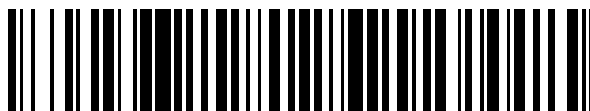


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 276**

51 Int. Cl.:

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2013 PCT/EP2013/064718**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009488**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2013 E 13735301 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2872187**

54 Título: **Apósito con liberación controlada de agentes activos**

30 Prioridad:

13.07.2012 FR 1256829

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

20.06.2019

73 Titular/es:

**URGO RECHERCHE INNOVATION ET
DÉVELOPPEMENT (100.0%)
42, rue de Longvic
21300 Chenove, FR**

72 Inventor/es:

**DESMAISON, NADÈGE;
RUAULT, AURÉLIE y
AUGUSTE, STÉPHANE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 717 276 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 con liberación controlada de agentes activos

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos apósitos basados en oligosacáridos polisulfatados que exhiben una liberación sostenida de dichos principios activos. También se refiere a un proceso para su preparación, este proceso comprende una etapa de tratamiento con óxido de etileno. Todavía se relaciona con sus usos para el cuidado de heridas y el tratamiento y/o prevención de cicatrices y estrías.

10 **Estado de la técnica**

- 15 **[0002]** Los oligosacáridos son hidratos de carbono cuya hidrólisis solo proporciona monosacáridos. Estos son azúcares constituidos por la unión de al menos dos moléculas de azúcares simples. Entre los oligosacáridos, no es la sucrosa, también llamada sacarosa, sacarosa formada por condensación de dos monosacáridos: una molécula de glucosa y una molécula de fructosa.

- 20 **[0003]** En la bibliografía se conocen diversos compuestos de oligosacáridos sulfatados y poseen múltiples actividades biológicas, cosméticas y/o terapéuticas. Entre estos compuestos, se sitúan diversas sales de octasulfato de sacarosa tales como sal de potasio de octasulfato de sacarosa, sal de sodio de octasulfato de sacarosa, el complejo de hidroxialuminio de octasulfato de sacarosa, o sales de aminoácidos de octasulfato de sacarosa.

- [0004]** Estos últimos compuestos son conocidos por sus acciones beneficiosas, en particular sobre los problemas de inflamación gástrica, pero también sobre la cicatrización.

- 25 **[0005]** La curación de una herida es un fenómeno biológico natural, y los tejidos humanos y animales pueden reparar lesiones localizadas mediante sus propios procesos de reparación y regeneración.

- [0006]** La curación natural de una herida ocurre principalmente en 3 fases sucesivas, cada una con una actividad celular y molecular específica. Por lo tanto, se encuentra sucesivamente:

- 30 La fase inflamatoria comienza consecutivamente trauma por la aplicación de los fenómenos inflamatorios y vasculares, tales como la formación de un coágulo de sangre miembros incluyen factores celulares y moleculares diferentes de fibrina mediada, y la formación de una matriz provisional llamada tejido "fibrinoso" o tejido "amarillo".

- 35 **[0007]** La fase de granulación que se caracteriza por la llegada en el sitio de los fibroblastos de la herida y las nuevas células endoteliales necesarias para la neovascularización del tejido lesionado. Una vez activados, los fibroblastos se convierten en miofibroblastos y, por lo tanto, participan en la maduración del tejido de granulación.

- 40 **[0008]** La fase de epitelización que se caracteriza por la reorganización de la matriz extracelular. Por ejemplo, el colágeno tipo 3 se reemplaza por el colágeno tipo 1. Se observa una proliferación de la mayor parte de las células. Estos tienen un comportamiento invasivo en un primer momento, tal como los miofibroblastos, los fibroblastos y las células endoteliales, y luego su actividad se disminuye de manera significativa. Esta fase eventualmente conduce a una cicatriz remodelada, flexible y que ya no causa dolor, pero en el marco de un proceso normal de curación de heridas. A veces, sin embargo, las cicatrices patológicas se producen en esta etapa, debido a la terminación deficiente de las etapas terminales de la curación.

- 45 **[0009]** Varios problemas generales relacionados con el proceso cicatricial o con la cicatriz ya han sido objeto de estudio, en particular por parte del Solicitante.

- 50 **[0010]** Uno de los primeros problemas encontrados fue la eliminación de tejidos necróticos y/o fibrinosos durante la fase inflamatoria. De hecho, cuando el proceso de desbridamiento natural que consiste en eliminar estos tejidos parece insuficiente, se alcanza el proceso de curación. En el pasado, se han propuesto numerosas soluciones, como la desionización asistida, de tipo mecánico o quirúrgico, enzimático, automatizado o incluso biológico. Todos están destinados a limpiar las heridas de los tejidos fibrinosos y necróticos que los componen.

- 55 **[0011]** Estas diferentes técnicas, sin embargo, tienen muchas desventajas. Resultan ser demasiado dolorosas para el paciente o demasiado ineficientes.

- 60 **[0012]** Estos problemas se resolvieron mediante la acción de los compuestos descritos en la solicitud FR 2 956 322 en nombre de Laboratories URGO. Este documento describe la utilización de un compuesto seleccionado de los oligosacáridos polisulfatado con unidades 1-4 de monosacáridos, sus sales o complejos, tales como el agente de limpieza de una herida.

- 65 **[0013]** De estos compuestos, la sal de potasio del octasulfato de sacarosa se conocía previamente para el tratamiento de heridas durante la fase de brotación en virtud de su acción sobre los fibroblastos. Esta acción se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patente EP 230 023, WO 89/05645 o WO 98/22114. Este compuesto se

usó después de realizar un desbridamiento asistido de la herida y, por lo tanto, después de retirar los tejidos necróticos y/o fibrinosos. Por lo tanto, se usó en una herida limpia y deteriorada.

[0014] También se ha descrito la acción beneficiosa de ciertos compuestos de la familia de oligosacáridos polisulfatados en la curación. Por lo tanto, las aplicaciones FR 2 824 474 y FR 2 953 522 describen composiciones basadas en sucralfato solo o en combinación con sales de metales de transición para uso en cicatrización, regeneración o incluso resolución de problemas de inflamación de la piel.

[0015] Otro problema que se ha intentado resolver se refiere a cicatrices patológicas y estrías.

[0016] Se entiende que cicatrices patológicas significan cicatrices atróficas, retráctiles o incluso hipertróficas.

[0017] Las marcas de estiramiento aparecen como resultado de un estiramiento rápido y brutal de la piel. Dicho estiramiento puede ser consecuencia del aumento de peso y/o modificación hormonal. Cada marca de estiramiento se ve como una lágrima en la piel. En realidad, es el tejido dérmico que se ve alterado por un fenómeno de transformación de los fibroblastos en miofibroblastos. Las estrías (estrías distensas) forman estrías cutáneas paralelas y largas de varios centímetros de largo y hasta 1 cm de ancho. Las estrías a veces son delgadas e imperceptibles, pero pueden tener pequeñas depresiones que le dan a la piel una apariencia desigual. En una primera fase, inicialmente varían de rosa pálido a rojo purpúreo (estrías inmaduras o inflamatorias). Con el tiempo, tienden a cambiar de color y adquieren un aspecto blanco perlado (estrías maduras). Se vuelven menos visibles, pero permanece la cicatriz. Los cambios hormonales asociados con el aumento de peso causan estrías en muchas mujeres durante el embarazo. Los factores genéticos también influyen en su apariencia. Las estrías también pueden aparecer en paralelo con ciertas condiciones fisiológicas o patológicas y pueden ser un síntoma de una enfermedad genética. Los principales desencadenantes son la inflamación, el estrés mecánico y el entorno hormonal. Todos estos factores causan estiramiento, desorientación y desorganización de las fibras de colágeno y elastina, sin romper el tejido de soporte. Las estrías se pueden comparar con las cicatrices (porque se han sometido a las mismas etapas de entrenamiento que después del trauma en la piel). Su cura es actualmente imposible, pero la atenuación y la mejora de las lesiones son posibles. Los tratamientos curativos son esencialmente locales: tratamientos tópicos con derivados de ácido retinoico o ácidos de frutas, uso de cáscaras o láseres. Sin embargo, los tratamientos actualmente conocidos no son perfectamente satisfactorios, en particular no siempre son bien tolerados y su efectividad no es totalmente satisfactoria. Existe una demanda para el desarrollo de un producto para prevenir y/o tratar efectivamente las estrías con una tolerancia cutánea aceptable.

[0018] Los apósitos que comprenden un compuesto elegido del grupo que consiste en oligosacáridos polisulfatados que tienen de 1 a 4 monosacáridos, y sus sales o derivados de los mismos, son conocidos, en particular a través de la solicitud FR 2 956 322, preferiblemente en el recubrimiento o la masa de impregnación del apósito, para garantizar una biodisponibilidad efectiva del ingrediente activo, en el sitio de la cicatriz del paciente.

[0019] Estos apósitos permiten garantizar una biodisponibilidad prolongada del ingrediente activo para prevenir o tratar los problemas de desbridamiento, cicatrización, estrías o cicatrices patológicas. Sin embargo, se encontró que después de unas pocas horas de aplicación, la liberación de ingrediente activo se volvió insuficiente. Además, solo parte del ingrediente activo contenido en el apósito se libera sobre la piel a tratar. Después de unas pocas horas de aplicación, debe aplicarse un nuevo apósito si desea mantener un nivel suficiente de ingrediente activo en la piel para la eficacia esperada. Además del costo derivado directamente, un cambio regular de vestimenta no siempre es compatible con las actividades de los usuarios/pacientes. Con el fin de presentar una mejor eficiencia de tratamiento, se han hecho intentos para desarrollar apósitos que tengan una biodisponibilidad prolongada de ingredientes activos sustancialmente más altos. En otras palabras, se han realizado apósitos que tienen una alta concentración efectiva de ingrediente activo en el sitio de la lesión, prolongándose esta eficacia con el tiempo. Este resultado es la consecuencia de una liberación o una liberación también del ingrediente activo alto y prolongado contenido en el apósito. Estos nuevos apósitos permiten así un tratamiento más rápido y eficiente del paciente.

