuos. Esto es importante ya que los residuos dificultan la cicatrización de heridas. El uso de agentes oxidantes (por ejemplo tintura de yodo) o antisépticos (por ejemplo ungüentos que comprenden sulfadiazina de plata) se conoce desde hace tiempo. Pueden mencionarse varias desventajas de estos métodos. Por ejemplo, las bacterias que han muerto permanecen en la herida, y no se pueden limpiar las heridas para eliminar el compuesto activo de manera fiable después de la aplicación, ya que se propaga a toda la herida. Si estos compuestos activos se producen libremente en la herida, pueden también atacar a células y sustancias en el fluido de la herida que promueven la cicatrización de heridas.

55 Otro método de tratamiento de heridas es el uso de antibióticos locales. Los microbiólogos desaprueban el uso de antibióticos locales ya que se sabe que induce resistencia a antibióticos. También con el fin de proteger una herida ya limpia, incluyendo heridas de cortes quirúrgicos, se han usado diversos tipos de cintas quirúrgicas y apósitos Band-Aid y similares. Se han añadido o sugerido diversos tipos de compuestos de limpieza y antimicrobianos añadidos a tales productos para lograr efectos más prolongados en el tiempo.
60

El documento US 4 219 019 da a conocer un apósito para una herida, que comprende: a) una capa hidrófoba hecha de un tejido hidrófobo; b) una capa hidrófila absorbente; y c) una capa de cubierta, en el que la capa hidrófoba y capa de cubierta están fusionadas entre sí en áreas pequeñas, y la capa absorbente está situada entre la capa hidrófoba y la capa de cubierta.
65

Lo que caracteriza a la técnica relacionada en el campo de la invención es que las invenciones patentadas son lo más a menudo diversos materiales fibrosos y almohadillas con sustancias antimicrobianas añadidas que van a usarse con un vendaje separado o ajustarse sobre las heridas, usando por ejemplo, cinta quirúrgica o diversos apósitos. La invención para la que se busca protección por patente es un método de fabricación de un producto de apósito para heridas mejorado, combinando tanto un apósito tradicional con un material absorbente montado, más un material textil hidrófobo que puede unirse a microorganismos no deseados y está fijado al material absorbente y colocado hacia la herida.

Ya existen en el mercado productos que contienen almohadillas plegadas de material textil de unión a bacterias y material textil absorbente, que van a mantenerse juntos y sobre una herida mediante un vendaje o cinta separados. Sin embargo, no se conocen previamente los productos de la presente invención en los que un material absorbente está unido a un material hidrófobo, tal como una fibra, usando una técnica desarrollada especialmente, que permite la transferencia de líquidos sin separar la unión. En la invención del presente documento esto se combina con un soporte (cubierta) que es transparente visualmente, semipermeable y autoadhesivo.

Hay varias invenciones conocidas que se refieren al uso de sustancias y materiales antimicrobianos. Un ejemplo de este tipo es la patente estadounidense n.º 6.369.289, que da a conocer el uso de un vendaje celulósico en un método para cubrir una herida abierta poniendo en contacto la herida con el vendaje que tiene una cantidad calculada de agente antimicrobiano. La divulgación de esta patente y todas las demás patentes a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan al presente documento como referencia. La patente estadounidense n.º 4.655.756 se refiere a un material no tejido tratado con una biguanida polimérica lineal que tiene una fórmula definida, o una mezcla de, por ejemplo, polihexametilénbiguanida (PHMB).

También se conocen otros tipos de agentes antimicrobianos. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.707.736 da a conocer un producto polimérico seco, desechable, que tiene actividad antimicrobiana de liberación sostenida que se forma a partir de un material polimérico que tiene incorporado en el mismo un agente antimicrobiano de sal de amina. El material polimérico puede estar en forma de fibras, láminas, películas y otros materiales estables tejidos, no tejidos y de punto. Los agentes antimicrobianos incluyen, por ejemplo, gluconato de clorhexidina y clorhidrato de clorhexidina. Se conocen varios usos similares de apósitos que combinan compuestos antimicrobianos.

También se conocen otros componentes de la invención como componentes de apósitos médicos, tales como diversas clases de adhesivos. Un apósito quirúrgico de este tipo se describe en la patente estadounidense n.º 4.643.180, en la que el apósito comprende una lámina de película polimérica recubierta en una cara con un adhesivo a base de agua de grosor definido que incluye un agente antimicrobiano depositado sobre la superficie del adhesivo orientada hacia el cuerpo.

La patente estadounidense n.º 4.643.181 también describe un apósito quirúrgico y un procedimiento para fabricar un apósito quirúrgico. El apósito comprende un sustrato recubierto sobre una superficie con un adhesivo de contacto con la piel a base de disolvente de grosor definido, teniendo el adhesivo distribuidas en el mismo partículas de sustancias antimicrobianas.

La patente estadounidense n.º 4.678.704 describe un material textil impregnado que comprende un sustrato de material textil al que se le ha aplicado un impregnante catiónico activo junto con un tinte indicador aniónico en combinación con un componente catiónico adicional, en el que el tinte se une al componente catiónico adicional más fácilmente que al sustrato y el componente catiónico adicional compite con el impregnante por la unión al tinte. El impregnante catiónico puede ser una biguanida polimérica.

La patente estadounidense n.º 5.098.417 se refiere a un apósito para heridas para administración sistémica de un agente fisiológica o biológicamente activo mediante liberación controlada del agente en dicha herida. El apósito para heridas comprende un sustrato en forma de un material textil o tela, al menos una porción del cual es celulósica, que se ha modificado químicamente para convertir grupos hidroxilo en la porción celulósica en sitios adsorbentes iónicos, estando adsorbida en el sustrato una forma iónica de un agente fisiológica o biológicamente activo (que incluye agentes antibacterianos). Los enlaces iónicos mantienen al agente temporalmente en el sustrato para liberación controlada del mismo en proporción a la cantidad de exudado en contacto con el sustrato y se forman mediante adsorción del agente sobre el sustrato a temperatura ambiente. Los enlaces iónicos se disocian tras el contacto con exudado corporal de las heridas liberando de ese modo el agente fisiológica o biológicamente activo en una cantidad en proporción a la cantidad de exudado en contacto con el sustrato.

La patente estadounidense n.º 5.498.416 se refiere a un procedimiento para la protección de prótesis, implantes y/o catéteres, y otros materiales implantables temporales o permanentes frente a la colonización e infección bacterianas. Se da a conocer un dispositivo resistente a la infección que puede liberar progresivamente en medio acuoso una cantidad de una sustancia antibacteriana fijada al dispositivo, siendo la cantidad eficaz para prevenir la contaminación bacteriana del dispositivo. Los dispositivos descritos incluyen catéteres urinarios, sondas, catéteres vasculares e intraarteriales, prótesis de válvulas cardíacas, prótesis arteriales, simuladores cardíacos, prótesis ortopédicas, implantes dentales u oculares, derivaciones que conectan dos segmentos del sistema circulatorio, e hilo

de sutura.

5 La patente estadounidense n.º 5.700.742 se refiere a un método de tratamiento de un material textil para inhibir el crecimiento microbiano, que comprende aplicar al material textil una biguanida oligo o polimérica o sal de la misma con un ácido inorgánico o un ácido orgánico que tiene un valor de pK por encima de 4,5 seguido de un ácido orgánico fuerte que tiene un valor de pK por debajo de 4,5 y está libre de cualquier cadena alifática o de oxialqueno que contenga 12 o más átomos de carbono. También se da a conocer un material textil tratado según el método reivindicado.

