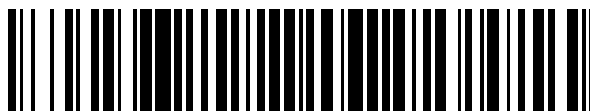


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 125**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013** **PCT/US2013/054968**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014** **WO14028633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013** **E 13829704 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 2885046**

54 Título: **Productos de cuidado de heridas con composiciones de perácido**

30 Prioridad:

14.08.2012 US 201261683054 P

24.08.2012 US 201261693009 P

18.10.2012 US 201261715725 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2020

73 Titular/es:

CHD BIOSCIENCE, INC. (100.0%)
2950 East Harmony Road, Suite 252
Fort Collins, Colorado 80528, US

72 Inventor/es:

NEAS, EDWIN D.;
HANDLEY, MICHAEL K.;
MARCHITTO, KEVIN S. y
FLOCK, STEPHEN, T.

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 753 125 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

Productos de cuidado de heridas con composiciones de perácido

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 **[0001]** La presente invención concierne las coberturas de herida, vendajes y vendas y otras matrices impregnadas con composiciones de perácido o pegadas a composiciones de perácido.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** En función de la gravedad de la herida, la fase proliferativa y la maduración final de la herida para completar el tejido cicatrizante puede tardar unos días o incluso varios años. La cicatrización de heridas utiliza una variedad extremadamente compleja de acontecimientos bioquímicos integrados que implican una cascada regulada de acontecimientos intercelulares e intracelulares. La respuesta bioquímica a nivel celular es un proceso que implica interacciones complejas entre distintas funciones celulares, que incluyen la producción de energía, las proteínas estructurales, factores de crecimiento de cicatrización de heridas, las proteinasas y la eliminación microbiana. Una vez que se ha producido una herida, cada una de estas funciones celulares es fundamental para el proceso curativo. Si aparece una infección u otro antagonista de la herida, se retrasa la cicatrización de la herida y hay consecuencias derivadas que pueden ser mortales. Además, en función del estado físico del paciente, pueden desarrollarse heridas crónicas que pueden tardar años en cicatrizar y conllevar una morbilidad y unos costes de tratamiento significativos. Por consiguiente, la obstrucción de cualquier fase del proceso de cicatrización de la herida puede conllevar complicaciones y la posible formación de una herida crónica, una larga hospitalización con un riesgo mayor de infección nosocomial, una discapacidad y/o la muerte. En la actualidad, muchos protocolos de tratamiento para la cicatrización de heridas implican la utilización de estimuladores moleculares como nucleótidos, polisacáridos y/o proteínas (por lo general, denominados factores de crecimiento), así como antioxidantes. Estas moléculas celulares sirven para provocar la formación de matriz celular, la angiogénesis y otra(s) respuesta(s) en la herida para mejorar el proceso de cicatrización. Asimismo, se aplican distintas clases de fármacos a las heridas, como los fármacos hemostáticos, los fármacos antiinflamatorios, los fármacos analgésicos y los fármacos angiogénicos.

- 30 **[0003]** Sin embargo, puesto que se produce un gran número de acontecimientos metabólicos durante los procesos de cicatrización de heridas, se cree generalmente que ninguno de estos procedimientos de cicatrización de heridas tradicionales constituye una solución universal para la cicatrización de heridas eficaz y segura. Además, estos compuestos de cicatrización de heridas no abordan el problema del control de infección. Algunas de las limitaciones de muchos de estos tratamientos de cicatrización de heridas tradicionales son la incapacidad de administrar de forma eficaz estos compuestos a células de herida profundas implicadas en la cicatrización de heridas, la incapacidad de abordar el problema del control de infección con desinfectantes y/o antibióticos, y/o la justificación de costes para planes de tratamiento asequibles.

- 35 **[0004]** La terapia principal actual para la infección de heridas implica la utilización, bien de aplicación tópica de antisépticos y/o el uso sistemático y tópico de antibióticos. La perspectiva general es que la aplicación tópica de antibióticos a las heridas no presenta ninguna ventaja frente al uso de otros procedimientos antisépticos y pueden aumentar el riesgo de que se retrase la cicatrización de heridas al producir una bacteria soberana que es resistente en la herida. Los vendajes con plata para el tratamiento de las infecciones son ampliamente utilizados en los tratamientos de heridas. Hay algunos de estos disponibles en el mercado como Acticoatt™, Aquacels Ag®, Contreet® Foam, PolyMem® Silver, Urgotul® SSD. Lamentablemente, estos vendajes que contienen plata no acaban con las esporas ni las biopelículas y requieren largos tiempos de exposición que pueden dar lugar a citotoxicidad para las propias células de los pacientes. El efecto citotóxico explica, en parte, la observación clínica del retraso de la cicatrización de heridas o la inhibición de la epitelización de heridas tras el uso de determinados vendajes tópicos de plata. Otros desinfectantes ampliamente utilizados son la clorhexidina, el Betadine, que es un compuesto de diversos compuestos incluyendo yodo, polihexanida, (Prontosan®), peróxido de hidrógeno, así como otros. Todos estos compuestos son conocidos por ser tóxicos para las células sanas dentro y alrededor de la herida cuando se utilizan ampliamente. Asimismo, estos antidesinfectantes presentan posibles restricciones de la eficacia y pueden ser contraproducentes para la cicatrización de heridas debido a la toxicidad celular.

- 50 **[0005]** Es bien conocido que la infección es la variable número uno que provoca complicaciones en la cicatrización de heridas y consecuencias médicas nefastas posteriores para el paciente. Con el número creciente de casos de infecciones sepsis resistentes a fármacos, se da una necesidad urgente de una composición que pueda, eficazmente, tratar la infección sepsis resistente a fármacos sin citotoxicidad para las células y que pueda aplicarse en distintas matrices. Una práctica bastante nueva para el tratamiento de infecciones de heridas implica la administración de compuestos fármacos antibióticos en alguna forma de venda o vendaje. Las ventajas de la cicatrización de heridas incluyen la capacidad de las matrices de venda sólidas de proporcionar protección mientras que permiten la penetración de oxígeno y la entrada de humedad a la herida. Sin embargo, la

exposición constante de los vendajes/vendas en combinación con los antibióticos y antisépticos actuales para la desinfección se presta a la citotoxicidad y a las reacciones alérgicas del paciente. Por consiguiente, la principal necesidad es una aplicación que utilice una venda en combinación con las ventajas de la cicatrización de heridas del material de venda/vendaje con un aditivo sinérgico que es antimicrobiano y que acelera la cicatrización de heridas sin citotoxicidad.

[0006] Los compuestos de perácido se preparan como una composición en una fase acuosa, de tal forma que están en equilibrio con el oxidante coordinado. No obstante, los compuestos de perácido presentes en esta composición son susceptibles a degradación y pérdida de actividad con dilución y una exposición prolongada al agua. Esto presenta un desafío de formulación para incorporar compuestos de perácido en vendas/vendajes acuosos, como hidrogeles y otras matrices de tratamiento de herida acuosas.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0007] Se han desarrollado procedimientos para la incorporación de un compuesto de perácido dentro de matrices de aplicación en heridas o sobre las mismas, como vendas o vendajes, así como otras matrices que tendrán un impacto positivo en la cicatrización de heridas y ayudarán a eliminar la infección microbiana. El compuesto de perácido comprende un compuesto base que es metabólicamente relevante para la cicatrización de heridas, la forma oxidada del compuesto base (un perácido) y un oxidante adecuado, como peróxido de hidrógeno. Además, otros excipientes con potencial de cicatrización de heridas, como ésteres del compuesto base, pueden añadirse al compuesto de perácido. La combinación de matrices de aplicación perácido-herida puede utilizarse para desinfectar y curar diversos tipos de herida con liberación por tiempos del compuesto de perácido planeada.

[0008] En un modo de realización, una matriz para el tratamiento de heridas comprende una capa que es no acuosa y comprende una composición antimicrobiana que comprende una tarjeta carboxílica, el perácido del ácido carboxílico y un oxidante en un medio no acuoso. En otro modo de realización, un procedimiento para el tratamiento de una herida comprende proporcionar la matriz para el tratamiento de herida y aplicarla tópicamente a la herida. Por definición, en un modo de realización, se proporciona una matriz de aplicación en heridas que comprende un material para el tratamiento de heridas y una composición antimicrobiana que comprende un ácido carboxílico, el perácido de dicho ácido carboxílico y un oxidante, donde la composición antimicrobiana se incorpora en un componente no acuoso del material para el tratamiento de heridas.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0009]

En la figura 1, se muestra una película soluble impregnada con un compuesto de ácido peroxi pirúvico (PPA, por sus siglas en inglés) y una película de control sin un compuesto de PPA.

En la figura 2, se muestra el tratamiento de MRSA en placa de agar sangre con compuesto de PPA incorporado en película soluble.

En la figura 3, se muestra un vendaje de hidrogel que contiene una película impregnada de perácido.

En la figura 4, se muestra un parche de herida que contiene una combinación de capa disolvente y película fina de hidrogel.

En la figura 5, se muestra un parche de herida que contiene una capa disolvente que limita la velocidad.

En la figura 6, se muestra un parche de herida que contiene una capa permeable.

En la figura 7, se muestra una disolución de película para una aplicación directa a la herida.

En la figura 8, se muestra una vista en sección transversal de un parche de herida con una capa impermeable extraíble.

En la figura 9, se muestra un modo de realización en el que moléculas de perácido se unen a un soporte sólido para el tratamiento de heridas.

En la figura 10, se muestra la tumefacción de hidrogel de geles que se someten a 1-7 ciclos de congelación-descongelación.

En la figura 11, se muestra una célula de difusión de Franz.

En la figura 12, se muestra la permeación de biocida acuoso a través de hidrogeles del aumento del número de ciclos de congelación-descongelación.

En la figura 13, se muestra la permeación de biocida acuoso a través de hidrogeles de diferente polimerización y 1 ciclo de congelación-descongelación.

En la figura 14, se muestra un ejemplo de placa de ensayo de inhibición del crecimiento Kirby-Bauer.

5 En la figura 15, se muestra una inhibición zonal de película biocida disolvente (Fig. 15(A)) y de película disolvente de recubrimiento de hidrogel (Fig. 15 (B)).

En la figura 16, se muestra el tratamiento de MRSA en placa de agar sangre con compuesto de PPA incorporado en película soluble después de un año de almacenamiento.