[0020] Además, de la técnica anterior se conoce un método de esterilización de apósitos mediante tratamiento con óxido de etileno. Sin embargo, este tipo de tratamiento nunca se ha aplicado antes a los apósitos a base de oligosacáridos polisulfatados. Además, no se menciona ni sugiere en la técnica anterior que tal tratamiento permita alargar la duración de la liberación de un ingrediente activo y aumentar la cantidad total de ingrediente activo liberado, más bien al contrario. La técnica anterior describe que todos los métodos de esterilización (por ejemplo, radiosterilización, esterilización en autoclave o incluso esterilización con óxido de etileno) tienen a priori un impacto desfavorable con respecto al principio activo contenido en el apósito objeto de un tratamiento de este tipo, ya sea porque el tipo de esterilización degrada el propio principio activo, ya sea porque modifica las propiedades reológicas y/o estructurales de la masa elastomérica micro-adherente, en la que o sobre la que estén incorporados los principios activos (Radiation effects on polypropylene/polybutylene blends, Richard J. Rolando, Junio 1993 Tappi Journal, Vol. 76, nº6 y Influence of processing conditions on medical material degradation/failure, Michael T. K. Ling et al., Antec 200 páginas 2724 a 2730).

Resumen de la invención

[0021] De acuerdo con una realización preferida, la presente invención consiste en un apósito que comprende al menos una interfaz microadhesiva, comprendiendo dicha interfaz microadhesiva al menos un compuesto elegido entre oligosacáridos polisulfatados que comprende 1 a 4 monosacáridos, sus sales y sus complejos, dicho revestimiento ha sido tratado con óxido de etileno.

[0022] De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de oligosacárido polisulfatado se elige entre:

- la sal potásica del octasulfato de sacarosa,
- la sal de plata del octasulfato de sacarosa,
- el complejo de hidroxialuminio de octasulfato de sacarosa

[0023] Según una realización preferida, el apósito comprende de 0,5 a 2 mg/cm², preferiblemente de 0,7 a 1,9 mg/cm², ventajosamente de 0,9 a 1,7 mg./cm² de compuesto seleccionado de los oligosacáridos polisulfatados 1-4, sus sales y complejos.

[0024] Según una realización preferida, la estructura de interfaz microadherente es una composición adhesiva elastomérica.

[0025] Según una realización preferida, la interfaz microadhesiva comprende:

- 10 a 60% en peso de al menos una resina adherente,
- 2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso de al menos un compuesto hidrocoloide,
- 10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante,
- 3 a 25% en peso de al menos un polímero elastomérico.

[0026] Preferiblemente, la capa de masa de adhesivo elastomérico comprende:

- 0,05 a 1% en peso de al menos un agente antioxidante,
- 10 a 60% en peso de al menos una resina adherente,
- 2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso al menos un compuesto hidrocoloide,
- 10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante,
- 3 a 25% en peso de al menos un polímero elastomérico,
- 1 a 15% en peso de al menos un agente estabilizante.

[0027] De acuerdo con una realización preferida, el apósito comprende de 1 a 15% en peso, y preferiblemente de 5 a 10% en peso, basado en el peso total de la interfaz de microneuración, de al menos un compuesto elegido de oligosacáridos polisulfatados de 1 a 4 átomos, sus sales y sus complejos.

[0028] De acuerdo con una realización preferida, el apósito tiene una liberación sostenida de dicho compuesto, caracterizado por una disolución mayor o igual al 4% en 5h, mayor o igual al 5% en 10h, mayor o igual al 5,5% en 15h, mayor o igual a 6% en 20 horas, medido según el método del sobre, en un medio de disolución que consiste en 40 ml de solución salina fisiológica.

[0029] Según una realización preferida, el apósito tiene una liberación sostenida de dicho oligosacárido, caracterizado por una disolución superior o desigual al 5% en 5 horas, mayor o igual al 5,5% en 10 horas, mayor o igual al 6% en 15 horas, mayor que o 7% en 20 horas, según lo medido según el método del sobre, en un medio de disolución que consiste en 40 ml de solución salina fisiológica.

[0030] Según una realización preferida de la invención, dicha interfaz microadhesiva otorga al apósito una adherencia sobre una placa de acero de entre 0,5 y 100 cN/cm, y preferiblemente entre 5 y 40 cN/cm.

[0031] Según otra realización, la invención consiste en un apósito para su uso en el desbridamiento o la cicatrización de una herida, para su uso en la prevención y el tratamiento de las estrías, así como en la prevención y el tratamiento de las cicatrices, incluidas las cicatrices patológicas.

[0032] Según una última realización, la invención consiste en un método para fabricar un apósito que comprende:

- (a) depositar o incorporar, respectivamente sobre o en la interfaz micro-adhesiva del apósito, al menos un compuesto elegido entre oligosacáridos polisulfatados que comprenden de 1 a 4 monosacáridos, sus sales y sus complejos,
- (b) tratamiento con óxido de etileno de dicho apósito.

[0033] Según una realización preferida, la etapa (b) para tratar con óxido de etileno comprende al menos las siguientes etapas:

- (i) un paso de preacondicionamiento,
- (ii) una etapa de exposición al óxido de etileno,
- (iii) una etapa de enjuague.

5 **[0034]** Según una realización preferida:

- durante la etapa de preacondicionamiento (i), el apósito o la capa activa se somete a una temperatura que oscila entre 25 y 60°C y un grado de humedad que oscila entre 50 y 95% durante un período de tiempo que varía entre de 5 a 15h,

10 - la etapa (ii) comprende el tratamiento con óxido de etileno gaseoso a una presión mayor o igual a 920 mbar en un recinto con un grado de higrometría mayor o igual a 50, a una temperatura más alta o igual a 30°C, y durante un período de al menos 2 horas,

- la etapa (iii) comprende al menos dos secuencias sucesivas de inyección de nitrógeno, seguidas de expansión.

15 **[0035]** De acuerdo con una última realización, la invención consiste en un método para la prevención y/o tratamiento cosmético de las estrías, o cicatrices o lesiones en la piel debido a las estrías, comprendiendo este método la aplicación de un apósito en las zonas de la piel. El mismo método es aplicable a la prevención y/o tratamiento cosmético de cicatrices o lesiones cutáneas.

20 **Descripción detallada**

[0036] Otras características y ventajas de la invención aparecerán más claramente al leer la siguiente descripción de una realización preferida de la invención, dada a modo de ejemplo y con referencia a las figuras adjuntas.

25 **[0037]** Sorprendentemente, el solicitante ha desarrollado nuevos apósitos que comprenden una interfaz microadhesiva basada en oligosacáridos polisulfatados que tienen una liberación prolongada y alta de ingrediente activo.

30 **[0038]** Estos apósitos se obtienen mediante un proceso que comprende la deposición o incorporación, respectivamente o en la interfaz del apósito destinado a entrar en contacto con la piel o con la herida, de al menos un compuesto elegido de entre los oligosacáridos. Compuestos polisulfatados que comprenden de 1 a 4 unidades, comprendiendo este proceso además un tratamiento con óxido de etileno.

35 **[0039]** Estos apósitos comprenden al menos un compuesto elegido entre oligosacáridos polisulfatados que comprenden de 1 a 4 monosacáridos, y tienen una liberación prolongada y superior de estos principios activos, en comparación con los apósitos que no han sido sometidos al tratamiento con óxido de etileno.

40 **[0040]** Los apósitos de la invención comprenden y se preparan a partir de al menos un compuesto elegido entre oligosacáridos polisulfatados que comprenden de 1 a 4 unidades de monosacáridos, sus sales y sus complejos.

45 **[0041]** Los oligosacáridos que se pueden usar en la presente invención son oligómeros formados por 1 a 4 unidades de monosacáridos, y preferiblemente por 1 a 2 unidades de monosacáridos, generalmente unidos entre sí por enlaces alfa o beta glicosídicos. En otras palabras, es mono, di, tri o tetrasacáridos, y preferiblemente mono o disacáridos. No existe una limitación particular sobre la naturaleza de las unidades de ose de estos polisacáridos. Preferiblemente, son pentosas o hexosas.

50 **[0042]** Como ejemplos de monosacáridos, se pueden mencionar glucosa, galactosa o manosa. Como ejemplos de disacáridos, se pueden mencionar maltosa, lactosa, sacarosa o trehalosa. Como ejemplo de un trisacárido, se puede mencionar la melezitosa. Como ejemplo de un tetrasacárido, se puede mencionar la estaquiosa. Preferiblemente, el oligosacárido es un disacárido, más preferiblemente sacarosa.

55 **[0043]** Por "oligosacárido polisulfatado" se entiende un oligosacárido del cual al menos dos, y preferiblemente todos los grupos hidroxilo de cada monosacárido han sido sustituidos por un grupo sulfato. Preferiblemente, el oligosacárido polisulfatado es octasulfato de sacarosa.

[0044] Los oligosacáridos polisulfatados usados en el contexto de la presente invención pueden estar en forma de sales o complejos.

60 **[0045]** En general, en la presente solicitud, el término "oligosacáridos polisulfatados" incluye sales y complejos de estos compuestos.

[0046] Como ejemplo de sales, se pueden mencionar sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y calcio o potasio; sales de metales de transición tales como sales de plata, sales de zinc y sales de aminoácidos.

65 **[0047]** A modo de ejemplo de complejos, se pueden mencionar complejos con hidroxialuminio.

[0048] Compuestos particularmente preferidos para la implementación de la invención son los siguientes:

- la sal potásica del octasulfato de sacarosa,
- la sal de plata del octasulfato de sacarosa,
- el complejo de hidroxialuminio del octasulfato de sacarosa comúnmente conocido como sucralfato (para sulfato de aluminio de sacarosa).