10 La patente estadounidense n.º 5.856.248 se refiere a fibras de celulosa y productos que comprenden fibras de celulosa tratados para absorber secreciones corporales al mismo tiempo que disminuyen sustancialmente el crecimiento microbiano, estando las fibras modificadas químicamente en un procedimiento de dos etapas que comprende una primera etapa de tratamiento con una sal soluble en agua de un metal de transición y un álcali y una segunda etapa de tratamiento con una disolución de un compuesto bisbiguanida, formando de ese modo un enlace entre las fibras de celulosa, el metal de transición y el compuesto. El procedimiento puede utilizar una etapa de aclarado a pH neutro entre las dos etapas mencionadas anteriormente.

20 La patente estadounidense n.º 5.817.325 se refiere a un artículo de fabricación que tiene dispuesto sobre una superficie del mismo un recubrimiento antimicrobiano de destrucción por contacto, que no se filtra que destruye microorganismos por contacto. El recubrimiento comprende una matriz de polímero policatiónico orgánico inmovilizada sobre la superficie que tiene unida o complejada a la misma un material metálico antimicrobiano de superficie accesible de manera que el material antimicrobiano no libera cantidades biocidas de compuestos que pueden eluirse en el entorno circundante.

25 Otras patentes se refieren a los denominados productos SORBACT®, que son composiciones de apósito plegado que incluyen un material textil hidrófobo y un material hidrófilo que absorbe líquido. La patente estadounidense n.º 4.617.326 describe este principio. Se ha mostrado que es muy difícil adherir una capa fuertemente hidrófoba a capas hidrófilas absorbentes de líquido, y por tanto productos obtenidos según la patente estadounidense n.º 4.617.326 han podido solamente fabricarse hasta la fecha mediante plegado de una capa separada en y alrededor de la capa absorbente hidrófila y la capa hidrófoba con el fin de mantener las capas juntas.

Esta es una desventaja importante, que limita el diseño y la producción de dichas almohadillas para heridas.

35 Además, la patente estadounidense n.º 6.160.196 se refiere al mismo principio pero le añade un compuesto activo antimicrobiano que está adaptado para prevenir infecciones desde el exterior de la almohadilla, el compuesto antimicrobiano no se libera dentro de la herida. La patente estadounidense n.º 4.211.227 da a conocer un material de esponja quirúrgico no tejido que comprende un material textil en capas que tiene un núcleo interno o un material sustancialmente hidrófilo dispuesto adyacente a al menos una capa externa o superficial, o entre un par de capas externas, de un material sustancialmente hidrófobo. El material de esponja se une haciendo pasar el material a través de rodillos grabados con un patrón de partes planas y ranuras de manera que se impone sobre el material un patrón de repetición de tres grados de compresión. Sin embargo, la esponja así producida no utiliza en ninguna medida un material hidrófobo que se une a bacterias, ni tiene ningún soporte que sea transparente visualmente, semipermeable y autoadhesivo.

45 Además, hay varios productos de apósito para heridas en el mercado que contienen almohadillas absorbentes, pero sin ningún compuesto antimicrobiano o material de unión a microbios, tales productos son Tegaderm® y Tegaderm® IV de 3M, (St. Paul, MN 55144-1000, EE.UU.) y OpSite Post-Op de Smith&Nephew (Memfis, TN 38116, EE.UU.).

50 La patente estadounidense n.º 5.380.294 da a conocer un apósito de catéter venoso con una lámina de soporte y adhesiva combinada con una almohadilla absorbente de líquido.

55 Las patentes estadounidenses n.º 4.275.721 y 5.380.294 describen apósitos de catéter venoso con una almohadilla absorbente de líquido colocada en el centro situada sobre una capa de lámina adhesiva. El adhesivo se cubre con dos capas desprendibles separadas que se quitan antes de la aplicación del apósito. Los apósitos tienen una rendija que va desde un extremo del apósito hasta una corta distancia de la almohadilla absorbente (4.275.721), o hasta o el interior de la almohadilla (5.380.294).

60 La patente estadounidense n.º 5.380.294 se distingue de la patente estadounidense n.º 4.275.721 por la adición de una capa transparente sobre y alrededor de la almohadilla absorbente. El propósito de la capa transparente es poder inspeccionar el sitio de la incisión y el área circundante con el fin de detectar una posible infección. La situación de la capa transparente en el documento US 5.380.294 se limita a sólo la cara de la almohadilla opuesta a la rendija.

65 Utilizando el principio de Sorbact comentado anteriormente, productos tales como la almohadilla Sorbact consisten en gasa de acetato doblada y gasa de algodón tratada con el éster de ácido graso DACC (cloruro de dialquilcarbamoilo). Esto proporciona almohadillas Sorbact con una propiedad hidrófoba fuerte. Cuando la almohadilla Sorbact entra en contacto con microorganismos patógenos en la superficie de la herida, los

microorganismos se adhieren a la almohadilla a través de interacción hidrófoba. El método se basa en el principio de que dos superficies hidrófobas se unen entre sí, cuando entran en contacto físico. La almohadilla Sorbact consiste en dos componentes. El primer componente tiene una o más capas permeables a líquidos de un material fisiológicamente inocuo, adsorbente de bacterias, hidrófobo que contiene un material textil hidrófilo tejido o no tejido. El material textil se ha vuelto hidrófobo mediante tratamiento químico con un compuesto que contiene grupos hidrófobos. El segundo componente consiste en una o más capas de un material fisiológicamente inocuo, adsorbente de líquido, hidrófilo. El material adsorbente de líquido, hidrófilo hace fluir líquido por succión de exudado de la herida. Si los microorganismos presentan estructuras superficiales hidrófobas acompañarán a este flujo de líquido y entrarán en contacto con el componente hidrófobo y se unirán.

Incluso si el producto de almohadilla Sorbact tradicional soluciona un importante problema de reducir el número de microorganismos en una herida sin usar productos químicos o antibióticos, tiene varias desventajas cuando se usa como apósito para heridas. En primer lugar, necesitará fijarse a la superficie de la herida con un vendaje usando materiales tales como una envoltura de gasa de algodón, cinta quirúrgica y similares. Esto significa que hay varias etapas y productos implicados para que el usuario aplique la almohadilla Sorbact, lo que entre otras cosas conduce a un aumento de costes y tiempo de manejo. Además, un vendaje combinado de este tipo será sensible a líquidos, tales como agua, humedad, suciedad, microorganismos etc. del exterior, siendo posible que penetren en el vendaje. Además, se ha mostrado que un buen contacto entre la herida y el tejido hidrófobo es importante para una fijación/unión eficaz de microbios no deseados de la herida. Dependiendo de la ubicación de la herida en el cuerpo, esto no siempre es fácil de conseguir con la almohadilla y un vendaje flojos. Además, es difícil inspeccionar a través de un vendaje el estado de la herida en cuanto a inflamación, etc.

Entonces, por tanto, la invención en el presente documento se realizó para abordar los problemas anteriores.

Un objeto de la invención en el presente documento es proporcionar un producto ideal para el tratamiento de heridas y un método de fabricación de este producto. Un objeto adicional de la invención es proporcionar un producto que protege la herida, absorbe exudado y reduce el número de microorganismos patógenos, sin usar sustancias antimicrobianas. Un objeto adicional de la invención es proporcionar un producto que puede hacerse transparente visualmente, así como que sea semipermeable y autoadhesivo, permitiendo el paso de oxígeno y humedad y la inspección de la piel circundante al mismo tiempo que el producto se une a patógenos existentes y previene la entrada de nuevos patógenos del exterior.

Sumario de la invención

Según la invención se proporciona un apósito para una herida y un método de preparación de un apósito para heridas según las reivindicaciones modificadas.

En un aspecto amplio, se proporciona un apósito para una herida, que comprende:

a) una capa hidrófoba que puede unirse a microorganismos, compuesta por: un material textil hidrófobo; o un material textil no tejido hidrófobo; o un material textil no tejido o material textil hidrófilo que se ha vuelto hidrófobo debido al tratamiento con un compuesto que contiene grupos hidrófobos; o una lámina perforada hidrófoba;

b) una capa hidrófila absorbente; y

c) una capa de cubierta, en el que la capa hidrófoba está unida a la capa absorbente con una capa fina de menos de 10 g/m^2 de un adhesivo de fusión en caliente, y la capa absorbente está situada entre la capa hidrófoba y la capa de cubierta.