En la figura 17, se muestra resina de captura en fase sólida modificada con un ácido fenil-borónico para la eliminación de residuo de azúcar.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] En la actualidad, no hay ninguna composición lo suficientemente adecuada disponible para el tratamiento de una herida con una actividad antimicrobiana de espectro amplio eficaz y unas propiedades de cicatrización mejoradas eficaces. Una entidad química que presenta actividad antimicrobiana y no es susceptible a resistencia microbiana es un perácido sintetizado por la reacción de un oxidante con un ácido carboxílico.

15 **[0011]** Una composición de perácido para la desinfección de heridas que también mejora la cicatrización de heridas puede prepararse por la reacción de un ácido orgánico con un oxidante donde tanto el producto de la reacción como el oxidante son conocidos por mejorar la actividad celular de la herida e indicar una respuesta positiva del sistema inmunológico.

20 **[0012]** En un modo de realización, los compuestos de perácido o las composiciones que contienen compuestos de perácido se incorporan a una cobertura de herida, vendaje o venda (colectivamente, cobertura de herida) que excluye el agua y es capaz de administrar la composición a una herida. El producto se aplicaría a heridas agudas y crónicas para ayudar al desbridamiento, la desinfección y la cicatrización de heridas.

25 **[0013]** Estos medios de tratamiento de combinación de perácido en una matriz de aplicación adecuada proporcionarán un entorno acuoso ventajoso y una permeabilidad al oxígeno para la herida y liberarán, eficazmente, el compuesto de perácido a la herida.

30 **[0014]** En un modo de realización, unos compuestos de perácido adecuados se incorporan a un componente no acuoso de materiales para el tratamiento de heridas que también presentan características deseables de coberturas de herida tradicionales. Algunos materiales para el tratamiento de ejemplo serían las vendas o los vendajes de hidrogel, las vendas de fibra sintética, los geles aptos a la fluencia y no aptos a la fluencia, las esponjas, las cremas y pastas que se formularían con coloides, liposomas, micelas, nanoestructuras de carbono y películas poliméricas. Las formulaciones elegidas estabilizarían el compuesto de perácido y mantendrían la eficacia y estabilidad del compuesto de perácido.

35 **[0015]** La composición para el tratamiento de heridas de perácido se combinará con el material para el tratamiento de heridas para formar una matriz de aplicación en heridas que presenta unas características de cicatrización de heridas significativas, como la humedad y la capacidad de respiración de oxígeno. Esta combinación de la composición de perácido y la matriz de aplicación en heridas adecuada proporcionará las características necesarias para el desbridamiento, la desinfección y la cicatrización de heridas. Asimismo, esta cobertura de herida, que es la combinación de la composición de perácido/matriz de aplicación, será capaz de liberar de forma continua el desinfectante y el pH de control a lo largo de la cicatrización de la herida y los procesos regenerativos.

40 **[0016]** En un modo de realización, el compuesto de perácido/matriz de aplicación se utilizarían para la desinfección preventiva de heridas traumáticas mediante la liberación anticipada del compuesto de perácido. Posteriormente, se aplicaría una matriz de aplicación para permitir la lenta liberación del compuesto de perácido para el tratamiento antiséptico continuo.

45 **[0017]** Algunas formas de materiales de aplicación para heridas y matrices/diseños para el tratamiento de heridas incluyen vendas de fibra natural y sintética, películas, geles aptos a la fluencia y no aptos a la fluencia, esponjas, cremas y pastas, coloides, etc. Una aplicación para heridas ideal elimina el exceso de exudado, mantiene un entorno húmedo, destruye y protege contra contaminantes microbianos, permite la permeabilidad al oxígeno, no causa daños a las células sanas y no provoca ninguna reacción alérgica. Estas aplicaciones para la cicatrización de heridas pueden incluir o no compuestos orgánicos o inorgánicos con propiedades antimicrobianas, y/o preparaciones biológicas como proteínas estructurales y fibrina. Una matriz de aplicación en heridas que contiene un compuesto antimicrobiano superior que no sea susceptible a la resistencia a los antibióticos es sumamente deseable. Una ventaja añadida de un compuesto antimicrobiano/cicatrizante de combinación para una matriz de aplicación en heridas, por ejemplo, un vendaje y/o una venda, sería la capacidad

de desinfectar y destruir biopelículas mediante una liberación por tiempos planeada del procitratizante/antimicrobiano.

- 5 **[0018]** Un modo de realización da a conocer una cobertura de herida que libera una composición de perácido para la herida a lo largo del tiempo. Un ejemplo es una película disolvente compuesta por el perácido que es capaz de liberar el perácido a la herida.

- 10 **[0019]** Una capa de película disolvente para su uso en vendas/vendajes, etc., puede opcionalmente comprender, en parte o en su totalidad, un hidrocoloide. Preferiblemente, el hidrocoloide comprende un polisacárido natural soluble en agua o derivados que incluyen pectina y derivados, goma guar arábica, goma tragacanto, goma xantana, sal sódica gellan, alginato de propilenglicol, almidones (amilosa, amilopectina), almidones modificados, hidroxietilalmidón, pululano, carboximetilalmidón, goma ghatti, goma oca, goma karaya, dextranos, dextrinas y maltodextrinas, konjac, acemanán de aloe, goma garrofín, goma tara, goma de semilla de membrillo, goma de semilla de alholva, escleroglucano, goma arábica, goma de semilla de zaragatona, goma de tamarindo, goma de avena, goma de semilla de membrillo, carragenanos, escleroglucano, succinoglucano, araboglactana de alerce, goma de semilla de lino, sulfatos de condroitina, ácido hialurónico, curdlano, quitosano, konjac desacetilado y
- 15 goma de rizobio.

- 20 **[0020]** El hidrocoloide puede ser un polipéptido no gelificante soluble en agua o una proteína ejemplificados por gelatinas, albúminas, proteínas de la leche, proteína de soja y proteínas del suero. El hidrocoloide también puede seleccionarse de un grupo de hidrocoloides sintéticos ejemplificados por polietilenimina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ácidos poliacrílicos, poliacrilamidas de bajo peso molecular y sus sales sódicas (carbómeros), polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, polióxidos de etileno, alcoholes polivinílicos, plurónicos, tetrónicos y otros copolímeros en bloque, polímeros de carboxivinilo y dióxido de silicio coloidal.

- 25 **[0021]** Algunos hidrocoloides adecuados o mezclas que producen propiedades sinérgicas comprenden algas marinas naturales, gomas de semilla naturales, exudados de plantas naturales, extractos de fruta naturales, gomas biosintéticas, gelatinas, almidón procesado biosintético o materiales celulósicos, alginatos, goma agar, goma guar, goma garrofín (algarroba), carragenano, goma tara, goma arábica, goma ghatti, goma de *Khaya grandifolia*, goma tragacanto, goma karaya, pectina, árabe (arabana), xantana, gellan, almidón, konjac manano, galactomanano, funorano, xantana, acetano, gellan, wellan, rhamosan, furcelarán, succinoglucano, escleroglucano, esquizofilano, goma de tamarindo, curdlano, pululano y dextrano.

- 30 **[0022]** Asimismo, la capa disolvente puede comprender cualquier o la totalidad de los agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes modificadores del sabor, plastificantes, agentes activos, cargas inertes solubles en agua, conservantes, agentes amortiguadores, agentes colorantes y estabilizadores. La adición de un plastificante a la formulación puede mejorar la flexibilidad. El plastificante o la mezcla de plastificantes pueden ser polietilenglicol, glicerol, sorbitol, sacarosa, jarabe de maíz, fructosa, dioctil sulfosuccinato sódico, citrato de trietilo, citrato de tributilo, 1,2-propilenglicol, mono-, di- o triacetatos de glicerol, o
- 35 gomas naturales. Los plastificantes preferidos son el glicerol, el polietilenglicol, el propilenglicol, los citratos y sus combinaciones. La cantidad de plastificante depende de la aplicación final.

- 40 **[0023]** Algunos ejemplos de polímero natural soluble en agua incluyen los polímeros de tipo planta, los polímeros de tipo microorganismo y los polímeros de tipo animal. Un polímero de tipo planta puede ser goma arábica, goma tragacanto, galactana, goma guar, goma de algarroba, goma karaya, carragenano, pectina, agar, semilla de membrillo o *Cydonia oblonga*, coloides de algas como el extracto de alga marrón, almidones como el arroz, el maíz, la patata y el trigo, y ácido glicirricico. Los polímeros de tipo microorganismo pueden ser goma xantana, dextrano, succinoglucano y pululano. Los polímeros de tipo animal pueden ser colágeno, caseína, albúmina y gelatina.

- 45 **[0024]** El polímero soluble en agua también puede seleccionarse del grupo que consiste en pululano, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato sódico, polietilenglicol, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón de alto contenido en amilosa, almidón de alto contenido en amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levano, elsinano, colágeno, gelatina, ceína, gluten, aislado de proteína de soja, aislado de proteína de suero, caseína y mezclas de los mismos.
- 50

- 55 **[0025]** El agente de formación de película utilizado en las películas puede seleccionarse del grupo que consiste en pululano, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato sódico, polietilenglicol, goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón de alto contenido en amilosa, almidón de alto contenido en amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levano, elsinano, colágeno, gelatina, ceína, gluten, aislado de proteína de soja, aislado de proteína de suero, caseína y mezclas de los mismos. La película puede formarse de pululano, en

cantidades que oscilan entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 99 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 30 y aproximadamente un 80 % en peso, más preferiblemente entre aproximadamente un 45 y aproximadamente un 70 % en peso de la película y, aún más preferiblemente, entre aproximadamente un 60 y aproximadamente un 65 % en peso de la película.

- 5 **[0026]** Algunos ejemplos de los polímeros solubles en agua semisintéticos incluyen polímeros de tipo almidón, polímeros celulósicos y polímeros de tipo ácido algínico. Los polímeros de tipo almidón pueden ser carboximetilalmidón y metilhidroxipropilalmidón. Los polímeros celulósicos pueden ser metilcelulosa, etilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, sulfato sódico de celulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina y polvo de celulosa. Los polímeros de tipo
10 ácido algínico pueden ser alginato sódico y alginato de propilenglicol.

- [0027]** Algunos ejemplos de los polímeros solubles en agua sintéticos incluyen polímeros de vinilo, polímeros de tipo polioxietileno, polímeros acrílicos y polímeros catiónicos, y polietilenimina. Los polímeros de vinilo pueden ser alcohol polivinílico, polivinilmetileter, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo. Los polímeros de tipo polioxietileno pueden ser un copolímero de polietilenglicol 20 000, 40 000 o 60 000 y polioxietileno
15 polioxipropileno. Los polímeros acrílicos pueden ser poliacrilato sódico, polietilacrilato y poliacrilamida.