[0049] Preferiblemente, el compuesto elegido de oligosacáridos polisulfatados de 1 a 4 átomos, sus sales y sus complejos se utiliza en la fabricación del apósito en forma micronizada.

[0050] Los compuestos descritos anteriormente se pueden usar solos o como una mezcla, o en combinación con una (o más) otra(s) sustancia(s) activa(s) para inducir o acelerar la curación o puede tener un papel favorable en el tratamiento de una herida, o puede tratar y/o prevenir las estrías o cicatrices, patológicas o no.

[0051] Entre estas sustancias activas, se pueden mencionar, en particular, como ejemplos:

- agentes antibacterianos tales como sales o complejos de plata (como sulfatos de plata, nitratos de plata, sulfonamidas de plata o zeolitas de plata), zinc o cobre, metronidazol, neomicina, penicilinas, ácido clavulánico, tetraciclinas, mynociplina, clorotetraciclina, aminoglicósidos, amicacina, gentamicina, probióticos;
- antisépticos tales como clorhexidina, trichlosan, biguanida, hexamidina, timol, lugol, povidona yodada, cloruro de benzalconio y bencetonio;
- agentes anti-dolor tales como paracetamol, codeína, dextropropoxifeno, tramadol, morfina y sus derivados, corticosteroides y sus derivados;
- anestésicos locales, como lidocaína, benzocaína, dibucaína, clorhidrato de pramoxina, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína;
- antiinflamatorios como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aspirina o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbi-propeno, diclofenaco, aceclofenaco, ketorolaco, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, indometacina, naproxcinod, nimesulid, celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, fenilbutazona, ácido niflúmico, mefenámico;

[0052] Por supuesto, los compuestos utilizados en los apósitos de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos conocidos por su acción en la fase de desbridamiento, por ejemplo:

- enzimas;
- urea.

[0053] Los compuestos de oligosacáridos polisulfatados usados en los apósitos de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de apósitos, tales como:

- derivados del ácido retinoico
- ácidos de la fruta.

[0054] Los compuestos de oligosacáridos polisulfatados utilizados en los apósitos de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos conocidos por su acción cicatrizante, tales como:

Retinol, vitamina A, vitamina E, N-acetilo-hidroxi-prolina, extractos de Centella asiatica, papaína, tomillo, romero niaouli, aceites esenciales de salvia, ácido hialurónico, alantoína, urea, enzimas proteolíticas tales como estreptoquinasa, tripsina o colagenasa, inhibidores de la proteasa.

[0055] En el contexto de la presente invención, los compuestos de oligosacáridos polisulfatados se incorporan en un apósito por medio de un revestimiento o masa de impregnación constitutiva de la interfaz microadherente.

[0056] En la presente invención, el término "apósito" significa cualquier dispositivo médico del tipo de vendaje que comprende al menos una interfaz microadhesiva.

[0057] En particular, la invención se aplica a los apósitos utilizados para el tratamiento de heridas, y a los utilizados para el tratamiento de cicatrices, a parches cosméticos.

[0058] La elección del apósito depende del tipo de babosa a tratar. Por ejemplo, los apósitos absorbentes se favorecen en el caso del tratamiento de heridas porque durante la fase de desbridamiento a menudo son muy exudativos.

[0059] Preferiblemente, para promover una acción rápida, este compuesto de oligosacárido polisulfatado (o el recubrimiento o la masa de impregnación que lo contiene) se incorpora a la capa del apósito que entra en contacto con la piel o se deposita sobre la superficie del apósito que entra en contacto con la piel.

[0060] Dichas técnicas de deposición son bien conocidas por los expertos en la técnica y algunas se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 2006/007844.

[0061] Ventajosamente, si el compuesto de oligosacárido polisulfatado no está contenido en una masa de impregnación o recubrimiento, se deposita sobre la superficie de la capa que pretende entrar en contacto con la piel, una capa que ha sufrido una etapa preliminar de recubrimiento o impregnación utilizando el recubrimiento o el compuesto de impregnación sin el compuesto de oligosacárido polisulfatado:

- En forma líquida, por ejemplo, mediante vaporización de una solución o suspensión que lo comprende;
- En forma sólida, por ejemplo, un tamizado y/o proyectando un polvo que lo contiene.

[0062] Por otro lado, en la configuración en la que el compuesto de oligosacárido polisulfatado se incluye previamente en una masa de impregnación o recubrimiento, se deposita sobre la superficie de la capa que se pretende que salga a la superficie en contacto con la piel de forma continua (por recubrimiento unificado, por recubrimiento sólido o por recubrimiento de una trama) o discontinuamente (por rayas paralelas).

[0063] También es posible formular directamente el compuesto de oligosacárido polisulfatado en la composición de una capa particular del apósito durante la fabricación del mismo.

[0064] La cantidad de compuesto de oligosacárido polisulfatado utilizado en el apósito se adapta en función de la cinética de liberación deseada. Ventajosamente, se espera que el apósito comprenda de 0,5 a 2 mg/cm², preferiblemente de 0,7 a 1,9 mg/cm², ventajosamente de 0,9 a 1,7 mg/cm² de ingrediente activo de oligosacárido polisulfatado. Este valor está relacionado con la superficie activa del apósito, es decir, la superficie destinada a liberar el ingrediente activo, las partes no activas del apósito, también llamadas "aceras", y son generalmente aquellas que permiten la fijación del mismo sobre la zona a tratar.

[0065] En el contexto de su uso en un elemento de apósito, el compuesto de oligosacárido polisulfatado se incorpora en una cantidad tal que la cantidad de este compuesto salado esté entre 70 y 140 µg/cm², y preferiblemente entre 80 y 130 µg/cm² después de 24 horas. Este valor está relacionado con la superficie activa del apósito.

[0066] Los apósitos de acuerdo con la presente invención comprenden al menos una estructura de interfaz microadhesiva tal como una capa elastomérica sobre la cual se deposita, o en la que se incorpora, el oligosacárido polisulfatado.

[0067] Entre los apósitos conocidos que se pueden usar en el contexto de la presente invención, se pueden mencionar, por ejemplo:

Películas de poliuretano, como, por ejemplo, productos comercializados por Smith&Nephew bajo la marca registrada Opsite®, o por 3M bajo la marca registrada Tegaderm® o por URGO Laboratories bajo la marca registrada Optiskin®. Estos apósitos consisten en una película delgada (del orden de 20 a 50 µm) de adhesivo de poliuretano transparente. Su transparencia permite un control visual del área a tratar. Estas películas de poliuretano son semipermeables, son permeables a intercambios de gases, y son impermeables a líquidos y bacterias. Proporcionan protección mecánica contra los fenómenos de rozamiento, fricción y corte.

[0068] Apósitos hidrocelulares, como, por ejemplo, los productos comercializados por Molnlycke con la marca Mepilex® o Smith & Nephew con la marca registrada Allevyn®, o por URGO Laboratories con la marca registrada Cellosorb®. Estos apósitos consisten generalmente en un soporte que puede ser una película de poliuretano o un material no tejido, una capa absorbente que puede ser una espuma de poliuretano. La cara destinada a entrar en contacto con la herida de esta capa absorbente puede cubrirse con una masa de recubrimiento microadherente o no. Estos apósitos tienen una alta capacidad de absorción, por capilaridad y/o retención dentro de la estructura hidrocelular.

[0069] Apósitos de hidrofibras, como por ejemplo los productos comercializados por Convatec bajo la marca registrada Aquacel®. Estos apósitos son fibras no tejidas de hidrocoloides puros (carboximetilcelulosa de sodio). Estos apósitos son muy hidrófilos y se convierten en un gel cohesivo en contacto con los exudados. Tienen una capacidad de absorción muy alta y también pueden "atrapar" a las bacterias, controlando así la contaminación bacteriana.

[0070] Alginatos, como, por ejemplo, los productos comercializados por Smith & Nephew bajo la marca comercial Algisite® o por Coloplast bajo la marca comercial Seasorb® soft o incluso por URGO Laboratories bajo la marca registrada Urgosorb®. Estos apósitos son generalmente en forma de compresas o mechas. Consisten en polisacáridos naturales y gel en contacto con exudados. Tienen una capacidad de absorción muy alta y también pueden "atrapar" a las bacterias, controlando así la contaminación bacteriana.

[0071] Apósitos hidrocoloides, como por ejemplo los productos comercializados por Convatec bajo la marca Duoderm® o por Coloplast bajo la marca comercial Comfeel® o por URGO Laboratories bajo la marca Algoplaque®

o, en una aplicación para el consumidor, por Johnson & Johnson bajo la marca Compeed® o por URGO Laboratories bajo la marca URGO® Bulbs. Estos productos generalmente consisten en un portador que es una película de poliuretano y una masa elastomérica adhesiva que contiene hidrocoloides. Estos apósitos son hidrófilos y la masa elastomérica adhesiva que contiene los geles hidrocoloides en contacto con los exudados. Se adhieren a la piel sana, pero no a la llaga.

[0072] Los apósitos de acuerdo con la presente invención, tales como los descritos anteriormente, comprenden al menos una estructura de interfaz microadhesiva tal como una capa elastomérica sobre la cual se deposita, o que se incorpora, el oligosacárido polisulfatado. Esta interfaz microadhesiva está diseñada para entrar en contacto con la piel o con la herida.

[0073] Para no alterar los tejidos sanos o los bordes de la herida, especialmente durante la extracción del apósito, se prefiere un adhesivo que tenga la propiedad de adherirse a la piel sin adherirse a la herida. A modo de ejemplo de dicho adhesivo, se pueden mencionar adhesivos a base de elastómeros de silicona o poliuretano, tales como geles de silicona o poliuretano y adhesivos hidrocoloides.

[0074] Preferiblemente, los apósitos de la invención comprenden una interfaz microadhesiva elegida entre las capas de masa o la composición adhesiva elastomérica, en la que se incorporan el compuesto o compuestos de oligosacáridos polisulfatados.