La capa de cubierta puede ser un autoadhesivo.

La capa de cubierta puede ser semipermeable.

La capa hidrófoba puede fijarse de manera adhesiva a la capa absorbente usando un adhesivo de fusión en caliente.

La capa hidrófoba puede fabricarse mediante el acoplamiento de cloruro de dioctadecilcarbamoilo a la capa.

La invención en el presente documento se refiere a un producto de apósito para heridas, que combina tanto un apósito tradicional con un material absorbente montado como un material textil hidrófobo fijado al mismo, que se coloca hacia la herida, y puede unirse a microorganismos no deseados. El producto de la invención es ideal para el tratamiento de heridas. Protege la herida, absorbe exudado y reduce el número de microorganismos patógenos, sin usar sustancias antimicrobianas. Consiste básicamente en tres capas unidas: material textil de acetato de celulosa hidrófobo que se une a microorganismos, un material absorbente eficaz fijado y un soporte (cubierta) que en la realización preferida es transparente visualmente, semipermeable y autoadhesivo. Estas propiedades del producto de una pieza de la invención permiten el paso de oxígeno y humedad y la inspección de la piel circundante al mismo tiempo que el producto se une a patógenos existentes y previene la entrada de nuevos patógenos del exterior. El

apósito es resistente al agua y permite que el usuario se duche.

Otros objetos y características de las invenciones resultarán totalmente evidentes a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

5

Breve descripción de los dibujos

10 Las figuras 1a-1c son dibujos esquemáticos de una vista lateral en sección transversal de la invención tal como puede usarse. En la figura 1a, se muestra el producto sobre la superficie de una herida, en la que se muestran esquemáticamente bacterias, antes de la colocación del producto sobre la herida. En la figura 1b, se muestra el producto sobre la superficie de la herida. En la figura 1c, se muestra el producto tras retirarlo de la herida.

La figura 2 es un dibujo esquemático en perspectiva de la invención.

15 La figura 3 es una vista en perspectiva de un vendaje de catéter venoso según la invención en el presente documento.

La figura 4 es una vista en sección transversal esquemática de la invención completamente ensamblada en uso.

20 La figura 5 es un gráfico de la unión de *Staphylococcus aureus* (UFC/cm²) a un apósito de prueba de la invención, en función del tiempo.

La figura 6 es un gráfico de la unión de *Pseudomonas aeruginosa* (UFC/cm²) a un apósito de prueba de la invención, en función del tiempo.

25 La figura 7 es un gráfico de la unión de *Staphylococcus aureus* (UFC/cm²) a un apósito de prueba de la invención, en función de la dosis bacteriana añadida (Log₁₀ UFC/ml).

30 La figura 8 es un gráfico de la unión de *Pseudomonas aeruginosa* (UFC/cm²) a un apósito de prueba de la invención, en función de la dosis bacteriana añadida (Log₁₀ UFC/ml).

La figura 9 es un gráfico de la unión de *Enterococcus* (UFC/cm²) a un apósito de prueba de la invención, en función de la dosis bacteriana añadida (Log₁₀ UFC/ml).

35 La figura 10 es un gráfico de la unión de *Candida albicans* (UFC/cm²) a un apósito de prueba de la invención, en función de la dosis bacteriana añadida (Log₁₀ UFC/ml).

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas de la misma

40 El producto de la invención es ideal para tratamiento de heridas. Protege la herida, absorbe exudado y reduce el número de microorganismos patógenos, sin usar sustancias antimicrobianas. El producto de la invención consiste en tres capas unidas: material textil de acetato de celulosa hidrófobo que se une a microorganismos, un material absorbente eficaz fijado y un soporte (cubierta) que es preferiblemente transparente visualmente, semipermeable y autoadhesivo.

45 Haciendo referencia ahora a las figuras, las figuras 1a-1c son una representación esquemática del uso de la invención para unirse a microorganismos, que muestran la capa 10 de cubierta (portador/soporte), capa 12 absorbente y capa 14 hidrófoba sobre un área 16 de herida sobre la que se representan bacterias 18, mostrando secuencialmente el antes, durante y después de la aplicación a una herida, respectivamente.

50 El producto de la invención se muestra esquemáticamente en vista en perspectiva en la figura 2, y en sección transversal en la figura 4 (ambas figuras tienen la cubierta mostrada en la parte inferior de la figura). En la figura 4 se muestra la capa 14 hidrófoba, preferiblemente hecha de acetato de celulosa que se ha vuelto fuertemente hidrófoba con tratamiento de DACC. La capa 14 hidrófoba está en contacto directo con el lugar 16 de la herida. La capa 24 de adhesivo es preferiblemente de fusión en caliente a base de látex termoplástico, y fija la capa 14 hidrófoba al núcleo 12 absorbente, que está constituido básicamente por fibras de celulosa con látex como agente de unión. La capa 22 de adhesivo fija el núcleo 12 absorbente a la capa 10 portadora de película transparente visualmente (cubierta). Un adhesivo 34 autoadherente está diseñado para pegarse a la piel del usuario del apósito para heridas. La capa 20 de protección (capa desprendible) está hecha preferiblemente de papel siliconado que se retira cuando se aplica el apósito para heridas al lugar de la herida.

60 Estas propiedades del permiten el paso de oxígeno y humedad y hacen posible la inspección de la piel circundante. El apósito es preferiblemente resistente al agua y permite que el usuario se duche. Es fácil de usar ya que todas las capas están unidas en un producto listo para usar, usando un método que une bien el producto sin alterar la transferencia de líquidos entre capas. El producto de la invención reduce el riesgo de que entre suciedad, patógenos etc. del exterior y proporciona un contacto óptimo entre el material hidrófobo y la herida, mejorando la unión de

65

microorganismos no deseados.

El producto se fabrica en varias etapas y con varios componentes. Ya que un objeto de la invención es tener un producto "de una pieza", fiable y fácil de usar, se requiere una buena unión entre los componentes. Este requisito, especialmente en el caso de unión entre el material hidrófilo, absorbente y el material textil hidrófobo, es contradictorio con otros requisitos del producto tal como un buen absorbente de exudados de la herida y su permeabilidad. Esto es debido al hecho de que el tejido muy hidrófobo es difícil de unir bien con el material absorbente sin usar adhesivo en un cantidad o modo de uso, o de una calidad que dificultará el transporte de fluidos a través de la primera capa de unión a bacterias en la capa absorbente. Fue necesario resolver este asunto para la presente invención para que pudiera desarrollarse la estructura del producto, y seleccionarse materiales y adhesivo para una buena unión del material hidrófobo, sin comprometer la transferencia de fluidos. También se necesitó reconstruir equipos de producción convencionales para la unión de materiales textiles, etc. para incorporar una segunda etapa de calentamiento en la laminación de los dos componentes.

El material hidrófilo usado en la invención es preferiblemente un material con muy buena capacidad de absorción y estabilidad para su peso y tamaño. Un material de este tipo es celulosa depositada por aire por ejemplo Concert MH080.104.P000 (de Concert GmbH, en Falkenhagen, Alemania) constituida por fibras de celulosa con un aglutinante sintético (etileno-acetato de vinilo).