- [0028]** Los espesantes pueden incluir goma arábica, carragenano, goma karaya, goma tragacanto, goma de algarroba, semilla de membrillo o *Cydonia oblonga*, caseína, dextrina, gelatina, pectato sódico, alginato sódico, metilcelulosa, etilcelulosa, CMC, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, PVA, PVM, PVP, poliacrilato sódico, polímero de carboxivinilo, goma arábica, goma guar, goma de tamarindo, sulfato de dialquildimetilamonio de
20 celulosa, goma xantana, silicato de magnesio y aluminio, bentonita, hectorita, silicato de AlMg o goma garrofín, laponita y ácido silícico anhídrido. Los agentes espesantes preferidos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares, en cantidades que oscilan entre aproximadamente un 0 y aproximadamente un 20 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 5 % en peso.

- [0029]** Los surfactantes preferidos incluyen mono y diglicéridos de ácidos grasos y polioxietilen sorbitol ésteres, como Atmos 300 y Polisorbato 80. El surfactante puede añadirse en cantidades que oscilan entre aproximadamente un 0,5 y aproximadamente un 15 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 5 % en peso de la película. Otros surfactantes adecuados incluyen el ácido plurónico, el laurilsulfato sódico y similares.

- [0030]** Algunos agentes estabilizadores preferidos incluyen goma xantana, goma garrofín y carragenano, en cantidades que oscilan entre aproximadamente un 0 y aproximadamente un 10 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2 % en peso de la película. Otros agentes estabilizadores adecuados incluyen goma guar y similares. Un número de moléculas orgánicas pequeñas de origen natural muestran actividad de tipo chaperona, estabilizando la conformación nativa de proteínas. La mayoría de ellas son azúcares, polialcoholes, aminoácidos o metilaminas. Por ejemplo, la capacidad de la trehalosa y el glicerol para
30 estabilizar y renaturalizar las proteínas celulares es conocida.

- [0031]** Los agentes emulsionantes preferidos incluyen estearato de trietanolamina, compuestos de amonio cuaternario, acacia, gelatina, lecitina, bentonita, veegum y similares, en cantidades que oscilan entre aproximadamente un 0 y aproximadamente un 5 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 0,7 % en peso de la película. Algunos agentes aglutinantes preferidos incluyen almidón, en
40 cantidades que oscilan entre aproximadamente un 0 y aproximadamente un 10 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 2 % en peso de la película. Puede ser necesario incorporar, adicionalmente, compuestos que sirven como conservantes o tampones. Un ejemplo de dicho material es el benzoato sódico.

- [0032]** Al elegir las propiedades físicas de la capa disolvente, es posible controlar la administración del material activo al tejido. Por ejemplo, el tamaño (área, cm²) de la capa disolvente en contacto con el tejido determina la tasa de dosis (mg/h) y la cantidad total (mg) del material activo administrado. El flujo (mg/h./cm²) es una propiedad importante que se debe tener en cuenta; por ejemplo, determinados materiales activos son tóxicos para el tejido en intensidades de dosis cruciales (gm/cm²). Para reducir la toxicidad local y para aumentar la tasa de dosis, puede ser ventajoso aumentar el área de la capa disolvente que está en contacto con el tejido.

- [0033]** Una capa disolvente más espesa o una capa disolvente formulada con determinados excipientes (p. ej., hidroxipropilcelulosa) que inhibe la disolución, pueden utilizarse para controlar la tasa a la que el material activo se administra desde la matriz. Otros excipientes incluyen: (1) carboximetilcelulosa (CMC) que es un espesante de viscosidad, estabilizador de emulsión. Cabe destacar que sus grupos metilo apolares no añaden ninguna solubilidad de reactividad química a la celulosa base (a diferencia de la metilcelulosa); (2) hidroxipropilcelulosa (HPC), que es un espesante de viscosidad, desintegrante, aglutinante, estabilizador de emulsión y soluble en agua hasta aproximadamente 45 °C; (3) metilcelulosa (MC), que es un espesante de viscosidad, desintegrante, aglutinante, estabilizador de emulsión y se disuelve en agua fría (40-50 °C) y se solidifica con el calor (en el caso de una solución saturada) puesto que precipita; (4) etilcelulosa (EC), que es un revestimiento exento de solvente
55

que crea membranas semipermeables para que los fármacos pasen por un limitador de tasa controlado por difusión; (5) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés), que es un espesante de viscosidad, aglutinante, emulsionante, estabilizador y soluble en agua no iónico, pseudoplástico en solución acuosa y se solidifica de forma reversible en agua caliente; la temperatura crucial está inversamente relacionada con la concentración de HPMC y el grado de sustitución del grupo metoxi; (6) 2-hidroxietilcelulosa (HEC), que es un espesante de viscosidad, desintegrante, aglutinante, estabilizador de emulsión, que es soluble en agua no iónico, pseudoplástico en soluciones acuosas; (7) goma guar, que es un polisacárido no iónico; espesante y estabilizador, desintegrante, emulsionante. El bórax (borato sódico) o el Ca (por ejemplo, cloruro de calcio) o pueden reticularse para hacer que se solidifique; (8) goma xantana, que es un polisacárido; espesante y estabilizador; (9) carragenano, que es un polisacárido; gelificante, espesante y estabilizador. k-carragenano se utiliza, en ocasiones, para la encapsulación de fármacos, i-carragenano proporciona una solidificación de fuerza de medio elástico y 1-carragenano es no gelificante; (10) alginato (junto con alginato de sodio y de calcio), que es un polisacárido aniónico distribuido ampliamente en las paredes celulares de algas marrones, donde, a través de agua de enlace, forma una goma viscosa. En la forma extraída, absorbe agua rápidamente; es capaz de absorber 200-300 veces su propio peso en agua y puede aumentar la resistencia a la solidificación y reducir la liberación de fármaco; (11) polietilenglicol (PEG), que es un oligómero de óxido de etileno de diversos pesos moleculares y es ubicuo en la industria farmacéutica como dispersante, espesante, relleno, lubricante y plastificante; y (12) glicerol, que es un líquido viscoso soluble en agua utilizado en muchos productos farmacéuticos principalmente para mejorar la lubricación o como humectante y para aumentar la viscosidad de soluciones acuosas.

[0034] Un modo de realización proporciona un vendaje para herida con al menos dos capas, donde una capa es una matriz estabilizadora y la segunda capa es una matriz liberadora de fármaco. Otro modo de realización proporciona una matriz de liberación por tiempos compuesta por la composición de perácido que es capaz de liberar la composición a la herida durante un periodo de tiempo en el que la matriz de liberación por tiempos puede ser, pero sin carácter limitativo, un hidrogel o una película de disolución rápida.

[0035] Otro modo de realización proporciona un sistema multicapa compuesto ligeramente por un hidrogel en combinación con una película disolvente u otro medio de liberación de la composición de perácido para el hidrogel, donde la composición de hidrogel modula la tasa de liberación del perácido para la herida.

[0036] Otro modo de realización mantiene la composición de perácido en una matriz no acuosa y la expone a un componente acuoso justo antes o durante la aplicación. Un modo de realización proporciona una combinación de hidrogel y de matriz de película disolvente donde la película disolvente se separa del hidrogel mediante una barrera resistente al fluido. En un modo de realización, la barrera resistente al fluido es extraíble y, una vez extraída, permite que la humedad del hidrogel disuelva la película.

[0037] En un modo de realización, la barrera resistente al fluido es una película fina que separa el hidrogel de la película disolvente. En otro modo de realización, el parche de herida incluye un depósito, que puede cargarse con una solución acuosa, que explota con la presión.

[0038] Otro modo de realización proporciona un sistema, que es una cobertura de herida multicapa, donde dos o más capas que comprenden el sistema se ensamblan justo antes de la aplicación. Por ejemplo, la composición de perácido puede comprender una película disolvente, que puede aplicarse a una matriz húmeda, como un hidrogel, justo antes de la aplicación a la herida.

[0039] Un modo de realización proporciona un sistema donde una matriz de película disolvente se combina con un medio liberador de fármaco para administrar una composición de perácido a una herida.

[0040] Un modo de realización proporciona medios para mantener la composición de perácido en un medio no acuoso incluye perlas, películas, polvos o geles. El medio no acuoso puede ser soluble o biodegradable. En otro modo de realización, la matriz liberadora puede ser seca e hidratarse antes de su uso. Otro modo de realización proporciona la administración de una dosis controlada de una composición de perácido a la herida.

[0041] En general, los perácidos son compuestos de forma oxidada de un ácido orgánico base (por lo general, un ácido carboxílico) que existen en equilibrio con un oxidante (por lo general, peróxido de hidrógeno) y agua, como se muestra en el esquema 1. Una especie de perácido con propiedades antimicrobianas superiores son los compuestos de ácido peroxi alfa-ceto (PKCA, por sus siglas en inglés) (véase la solicitud de patente estadounidense publicada con n.º 2010/0261792). Los compuestos de PKCA, por lo general, se compondrían de un ácido alfa-ceto carboxílico, el anión de dicho ácido alfa-ceto, un tampón y peróxido de hidrógeno, y la forma oxidada del ácido carboxílico. Un ácido peroxi pirúvico (PPA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, puede estar en equilibrio con ácido pirúvico, ácido acético y ácido peracético, como se muestra en el esquema 2. Los perácidos pueden oxidarse a partir de otros ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácidos grasos de cadena corta, etc. Cabe admitir que otros ácidos carboxílicos implicados en el metabolismo celular, por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácidos grasos de cadena corta, etc., pueden utilizarse para producir compuestos de perácido para el tratamiento de heridas.

Esquema 1



Esquema 2



[0042] A modo de ejemplo de un compuesto de perácido de cicatrización de heridas, el ácido pirúvico podría ser el ácido alfa-ceto base y el compuesto incluiría el anión de ácido pirúvico, peróxido de hidrógeno y ácido peroxi pirúvico (PPA). El ácido pirúvico se utiliza metabólicamente en el metabolismo celular para producir carbohidratos a través de gluconeogénesis, ácidos grasos y el aminoácido, alanina. Además, el piruvato en forma de anión es la molécula primaria metabolizada para la producción de energía celular a través del ciclo TCA. El PPA del compuesto de perácido es un oxidante en la categoría oxidativa del peróxido de hidrógeno o hipoclorito. Por consiguiente, el compuesto de PPA como antimicrobiano acabará con la infección de herida debido a la desnaturalización oxidativa de las proteínas bacterianas, enzimas y pared celular y componentes de membrana. El H_2O_2 como oxidante de ácido carboxílico está en equilibrio con el ácido pirúvico y el compuesto de PPA. El oxidante, peróxido de hidrógeno, también está implicado en la señalización metabólica necesaria para la cicatrización de heridas.