[0075] Dichas composiciones de adhesivo elastomérico consisten en una matriz elastomérica basada en uno o más elastómeros seleccionados de polímeros de bloque de poli(estireno-olefina-estireno) en combinación con uno o más compuestos seleccionados de aceites plastificantes, tales como aceites minerales, pero también asociados con resinas adherentes, o también con una cantidad preferiblemente baja de hidrocoloide (de 3 a 20% en peso), por ejemplo carboximetilcelulosa sódica y, si es necesario, antioxidantes.

[0076] Las formulaciones de tales masas adhesivas elastoméricas son bien conocidas y se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente FR 2 916 356.

[0077] El compuesto de oligosacárido polisulfatado se usa preferiblemente en una cantidad de entre 1 y 15% en peso, y más preferiblemente entre 5 y 10% en peso, basado en el peso total de la composición adhesiva.

[0078] Ventajosamente, en el apósito de acuerdo con la invención, la capa de masa de adhesivo elastomérico comprende en particular los siguientes elementos: un compuesto elastomérico, un hidrocoloide, al menos una resina adherente y al menos un aceite plastificante. Además, comprende al menos un compuesto elegido de oligosacáridos polisulfatados de 1 a 4 átomos, sus sales y sus complejos.

[0079] La capa de masa de adhesivo elastomérico hace posible formar una capa de interfaz micromerente que consiste en una matriz de lípido-coloide que permite facilitar la colocación, pero también la eliminación y la colocación atraumática del apósito. Esta fijación provisional también puede ayudar al cuidador o al usuario a asegurar el apósito con otros medios de fijación, por ejemplo, cubriendo el apósito con un medio de restricción o cinta. En este caso, la capa de interfaz se puede elegir de modo que el apósito tenga una adherencia en la placa de acero de entre 0,5 y 100 cN/cm, preferiblemente entre 5 y 40 cN/cm. Esta potencia adhesiva se mide según el método EN 1939 en el que se coloca una muestra de apósito de 20 mm de ancho y 150 mm de longitud sobre una placa de acero y en la que la potencia adhesiva se mide después de 10 minutos. un dinamómetro a una velocidad de tracción de 100 mm/min con un ángulo de 90°. Por compuesto elastomérico se entiende todos los polímeros tribloque de poli(estireno-olefina-estireno), opcionalmente combinados con copolímeros dibloques. Los copolímeros tribloque pueden ser copolímeros de bloques de poli(estireno-etileno-butileno-estireno), también llamados SEBS, vendidos bajo el nombre Kraton G1651®, Kraton G1654® o Kraton G1652®. Los copolímeros dibloques pueden ser copolímeros de bloques de poli(estireno-etileno-propileno-estireno), también llamados SEPS. El compuesto elastomérico también puede elegirse entre los elastómeros que pertenecen a la familia de copolímeros tribloque de poli(estireno-isopreno-estireno) (abreviados: poli(SIS)) y mezclas de copolímeros tribloque de poli(SIS) y copolímeros de dibloques poli(estireno-isopreno).

[0080] Por hidrocoloides se entiende cualquier compuesto hidrocoloide adecuado, tal como, por ejemplo, pectina, alginatos, gomas de plantas naturales (goma Karaya), derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosas y sus sales de metales alcalinos (las sales de carboximetilcelulosa de sodio o calcio conocidas con la referencia CMC Blanose 7H4XF®), así como los polímeros sintéticos a base de sales de ácido acrílico superabsorbente, como, entre otros, los productos comercializados por BASF® bajo el nombre de Luquasorb 1003®, o por Cl-BA Specialty Chemicals® bajo el nombre de Salcare SC91®, así como mezclas de estos compuestos. Estos hidrocoloides se usan ventajosamente en forma de partículas para la preparación de la composición adhesiva.

[0081] Las resinas adherentes utilizadas en la composición de las masas adhesivas hidrocoloides se eligen especialmente a partir de poliisobutilenos de bajo peso molecular. En general, se prefiere el uso de resinas hidrogenadas tales como las resinas Escorez® de la serie 5000, e incluso más preferiblemente, la resina Escorez

5380®.

[0082] Entre los aceites plastificantes que se pueden usar para la implementación de la invención, se pueden mencionar en particular aceites minerales, polibutenos o derivados de ftalato. Preferiblemente, se hace uso de un aceite de plastificación mineral elegido de los productos comercializados por Shell® bajo el nombre Ondina 917®, Ondina 919® o Ondina 933®. De acuerdo con una realización particular, una cantidad de aceite Ondina® elegida puede ser sustituida por una cantidad equivalente de vaselina Codex A® comercializada por Aiglon®.

[0083] La capa de masa de adhesivo hidrocoloide puede comprender compuestos adicionales tales como un antioxidante, un agente estabilizante y un compuesto plastificante.

[0084] Por "antioxidante" se entiende cualquier molécula que disminuye o evita la oxidación de otros productos químicos. El antioxidante se puede elegir de los antioxidantes fenólicos, por ejemplo, los productos vendidos por la compañía CIBA-GEIGY® bajo la denominación Irganox 1010®, Irganox 565® et Irganox 1076® así como los antioxidantes sulfurados, como, por ejemplo, el dibutilditiocarbamato de zinc comercializado por AKZO® con el nombre PERKA-CIT ZDBC®. Preferiblemente, el antioxidante utilizado será Irganox 1010®.

[0085] Por agente estabilizante se entiende cualquier compuesto que permita optimizar la velocidad de gelificación, la humectabilidad o incluso la liberación de cualquier ingrediente activo presente en la composición, como el polímero SEPINOV® EMT 10 comercializado por la compañía SEP. PIC, también conocido como copolímero de sal de ácido 2-metilo-2-[(1-oxo-2-propenilo)amino]-1-propanosulfónico y éster de 2-metilo; droxiétilo del ácido propenoico.

[0086] Preferiblemente, además del oligosacárido u oligosacáridos polisulfatados, la capa de masa de adhesivo elastomérico consiste esencialmente en:

10 a 60% en peso de al menos una resina pegajosa, 2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso de al menos un compuesto hidrocoloide,
10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante,
3 a 25% en peso de al menos un polímero elastómero.

[0087] Preferiblemente, si el compuesto de oligosacárido polisulfatado está incluido en la capa de masa de adhesivo elastomérico, este último consiste esencialmente en:

10 a 60% en peso de al menos una resina pegajosa, 2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso de al menos un compuesto hidrocoloide,
10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante,
3 a 25% en peso de al menos un polímero elastómero,
1 a 15% en peso de oligosacárido polisulfatado.

[0088] Preferiblemente, además del oligosacárido o polisacáridos polisulfatados, la capa de masa de adhesivo de elastómero consiste esencialmente en:

0,05 a 1% en peso de al menos un antioxidante,
10 a 60% en peso de al menos una resina adherente,
2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso de al menos un compuesto hidrocoloide,
10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante,
3 a 25% en peso de al menos un polímero elastómero,
1 a 15% en peso de al menos un agente estabilizante,

[0089] Preferiblemente, si el compuesto de oligosacárido polisulfatado está incluido en la capa de masa de adhesivo elastomérico, este último consiste esencialmente en:

0,05 a 1% en peso de al menos un antioxidante,
10 a 60% en peso de al menos una resina adherente,
2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso de al menos un compuesto hidrocoloide,
10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante,
3 a 25% en peso de al menos un polímero elastómero,
1 a 15% en peso de al menos un agente estabilizante,
1 a 15% en peso de oligosacárido polisulfatado.

[0090] En el contexto de la presente invención, la capa de interfaz microadherente, también denominada a veces masa microadherente, puede asociarse opcionalmente con al menos uno de los compuestos elegidos del grupo que consiste en una capa de soporte, una capa absorbente, y una tela no absorbente. Preferiblemente, la capa de interfaz microadherente está asociada con una capa absorbente sola, una capa de soporte, una banda no

absorbente y una capa absorbente, o una capa portadora sola, o una capa de soporte y una capa absorbente.

[0091] Por "capa de soporte" se entiende una capa que en el contexto de la presente invención, puede consistir en materiales poliméricos de diversos tipos, tales como poliamida, poliuretano, poliéster, poliéter, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilo de vinilideno, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, poliestireno, fluoruro polivinílico, una poliolefina tal como polietileno o polipropileno, un material a base de copolímero de poliéster de poliéter, copolímero de poliéster o de poliéter poliuretano, copolímero de poliéter poliamida.

[0092] La capa de soporte puede estar formada por un material flexible de tejido y muy poco elástico e inelástico. Este soporte tiene la forma de una tela de malla ancha abierta y se puede obtener mediante procesos de tejido o tricotado para formar mallas abiertas de tamaño regular, cuadrado o poligonal. En el caso del tejido, los puntos pueden fijarse por medio de hilos de vuelta para obtener una buena estabilidad dimensional. El tamaño de la malla es tal que el área de la unidad de las aberturas es del orden de 0,2 a 10 mm², preferiblemente de 0,5 a 10 mm² y más preferiblemente de 0,5 a 3 mm², la tasa de apertura del tejido (en relación con el área abierta y el área total) es del orden de 50 a 90%. El hilo utilizado para hacer la tela es preferiblemente un hilo de filamento continuo que no es muy extensible y no elástico, siendo la extensibilidad o elongación a la rotura inferior al 35%. Por hilo de filamento continuo se entiende un hilo formado por uno o más filamentos largos y trenzados; la elección de filamentos largos permite evitar que las fibras cortas se desprendan del soporte y se dispersen cerca de la superficie de contacto con la herida. Por la misma razón, el material constituyente de los hilos es preferiblemente de tipo hidrófobo, de naturaleza artificial o sintética; estos constituyentes, tales como, por ejemplo, poliésteres, poliamidas, acetatos de celulosa hacen posible obtener filamentos e hilos largos que tienen considerablemente menos fibrillas que los hilos obtenidos de fibras cortas, por ejemplo. La elección de ciertos materiales sintéticos, como los poliésteres, también ofrece la posibilidad de ajustar el calor en la estructura de malla ancha del soporte. El tejido de malla ancha se fabrica preferiblemente con hilos del mismo tipo, pero también es posible utilizar tejidos hechos, por ejemplo, con hilos de urdimbre e hilos de trama que serían de un tipo diferente. La naturaleza del hilo es, por ejemplo, un poliéster de tipo polietilitereftalato, una poliamida o un acetato de celulosa; Es preferible utilizar un tejido continuo termofijado de poliéster (tergal o polietilitereftalato, hilos continuos, por ejemplo tejidos comercializados con el nombre de marquissette, con un peso de aproximadamente 20 a 80 g/m² y preferiblemente de 30 a 80 g./m². Estas telas que son prácticamente no extensibles en las direcciones de urdimbre o trama tienen la ventaja de ser más fáciles de trabajar que las telas elásticas y se obtiene un recubrimiento más uniforme de los hilos.