Un requisito del material en la capa de absorción es tener una capacidad de absorción en el intervalo de 3-60 g/g de peso, preferiblemente 5-35 g/g, medido según la norma ISO 11948-1, y contener una cantidad y composición de agente(s) de unión que sean compatibles con y soporten la unión al material hidrófobo. Ejemplo de tales agentes de unión es etileno-acetato de vinilo. Tal agente de unión debe ser más del 6% del peso total del material hidrófilo, y es preferiblemente más del 12% en peso. Otros ejemplos de materiales fisiológicamente inocuos, adsorbentes de líquidos, hidrófilos con agentes de unión adecuados son papel tisú especial, polisacáridos reticulados, polímeros de vinilo y polímeros de acrílo. Ejemplos de polisacáridos reticulados son metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, dextrano o almidón reticulado con la ayuda de un agente de reticulación bifuncional tal como un derivado de glicerol bifuncional del tipo diclorhidrina o dibromhidrina o los correspondientes compuestos de epóxido que pueden obtenerse por la escisión de haluro de hidrógeno, es decir epíclorhidrina y epibromhidrina, o un diepóxido tal como 1,2-3,4-diepoxibutano. Ejemplos de otros polímeros hidrófilos son polímeros de acrílo, que pueden estar reticulados con, por ejemplo, metilbisacrilamida.

El material hidrófobo puede comprender, por ejemplo, un material textil hidrófobo o material textil no tejido hidrófobo, o un material textil no tejido o material textil hidrófilo que se ha vuelto hidrófobo mediante un tratamiento especial, o una lámina perforada hidrófoba. Pueden producirse materiales textiles tejidos y no tejidos hidrófobos a partir de fibras sintéticas o fibras del tipo poliamida, polipropileno y politetrafluoroetileno, o a partir de fibras de carbono. Con el fin de obtener un material hidrófobo a partir de un material textil hidrófilo tejido o no tejido, tal como material textil de algodón tejido o no tejido, puede tratarse el material textil químicamente, por ejemplo, de una manera conocida, con un compuesto que contiene grupos hidrófobos, por ejemplo con un cloruro de dialquilcarbamoilo tal como cloruro de dihexadecilcarbamoilo o cloruro de dioctadecilcarbamoilo. Una capa hidrófoba preferida de la invención está hecha de acetato de celulosa verde a la que se aplica cloruro de dioctadecilcarbamoilo tal como se comenta en los ejemplos.

El material hidrófobo va a unirse al material hidrófilo con la ayuda de un adhesivo de fusión en caliente adecuado, por ejemplo uno de fusión en caliente denominado Dispomelt 505E (Nacional Starch & Chemical Ltd, Slough Berkshire, Reino Unido), que se basa en polímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS) o Dispomelt 250E, que se basa en de poliestireno alfa amorfo o adhesivos de fusión en caliente a base de etileno-acetato de vinilo. Estos adhesivos de fusión en caliente se denominan generalmente látex termoplástico. También podrían usarse otros adhesivos conocidos en la técnica, pero con el fin de conseguir una unión suficientemente fuerte sin bloquear la transferencia de fluidos en el producto, es importante seleccionar un adhesivo que funcione bien junto con el agente de unión del agente hidrófilo. El componente de adhesivo de fusión en caliente se aplica caliente al material o bien hidrófobo o bien hidrófilo usando un aplicador de rendija, pulverización o recubrimiento con rodillo, tal como recubrimiento con rodillo inverso, rodillo directo, rodillo múltiple de 5 rodillos, offset de 3 rodillos, huecograbado offset, troquel, presión, saturadores, varilla y varilla de Meyer como una capa muy fina en una cantidad de $< 10 \text{ g/m}^2$, preferiblemente $< 8 \text{ g/m}^2$ y después se lamina entre dos rodillos para la unión final. Debe indicarse que los rodillos por presión (rodillos de presión) para la unión necesitan estar equipados con un elemento de calentamiento interno, o similar, para una segunda etapa de calentamiento, después de la aplicación del adhesivo, con una temperatura en el intervalo de 120-150°C y una tasa de compresión de entre el 20-75%, preferiblemente el 40-60%, con el fin de conseguir una unión suficientemente fuerte al material hidrófobo. La resistencia a la laminación, tal como se determina en una prueba en húmedo tal como se describe en el ejemplo a continuación, debe ser de al menos 10 g/cm, pero preferiblemente $>20 \text{ g/cm}$ de anchura.

A continuación, se fija el soporte (cubierta) del producto. Esto se hace después de cortar los dos materiales unidos para dar almohadillas de tamaño adecuado. El soporte está hecho de un material adecuado que es semipermeable, autoadhesivo y preferiblemente transparente visualmente. Un material de este tipo es película de poliuretano con un adhesivo adecuado conocido en la técnica por ejemplo DUROTAK 380-2954 (National Starch & Chemical Ltd,

Slough Berkshire, Reino Unido).

La película debe tener una permeabilidad al vapor de agua de preferiblemente 100-1000 g de humedad/m²/24 h a 38°C, pero no más de 2000 g/m²/24 h a 38°C. Estas propiedades del producto permiten el paso de oxígeno y de humedad y, en el caso de una película transparente, la inspección de la piel circundante.

Los microorganismos se eliminarán de la herida cuando el apósito se cambie. Por tanto, el número de microorganismos disminuye a lo largo del tiempo hasta un número que puede controlar el cuerpo y la herida puede cicatrizar. Debido a que los microbios se adhieren al apósito mediante interacciones hidrófobas, se limita la propagación de microorganismos al entorno durante el cambio de apósitos. La capacidad de unión a bacterias y absorción de secreción de heridas, pus y residuos combinadas proporcionan una limpieza óptima de la herida. Con este método, la carga bacteriana en la superficie de la herida se reduce rápida y eficazmente. El propio mecanismo de autodefensa del cuerpo puede entonces tomar el relevo, y el proceso natural de cicatrización puede continuar. El uso de una capa hidrófoba, incluso sin tratamiento sistémico con antibióticos, disminuye el número de microorganismos infecciosos pero no elimina todas las bacterias, lo que es una ventaja ya que un pequeño número de microorganismos estimulan la cicatrización de la herida. La invención reemplaza el uso de antibióticos tópicos, y por tanto reduce la propagación de organismos resistentes a antibióticos.

Hasta el punto de que haya un riesgo reducido de que las llagas se sequen, los que puede tener un efecto inhibitor sobre el proceso de cicatrización, la capacidad de absorción de la capa hidrófila puede alterarse en diversas versiones del producto, así como regularse mediante la permeabilidad de la cubierta de poliuretano.

Otros objetos y características de las invenciones resultarán totalmente evidentes a partir de los siguientes ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1. Fabricación del producto de apósito para heridas

En este ejemplo se fabrica un apósito para heridas convencional basado en la invención de la siguiente manera:

Materiales: (de dentro hacia fuera, véase la figura 4)

CAPA	NOMBRE DEL PRODUCTO COMERCIAL	FABRICANTE
1. Capa hidrófoba	Acetato de celulosa verde tejido preparado según el documento US 4.617.326	ABIGO Medical AB, Suecia
2. Adhesivo	National 505E	National Starch & Chemical Ltd., Reino Unido
3. Material absorbente	(Depositado por aire) Concert MH080.104.P000	Concert GmbH, Falkenhagen, Alemania
4. Adhesivo	National 505E	National Starch & Chemical Ltd., Reino Unido
5. Capa portadora	Película de poliuretano, 3M, 9482 n.º ID 70-0000-6538-6	3M, St Paul, MN, EE.UU.
6. Adhesivo:	DURO-TAK 380-295	National Starch & Chemical Ltd., Reino Unido
7. Papel antiadhesivo siliconado,	Loparex ESP35TEE	Loparex OY Lohja, Finlandia

A. La capa hidrófoba se produce preferiblemente según la patente estadounidense 4.617.326 aplicando una cantidad de cloruro de dioctadecilcarbamoilo a un material textil de acetato de celulosa tal como se da a conocer en esta patente estableciéndose un enlace covalente entre los materiales. El material textil de acetato está en rollos de 50 m de largo y una anchura de 1 m, y se lleva como tal a la siguiente etapa.