[0043] El ácido pirúvico es el más simple de todos los ácidos alfa-ceto y, tal y como se ha mencionado, la base para la formación del compuesto de PPA. El uso de ácido pirúvico en el proceso de cicatrización de heridas se produjo, por primera vez, en 1946 para tratar heridas por quemaduras. El tratamiento dio lugar al deterioro rápido de las células dañadas (escara/desbridamiento químico) antes del desbridamiento quirúrgico posterior. Además, la aplicación de ácido pirúvico mostró un crecimiento favorable de las células supervivientes en la zona de escara. Esta aplicación era una demostración temprana del uso potencial de los ácidos alfa-ceto, en concreto, ácido pirúvico para la cicatrización de heridas. Hoy en día, el ácido pirúvico se utiliza en el tratamiento del acné, que es una forma de herida crónica. En el tratamiento del acné, el ácido pirúvico no solamente acaba con la infección microbiana, sino que sirve como humectante e inhibe la deshidratación de las células. Es bien conocido que el piruvato está implicado en los procesos metabólicos cruciales requeridos en las células. Hay indicios sólidos que indican que la aplicación externa de los aniones de piruvato constituye determinantes metabólicos pertinentes en la nutrición PMN y, por lo tanto, afecta a la magnitud y la calidad de la respuesta de defensa huésped granulocítica. Además, la demanda de oxígeno (conocida como hipoxia) en las heridas supera la oferta durante unos días después de la lesión. El piruvato es la fuente primaria de energía para las células hipóxicas a través de la vía anaeróbica de la glucólisis y la glucólisis oxidativa, que puede tener una función en el piruvato reduciendo el daño de ADN durante la hipoxia. El piruvato en las células hipóxicas se convierte en un colaborador metabólico indirecto para otras funciones celulares a través de la señalización de lactato para la angiogénesis y la deposición del colágeno en la cicatrización de heridas. Finalmente, el piruvato y el lactato tienen una función conjunta en la regulación al alza del factor angiogénico como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

[0044] Como se ha indicado anteriormente, el oxidante H_2O_2 está en equilibrio con el ácido pirúvico en el compuesto de perácido. Los oxidantes citotóxicos, como el peróxido de hidrógeno, son liberados por células en la fase inflamatoria de una herida y son conocidos como la especie reactiva de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés). Cuando esta especie reactiva consigue acabar con la contaminación microbiana de la herida, la herida puede cerrarse y cicatrizar. No obstante, si la ROS liberada en la fase inflamatoria sigue siendo muy larga en la herida debido a la inflamación persistente de la colonización microbiana, estos oxidantes pueden volverse tóxicos para las células sanas. Todos los oxidantes ROS, H_2O_2 y solamente H_2O_2 , presenta una vida media lo suficientemente larga como para acumularse en el medio de cultivo de las células. La investigación reciente indica que hay una razón para esto. Se ha demostrado que el H_2O_2 estimula a los macrófagos humanos para liberar altos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular, un estimulador conocido de angiogénesis. También se ha demostrado que el peróxido de hidrógeno estimula la reepitelización de heridas, la coagulación de heridas de los neutrófilos y la adhesión de monocitos a la matriz extracelular y las células endoteliales. Asimismo, el peróxido de hidrógeno, como mensajero estimula los factores de crecimiento requeridos para la cicatrización de heridas, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento tisular (TGF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés). No obstante, la adición continua de altos niveles de H_2O_2 para reducir la infección microbiana es conocida por ser tóxica para las células y, por lo tanto, no se recomienda. En cambio, los

descubrimientos recientes indican que los mecanismos de señalización metabólica de H_2O_2 presentes en concentraciones micromolares por gramo de tejido están implicadas significativamente en la cicatrización de heridas y se considera que el H_2O_2 está en auge en lo que concierne a la cicatrización de heridas. La concentración de H_2O_2 en un compuesto de perácido utilizado para la cicatrización de heridas y la desinfección contendrá la concentración de tejido micromolar por gramo óptima.

[0045] Los compuestos de perácido incorporados en matrices de aplicación en heridas proporcionan un procedimiento terapéutico para el tratamiento de heridas traumáticas, por quemaduras y crónicas. La combinación de compuesto de perácido-matrices de aplicación en heridas proporciona una desinfección de herida sin resistencia microbiana, desbridamiento y una mayor cicatrización de herida. Además, la combinación de perácido-matrices de aplicación en heridas, por ejemplo, un vendaje y/o una venda, puede utilizarse para desinfectar y destruir biopelículas en heridas crónicas y úlceras de decúbito con una liberación por tiempos planeada del compuesto de perácido.

[0046] En un modo de realización, la actividad química y antimicrobiana de los perácidos y las composiciones que contienen perácido puede estabilizarse en la película soluble que contiene perácidos. Por lo general, el perácido puede impregnarse, suspenderse en o unirse a un medio no acuoso, y almacenarse para periodos extendidos al tiempo que retiene actividad química y antimicrobiana.

[0047] Algunos ejemplos de medios no acuosos que pueden ser capaces de estabilizar perácidos y composiciones de perácido incluyen películas, polvos, geles, mallas, coloides, liposomas, micelas o nanoestructuras de carbono.

[0048] En algunos modos de realización, el medio no acuoso comprende polímeros derivados de plantas, microorganismos o animales, polímeros de tipo microorganismo y polímeros de tipo animal. Un polímero derivado de planta puede ser goma arábica, goma tragacanto, galactana, goma guar, goma de algarroba, goma karaya, carragenano, pectina, agar, semilla de membrillo o *Cydonia oblonga*, coloides de algas como el extracto de alga marrón, almidones como el arroz, el maíz, la patata y el trigo, y ácido glicirrónico. Los polímeros derivados de microorganismo pueden ser goma xantana, dextrano, succinoglucano y pululano. Los polímeros derivados de animal pueden ser colágeno, caseína, albúmina y gelatina.

[0049] En algunos modos de realización, el agente de formación de película utilizado en las películas puede seleccionarse del grupo que consiste en pululano, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato sódico, polietilenglicol, goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón de alto contenido en amilosa, almidón de alto contenido en amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levano, elsinano, colágeno, gelatina, ceína, gluten, aislado de proteína de soja, aislado de proteína de suero, caseína y mezclas de los mismos.

[0050] Un modo de realización proporciona una película soluble compuesta por un polisacárido complejo, como pululano, junto con un plastificante, como carragenano lambda.

[0051] Los medios no acuosos pueden comprender, opcionalmente, en parte o en su totalidad, un hidrocoloide. En algunos modos de realización, el hidrocoloide comprende un polisacárido natural soluble en agua o derivados que incluyen pectina y derivados, goma guar arábica, goma tragacanto, goma xantana, sal sódica gellan, alginato de propilenglicol, almidones (amilosa, amilopectina), almidones modificados, hidroxietilalmidón, pululano, carboximetilalmidón, goma ghatti, goma oca, goma karaya, dextranos, dextrinas y maltodextrinas, konjac, acemanán de aloe, goma garrofín, goma tara, goma de semilla de membrillo, goma de semilla de alholva, escleroglucano, goma arábica, goma de semilla de zaragatona, goma de tamarindo, goma de avena, goma de semilla de membrillo, carragenanos, escleroglucano, succinoglucano, araboglactana de alerce, goma de semilla de lino, sulfatos de condroitina, ácido hialurónico, curdlano, quitosano, konjac desacetilado y goma de rizobio.

[0052] La composición de perácido no acuosa puede almacenarse a temperatura ambiente o en un refrigerador, preferiblemente, en un recipiente opaco a la luz, puesto que el material puede fotodegradarse en presencia de luz, especialmente ultravioleta. La composición de perácido no acuosa es estable después de un largo periodo de tiempo. La estabilidad de almacenamiento a largo plazo se refiere a la retención por parte de la composición de perácido no acuosa de su actividad química a lo largo de periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, durante doce meses. En un modo de realización, la composición proporciona perácidos no acuosos que presentan una estabilidad de almacenamiento excepcionalmente buena con una retención de al menos un 60 % de la concentración de perácido inicial durante al menos doce meses.

[0053] Las composiciones de perácido presentan una amplia aplicabilidad como agente desinfectante, esterilizante, biocida o antimicrobiano tanto en aplicaciones comerciales como para consumidores. Las aplicaciones comerciales o industriales incluyen las industrias del procesamiento de comida, bebida, las industrias farmacéutica y médica, las aguas residuales industriales, y el uso como agente blanqueador en las

industrias textil, de la pasta papelera y papelera. Las aplicaciones para consumidores incluyen los usos de colada y de blanqueo.

[0054] En algunos modos de realización, es deseable eliminar el polímero de película justo antes o durante la aplicación de los perácidos. El polímero se disuelve en contacto con fluidos, de tal forma que libera perácidos. En un modo de realización, el polímero puede separarse de los perácidos mediante ácidos borónicos antes o durante la aplicación de los perácidos.

[0055] Como polímero de carbohidratos, el pululano puede eliminarse de la solución mediante una resina modificada de ácido borónico. Para crear un sistema de eliminación de carbohidratos, la resina de captura se modificaría, en primer lugar, con un ácido borónico. Una amplia variedad de resinas sería adecuada, desde la sílice hasta polímero orgánico en química fundamental. La química de inmovilización tampoco es específica, pero debería permitir el enlace de la especie de ácido borónico sin alterar la funcionalidad del ácido borónico. En un modo de realización, la partícula de resina Toyopearl AF-Carboxy-650 se utiliza como resina, 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDC, por sus siglas en inglés) como agente reticulante, y el ácido 4-aminofenilborónico como agente de captura. Estos tres reactivos pueden mezclarse en un protocolo de síntesis basado en agua para producir resina modificada de ácido borónico.

[0056] Una vez se ha modificado la resina, puede empaquetarse en un formato de columna en el que los carbohidratos que contienen muestra pasarían a través de la resina antes de administrarse. En un modo de realización, un cartucho pequeño se carga en el extremo de un tubo que contiene la resina. A medida que pasara el líquido a través del cartucho, el carbohidrato reaccionaría con el ácido borónico y se inmovilizaría. La solución restante fluiría a través del resto del tubo para su administración.

[0057] En un modo de realización, una composición estable comprende un medio no acuoso que contiene un ácido carboxílico, el perácido del ácido carboxílico y oxidante. En otro modo de realización, una composición comprende un polímero soluble y un ácido carboxílico, el perácido del ácido carboxílico y un oxidante impregnado en el polímero soluble. En otro modo de realización, un procedimiento para estabilizar un compuesto de perácido comprende mezclar el compuesto de perácido con un polímero soluble en una solución acuosa y secar la mezcla para hacer una composición que contiene perácido.

