

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 648**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/60 (2006.01)

A61L 15/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2010 E 10186489 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2311504**

54 Título: **Recubrimiento para heridas que comprende dihidrocloruro de octenidina para su uso en la antisepsia de puntos de inserción de catéter**

30 Prioridad:

15.10.2009 DE 102009049506

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

29.03.2019

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS
GEORGES CLAUDE (100.0%)**

**Direction de la Propriété Intellectuelle 75, Quai
d'Orsay
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BERENDS, SABINE;
BAUR, BORIS y
DETMANN, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 706 648 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

Recubrimiento para heridas que comprende dihidrocloruro de octenidina para su uso en la antisepsia de puntos de inserción de catéter

5 La invención se refiere a un recubrimiento para heridas para su uso en la antisepsia de puntos de inserción de catéter. El recubrimiento para heridas comprende una película transparente y, aplicado a la película, un hidrogel transparente el cual comprende dihidrocloruro de octenidina. También se refiere a un conjunto de recubrimientos para heridas.

10 Para prevenir infecciones asociadas al catéter, generalmente es habitual desinfectar y, por lo tanto, cuidar la piel antes de colocar el catéter, colocar el catéter y luego cubrir el punto de inserción de catéter con un apósito para heridas habitual. Alternativamente, el punto de inserción se puede recubrir con un apósito para heridas que tiene un acabado antimicrobiano. Un ejemplo de recubrimiento para heridas con acabado antimicrobiano es el producto comercial biopatch®, el cual es distribuido por Johnson & Johnson y comprende gluconato de clorhexidina como principio activo antimicrobiano. Otro recubrimiento para heridas conocido es el producto SilvaSorb Site® de Medline el cual tiene un acabado antimicrobiano con plata.

15 Tietz *et al* (Infect Control Hosp Epidemiol. 2005, agosto, 26 (8): 703-7) describen el uso de dihidrocloruro de octenidina para el cuidado de los puntos de inserción de catéter venoso en pacientes con un sistema inmunitario gravemente debilitado.

20 Sin embargo, se ha encontrado que cuando se utiliza un apósito para heridas y también cuando se utiliza un recubrimiento para heridas, debido a la falta de transparencia del material de soporte, los puntos de inserción de catéter son difíciles de evaluar visualmente y, por lo tanto, existe el riesgo de que surja una inflamación que se ha prolongado debido a que pasó inadvertida. A esto se le añade la alta tasa de reacciones de incompatibilidad cuando se utiliza gluconato de clorhexidina (especialmente en pacientes sensibles, como por ejemplo, pacientes con un sistema inmunológico debilitado, pacientes oncológicos) o plata como principio activo. Además, los recubrimientos para heridas especificados deben recubrirse con un apósito (adhesivo) adicional o una película para garantizar la mayor libertad posible contra los gérmenes del punto de inserción de catéter. Sumado a esto, para ambos métodos descritos en la técnica anterior, es un efecto antimicrobiano inadecuado durante un período prolongado, lo que hace que sea necesario, pero no deseable, cambiar frecuentemente el recubrimiento para heridas/el apósito para heridas para poder evitar de forma fiable una infección. Este cambio se asocia siempre con el riesgo de una nueva infección del punto de inserción de catéter. Debido a estas desventajas, hasta ahora no se han conseguido unos puntos de inserción de catéter que eviten infecciones satisfactoriamente.

30 La solicitud de patente alemana DE 10 2006 001 954 A1 describe un apósito para heridas antiséptico que comprende un alginato y un dihidrocloruro de octenidina.

35 La publicación de solicitud de patente de EE.UU. US 2009/0187130 A1 describe un apósito tipo isla que comprende una almohadilla de isla de hidrogel adhesiva que comprende una composición de hidrogel que comprende menos del 45 por ciento en peso de agua, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento en peso de poli (N-vinil-lactama) reticulada hinchable, de aproximadamente 50 a 90 por ciento en peso de un agente hinchable y un polímero modificador en una relación polímero modificador a agente hinchable de 1:9 y hasta el 10 por ciento en peso de un agente antimicrobiano.

El objeto de la presente invención era, por lo tanto, proporcionar medios para prevenir infecciones asociadas con catéteres, con ayuda de los cuales, se pueden evitar los problemas descritos de la técnica anterior.