B. La adhesión de la capa hidrófoba con la capa absorbente se realiza en una máquina para este propósito, que tiene un aplicador adecuado para el adhesivo de fusión en caliente, un aplicador de rendija, y rodillos calientes para la unión de los dos materiales, denominados rodillos de presión, tal como se conocen en la técnica. Con el fin de minimizar el riesgo de que el adhesivo exude a través de la capa superficial, se prefiere poner la capa de fusión en caliente sobre la depositada por aire. En series de ensayos previas se encontró que el riesgo de que el adhesivo exude a través de la capa de acetato de celulosa hidrófoba aumenta drásticamente si la cantidad de adhesivo es >10 g/m². Sin embargo, disminuir la cantidad de adhesivo reduce la resistencia a laminación. La cantidad ideal de adhesivo está entre 7-10 g/m². En series de ensayos previas de la invención se encontró que una temperatura de fusión en caliente de 150°C funcionaba bien junto con rodillos de presión precalentados.

Ensayo de resistencia a la laminación:

Se coloca la muestra de ensayo en disolución acuosa con NaCl a 0,9 % o sangre de oveja desfibrilada durante una hora. Se separan las capas entre sí y se mide la resistencia a la laminación. Si es posible debe ser de al menos 10 g/cm, pero preferiblemente >20 g/cm de anchura. Ya que a veces puede ser difícil conseguir sujetar las capas con el fin de separarlas, puede usarse un cuchillo o unas pinzas de bordes afilados, o puede prepararse la muestra antes del ensayo acuoso separando las capas entre sí dejando pestañas para agarrar.

Otros ensayos:

Se somete a ensayo la exudación del adhesivo a través del material textil tejido de acetato de celulosa verde presionando fuerte unas contra otras muestras de la capa superficial de material laminado (material tejido verde). Sólo es aceptable una adherencia leve.

Se somete a ensayo la coagulación sanguínea mediante aplicación de 0,3 ml de sangre de oveja desfibrilada encima de la laminación. La sangre debe pasar fácilmente a través de la capa tejida de acetato de celulosa verde y dejar solamente pequeñas cantidades de sangre en la superficie.

Después del procedimiento de unión de la capa de acetato hidrófoba y la capa absorbente, los materiales ahora unidos están todavía en forma de rollo, que se lleva a la etapa de corte.

C. Corte y adición de capa portadora.

Se cortan las ahora unidas capa hidrófoba y capa absorbente en trozos de tamaño adecuado para el producto final, en este caso 30 mm x 30 mm. Se colocan los trozos cortados sobre película portadora, preparada con el adhesivo y papel antiadhesivo (véase la figura 4), y en tiras de 100 mm. Los trozos unidos se centran sobre las tiras portadoras y con una distancia de centro a centro de 80 mm. Entonces se aplica finalmente un papel antiadhesivo de la misma anchura en la cara interna. El apósito ahora completamente ensamblado se corta en trozos de 100 mm x 80 mm, se esteriliza y entonces se empaqueta de 10 en 10 en cajas de cartón.

Ejemplo 2: Uso del nuevo producto de apósito para unirse a patógenos

Material: Apósito para heridas tal como se describió en el ejemplo 1

Cepas bacterianas: *Staphylococcus aureus* Newman, *Pseudomonas aeruginosa* 510, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*

Se cultivaron aislados en agar con eritrocitos de caballo al 5% en atmósfera del 5% de CO₂ a 37°C. Se realizaron suspensiones en solución salina tamponada con fosfato (PBS, fosfato de sodio 0,02 M y cloruro de sodio 0,15 M, pH 7,2) a 10⁹ células bacterianas/ml, 10⁷ células fúngicas/ml o la concentración indicada.

Se cortó el apósito en trozos de 1 cm². Se realizó la incubación en placas de polímero de 24 pocillos. Se le añadió a cada apósito 1 ml de suspensión. Se colocaron las placas en un agitador rotatorio a velocidad muy baja. Se realizó la incubación a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. Después de la incubación, se enjuagaron los apósitos con PBS varias veces, y luego se pusieron en TCA al 2,5% (ácido tricarbóxico).

Se midió el contenido en ATP en un luminómetro (LKB Wallac). Controles: Se normalizó el número de bacterias adheridas (UFC/ATP) frente al total de bacterias añadidas (UFC/ATP), y el blanco (sin bacterias, sólo tampón EDTA-Tris) fue el control del valor de ATP. (Figura 11).

Resultados: (figuras 5-10)

S. aureus > 10⁵ células adheridas durante 30 s, 1, 5 y 10 minutos, y entonces aumentó hasta 10⁶ células después de 2 h. Se produjo algo de multiplicación durante las siguientes 24 h hasta alcanzar 5 x 10⁶ células/cm² (figura 5).

P. aeruginosa Alrededor de 10⁵ células adheridas durante 30 s, 1, 5 y 10 min, y entonces aumentó durante la incubación de 30 y 60 min hasta alcanzar 10⁷ células/cm² después de 2 h de incubación. No se produjo multiplicación de bacterias adheridas durante las siguiente 24 h (figura 6).

No se alcanzaron los puntos finales de adsorción máxima. Cuando se añadieron 5 x 10⁹ células de *S aureus*, se adhirieron 10⁸ células, para *P. aeruginosa* se adhirieron 10⁸ células de 10^{9,5} añadidas y para *E. faecalis* 8 x 10⁶ de 5 x 10¹⁰ añadidas. Para *C. albicans* la pendiente se estabiliza, se adhirieron 10⁵ células de 10^{7,5} añadidas (figura 11).

Conclusión: El apósito de ensayo con la capa hidrófoba es un buen absorbente de diferentes patógenos importantes y posibles en la cicatrización de heridas.

Ejemplo 3. Fabricación de un apósito de catéter venoso

En este ejemplo, se fabricó un apósito de catéter venoso basado en la invención. La fabricación se realiza según el ejemplo 1 para las primeras etapas y luego con una etapa C revisada tal como sigue:

5 C. Corte y adición de capa portadora.

Se cortan las ahora unidas capa hidrófoba y capa absorbente en trozos adecuados para el producto de catéter venoso, en este caso 20 mm x 20 mm. Se colocan los trozos cortados sobre película portadora, preparada con el adhesivo y dos papeles 20 antiadhesivos con pestañas 28 de agarre (véase la figura 3), y en tiras de 100 mm. Los trozos unidos se centran sobre las tiras portadoras y con una distancia de centro a centro de 100 mm. Entonces se aplica finalmente un papel antiadhesivo de la misma anchura en la cara interna. El apósito ya completamente ensamblado se corta en trozos de 100 mm x 60 mm, cortando 20 mm desde la almohadilla de capas unidas en el extremo superior y cortando una rendija para el catéter desde el lado opuesto hasta una distancia próxima a la almohadilla preferiblemente 5 mm antes de la almohadilla. En otra realización la rendija de corte puede introducirse en la almohadilla preferiblemente no más de la mitad de la anchura de la almohadilla. La figura 3 también muestra un área 30 seccionada con el propósito de observar las capas, y la rendija 32 para el catéter. El producto se esteriliza finalmente y entonces se empaqueta de 10 en 10 en cajas de cartón.