[0058] Tal y como se ilustra en la figura 1, los perácidos pueden incorporarse en matrices de fase sólida y mantener la estabilidad. Este material de película de relleno ilustrado en los dibujos puede caber fácilmente entre capas de vendaje o gasa y protegerse de la humedad en la venda. Tal y como se muestra en la figura 1, se formuló un compuesto de PPA de 100 ppm y 1000 ppm en una matriz de fase sólida. Para analizar la eficacia y la estabilidad del compuesto de PPA incorporado, se recortaron seis discos de milímetro de las matrices tratadas con PPA y se situaron sobre una placa de agar sangre manchada con estafilococo dorado resistente a la meticilina (MRSA). Un disco de matriz de película de control que no contenía el compuesto de PPA se preparó también. Este procedimiento estimuló la prueba de concentración mínima inhibitoria conocida (MIC, por sus siglas en inglés). Las placas de agar sangre se incubaron durante la noche a temperatura óptima y, a continuación, se observaron para la destrucción microbiana.

[0059] Tal y como se muestra en la figura 2, la placa de agar sangre se trató con los discos de matriz de fase sólida que contenían el compuesto de PPA a 100 ppm y 1000 ppm ilustrado en la figura 1 se observó para conocer el diámetro del círculo de destrucción de las bacterias. El disco de la película de control era el diámetro del crecimiento del disco de 1000 ppm. Los discos se situaron en la placa de agar sangre y se disolvieron mediante la humedad del agar, lo que permitió que el compuesto de PPA se desplazara fuera de la película. La destrucción de MRSA era proporcional a la concentración de PPA en el disco. Por lo tanto, la proporción de 1000 ppm de concentración de ppm en relación con el círculo de diámetro de destrucción era mayor que para la concentración de 100 ppm en relación con el diámetro de círculo en milímetros. Los cálculos demostraron que los diámetros proporcionados divididos por el peso de la película estaban en consonancia con las concentraciones esperadas.

[0060] Tal y como se ilustra en la figura 3, el material de película de relleno que contiene perácido puede incorporarse como capa en el hidrogel. Un modo de realización proporciona un vendaje de hidrogel con un material de película impregnada con perácido (PIF, por sus siglas en inglés) como parte de las capas de vendaje. El material de PIF puede protegerse mediante otra película que arrancará el trabajador sanitario y, a continuación, la humedad de herida/hidrogel disolverá el material de PIF y liberará el compuesto de perácido en la herida.

[0061] En la figura 4, se muestra un modo de realización de una matriz para el tratamiento de herida 400. En el modo de realización, el material activo se incorpora en un excipiente que forma una capa soluble 410; esta capa 410 puede ser sólida o semisólida. La capa 410 puede mantenerse en estrecho contacto con un hidrogel 420, quedando todo protegido por una cara o cubierta adhesiva 430. El hidrogel sirve para disolver la capa 410 y permitir la impregnación del ingrediente activo desde 410 a través de 420 hacia la piel 440. También sirve para mantener la humedad de la herida a la que se aplica y para adaptarse a los contornos irregulares de una herida.

En función de la formulación de la capa soluble 410 y del hidrogel 420, la disolución de la capa 410 y/o la impregnación del ingrediente activo en 410 a través de 420 hacia la herida sobre la piel 450 puede modificarse de forma ventajosa.

5 **[0062]** Tal y como se muestra en la figura 5, en otro modo de realización, hay una membrana de limitación de tasa de adición 510 ubicada entre la capa soluble 520 y el hidrogel 530. Esta membrana 510 puede ser, por ejemplo, otro hidrogel o una estructura porosa seca y fina, como papel de filtro de laboratorio, por ejemplo, que consiste en celulosa, carbono o fibras de cuarzo, o membranas semipermeables, en ocasiones, compuestas por nitrocelulosa, poliéster de trazas o policarbonato, éster de celulosa, politetrafluoretileno, poliimida, polisulfona, nailon, polietersulfona, polipileno, óxido de aluminio o cerámica. Muchos de estos materiales pueden prepararse
10 como hidrofóbicos o hidrofílicos, lo que también afectará a la permeación (y potencialmente la retención) del ingrediente activo.

[0063] Tal y como se muestra en la figura 6, en otro modo de realización, encontramos la capa disolvente 610 y una capa seca, flexible y permeable 620 compuesta por, por ejemplo, una membrana permeable y fina, como celulosa o un hidrocoloide. La membrana permeable es lo suficientemente fina como para absorber la geometría
15 irregular de una herida y, de este modo, permitirá la permeación de fluido intersticial y exudado en la capa disolvente 610, de tal forma que se libera el ingrediente activo, que penetrará en la herida.

[0064] En la figura 7, se muestra un modo de realización de una estructura disolvente 700. En el modo de realización, el ingrediente activo 710, en forma seca y, por lo tanto, estable, puede introducirse en un solvente, como agua, de tal manera que la membrana disolvente 720 permite que el ingrediente activo se disuelva en
20 agua. La estructura disolvente 700, que proporciona un entorno estable para el ingrediente activo, se maneja y se envía fácilmente.

[0065] En la figura 8, se muestra un modo de realización de una disposición de empaquetado en la que el hidrogel húmedo 820 se mantiene separado de la capa disolvente 810 hasta que esté listo para ser aplicado al paciente. En ese momento, el profesional sanitario permite que el hidrogel 820 y la capa disolvente 810 se unan
25 en estrecho contacto al eliminar una capa impermeable 830 situada entre las capas para impedir el movimiento de humedad hacia la capa disolvente. Alternativamente, cada componente de la matriz de herida podría empaquetarse por separado y eliminarse antes de la aplicación al paciente. Cada componente podría, a continuación, cortarse con tijeras para adaptarse a la forma de la herida o a la anatomía del paciente y, a continuación, aplicarse en orden y cubrirse con un vendaje oclusivo o permeable.

[0066] En la figura 9, se muestra un modo de realización de una síntesis de fase sólida en la que las moléculas de perácido se unen en un soporte sólido, como resina, PVA, poliuretano, proteínas, etc. Estos pueden sintetizarse paso a paso en una solución reactiva. En comparación con la síntesis normal, que se produce por completo en un estado líquido, es más fácil eliminar el exceso de reactivo o de producto secundario del producto. Un grupo reactivo en los bloques estructurales puede reaccionar con un grupo reactivo en el soporte para
30 enlazar químicamente los bloques estructurales y el soporte. En este procedimiento, los grupos funcionales reactivos distintos de los dos grupos reactivos pensados para la reacción de enlace pueden protegerse en caso de ser necesario. Por ejemplo, este procedimiento puede utilizarse para la síntesis de PPA en soportes sólidos.

[0067] En un modo de realización, la fase sólida de PPA se sintetiza a través de la combinación de un soporte sólido (como PVA o poliuretano) que tendría un grupo funcional (es decir, hidroxilo), y un derivado de ácido
40 pirúvico, como ácido oxálico con uno de los ácidos carboxílicos protegidos con un grupo protector que puede escindirse posteriormente. El soporte sólido se añade a una solución orgánica con el ácido oxálico parcialmente protegido. En condiciones adecuadas, el ácido oxálico se acopla al grupo funcional de soportes sólidos mediante la formación de un enlazador de éster, por ejemplo. El soporte sólido con el ácido oxálico acoplado, a continuación, se trata químicamente para escindir el grupo protector del ácido carboxílico. El ácido enlazado
45 resultante, a continuación, se trata químicamente para crear el enlace de ácido peroxi al soporte sólido. El acoplamiento al soporte podría ser una molécula de carbono, una molécula de oxígeno, etc. Posteriormente, este soporte puede utilizarse como desinfectante de heridas.

[0068] Tal y como se muestra en la figura 16, el PPA que contiene película después de un año de almacenamiento todavía presenta actividad química en comparación con la película recién creada.

50 **[0069]** Tal y como se muestra en la figura 17, una resina polimérica puede modificarse con un derivado de ácido fenil-borónico para separar el pululano del PPA.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Formulación de película fina disolvente

[0070] En un modo de realización, la película se disuelve tras el contacto con un fluido, por ejemplo, agua de
55 matriz, como un hidrogel, o con fluidos que se liberan del sitio de tratamiento.

[0071] La película puede estar compuesta por un hidrocoloide soluble, como pululano. La película puede estar compuesta por una o más capas, cualquiera de las cuales puede estar compuesta además por un agente emulsionante, un agente solubilizante, un agente humectante, un agente modificador de sabor, un plastificante, un agente activo, una carga inerte soluble en agua, un conservante, un agente amortiguador, un agente colorante, un estabilizador o una combinación de los mismos.

[0072] Las formulaciones de la capa soluble pueden incluir: (1) componente de película de rápida disolución, como pululano, por lo general 10-95 % en peso; (2) un plastificante para la flexibilidad, como λ -carragenano, por lo general 0,05-35 % en peso; (3) un agente de modulación de disolución (p. ej., hidroximetilcelulosa), por lo general 0,1 % - 10 %; y (4) un surfactante, para su dispersión, como polisorbato A, a 0,001-0,1 %. La preparación inicial se mezcla en agua desionizada y se moldea. El contenido residual de agua final es, por lo general, de entre 1-4 %, en función del procedimiento de moldeo y el alcance de secado.

[0073] Una membrana oclusiva, Mylar aluminizado, con una cara adhesiva, o una membrana semipermeable, como 3M Tegaderm, se aplica normalmente sobre la matriz.

[0074] Un ejemplo de una formulación de matriz biocida eficaz es: la capa soluble se compone de (peso/peso) un 2,09 % de pululano, un 0,087 % de λ -carragenano, un 0,14 % de polisorbato A y 160 ml de agua desionizada. Se añade un 9 % de biocida de tal forma que la concentración en la matriz de biocida líquida es de entre 100 y 10 000 ppm. La concentración de biocida final en las matrices secas puede ser alrededor de 44 veces mayor que la concentración en la matriz líquida antes del secado.

[0075] El material de película líquida se moldea en una placa de teflón o membrana liberable, como caucho de silicona, que se deja secar en una campana de cultivo tisular durante 4-24 horas. El grosor de la película se determina por la composición y también se ve afectado por el contenido de humedad final, que también se ve afectado por el alcance del descenso del nivel de agua. El grosor puede variar ampliamente, pero puede ser, por ejemplo, de entre aproximadamente 20 y 200 micras.