[0093] La capa de soporte puede ser adhesiva o no en la cara destinada a entrar en contacto con la piel o la herida.

[0094] La capa de soporte puede ser monocapa o multicapa, por ejemplo, una película de dos capas cuya segunda capa forma la superficie opuesta a la que debe entrar en contacto con la piel o la herida. Esta segunda capa puede consistir en un material polimérico de la misma naturaleza que los mencionados anteriormente, o bien papeles de silicona o no.

[0095] Preferiblemente, la capa de soporte puede consistir en una película continua y un refuerzo perforado recubierto con un gel de silicona adhesivo del tipo polidimetilsiloxano, comercializado bajo la referencia Novésil® por la compañía Zodiac®.

[0096] En este caso, la capa puede consistir en una película o cualquier complejo que incorpore una película. Entre las películas que se pueden usar, se pueden mencionar a modo de ejemplo películas de poliuretano, poliéteruretano, polieteramida o poliéter éster.

[0097] El refuerzo, por su parte, puede consistir en cualquier material perforado, como una película perforada, una red termoplástica, una tela tejida, un tejido de punto o una tela no tejida, preferiblemente elástica para un mejor rendimiento del apósito en la piel. Una película perforada puede ser, por ejemplo, polietileno o polipropileno. Una tela tejida puede ser, por ejemplo, tereftalato de polietileno o poliamida.

[0098] Para los fines de la presente invención, el término "capa absorbente" significa cualquier material o combinación de materiales utilizados para la producción de una capa absorbente en el campo de los apósitos o productos de higiene, tales como pañales.

[0099] Entre estos materiales, se pueden mencionar las espumas absorbentes hidrófilas, por ejemplo, a base de poliuretano, materiales textiles, en particular tejidos y materiales no tejidos a base de fibras absorbentes o fibras gelificantes, materiales superabsorbentes, por ejemplo, a base de polímeros acrílicos, especialmente en forma de partículas o fibras, composiciones precursoras, adhesivos que contienen partículas hidrocoloides e hidrogeles.

[0100] Como ejemplo de una capa absorbente, se pueden mencionar las espumas comercializadas por CORPURA y RYNEL, respectivamente, bajo las referencias MCF03 y L00562-B.

[0101] Una categoría no tejida está representada por los no tejidos basados en fibras de celulosa.

[0102] Estos materiales no tejidos también pueden incorporar partículas de polímero superabsorbente comúnmente denominadas SAP, como los polímeros acrílicos (poliacrilatos de sodio) en una proporción de entre 10 y 60% en peso del peso total de la compresa para aumentar su capacidad de absorción. De manera similar, con el fin de promover la integridad del material no tejido durante la absorción, las fibras absorbentes pueden asociarse con fibras no absorbentes, tales como fibras que se unen por calor o unidas entre sí usando látex tal como un látex de EVA. Todos los no tejidos absorbentes de este tipo son bien conocidos por los expertos en la técnica y se denominan como "aireados en enlace híbrido" o "multienlazados" (véase, por ejemplo, los documentos WO95/30394 o WO94/10954).

[0103] Como alternativa, se puede usar una capa de los diferentes tejidos no tejidos mencionados anteriormente como capa absorbente.

[0104] El uso de materiales no tejidos basados en fibras gelificantes también es bien conocido por los expertos en la técnica. A modo de ejemplo, se pueden mencionar, como fibras gelificantes, fibras a base de ácido hialurónico, quitosán, pectina, alginatos, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica asociada con alginatos. Fibras de celulosa modificadas químicamente, en particular fibras carboximetiladas, o fibras basadas en polímeros superabsorbentes.

[0105] A modo de ejemplo, se pueden mencionar las fibras comercializadas con los nombres Lanseal F.

[0106] Como antes, estas fibras gelificantes se pueden combinar con otros tipos de fibras para mejorar las propiedades del material no tejido, como, por ejemplo, las fibras que se unen al calor.

[0107] Dichos materiales no tejidos y las diversas fibras que pueden componerlos se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: WO 2007/025546, WO 2007/08531, WO 93/12275, WO 00/01425, WO 94/16746, WO 95/19795, EP 878 204, EP 1 435 247 o WO 86/01400.

[0108] Por superabsorbente se entiende aquí polímeros en forma de polvos, fibras o cualquier otra forma que se gelifique en contacto con líquidos biológicos.

[0109] Los polímeros hidrófilos en forma de partículas que tienen propiedades superabsorbentes se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 4.102.340. En particular, materiales absorbentes tales como poliácridamidas reticuladas se utilizan para esto. Las partículas superabsorbentes preferidas están compuestas de ácido poliácrido reticulado parcialmente neutralizado. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen los productos comercializados por BASF con el nombre de LUQUORESORB o aquellos comercializados por Ciba Specialty Chemicals con el nombre de SALCARE.

[0110] Estos superabsorbentes se usan generalmente en combinación con fibras de celulosa como se describió previamente o se incorporaron en composiciones preferiblemente adhesivas usadas en recubrimientos hidrocoloides.

[0111] La capa absorbente también puede consistir en estos superabsorbentes, solos o incorporados entre 2 capas de distribución, o en un material no tejido de fibras absorbentes como, por ejemplo, fibras de celulosa o viscosa (véase el documento EP 358412 o US 6 096 942).

[0112] Banda no absorbente significa una banda colocada entre la espuma absorbente y el soporte, y está destinada a ensamblarlos. Este medio de fijación es necesario porque la superficie del soporte recubierto con un gel de silicona adhesivo no se adhiere suficientemente a la espuma absorbente, en particular en un medio húmedo.

[0113] La banda interpuesta entre la espuma absorbente y el soporte es no tejido, no absorbente y de peso ligero. El material no tejido puede elegirse entre cualquier tipo de material no tejido utilizado comúnmente en el campo de la higiene y los apósitos, en particular un material no tejido hilado (Spun laid), cargado (Carded) o hilado (Spun lace).

[0114] Puede consistir en fibras de poliamida, poliéster, poliuretano y/o poliolefinas. Según una realización, la banda comprende fibras de polietileno. Las fibras pueden ser de un solo componente, o núcleo/corteza de dos componentes o lado a lado. Por ejemplo, se elegirá un material no tejido hilado, preferiblemente del tipo de hilado por hilatura.

[0115] La banda no absorbente está hecha preferiblemente de fibras hidrófobas, pero también pueden ser fibras hidrófilas y se han tratado para hacerlas hidrófobas. La banda puede constar de varias capas, siempre que su porosidad sea suficiente, la capa que entra en contacto con el gel adhesivo de silicona no es absorbente y preferiblemente es hidrófoba.

[0116] La banda se une a la espuma absorbente sobre toda su superficie, o preferiblemente solo en su periferia, mediante tecnologías de sujeción convencionales como calor, ultrasonido, alta frecuencia o adhesivos.

[0117] De acuerdo con la invención, el apósito que comprende al menos un compuesto elegido de oligosacáridos polisulfatados que comprende 1 a 4 monosulfatos, sus sales y sus complejos se fabrica mediante un proceso que comprende al menos un tratamiento con un óxido de etileno. Este tratamiento con óxido de etileno se aplica ventajosamente al apósito completo.

[0118] Preferiblemente, este proceso comprende al menos 3 pasos:

- (i) una etapa de preacondicionamiento,
- (ii) una etapa de exposición al óxido de etileno,
- (iii) una etapa de enjuague.

[0119] El paso (i) del preacondicionamiento consiste en someter el apósito a una temperatura que oscila entre 25 y 60°C y un grado de higrometría que varía entre 50 y 95%.

[0120] Preferiblemente durante esta etapa, la temperatura es de 30 a 55°C, preferiblemente de 35 a 50°C, preferiblemente de 40 a 45°C. Preferiblemente durante esta etapa, el grado de higrometría es de 55 a 90%, preferiblemente de 60 a 80%, preferiblemente de 65 a 75%. La duración del tratamiento es ventajosamente entre 5 y 15 h, preferiblemente de 9 a 12 h. De manera conocida, la etapa de acondicionamiento se puede llevar a cabo en una cámara climática acondicionada, por ejemplo, en un horno.

[0121] Los apósitos se transfieren luego a otra cámara, que se somete a una inyección de gas nitrógeno y luego a una inyección de óxido de etileno o a una inyección simultánea de estos dos gases, para obtener una presión final incluida entre 920 y 960 mbar; La presión parcial del óxido de etileno es de entre 300 y 550 mbar, que se puede controlar por la masa de óxido de etileno introducida en el horno.

[0122] Preferiblemente, el grado de higrometría en la cámara de tratamiento de la etapa (ii) es mayor o igual al 50%.