REIVINDICACIONES

1. Apósito para una herida, que comprende:
 - 5 a) una capa hidrófoba que puede unirse a microorganismos, compuesta por: un material textil hidrófobo; o un material textil no tejido hidrófobo; o un material textil no tejido o material textil hidrófilo que se ha vuelto hidrófobo debido al tratamiento con un compuesto que contiene grupos hidrófobos; o una lámina perforada hidrófoba;
 - 10 b) una capa hidrófila absorbente; y
 - c) una capa de cubierta,

en el que la capa hidrófoba está unida a la capa absorbente con una capa fina de menos de 10 g/m² de un adhesivo de fusión en caliente, y la capa absorbente está situada entre la capa hidrófoba y la capa de cubierta.
- 15 2. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa hidrófoba es un material textil hidrófobo o material textil no tejido que se ha vuelto hidrófobo debido al tratamiento con un cloruro de dialquilcarbamoilo.
- 20 3. Apósito para una herida según la reivindicación 2, en el que la capa hidrófoba comprende acetato de celulosa tejido al que se le ha aplicado cloruro de dioctadecilcarbamoilo.
4. Apósito para una herida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de adhesivo de fusión en caliente es de entre 7-10 g/m².
- 25 5. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa hidrófila absorbente comprende un material depositado por aire de celulosa.
- 30 6. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa hidrófila absorbente tiene una capacidad de absorción de 3-60 g/g.
7. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa hidrófila absorbente se trata con un agente de unión para optimizar la unión a la capa hidrófoba.
- 35 8. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa de cubierta está hecha de película de poliuretano.
9. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa de cubierta es transparente visualmente.
- 40 10. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa de cubierta es semipermeable y tiene una permeabilidad de 100-1000 g de humedad/m²/24 horas at 38°C.
- 45 11. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que la capa de cubierta es semipermeable, autoadhesiva y transparente visualmente.
12. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que el apósito tiene una resistencia a la laminación en fase húmeda de al menos 10 g/cm de anchura.
- 50 13. Apósito para una herida según la reivindicación 1, en el que el apósito es un apósito de catéter venoso.
14. Apósito para una herida según la reivindicación 13, en el que la capa de cubierta comprende papeles antiadhesivos con pestañas de agarre.
- 55 15. Método de preparación de un apósito para heridas, que comprende unir una capa hidrófoba que puede unirse a microorganismos, compuesto por: un material textil hidrófobo; o un material textil no tejido hidrófobo; o un material textil no tejido o material textil hidrófilo que se ha vuelto hidrófobo debido al tratamiento con un compuesto que contiene grupos hidrófobos; o una lámina perforada hidrófoba; con un adhesivo para una capa hidrófila absorbente; y fijar de manera adhesiva una capa de cubierta, en el que la capa absorbente está situada entre la capa hidrófoba y la capa de cubierta, y en el que la capa hidrófoba está unida a la capa absorbente con una capa fina de menos de 10 g/m² de un adhesivo de fusión en caliente.
- 60