Ejemplo 2. Hidrogel - Composición multicapa de película soluble

[0076] Se preparó una capa de hidrogel PVA con un 10 % de PVA (peso/peso) mezclado y calentado a 95 °C, que se dejó enfriar y, a continuación, se vertió sobre una placa de vidrio con espaciador de teflón (alrededor de 2,5 mm) con un tamaño de 13 x 13 x 0,25 cm. Otra placa de vidrio se colocó en la parte superior y las dos placas se fijaron conjuntamente con broches aprieta-papel de papel medio. A continuación, se envolvió todo el conjunto en papel de aluminio antiadherente y se sometió a un ciclo de congelación-descongelación. En un modo de realización, ciclos repetidos de congelación y descongelación de solución de polímero dan lugar a unidades de polímero que fuerzan la exclusión de sólidos cerca entre sí, y posiblemente a través de enlace iónico, que conduce a la generación de hidrogel sólido. Preferiblemente, el polímero se congela a menos de -20 °C durante entre 10 y 20 horas, donde las congelaciones-descongelaciones cíclicas dan lugar a un enlace más ajustado que, a su vez, posibilita que se cambie el tamaño de poro con el fin de controlar las tasas de disolución de los materiales del hidrogel o la tasa de permeación a través del hidrogel.

Ejemplo 3. Preparación de una película fina de rápida disolución

[0077] Las formulaciones de la capa soluble pueden incluir: (1) componente de película de rápida disolución, como pululano, por lo general 10-95 % en peso; (2) un plastificante para la flexibilidad, como beta-carragenano, por lo general 0,05 -35 % en peso; (3) un agente de modulación de disolución (p. ej., hidroximetilcelulosa), por lo general 0,1 % - 10 %; y (4) un surfactante, para su dispersión, como polisorbato A, a 0,001-0,1 %. La preparación inicial se mezcla con agua desionizada junto con la composición de perácido a su concentración deseada (entre 100 ppm y 10 000 ppm) y se moldea. El contenido residual de agua final es, por lo general, de entre 1-4 %, en función del procedimiento de moldeo y el alcance de secado.

[0078] Una membrana oclusiva, Mylar aluminizado, con una cara adhesiva, se aplica normalmente sobre la matriz.

[0079] Los dos componentes pueden ensamblarse justo antes de la aplicación o mientras se encuentran en el lugar de la herida, de tal forma que la película seca se aplica a la parte superior del hidrogel, que se coloca en contacto con la herida.

[0080] Alternativamente, puede aplicarse una película oclusiva entre la capa de hidrogel y de película seca, de tal forma que la capa, o una parte de la capa, sea extraíble. En un modo de realización, la película seca se mantiene como un componente seco que está protegido del hidrogel húmedo. Cuando se extrae la capa oclusiva, la solución acuosa penetra y disuelve la película, de tal forma que permite que la composición de perácido fluya hacia el hidrogel y la herida.

Ejemplo 4. Administración de biocida a velocidades distintas

[0081] El biocida se libera de la capa disolvente tras la desintegración y la disolución. La velocidad a la que se disuelve o se desintegra la película proporciona un medio adicional para modular la velocidad a la que la composición de perácido se introduce en la matriz de la cobertura de herida, que puede ser un hidrogel.

5 **[0082]** La variación del grosor de película t , o la variación de la formulación de la película influye en los tiempos de desintegración y de disolución. Por ejemplo, los tiempos de disolución de capa disolvente (en agua) variaban entre 0,5 minutos ($t=30\ \mu\text{m}$) y 23,5 minutos ($t=120\ \mu\text{m}$) en la experimentación mediante la adición de hidroxipropil metil celulosa (HPMC; un espesante y emulsionante cosmético) o hidroximetilcelulosa (HMC, por sus siglas en inglés) a la formulación a una concentración de 0,125 % p/p.

10 **[0083]** En otro análisis de disolución *in vitro*, se cortó una pieza de 10x10 de la matriz de capa disolvente de la mitad de matrices de muestra, se pesó y se midió el grosor medio. Cada muestra fue, a continuación, sumergida en un vaso de precipitado de 200 ml de agua desionizada y 0,0005 % de polisorbato-80, ajustada a un pH=5,0 (como la capa córnea) y se mantuvo a una temperatura constante de 37 °C y se agitó a ~200 rpm. En diversos momentos (5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos) después de la inmersión de matriz, se tomaron muestras de 1 ml de agua y se analizaron espectrofotométricamente para observar la absorbancia óptica en el pico de la absorbancia del colorante azul tripano. La zona del pico de absorción se calculó y comparó con la cantidad total de colorante mezclado en la matriz. Estos tiempos de disolución, definidos como el tiempo en el que un 85 % del colorante se liberó de la matriz de muestra, eran diferentes para distintos grosores y concentraciones de capa disolvente de HPMC o HPC. Básicamente, cuanto más gruesa sea la matriz, más tarda en disolverse y cuanto más HPMC o HPC haya en la matriz, más tarda en disolverse. Asimismo, sería posible hacer una matriz bifásica mediante la laminación de dos capas diferentes de matriz de capa disolvente de tal forma que la capa en primer contacto con la piel extirpada se disuelve a una velocidad ventajosa para la rápida administración del biocida y la rápida destrucción de microbios, tras lo cual la segunda capa entra en contacto con la piel y administra biocida a una velocidad más lenta para aumentar la cicatrización de heridas a largo plazo.

25 Ejemplo 5. Determinación de cinética de liberación de película que contiene biocida y permeación a través de matriz de hidrogel

Ejemplo 5.1 Preparación de hidrogel

30 **[0084]** Se calienta una suspensión de 12,3 % (p/v) de alcohol polivinílico 28-99 (Sigma Aldrich Mowial 28-99, peso molecular de aproximadamente 145 000, 99,0-99,8 de hidrólisis) en agua desionizada con presión a aproximadamente 115 °C durante 30 minutos, se moldea entre placas de vidrio y se somete a uno o varios ciclos de congelación-descongelación (FT, por sus siglas en inglés). Se cortaron muestras del hidrogel a partir del gel, se secaron con papel absorbente, se pesaron y se deshidrataron durante hasta 41 horas.

[0085] Con el fin de determinar el % de tumefacción, se colocaron las muestras en un volumen de agua desionizada y se dejaron incubar durante hasta 7 horas, seguido de secado y determinación del peso.

35 **[0086]** Los hidrogeles sometidos a 1-7 ciclos de FT se analizaron para observar la tumefacción y las características visibles. Los resultados se representan gráficamente en la figura 10. Los hidrogeles perdieron (media±desviación estándar) un 86,5±0,2 % de su peso inicial en las primeras 15 horas de desecación. Dentro del error experimental, no se perdió más peso en las siguientes 26 horas. Los datos de la figura 10 muestran que los geles sometidos a un solo ciclo de FT alcanzan la tumefacción máxima. Estos geles son, además, relativamente flexibles. Los hidrogeles normalmente son más rígidos con ciclo de FT creciente, pero no muestran una disminución perceptible de la tumefacción.

40 **[0087]** Estos geles se forman esencialmente a través de procesos de exclusión de sólidos. El hidrogel se mantiene unido de manera no covalente a través de enlace de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals y puede producirse algún enlace iónico. Por definición, los geles se consideran geles "físicos" reversibles (en lugar de químicos) y pueden alterarse cuando se exponen a fuerzas cortantes. Una ventaja significativa de estos geles es la carencia de modificadores químicos que, por lo tanto, proporciona un hidrogel (normalmente) altamente biocompatible.

Ejemplo 5.2 Permeación de biocida a través de hidrogeles - Estudios de difusión

50 **[0088]** La célula de difusión de Franz (figura 11) se utiliza para estudiar la permeación de fármaco a través del tejido biológico. Esta célula está hecha de vidrio y, durante la experimentación, se coloca en un bloque de agitación calentado de tal forma que la temperatura de la cámara receptora pueda mantenerse a la temperatura de la piel (34 °C). La cámara receptora se carga con solución salina (y puede añadirse un surfactante no iónico) y agitarse continuamente a 600 RPM; se calibró la temperatura y la velocidad de agitación.

55 **[0089]** Para los estudios de permeación, se enriqueció biocida (F100212E, 5,3 % de PPA de 10.8.12) con sal sódica de ácido pirúvico 14C (sal sódica de ácido pirúvico 14C, 50 μCi , marcado en carbono-1) y se aplicó a los hidrogeles.

[0090] Las preparaciones de biocida de película fina soluble fueron preparadas como en el Ejemplo 1, pero el biocida enriquecido se utilizó en una concentración de vertido de película original de 20 000 ppm (cuando el vertido de película se seca, pierde aproximadamente 25 X de su peso a través de la evaporación de solvente y, por lo tanto, la concentración final del biocida es mucho mayor que el vertido de película).

- 5 **[0091]** En los experimentos de permeación, se colocaron muestras de aproximadamente 2x2 cm de hidrogeles de diversos ciclos de congelación-descongelación en la célula de Franz entre el donante y la cámara receptora. A continuación, las mitades de cámara se mantuvieron ajustadamente entre sí con una abrazadera de agarre. La cámara receptora se llenó con agua desionizada. Se aplicó biocida enriquecido directamente a la superficie de hidrogel o se cortaron películas finas (6mm de diámetro) con biocida en 4 piezas y, a continuación, se aplicaron a la superficie superior del hidrogel, por encima de la cámara receptora de la célula de difusión. Se realizó una confirmación visual de la disolución tras el contacto. Se reensambló la cámara y la abertura de la cámara de donante se bloqueó con parafilm. Se extrajeron muestras de fluido de la cámara receptora, con sustitución, de la cámara receptora en diversos momentos durante un periodo de 0.25 horas de aplicación de película. Después de 25 horas, se recogió cualquier solución que quedara en la cámara de donante. La recogida de cámara de donante y el hidrogel fueron sometidos a recuento de centelleo líquido en un contador de centelleo líquido Packard aplicándose una corrección de curva de enfriamiento a los datos.

- 20 **[0092]** En la figura 12, se muestra el resultado de un experimento (a) para analizar cómo afecta el aumento del número de ciclos de FT a la permeación del biocida enriquecido a través de los hidrogeles. El biocida se aplicó en la cámara de donante directamente sobre las superficies de hidrogeles que se habían sometido a 1, 2 o 3 ciclos de FT, y agitados durante 19-22 horas, después de lo cual se muestreó la cámara receptora. Los resultados de la figura 12 muestran que múltiples ciclos de congelación-descongelación convierten al hidrogel en menos permeable al biocida, pero que el biocida penetra libremente.