40 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que este objeto se logra mediante un recubrimiento para heridas de acuerdo con la reivindicación 1.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

45 La invención se basa, entre otras cosas, en el hecho de que se ha encontrado que los hidrogeles liberan el principio activo antimicrobiano dihidrocloruro de octenidina no solo de forma rápida, sino también sorprendentemente de forma duradera. Esto evita las reacciones de incompatibilidad que se observan con el gluconato de clorhexidina o la plata como principio activo. Además, las infecciones se previenen de forma fiable y duradera. En consecuencia, en el campo de la antisepsia de la piel en un punto de inserción, es posible, por ejemplo, lograr un aumento del rendimiento y también un aumento de la seguridad en comparación con la antisepsia cutánea habitual. Además, la película transparente y el hidrogel transparente permiten una buena monitorización del punto de inserción de catéter, como resultado de lo cual es posible evitar una inflamación del mismo que se hubiera prolongado por haber pasado inadvertida, sin que sea necesario un cambio frecuente del recubrimiento para heridas para controlarlo.

I. Recubrimiento para heridas

55 a) Película

El recubrimiento para heridas de acuerdo con la invención tiene una película transparente. La película no tiene que ser completamente transparente. Por ejemplo, es suficiente si la parte de la película que recubre el punto de inserción de catéter en el uso posterior es transparente. Sin embargo, el recubrimiento para heridas es preferiblemente transparente no solo en el área que tiene el hidrogel, sino también en el área adhesiva y especialmente en toda el área.

5

La transparencia o permeabilidad a la luz se mide de acuerdo con la norma ASTM-D 1003-77. De acuerdo con esto, la película puede ser una película de opaca a translúcida, pero preferiblemente una película transparente. En el contexto de la presente invención, "película transparente" significa una película, cuya permeabilidad a la luz, de acuerdo con la norma ASTM-D 1003-77, es al menos el 90%, preferiblemente al menos el 95%.

10

La película utilizada de acuerdo con la invención puede formarse como una o más capas, pero preferiblemente está formada como una capa. Aquí, en todas las realizaciones de la invención, se da preferencia a películas rectangulares. Las dimensiones típicas de la película son aproximadamente 3 x aproximadamente 3 cm. Alternativamente, es posible diseñar las películas de forma redonda de acuerdo con la invención; el diámetro es entonces preferiblemente de aproximadamente 3 cm.

15

Un espesor típico de la película utilizada de acuerdo con la invención es de 5-500 μm , preferiblemente de 50-200 μm .

Los materiales de película adecuados son películas poliméricas, preferiblemente con propiedades transpirables, por ejemplo, poliuretanos de poliéster o poliuretanos de poliéter (como, por ejemplo, Estane®, B.F. Goodridge), poliamidas de poliéter (como, por ejemplo, PEBAX®, Arkema), pero también poliuretanos hidrófilos e hidrófobos o aquellos con propiedades elastoméricas (como, por ejemplo, HYTREL®, DuPont).

20

La película tiene una permeabilidad al vapor de agua particularmente buena de $> 500 \text{ g/m}^2/24\text{h}$, pero especialmente de $> 2500 \text{ g/m}^2/24\text{h}$. La permeabilidad al vapor de agua se determina de acuerdo con la norma DIN EN 13726-2:2002.

En este contexto, es posible una realización en la que la película del recubrimiento para heridas se reviste en una zona con un adhesivo, por ejemplo, basado en poli(met)acrilato, y se provee el hidrogel en otra zona. La zona terminada con el hidrogel constituye preferiblemente del 5 al 95%, preferiblemente del 50 al 80%, tal como aproximadamente el 70%, del área total del recubrimiento para heridas.

25

El recubrimiento para heridas de acuerdo con la invención tiene una película desprendible, particularmente preferiblemente en el lado de la película que tiene el hidrogel. Las películas desprendibles de este tipo son conocidas en la técnica anterior. Por ejemplo, se utilizan películas desprendibles hechas de tereftalato de polietileno, polietileno, polipropileno o cloruro de polivinilo. Por tanto, esto da lugar, en las zonas del recubrimiento para heridas que tienen el hidrogel, a una secuencia de capas película-hidrogel-película desprendible, y en las zonas que no tienen hidrogel, a una secuencia de capas película-película desprendible.

30

b) Hidrogel

El hidrogel utilizado de acuerdo con la invención es transparente y no daña la piel. La transparencia o permeabilidad a la luz se mide de acuerdo con la norma ASTM-D 1003-77. El hidrogel es un gel transparente. En el contexto de la presente invención, "gel transparente" significa un gel, cuya permeabilidad a la luz, de acuerdo con la norma ASTM-D 1003-77, es de al menos el 90%, preferiblemente al menos el 95%.