[0123] Ventajosamente, el % relativo $[N_2]/[OE]$ (en mol) de N_2 y de óxido de etileno (OE) inyectado en la cámara verificada:

$$0,85 \leq [N_2]/[OE] \leq 2,15$$

[0124] La masa de óxido de etileno se puede controlar indirectamente, es decir, con la ayuda de un caudalímetro de masa o volumen o por simple pesaje.

[0125] Ventajosamente, la etapa (ii) comprende elevar la temperatura a un nivel mayor o igual a 30°C, preferiblemente mayor o igual a 35°C, ventajosamente mayor o igual a 40°C durante un período de tiempo, al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, ventajosamente al menos 6 horas. Este aumento de temperatura se aplica simultáneamente a la presión de mantenimiento del óxido de etileno en el apósito. La última etapa (iii) consiste entonces en realizar uno o más enjuagues, inyectando nitrógeno en la cámara, seguido de expansión. Preferiblemente se llevan a cabo al menos dos enjuagues sucesivos. Preferiblemente, la inyección de nitrógeno se lleva a cabo a una presión mayor o igual a 920 mbar.

[0126] Esto es, según una realización preferida de la invención, un apósito que comprende al menos una capa basada en al menos un compuesto de oligosacárido polisulfatado que tiene 1 a 4 monosacáridos, tratados con óxido de etileno, exhibiendo liberación sostenida de dicho oligosacárido caracterizado por una disolución mayor o igual al 4% por 5 h, mayor o igual al 5% por 10 h, mayor o igual al 5,5% por 15h, mayor o igual al 6% por 20 h, medida según el método de la bolsa, en un medio de disolución constituido por 40 ml de solución salina fisiológica.

[0127] Ventajosamente, el apósito de la invención tiene una liberación sostenida de dicho oligosacárido, caracterizado por una disolución mayor o igual a 5% en 5 horas, mayor o igual a 5,5% en 10 horas, mayor o igual a 6% en 15 h, mayor o igual al 7% en 20 h, medido según el método de la bolsa, en un medio de disolución que consiste en 40 ml de solución salina fisiológica.

[0128] Ventajosamente, dicha interfaz microadhesiva proporciona al apósito una fuerza adhesiva sobre una placa de acero de entre 0,5 y 100 cN/cm, y preferiblemente entre 5 y 40 cN/cm. Esta potencia adhesiva se mide según el método EN 1939.

[0129] El método de la bolsa comprende los siguientes pasos: corte de muestras de apósito e incorporación en una bolsa permeable, introducción de la misma en un recipiente y se coloca en contacto con solución salina; recuperación del líquido después de un período determinado; medición de la cantidad de ingrediente activo en el líquido.

[0130] La invención también se refiere a un apósito como se describe anteriormente para su uso como un dispositivo médico. De acuerdo con una realización, el apósito de la invención se usa en el desbridamiento de heridas. De acuerdo con una realización, el apósito de la invención se usa para promover la curación de la herida. La presente invención se refiere a un método para tratar heridas que comprende usar un apósito como se describió anteriormente. Como parte de este método de tratamiento, este apósito se aplica a la herida. En particular, la invención se refiere al desbridamiento y la cicatrización de quemaduras y heridas agudas y crónicas. Se refiere en particular al desbridamiento y/o la curación de quemaduras, radiodermatitis, irritaciones de diversos orígenes, dermatitis, abrasiones, raspaduras, rasguños, cortes, úlceras en las piernas, úlceras por presión, heridas causadas por diabetes, cicatrices de acné, ampollas, queilitis, eccema, erupciones del pañal, dermatopores.

[0131] La actividad detergente de los compuestos utilizados en los apósitos de acuerdo con la invención se demostró en particular en el documento FR 2 956 322. La actividad del agente de curación y/o el agente antiinflamatorio. La composición inflamatoria de los compuestos utilizados en los apósitos de acuerdo con la invención se ha demostrado en particular en el documento FR 2 824 474.

[0132] El método de tratamiento de heridas según la invención es particularmente ventajoso en el contexto del desbridamiento autolítico, donde el apósito absorbente, comúnmente utilizado en esta técnica, permite obtener un producto óptimo que combina la absorción de restos y acción de degradación del tejido fibrinoso.

[0133] En otra realización, el apósito de la invención se usa en la prevención y el tratamiento de las estrías. De hecho, los compuestos de tipo oligosacárido polisulfatados han demostrado una eficacia significativa en la prevención y el tratamiento de los bloqueos, tal como se describe en la solicitud presentada con el número FR 11 56431. Los apósitos de la invención se pueden usar antes, durante o después de la fase de formación de estrías para prevenir, retrasar y/o reducir la aparición de cicatrices o lesiones causadas por las estrías en la piel. Estas cicatrices o lesiones no son patológicas pero tienen un aspecto desagradable. En particular, los apósitos de la invención se pueden usar de forma preventiva en individuos con alto riesgo de desarrollar estrías (en particular el embarazo). También pueden usarse posteriormente para la formación de estrías para reducir, disminuir, atenuar y/o eliminar cicatrices o lesiones cutáneas causadas por las estrías. La invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento cosmético de mechones, cicatrices o lesiones de la piel debidas a estrías, este método comprende la aplicación en el área de la piel o en las áreas de la piel afectadas por un apósito según la invención. Según la invención, esta aplicación puede tener lugar antes, durante o después de la formación de los revestimientos.

[0134] De acuerdo con otra realización, el apósito de la invención se usa en la prevención y el tratamiento de cicatrices, en particular cicatrices patológicas, tales como, por ejemplo, cicatrices de acné, cicatrices consecutivas a intervención quirúrgica, cicatrices de crioterapia, cicatrices post acto de dermatología estética, especialmente hipertróficas, cicatrices retráctiles. De hecho, los compuestos de tipo oligosacárido polisulfatados han demostrado una efectividad significativa en la prevención y el tratamiento de cicatrices como se describe en la solicitud presentada con el número FR 11 56 436. Los apósitos de la invención se pueden usar antes, durante o después de la fase de cicatrización para prevenir, retrasar y/o reducir la aparición de cicatrices en la piel. La invención se refiere en particular a cicatrices o lesiones que no son patológicas pero que tienen un aspecto desagradable. En particular, los apósitos de la invención pueden usarse preventivamente en individuos con alto riesgo de desarrollar cicatrices (especialmente acné). También pueden usarse posteriormente para la formación de cicatrices para reducir, atenuar y/o eliminar cicatrices o lesiones cutáneas. La invención se refiere además a un método para la prevención y/o tratamiento cosmético de cicatrices o lesiones cutáneas, comprendiendo este método la aplicación al área de la piel o zonas en cuestión de un apósito de acuerdo con la invención. Según la invención, esta aplicación puede tener lugar antes, durante o después de la formación de cicatrices o lesiones cutáneas.

[0135] El uso de compuestos de oligosacáridos polisulfatados en apósitos que permiten su liberación prolongada aumenta la eficacia de estos principios activos con respecto a las diversas realizaciones conocidas por la técnica anterior.

[0136] Finalmente, una última realización de la invención consiste en un proceso para el tratamiento con óxido de etileno de un apósito tal como los descritos anteriormente para aumentar la liberación en oligosacáridos polisulfatados contenidos en dicho apósito.

Figuras

[0137]

- La figura 1 es una representación gráfica de los perfiles de disolución no acumulativa evaluados en % de ingrediente activo liberado de los apósitos descritos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2.
- La figura 2 es una representación gráfica de los perfiles de disolución no acumulativa evaluados en mg/ml de ingrediente activo liberado de los apósitos descritos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2.
- La figura 3 es una representación gráfica de los perfiles de disolución acumulativos evaluados en % de principio

activo liberado de los apósitos descritos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2.

- La figura 4 es una representación gráfica de los perfiles de disolución acumulativa evaluados en mg/ml de ingrediente activo liberado de los apósitos descritos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2.

- 5 **[0138]** En todas las figuras, se refiere al apósito del ejemplo nº 1 (de acuerdo con la invención) y E2 al apósito del ejemplo nº 2 (comparativo).

Parte experimental

- 10 I- Protocolos experimentales:

Protocolo A: Fabricación y composición de un apósito que contiene sal potásica de octasulfato de sacarosa en una capa de composición hidrocoloide

- 15 **[0139]** El apósito comprende una capa interfacial microadherente a base de hidrocoloide, una espuma absorbente, un tejido no tejido depositado por aire, una banda de polietileno no absorbente y un respaldo recubierto de gel de silicona adhesivo.

[0140] Se utilizan los siguientes materiales:

- 20 - El soporte es un tejido de poliéster de 40 g/m² recubierto con una masa de silicona (200 g/m²), que se laminó en una película de poliuretano de 30 µm de espesor con una tasa de transmisión de vapor de agua. Más de 10.000 g/m²/24 horas. Este soporte tiene un grosor del orden de 300 µm y una MVTR del orden de 5000 g/m²/24 horas.
- 25 - La tela no absorbente es un polietileno no tejido de 40 g/m² vendido bajo la referencia Vilmed® LSO 1040 WEISS de Freudenberg.
- La espuma absorbente es una espuma de poliuretano hidrofílico de 3 mm vendido por CORPURA bajo la referencia MCF 03.
- 30 - Se inserta un material no tejido absorbente entre la tela y la espuma: es un airlaid comprimido no tejido (200 g/m²) que contiene un polímero superabsorbente de EAM Corporation vendido bajo la referencia Novathin®.
- El protector de PET silico-fluorado, con un espesor de 50 micrones, consta de 2 partes o aletas que se superponen en la parte central de la interfaz colocada en la herida del paciente; es suministrado por SILICONATURE, que lo comercializa bajo la referencia SILFLU® M1R88001.