- 25 **[0093]** Se llevó a cabo un experimento para analizar los efectos de sustituir diferentes fuentes de PVA en la permeación de gel. Se utilizaron muestras de PVA (Mowiol 28-99, Fluka 10-98 y Fluka 56-98) para realizar el vertido estándar de 12,3 % (p/p), que se polimerizó con un ciclo de FT. Estos PVA presentan distintos grados de polimerización, lo que ofrece polímeros de peso molecular variable (125K, 61K y 195K). El PVA 10-98 no se solidificó con un ciclo de congelación-descongelación y, por lo tanto, se eliminó de la experimentación adicional. Al igual que en el experimento (a), biocida enriquecido acuoso era el material de prueba aplicado y se dejó que se produjera la permeación durante 24 horas. Los ensayos de la permeación (figura 13) no mostraron ninguna diferencia estadística ($p < 0,05$) en relación con la cantidad de biocida que impregnaba los hidrogeles hechos con 28-99 y 10-98.

- 35 **[0094]** La liberación de biocida enriquecido de películas finas aplicadas a la superficie de los hidrogeles fue, a continuación, analizada en un experimento preliminar. Se analizaron hidrogeles que consistían en Mowiol 28-99 y que habían sido polimerizados durante un ciclo de FT. En este estudio, se aplicaron películas finas que contenían biocida enriquecido a la superficie de los hidrogeles y se monitoreó la permeación. Los resultados mostraron que entre un $96,7 \pm 35,4$ % del ingrediente activo radiomarcado en la película impregnaba el hidrogel a las 4 horas. No se pudo medir más permeación (dentro del error experimental) a las 25 horas después de la aplicación de la película. Según el estudio, se determinó que el hidrogel retuvo un $1,7 \pm 1,2$ % del biocida aplicado y la cámara de donante retuvo un $4,3 \pm 3,4$ % del biocida aplicado.

40 Ejemplo 5.3 Permeación de biocida a través de hidrogeles - Estudios de inhibición

- [0095]** Se utiliza inhibición de crecimiento Kirby-Bauer (o ensayo de susceptibilidad de difusión en disco) para cuantificar la eficacia de antibióticos y/o para determinar la sensibilidad de bacterias concretas de rápido crecimiento a un antibiótico.

- 45 **[0096]** Se preparó un inóculo bacteriano a partir de cultivos de fase logarítmica (ATCC *e. coli* 25922) a una densidad estándar (aproximadamente 1×10^8 UFC/ml, que equivale a una turbidez de McFarland de 0,5). El inóculo se aplicó a un plato de cultivo con agar nutritivo Mueller-Hinton.

- 50 **[0097]** Las preparaciones de biocida de película fina soluble fueron preparadas como en los Ejemplos 1 o 3, pero el biocida enriquecido se utilizó en una concentración de vertido de película original de 20 000 ppm (huelga recordar que cuando el vertido de película se seca, pierde aproximadamente 16-25 X de su peso a través de la evaporación de solvente y, por lo tanto, la concentración final del biocida es mucho mayor que el vertido de película, aunque se pierda un poco a través de la evaporación, tal y como demuestra el olor a ácido acético durante el secado).

- 55 **[0098]** También se utilizaron muestras de hidrogel (un solo ciclo de FT) en algunos experimentos en los que se aplicaron películas de biocida enriquecido a la superficie de hidrogel y se aplicó la muestra bicapa a la superficie de cultivo.

[0099] En el momento de la infección, se aplicaron materiales de prueba a la superficie del agar. Después de un crecimiento de 35-37 °C en aire, durante un periodo de 16-18 horas, el diámetro de la zona de crecimiento de bacterias inhibida puede visualizarse y medirse con un calibre. Se utiliza una muestra de análisis de control positiva (10 µg de gentamicina, Sensi-Disc de BD, 6 mm de diámetro) para confirmar el comportamiento esperado del ensayo. Un ejemplo de placa de los experimentos analizados anteriormente se muestra en la figura 14.

[0100] Se llevó a cabo una experimentación para preparar cultivos congelados de *E.coli* 25922 y condiciones de crecimiento durante una noche para producir un inóculo con la densidad de McFarland estándar de 0,5.

[0101] Se llevaron a cabo ensayos de inhibición zonal Kirby-Bauer mediante la utilización de las películas biocidas disolventes como artículo de prueba. En el momento de la infección, se colocaron cuidadosamente muestras de 6 mm de diámetro de película biocida disolvente (la concentración de biocida original era de 1000, 5000 o 20 000 ppm) en el agar infectado, puesto que era un Sensi-Disc de control de 6 mm de diámetro. Los resultados se muestran en la figura 15(A)(medias±de.). El diámetro de inhibición de zona de control coincide con los datos de control de calidad publicados de 19-26 mm. Una respuesta a la dosis es evidente con una carga creciente de biocida en este estudio.

[0102] También se llevaron a cabo ensayos de inhibición zonal Kirby-Bauer mediante la utilización de películas solubles situadas en la parte superior de los hidrogeles (geles con un ciclo de FT) en el momento de la infección. Los resultados (fig. 15 (B)) son consistentes con los de la figura 15(A) y, por lo tanto, ilustran que el ingrediente activo de película disolvente penetra en el hidrogel eficazmente. Los datos también indican que la disolución de la película fina se produce rápidamente.

Ejemplo 6. Película de pululano que contiene perácido

[0103] La totalidad de las etapas de esta formulación se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Medir 103,9 ml de agua y colocar en un vaso de precipitado de 250 ml con una barra agitadora magnética de 1". Empezar la agitación a aproximadamente 10 RPM. Mantener el vaso de precipitado cubierto con papel de aluminio para reducir la evaporación.

[0104] Colocar 0,091 g de λ-carragenano lentamente en agua. Agitar durante al menos 30 minutos. Confirmar que está completamente distribuido antes de pasar a la siguiente etapa.

[0105] Medir 2,18 g de pululano y colocar lentamente en vaso de precipitado. Agitar durante al menos 15 minutos. Puede necesitarse un agitador de alta velocidad de corta duración para que el material entre completamente en contacto con el agua antes de reducir la velocidad.

[0106] Añadir 146 µl de polisorbato 80; continuar agitando durante 15 minutos. Este volumen de la solución altamente viscosa es difícil de medir con pipetas ajustables estándar, de tal forma que puede medirse la masa y utilizarse una densidad de 1,075 g/ml para determinar el volumen distribuido. Añadir 1,17 ml de 1000 ppm de perácido de piruvato ("PPA") a la mezcla y agitar durante varios minutos.

[0107] En una campana de flujo laminar, decantar los volúmenes siguientes en los moldes de diversos tamaños: 16,8 ml en cada uno de 4 moldes de 6x10 cm; 6,7 ml en moldes de 6x4 cm; 0,28 ml en moldes de 1x1 cm. Todos los moldes tienen una profundidad de 1,5 mm. Dejar el ventilador encendido y la luz apagada (la luz ultravioleta afecta de forma negativa al descenso del nivel de agua del parche) durante al menos 12 horas.

[0108] Cuando los parches están secos, se liberan un poco del molde. En ocasiones, se deben extraer del molde de silicona con pinzas.

[0109] Cabe señalar que cuando los parches circulares (1,875 pulgadas de diámetro) se secan, tienen un peso de aproximadamente 0,15-0,25 g, y empezaron con aproximadamente 5 g. Por lo tanto, suponiendo que no se produce ninguna pérdida de perácido durante el secado, la concentración de perácido aumenta hasta aproximadamente 20-30 veces.

[0110] Los parches pueden empaquetarse en papel metálico estéril, con prensado manual en los bordes. Esto proporciona al material de parche frágil un poco de integridad mecánica. Almacenar los parches de muestras en laminado de película de poliéster termosoldable 3M Scotchpak MB285. Cortar 9 pulgadas de longitud (6 pulgadas de ancho fijo) de película, plegar longitudinalmente e impulsar sellado en 3 bordes (utilizando un sellador de bolsas por impulso de 8" y 450 W) durante aproximadamente ½ segundo en cada borde (configuración de sellador = 7). Insertar parche y sellar borde abierto. A continuación, el parche puede guardarse refrigerado.

[0111] Los procedimientos se aplican a la fabricación de películas de entre 100 ppm y 96 000 ppm de solución de PPA.

Ejemplo 7. Concentración de perácido después de un año de almacenamiento

- 5 **[0112]** El pululano que contiene perácido hecho de 100 ppm de perácido en el Ejemplo 1 se reconstituyó a una solución acuosa después de un año de almacenamiento. Las lecturas del reflectómetro RQflex (vendido por EMD-Millipore y desarrollado para la medición de ácido peracético) mostraron que la concentración de perácido era de aproximadamente 100 ppm con un margen de error de pesaje y múltiples tratamientos antes de las pruebas.

Ejemplo 8. Eficacia antimicrobiana de perácido después de un año de almacenamiento

- 10 **[0113]** En la figura 1, se muestra el pululano que contiene perácido hecho de 100 ppm y 1000 ppm de perácido de acuerdo con el Ejemplo 1. En la figura 2, se muestra el resultado del tratamiento de MRSA en placa de agar sangre con la película recién hecha de pululano que contiene perácido. En la figura 16, se muestra el resultado del tratamiento de MRSA en placa de agar sangre con la película tras un año de almacenamiento. Tal y como muestran los resultados, la película después de un año de almacenamiento todavía presenta actividad química en comparación con la película recién creada.

Ejemplo 9. Extracción de pululano

- 15 **[0114]** En la figura 17, se muestra un ejemplo de resina de captura de ácido borónico. Una resina polimérica se modifica con un derivado de ácido fenil-borónico, como el ácido 4-aminofenilborónico. El material de resina no es específico y debe simplemente tener una funcionalidad de superficie que permite un enlace covalente de la especie de ácido borónico. De la misma manera, la estructura de ácido borónico específica puede variar y necesitar solamente contener un ácido borónico y un elemento funcional para la inmovilización en la resina de
20 captura. El procedimiento de inmovilización tampoco es importante y podría variar en función de la especie de resina/ácido borónico.