35

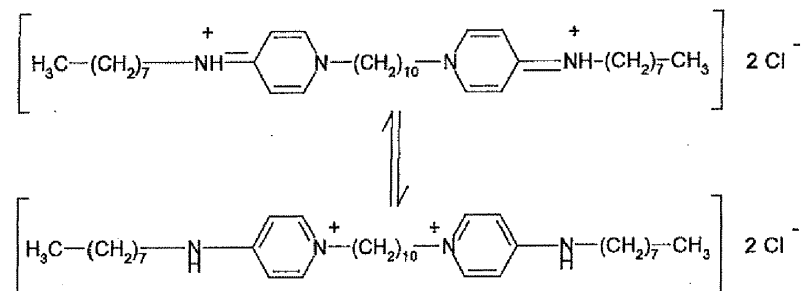
Preferiblemente, el hidrogel está esterilizado. En una realización preferida, consiste en los componentes b1) a b4).

El hidrogel se aplica a la película en un espesor de 0,1-5 mm.

b1) dihidrocloruro de octenidina

40

El dihidrocloruro de octenidina corresponde a la siguiente fórmula:



El principio activo se utiliza con éxito por Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Alemania, entre otros, en los productos comerciales Octenisept® (antisepsia de heridas y mucosa), Octeniderm® (antiséptico preoperatorio para la piel), Octenidol® (disolución de enjuague bucal antimicrobiana) y Octenisan® (loción de lavado antimicrobiana). El

dihidrocloruro de octenidina tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana. De acuerdo con la invención, se ha encontrado que el principio activo dihidrocloruro de octenidina se libera de forma particularmente ventajosa de un hidrogel, como se demuestra mediante los ejemplos. La cantidad de dihidrocloruro de octenidina en el hidrogel es de 0,005 a 0,5% en peso, tal como de 0,01 a 0,2% en peso y en particular de 0,05 a 0,1% en peso.

5 b2) Espesante

El espesante está presente en el hidrogel en una cantidad de 1,5 a 4% en peso y en particular de 2 a 3% en peso.

Los espesantes preferidos son hidroxietilcelulosa.

Los hidrogeles particularmente preferidos de acuerdo con la invención y su preparación se dan a continuación:

Hidrogel I (datos en porcentaje en peso)

- 10
- 0,05% dihidrocloruro de octenidina
 - 9,90% propilenglicol
 - 2,50% hidroxietilcelulosa 4000
 - 87,55% agua desmineralizada (dem.)

15 Este hidrogel ejemplar se prepara de la siguiente manera: se introduce agua como carga inicial y se disuelven en ella propilenglicol y dihidrocloruro de octenidina calentando a 60 °C para obtener una solución transparente. Luego se añade la hidroxietilcelulosa y se agita hasta que la distribución es homogénea. El producto se deja hinchar durante la noche.

Hidrogel II (datos en porcentaje en peso)

- 20
- 0,10% octenidina
 - 2,85% glicerol al 85%
 - 94,55% agua dem.
 - 2,50% hidroxietilcelulosa 4000.

La viscosidad de los hidrogeles utilizados de acuerdo con la invención es de 10 000-3000 mPa*s, medida por medición, correspondiente a la norma DIN 53019, de viscosidades y curvas de flujo utilizando viscosímetros rotatorios.

25 El pH de los hidrogeles utilizados de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de pH de 2 a 10, preferiblemente en el intervalo de pH de 3 a 8, particularmente preferiblemente en el intervalo de pH de 4 a 7.

El recubrimiento para heridas de acuerdo con la invención se puede utilizar, por ejemplo, para recubrir catéteres venosos centrales (CVC) y para recubrir otros accesos periféricos.