- 35 **[0141]** El apósito se fabrica según el siguiente método:

- Preparación de la capa de interfaz y recubrimiento sobre la espuma absorbente:

[0142] Se prepara la siguiente composición, expresada como un porcentaje en peso con respecto al peso total:

- 40 - Aceite mineral comercializado por Shell con el nombre Ondina ®917: 32.7%
- Sal sódica de carboximetilcelulosa vendida por AQUALON con el nombre CMC Blanose® 7H4XF: 14%
- 45 - Copolímero de bloque de poli(estireno-etileno-butileno) comercializado por Kraton con el nombre Kraton® G 1654: 6%
- Antioxidante vendido bajo el nombre IRGANOX® 1010 por CIBA SPECIALTY CHEMICALS: 0,1%
- 50 - Copolímero de sal del ácido 2-metilo-2 [(1-oxo-2-propenilo)amino]-1-propanosulfónico y el éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico (agente de sal) comercializado por la empresa SEPPIC con el nombre SEPINOV® EMT 10: 5%
- Resina adherente comercializada por EXXON CHEMICALS con el nombre ESCO-REZ® 5380: 35%.
- 55 - Sal potásica del octasulfato de sacarosa en forma micronizada: 7,5%.

[0143] Se introdujeron el aceite mineral, el hidrocoloide y el elastómero, el KSOS, luego el antioxidante y el agente salado, y finalmente la resina adherente a una temperatura entre 100 y 110°C en un mezclador MEL G-40, para obtener una mezcla homogénea.

- 60 **[0144]** La mezcla anterior se reviste de forma discontinua en una cantidad de 170 g/m² (±40) sobre la espuma de poliuretano hidrófila.

65

- Montaje de las capas:

[0145]

- Las hojas laminadas de polietileno se someten a un tratamiento de corona en las siguientes condiciones.
- Generador de potencia: 570 vatios.
- 5 - Número de electrodos/ancho: 3/0,25 m.
- Ajuste del hueco: 2 mm.
- Velocidad de desplazamiento: 2 m/minuto.
- Antes de que los efectos del tratamiento con Corona hayan, en parte, desaparecido, se suelda el velo y la espuma de poliuretano hidrófila en un ancho de 2 mm con un soldador manual AMIS en un lado; el material no tejido absorbente se inserta entre la espuma y el velo.
- 10 - Los últimos tres sellos se realizan en las mismas condiciones que antes para formar una fila de 8 cm x 8 cm, y se cortan los bordes del complejo ensamblado.
- El soporte se corta en un cuadrado de 15 cm x 15 cm, luego se ensambla al complejo anterior mediante calandrado con un rollo de 10 kg, en dos direcciones perpendiculares.
- 15 - A continuación se corta el apósito final 13 cm x 13 cm, redondeando las esquinas.

- Protocolo B: Método de tratamiento de un apósito con óxido de etileno.

- [0146]** Los apósitos hechos de acuerdo con el protocolo A se introducen en cámaras climáticas acondicionadas a una temperatura de entre 36 y 50°C, preferiblemente a 43°C, y una higrometría de entre 62 y 80%, preferentemente. 70% por un período de 12 horas. Este paso de preacondicionamiento hace posible optimizar el tiempo de residencia en la fase activa, es decir, el tiempo que los apósitos pasarán posteriormente bajo la presión del óxido de etileno. En un segundo paso, los apósitos se transfieren a otra cámara acondicionada. La segunda cámara tiene un vacío inicial de 70 mbar, antes de cualquier inyección previa de vapor de agua, para obtener un nivel de higrometría del orden del 50%. Posteriormente, se realiza una primera inyección de nitrógeno (N₂) bajo una presión parcial de 360 mbar. Al mismo tiempo, se inyecta óxido de etileno gaseoso a una presión parcial de 920 mbar, y finalmente se realiza una segunda inyección de nitrógeno, llevando la presión parcial a un valor de 930 mbar. La masa de óxido de etileno se controla posteriormente y la temperatura se eleva a 45°C durante un período de al menos 6 horas. El último paso consiste entonces en efectuar 2 enjuagues sucesivos, inyectando nitrógeno bajo una presión de 970 mbar, antes de liberar el nivel de presión a alrededor de 150 a 170 mbar.

Protocolo C: Medición del perfil de disolución del ingrediente activo mediante el método de la bolsita

- [0147]** El perfil de disolución, o perfil de liberación, se mide de acuerdo con el llamado método de "bolsita". Implica realizar un análisis en 3 muestras de apósitos similares. Estas muestras tienen un área de 25 cm², un corte de 5 cm x 5 cm. Cada muestra se introduce primero en un sobre que consiste en un material no tejido delgado, permeable e hidrofóbico, luego estos conjuntos se introducen en una botella sellada, plana, con la interfaz adherida al fondo del recipiente. Se introducen 40 ml de solución salina fisiológica (H₂O + 0,9% de cloruro de sodio) en cada uno de los matraces de prueba. Posteriormente, cada vial se cierra y se mantiene bajo agitación a 120 s/minuto a 32°C (se colocó una sonda de temperatura en el termosellado) durante 1H, 4H, 7H y 24H. El sobrenadante completo se recupera en cada uno de estos 4 plazos. En cada momento, el líquido extraído se reemplazó por 10 ml de solución salina fisiológica y cada vial se agitó tangencialmente hasta la próxima expiración. La cantidad de ingrediente activo presente en el sobrenadante en cada uno de estos periodos de tiempo se mide por cromatografía HPLC (con detección refractométrica).

II- Ejemplos de realización:

- Ejemplo 1: Apósito según la invención.

[0148] Un apósito se prepara de acuerdo con los Protocolos A y B.

- Ejemplo 2: apósito según la técnica anterior.

[0149] Un apósito se prepara siguiendo solo el Protocolo A.

- Resultados:

[0150] El protocolo de evaluación C se aplica a ambos tipos de apósitos. Se obtienen perfiles de disolución que se representan en el mismo gráfico para permitir la comparación entre el apósito del Ejemplo N° 1 y el del Ejemplo N° 2.

[0151] Los apósitos del Ejemplo No. 1 y del Ejemplo No. 2 tienen perfiles de disolución bastante diferentes.

[0152] La figura 1 y la figura 2 son representaciones gráficas que muestran la liberación (los valores de cada punto de la curva medidos de forma no acumulativa a los valores anteriores) del ingrediente activo de cada apósito. Los valores de liberación están definidos ya sea en % de ingrediente activo salado en función del tiempo (FIG. 1), es

decir, en $\mu\text{g/ml}$ de activo recaído en función del tiempo (FIG. 2).

5 **[0153]** Parece muy claro que cualquiera que sea la representación gráfica de interés elegida, la reedición en principio activo es casi dos veces más alta para los apósitos tratados, objetos de la presente invención, como para los apósitos sin procesar. La consecuencia directa de esta característica es que la concentración efectiva del principio activo que se encuentra en el sitio de la lesión es mejor en el caso de un apósito tratado con óxido de etileno.

10 **[0154]** Así, la resolución de los diversos problemas encontrados en el sitio de la lesión, como los problemas de cicatrización, desbridamiento, cicatrices patológicas o estrías, por una mayor concentración efectiva del ingrediente activo encontrado en este sitio, como consecuencia de una liberación prolongada y superior del ingrediente activo, solo es mejor.

15 **[0155]** Las Figuras 3 y 4 muestran los datos de las Figuras 1 y 2 respectivamente, pero la representación de los valores de liberación es una representación acumulativa (cada valor registrado en un punto de la curva se agrega a los valores anteriores). Esta representación ilustra una característica esencial del producto, la cantidad total liberada en diferentes puntos en el tiempo.

20 **[0156]** Por supuesto, la presente invención no se limita a los ejemplos y a la realización descrita y mostrada, sino que es capaz de numerosas variantes accesibles para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un apósito que comprende al menos una interfaz microadhesiva, comprendiendo dicha interfaz microadhesiva al menos un compuesto seleccionado entre oligosacáridos polisulfatados que comprende de 1 a 4 oses, las sales y complejos de los mismos, habiéndose sometido dicho apósito a tratamiento con óxido de etileno.
2. El apósito según la reivindicación 1, en el que el compuesto de oligosacárido polisulfatado se selecciona de entre:
 - la sal de potasio del octasulfato de sacarosa,
 - la sal de plata del octasulfato de sacarosa,
 - el complejo de hidroxialuminio del sulfato de sacarosa.
3. El apósito según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende de 0,5 a 2 mg/cm², preferiblemente de 0,7 a 1,9 mg/cm², ventajosamente de 0,9 a 1,7 mg/cm² de compuesto seleccionado entre oligosacáridos polisulfatados que tienen 1 a 4 oses, las sales y complejos de los mismos.
4. El apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la estructura de interfaz microadherente es una composición elastomérica adhesiva.
5. El apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la interfaz microadhesiva comprende:
 - 10 a 60% en peso de al menos una resina adherente;
 - 2 a 20% en peso, preferiblemente 12 a 16% en peso de al menos un compuesto hidrocoloide;
 - 10 a 65% en peso de al menos un aceite mineral plastificante;
 - 3 a 25% en peso de al menos un polímero elastomérico.
6. El apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 1 a 15% en peso, preferiblemente de 5 a 10% en peso con respecto al peso total de la interfaz microadhesiva, de al menos un compuesto seleccionado de entre Oligosacáridos polisulfatados que tienen de 1 a 4 oses, las sales y sus complejos.
7. Un apósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende al menos una interfaz microadhesiva, en la que está incorporada o en la que se deposita al menos un compuesto seleccionado de entre oligosacáridos polisulfatados que tienen de 1 a 4 oses, las sales y los complejos de los mismos, que tienen una liberación sostenida de dicho compuesto **caracterizado por** una disolución mayor o igual al 4% en 5 h, mayor o igual al 5% en 10 h, mayor o igual al 5,5% en 15h, mayor o igual a 6% en 20h, tal como se mide de acuerdo con el método del sobre, en un medio de disolución formado por 40 ml de solución salina fisiológica.
8. El apósito de acuerdo con la reivindicación 7, que tiene una liberación sostenida de dicho oligosacárido polisulfatado, **caracterizado por** una disolución mayor o igual al 5% en 5 h, mayor o igual al 5,5% en 10 h, mayor o igual al 6% en 15 h, más alto igual al 7% en 20 h, tal medido utilizando el método de la bolsita, en un medio de disolución formado por 40 ml de solución salina fisiológica.
9. El apósito de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha interfaz microadhesiva imparte un poder adhesivo al apósito medido en una placa de acero comprendida entre 0,5 y 100 cN/cm, y preferiblemente entre 5 y 40 cN/cm. .
10. El apósito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso para el desbridamiento o la cicatrización de una herida, en la prevención y el tratamiento de las estrías y en la prevención y el tratamiento de las cicatrices.
11. Un método para la fabricación de un apósito de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende:
 - (a) el depósito o la incorporación, respectivamente sobre o en la interfaz microadhesiva de un apósito, de al menos un compuesto seleccionado de entre oligosacáridos polisulfatados que tienen 1 a 4 unidades de dosis, las sales y complejos de los mismos;
 - (b) Un tratamiento de dicho apósito con óxido de etileno.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa (b) del tratamiento con tratamiento con óxido de etileno comprende al menos las siguientes etapas:
 - (i) una etapa de preacondicionamiento;
 - (ii) una etapa de exposición al óxido de etileno;
 - (iii) Un paso de enjuague.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