Fig. 1a

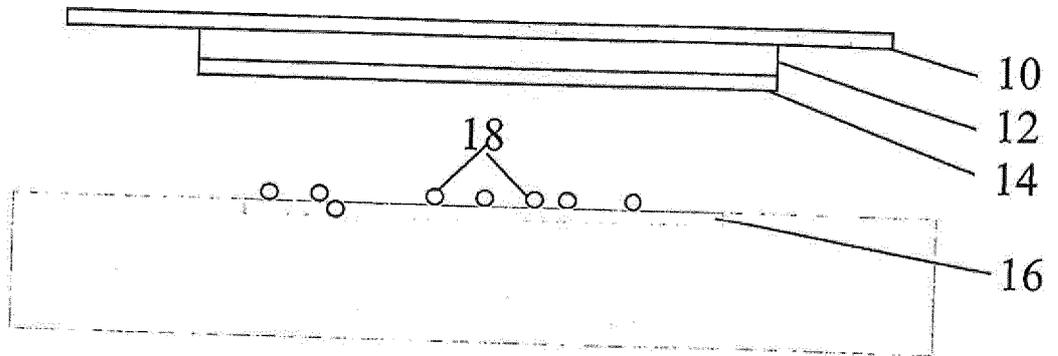


Fig. 1b

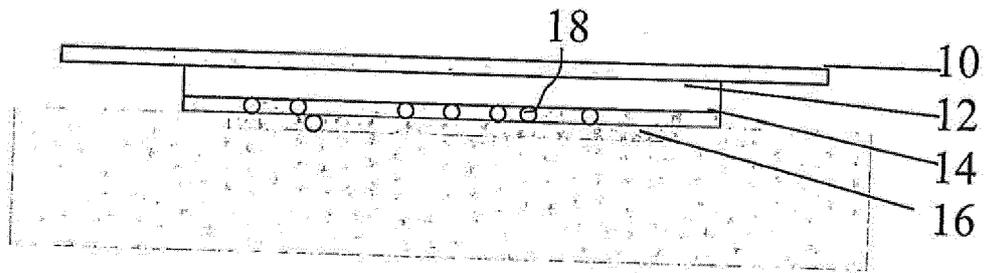


Fig. 1c

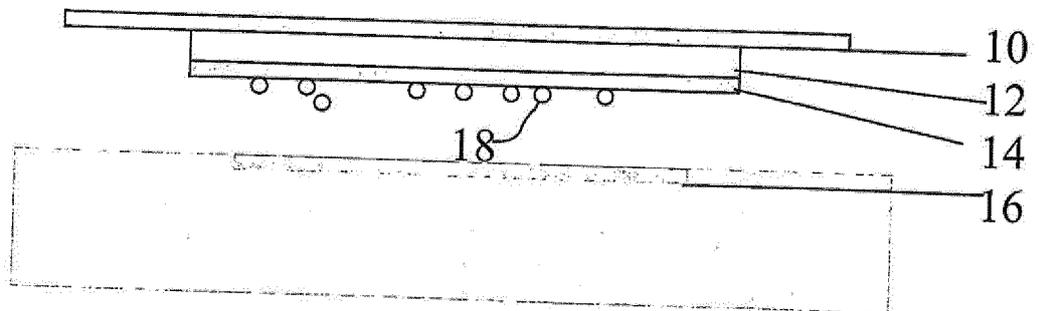


Fig.2

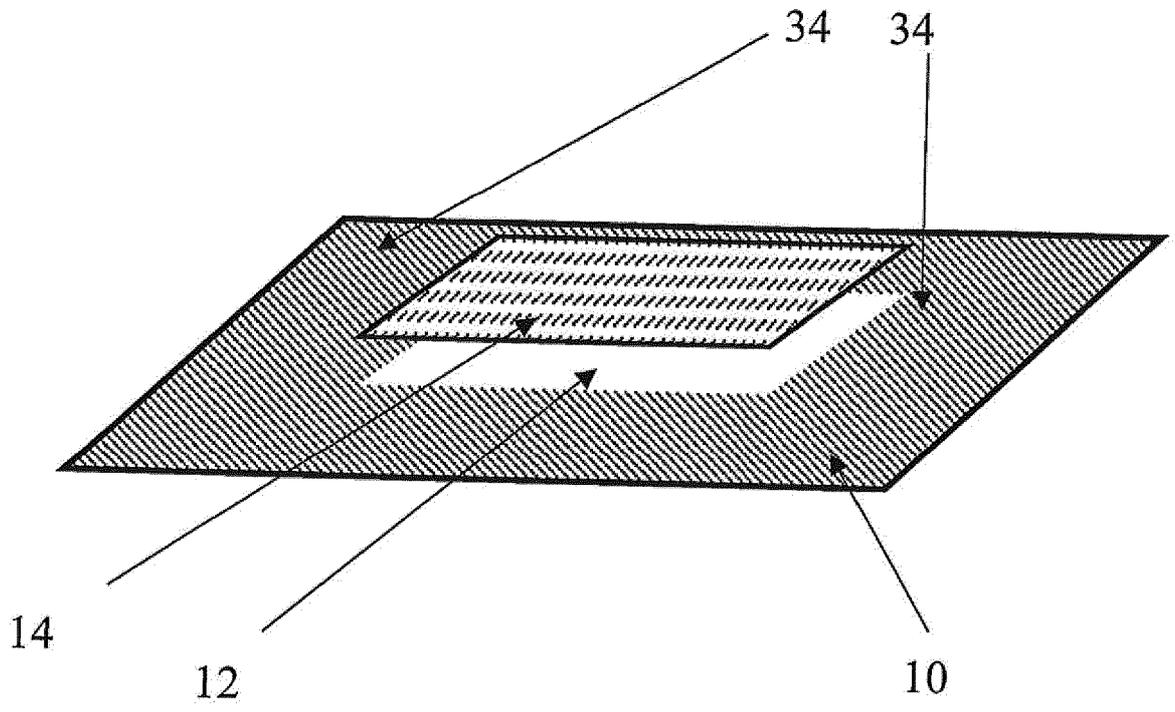


Fig.3

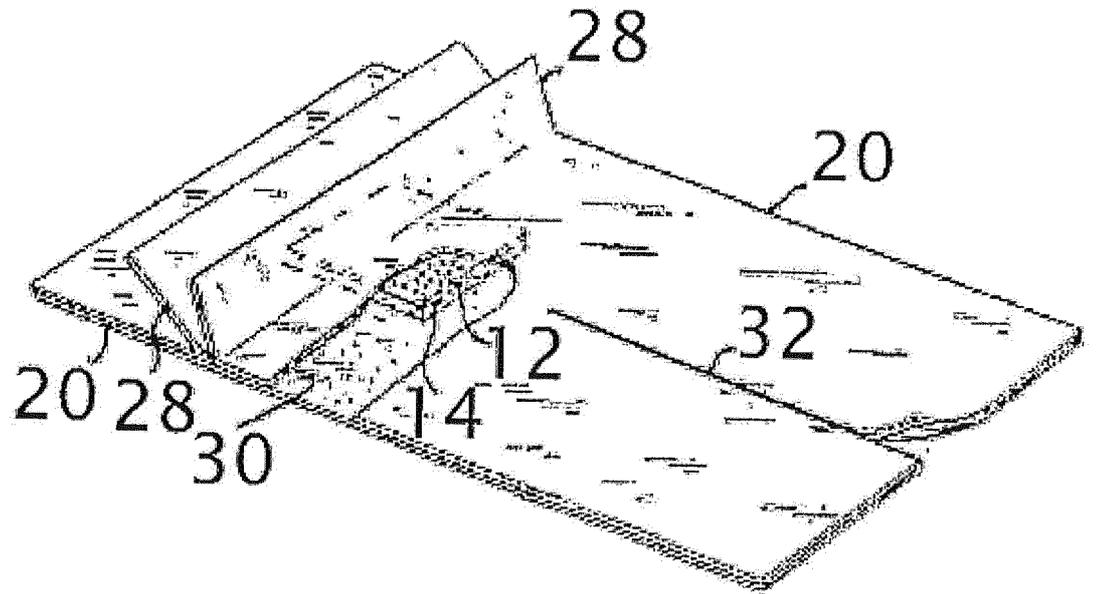


Fig.4