Las ventajas del uso de acuerdo con la invención de un hidrogel que comprende dihidrocloruro de octenidina son:

- 30
- eficacia microbicida amplia y de inicio rápido
 - eficacia microbicida de larga duración
 - liberación muy buena a adecuadamente buena del principio activo del hidrogel
 - estabilidad del principio activo y del hidrogel muy buena
 - estabilidad térmica del principio activo y del hidrogel muy buena
- 35
- esterilizable por calor
 - claro y/o translúcido y/o transparente, incluso después de un almacenamiento prolongado en condiciones de almacenamiento desfavorables
 - adherencia a la piel, mucosa y artículos médicos como catéteres buena
 - dispersión en superficies buena
- 40
- impregnación de las superficies muy buena y rápida
 - compatibilidad con la piel muy buena, compatibilidad en la piel dañada muy buena, efecto citotóxico muy leve

- sensación agradable en la piel, posiblemente efecto de enfriamiento de la piel
 - libre de subproductos no deseados o productos de degradación
 - se puede lavar fácilmente, se puede eliminar sin residuos
 - conservación de material
- 5
- económico
 - alta acogida entre el personal médico y los pacientes

Las ventajas de la invención surgen en particular de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Método:

10 Biodisponibilidad del dihidrocloruro de octenidina en un hidrogel

La biodisponibilidad del dihidrocloruro de octenidina a partir de un hidrogel fue sometida a ensayo utilizando el modelo de liberación de Sartorius (tipo SM 16755).

15 La célula de liberación de la pomada consiste en tres láminas de Plexiglás transparente unidas por tornillos y tuercas. Las cámaras se construyen en dos láminas. El agua de calentamiento pasa a través de la zona de calentamiento en la lámina intermedia. En la misma lámina, enfrente de la zona de calentamiento, se encuentra la cámara de la pomada para alojar la sustancia bajo investigación. En la lámina, el medio aceptor fluye a través de la lámina ondulada, donde entra en contacto con la membrana del principio activo liberado.

De este modo, el medio de temperatura y el medio aceptor tienen dos ciclos independientes. La muestra para determinar el contenido se extrae de la cámara del medio aceptor.

20 Producto de ensayo: Hidrogel I

Método fotométrico: Fotómetro Cadas 100, Dr. Lange (280 nm)

En primer lugar, se realiza una calibración para el principio activo dihidrocloruro de octenidina.

25 El producto de ensayo se pesa en la cámara de la pomada. Las muestras se toman en los tiempos especificados. El volumen de muestra eliminado se sustituye completamente por un nuevo medio aceptor. Al final del tiempo de ejecución total, las muestras se miden a 280 nm en cubetas de cuarzo de 1 cm.

Los resultados se muestran en la tabla de abajo:

Tiempo (h)	Cantidades liberadas de dihidrocloruro de octenidina (en% de la cantidad total)
0,5	10,83
1	16,73
2	27,54
3	36,22
4	43,15
5	50,27
6	56,06
8	65,31
24	90,04

Los resultados muestran que se produce una liberación buena y continua del principio activo dihidrocloruro de octenidina del hidrogel. Después de 24 horas, el 90% del principio activo contenido se ha liberado del gel.

REIVINDICACIONES

1. Recubrimiento para heridas que comprende:

5 a) una película transparente que tiene una permeabilidad a la luz medida de acuerdo con la norma ASTM-D 1003-77 de al menos el 90%, y una permeabilidad al vapor de agua > 500 g/m²/24h determinada de acuerdo con la norma DIN EN 13726-2:2002 y

b) aplicado a la película con un grosor de 0,1 a 5 mm, un hidrogel transparente que tiene una permeabilidad a la luz medida de acuerdo con la norma ASTM-D 1003-77 de al menos el 90%, que consiste en:

b1) 0,001 a 1% en peso de dihidrocloruro de octenidina,

10 b2) 0,5 a 10% en peso de espesante seleccionado de gomas de xantano, sílices espesantes, alcoholes de polivinilo, poliacrilatos, gelatina, pectina, caseína, agar-agar, almidón, tragacanto, polivinilpirrolidona, celulosa y derivados de celulosa y mezclas de los mismos,

b3) 0,1 a 20% en peso de poliol seleccionado de propilenglicol y/o glicerol y

b4) agua;

15 dicho hidrogel tiene una viscosidad entre 15000 y 1000 mpas medida por medición correspondiente a la norma DIN 53019.

2. Recubrimiento para heridas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el hidrogel consiste en:

0,05% en peso de dihidrocloruro de octenidina,

9,90% en peso de propilenglicol,

2,50% en peso de hidroxietilcelulosa 4000,

20 87,55% en peso de agua desmineralizada.

3. Recubrimiento para heridas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el hidrogel consiste en:

0,10% en peso de dihidrocloruro de octenidina,

2,85% en peso de glicerol,

2,50% en peso de hidroxietilcelulosa 4000,

25 94,55% en peso de agua desmineralizada.