- en la etapa de preacondicionamiento (i), el apósito o la capa activa se somete a una temperatura que varía de 25 a 60°C y humedad relativa de 50 a 95% durante un tiempo de 5 a 15 h;
 - la etapa (ii) comprende el tratamiento con óxido de etileno gaseoso a una presión mayor o igual a 920 mBars en una cámara que tiene una humedad relativa mayor o igual al 50% a una temperatura mayor o igual a 30°C durante un tiempo de al menos 2 horas;
 - la etapa (iii) comprende al menos dos secuencias sucesivas de inyección de nitrógeno seguidas de una expansión.
- 5
- 10 **14.** Un método para la prevención y/o tratamiento cosmético de las estrías, o cicatrices o lesiones cutáneas debido a las estrías, este método comprende la aplicación en el área de la piel en cuestión de un apósito de acuerdo con cualquiera de Reivindicaciones 1 a 9.
- 15 **15.** Un método para la prevención y/o el tratamiento cosmético de cicatrices o lesiones cutáneas, que comprende la aplicación en el área de la piel en cuestión de un apósito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

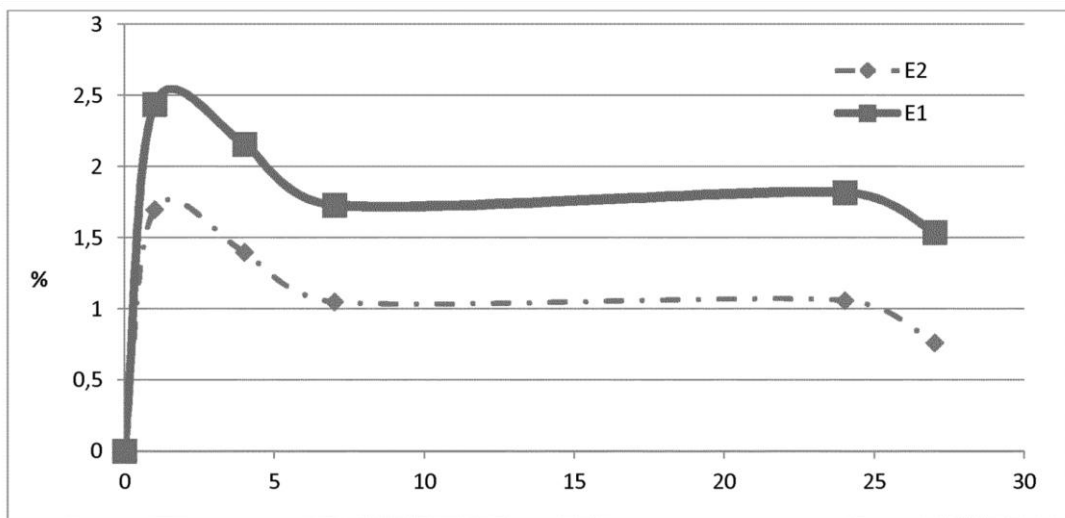


Figura 1

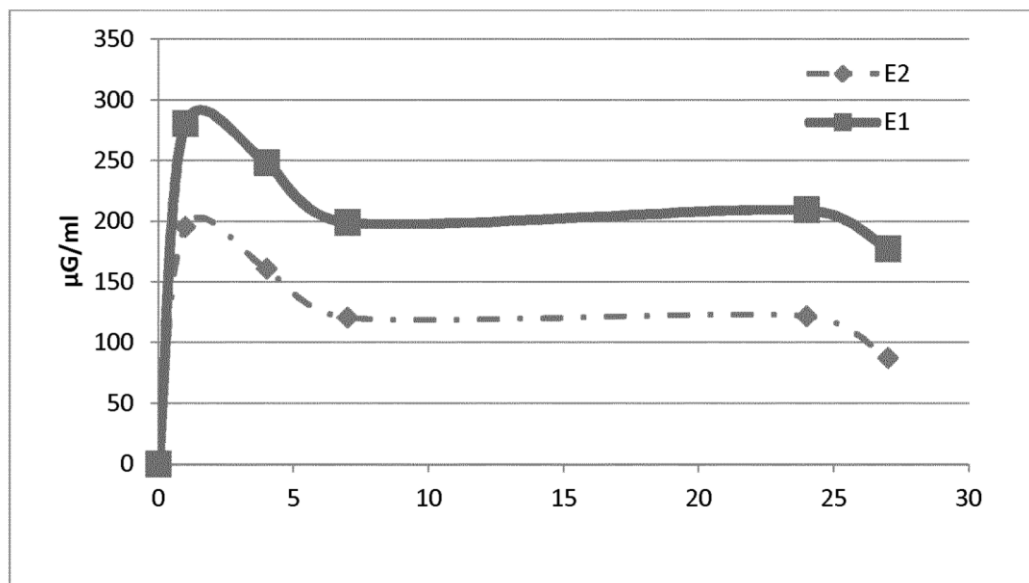


Figura 2

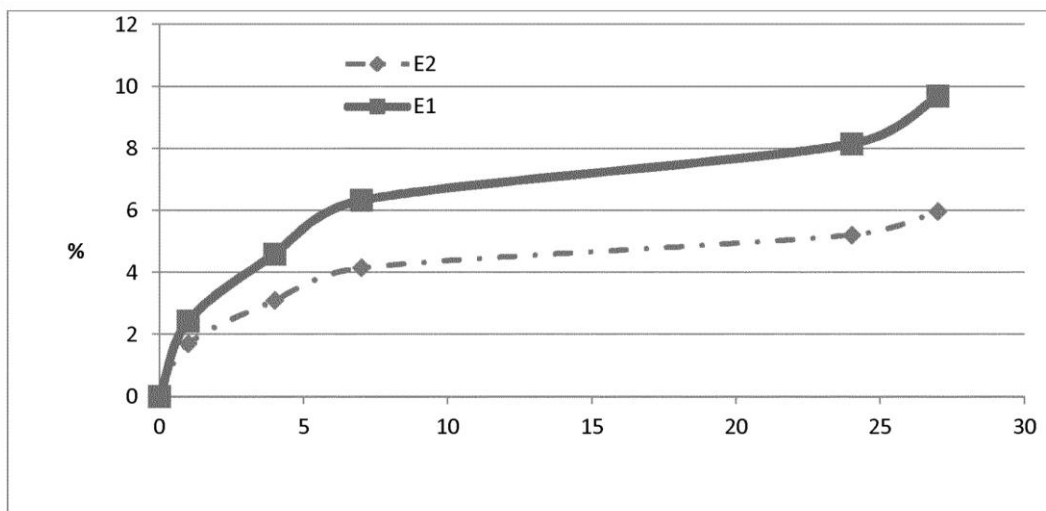


Figura 3

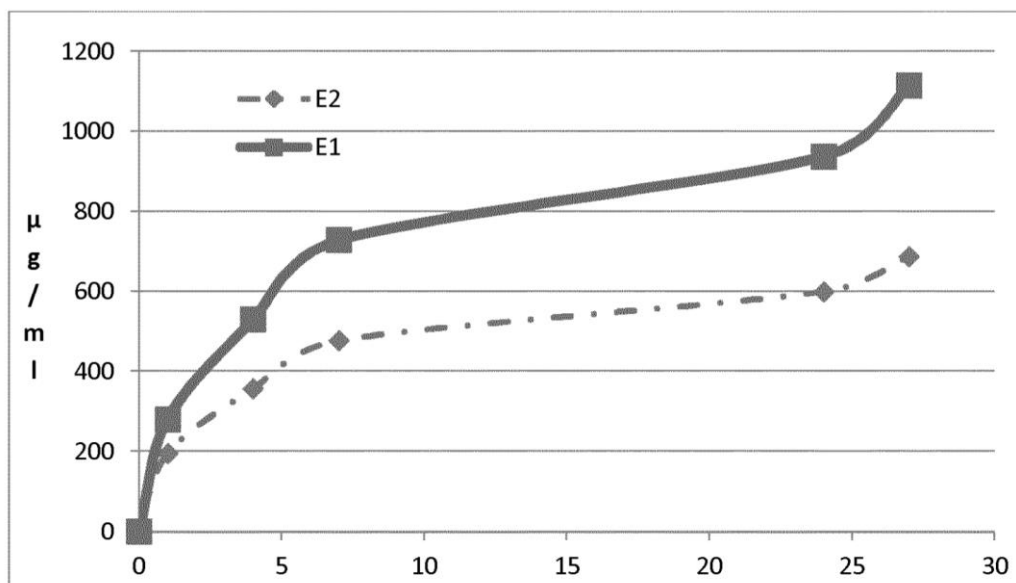


Figura 4