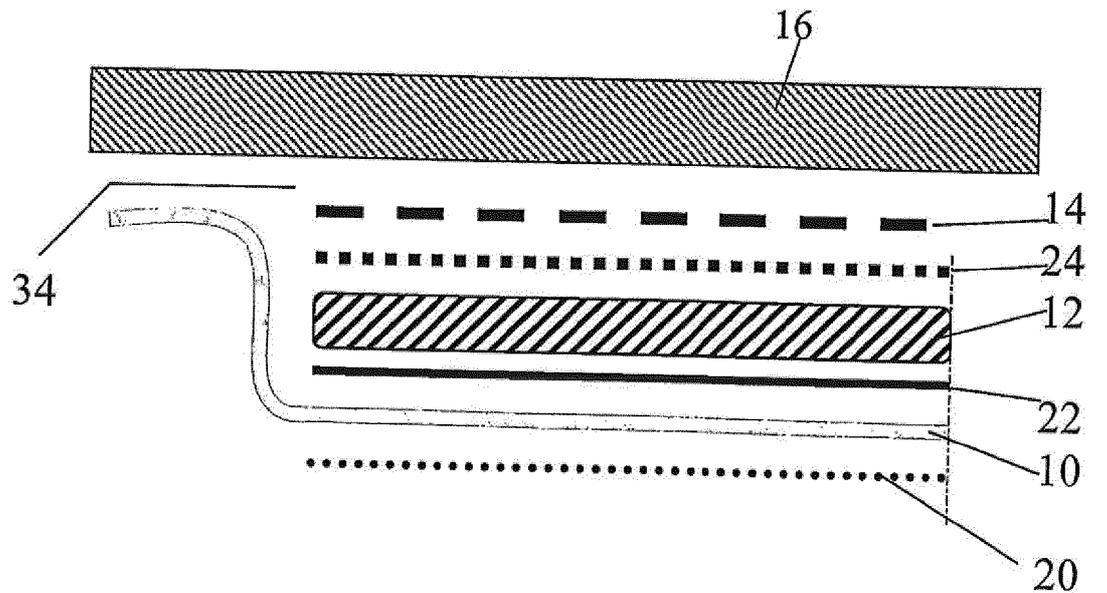


Fig.5

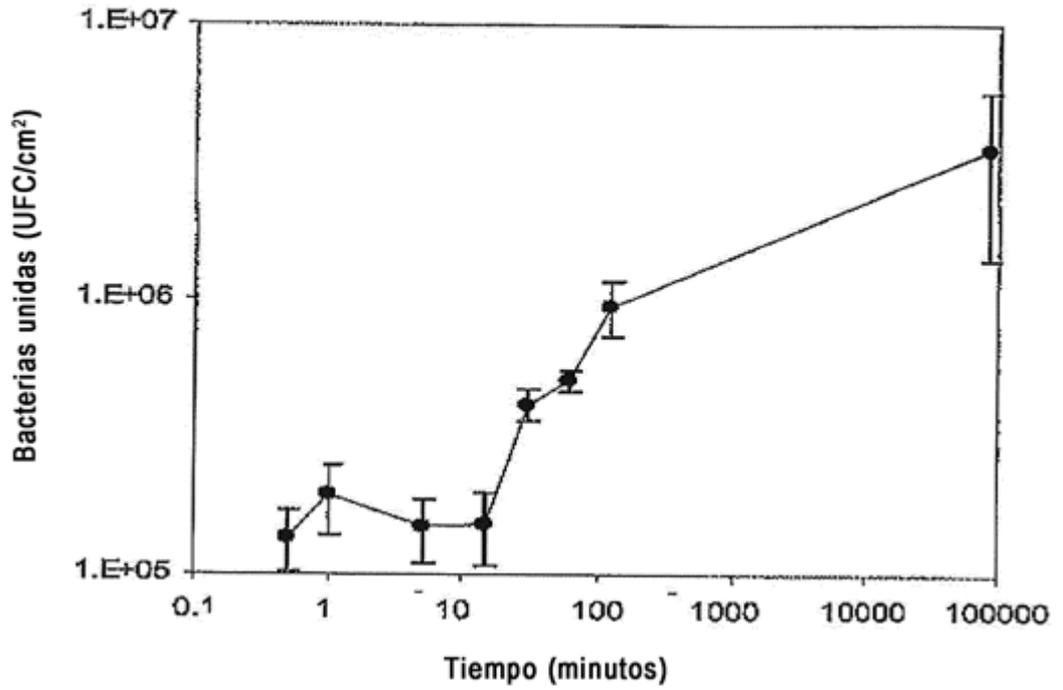


Fig.6

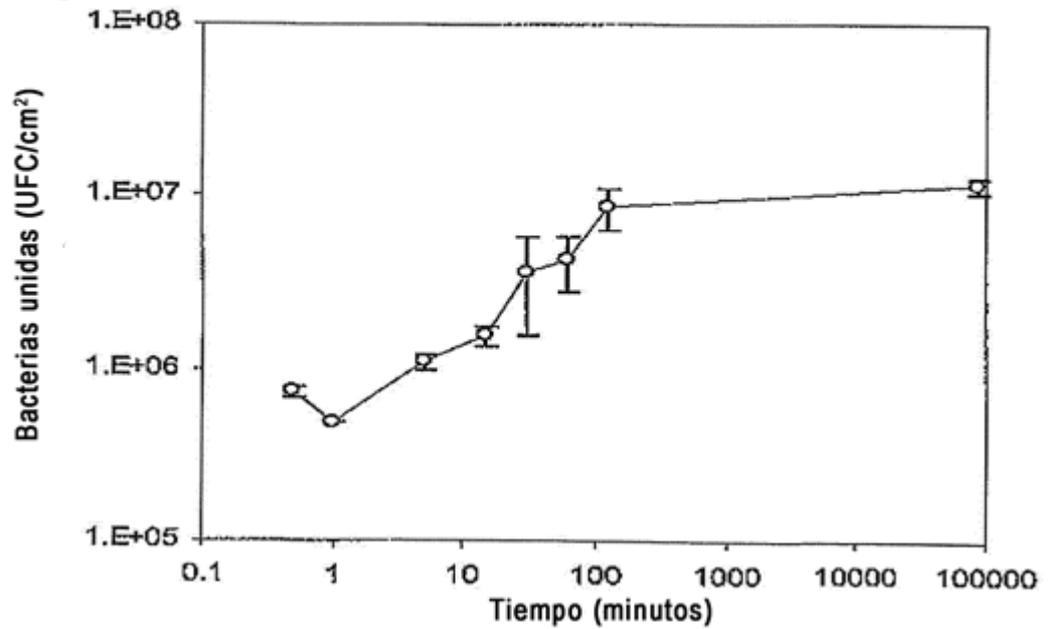


Fig.7

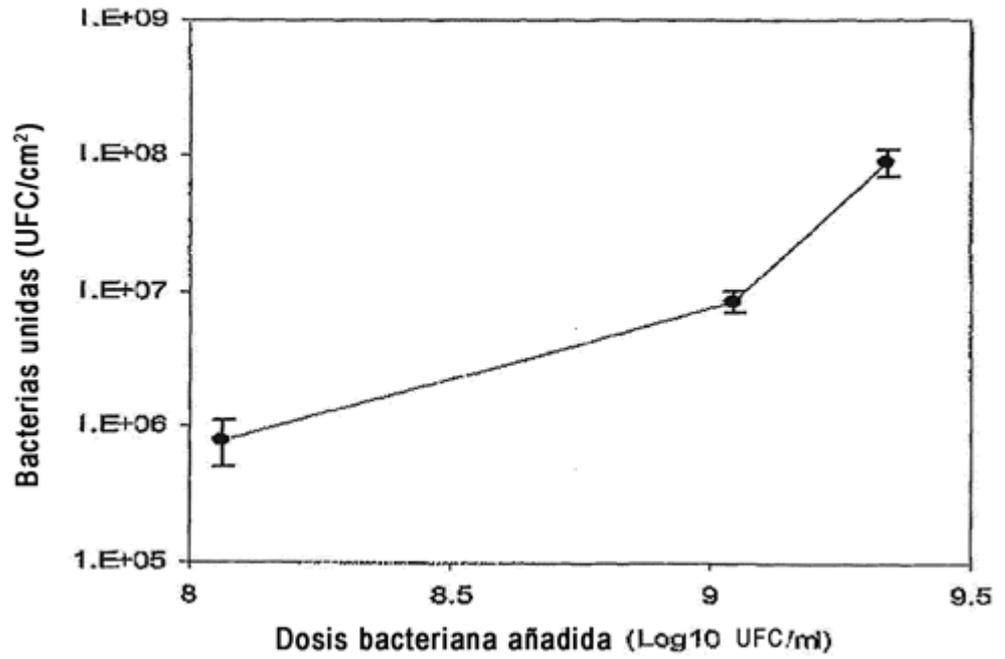


Fig.8

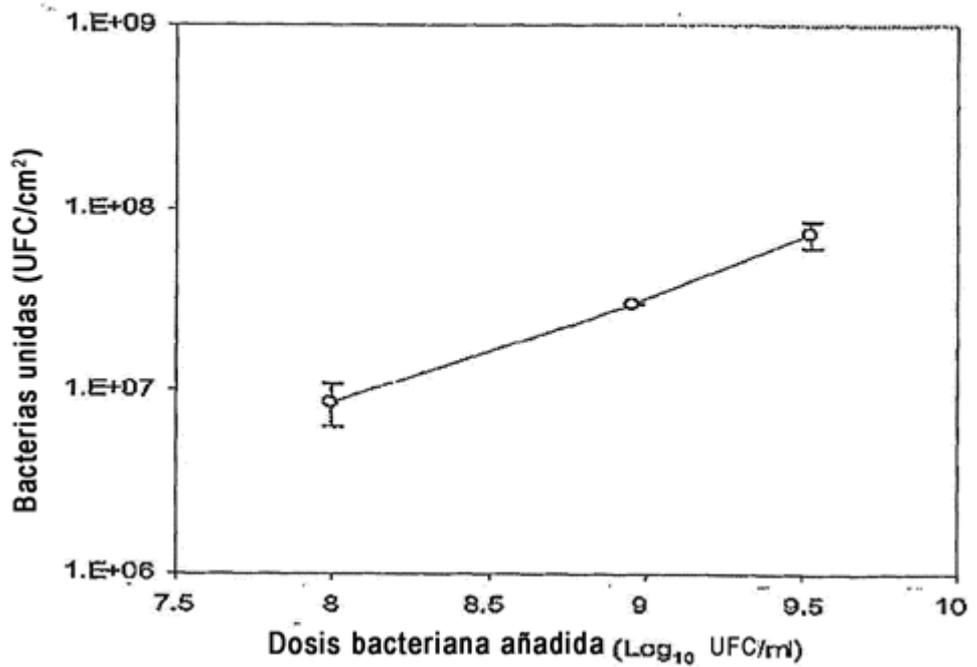


Fig.9

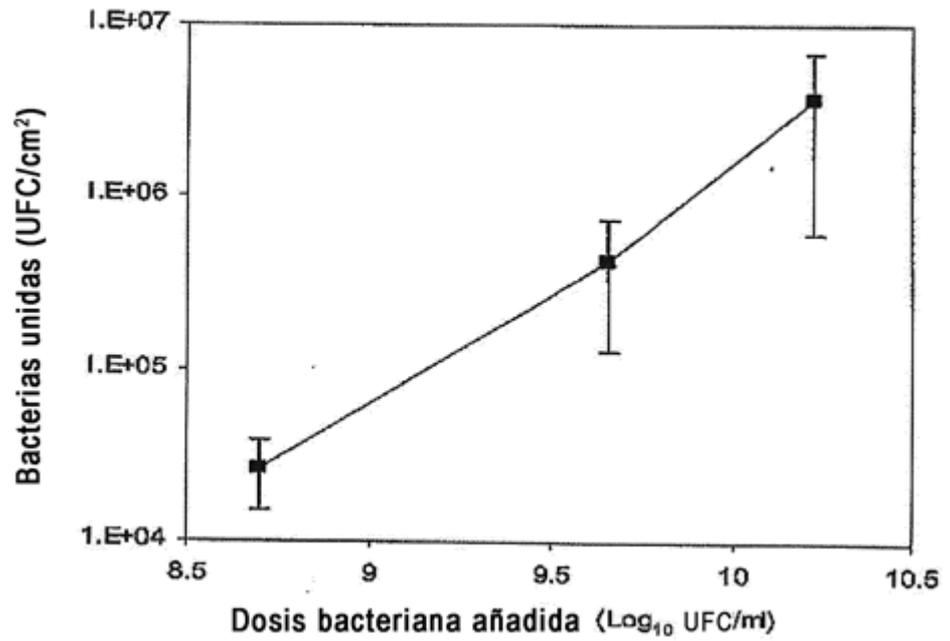


Fig.10