REIVINDICACIONES

1. Matriz de aplicación en heridas que comprende un material para el tratamiento de heridas y una composición antimicrobiana que comprende un ácido carboxílico, el perácido de dicho ácido carboxílico y un oxidante, donde la composición antimicrobiana se incorpora en un componente no acuoso del material para el tratamiento de heridas.
2. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material para el tratamiento de heridas se selecciona del grupo que consiste en vendas de hidrogel, vendajes de hidrogel, vendas de fibra sintética, vendas de fibra natural, geles aptos a la fluencia y no aptos a la fluencia, esponjas, cremas y pastas formuladas mediante la utilización de coloides, liposomas, micelas, nanoestructuras de carbono y películas poliméricas.
3. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material para el tratamiento de heridas comprende una película disolvente que comprende un hidrocoloide.
4. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende: una capa acuosa; donde la capa acuosa se separa de la composición antimicrobiana antes de la utilización; donde en uso, la composición antimicrobiana se expone a la capa acuosa, y la composición antimicrobiana se desplaza hacia la capa acuosa.
5. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 4, que también comprende una capa de barrera resistente al fluido extraíble para separar inicialmente la composición antimicrobiana de la capa acuosa, donde en uso, la barrera se extrae para permitir el contacto entre la composición antimicrobiana y la capa acuosa.
6. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición antimicrobiana también comprende un éster del ácido carboxílico.
7. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición antimicrobiana se libera del componente no acuoso del material para el tratamiento de heridas cuando entra en contacto con un fluido a base de agua, donde el fluido a base de agua es, preferiblemente, exudado de herida.
8. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material para el tratamiento de heridas proporciona una liberación controlada de la composición antimicrobiana cuando entra en contacto con un fluido a base de agua.
9. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 4, donde la capa acuosa proporciona una administración controlada de la composición antimicrobiana cuando entra en contacto con un fluido a base de agua o exudado, donde, preferiblemente, la capa acuosa comprende un hidrogel.
10. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende cualquiera de entre un surfactante, un agente estabilizador y un agente emulsionante o todos ellos.
11. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde el perácido es un ácido peroxi α -cetocarboxílico, donde, preferiblemente, el ácido peroxi α -cetocarboxílico se selecciona de ácido peroxi α -cetopirúvico, ácido peroxi α -cetobutírico, ácido peroxi α -cetovalérico o una mezcla de los mismos.
12. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende una capa de soporte impermeable al líquido al lado de la composición antimicrobiana, donde, preferiblemente, la capa de soporte está recubierta con adhesivo y proporciona un margen recubierto con adhesivo alrededor de la composición antimicrobiana.
13. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material para el tratamiento de heridas comprende un polímero, donde el perácido se une al polímero.
14. Matriz de aplicación en heridas de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar una herida, que comprende proporcionar y aplicar tópicamente la matriz de aplicación en heridas a la herida.

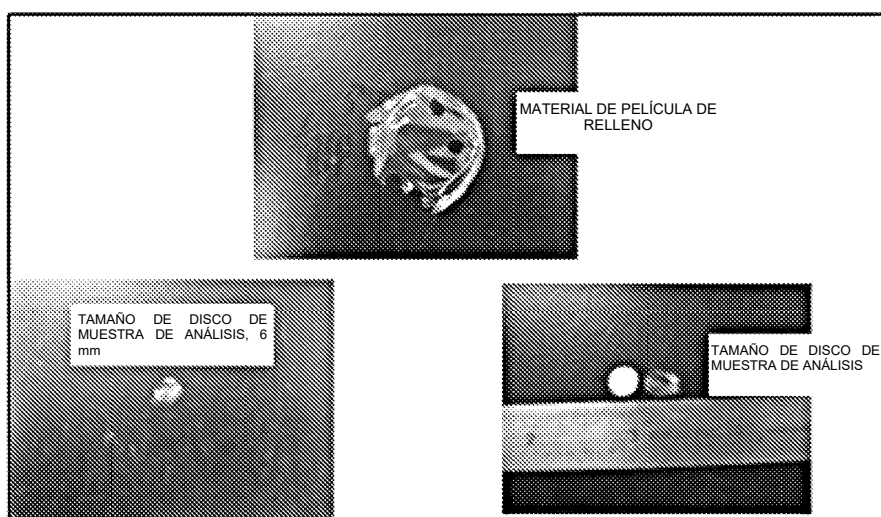


FIG. 1

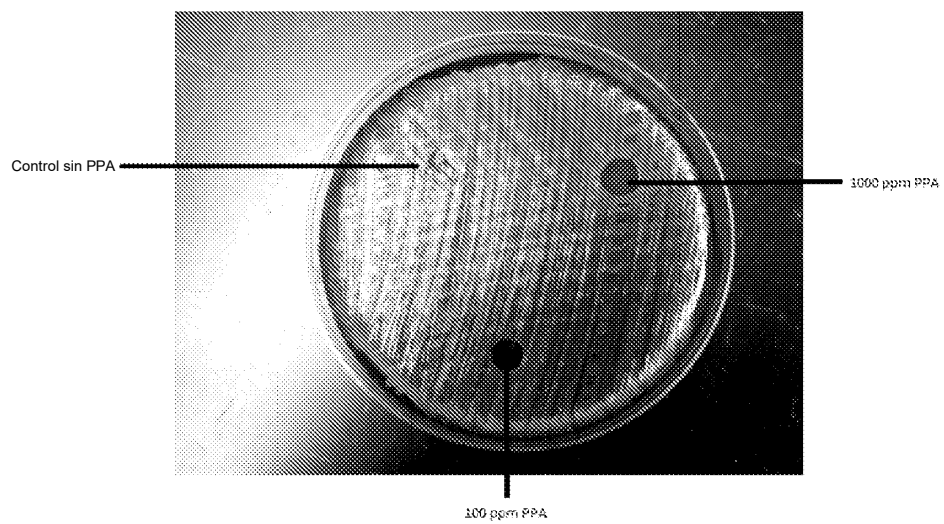


FIG. 2

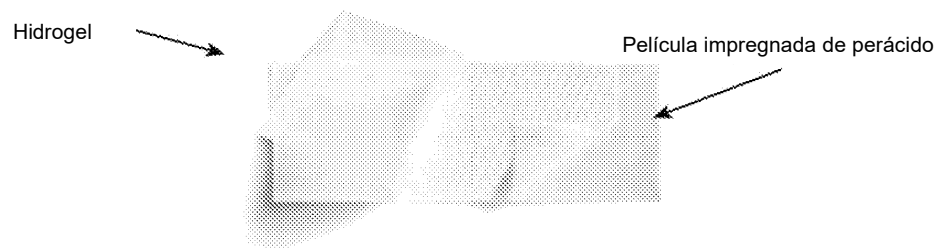


FIG. 3

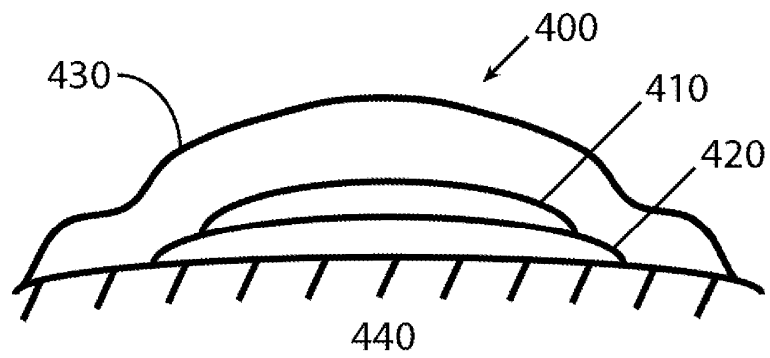


FIG. 4

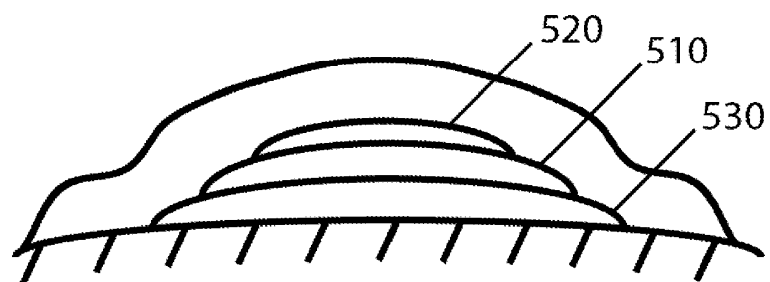


FIG. 5

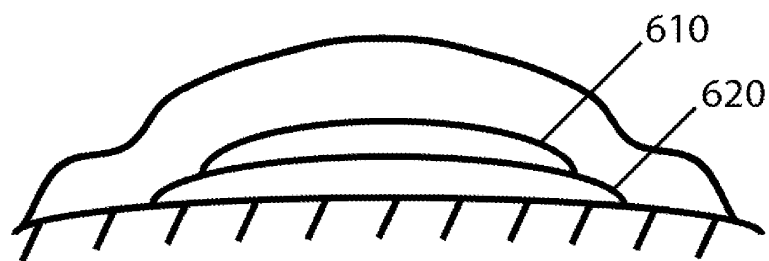


FIG. 6

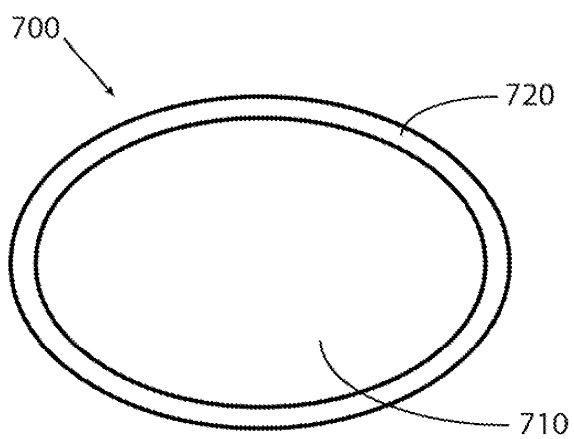


FIG. 7

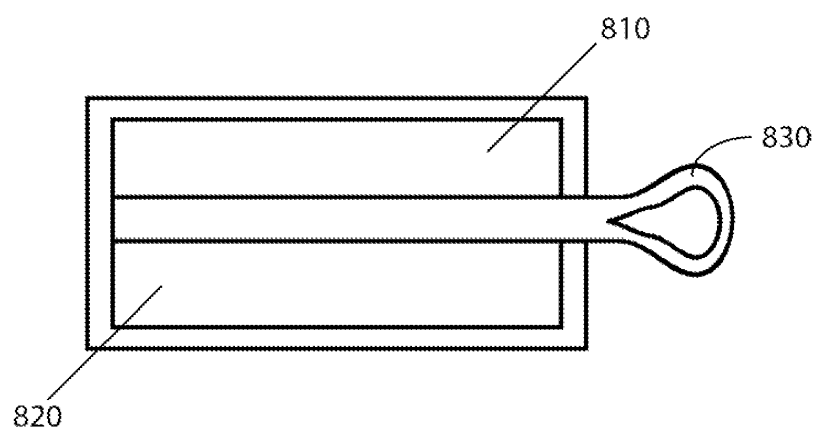


FIG. 8

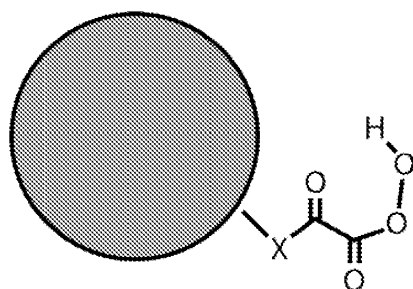


FIG. 9

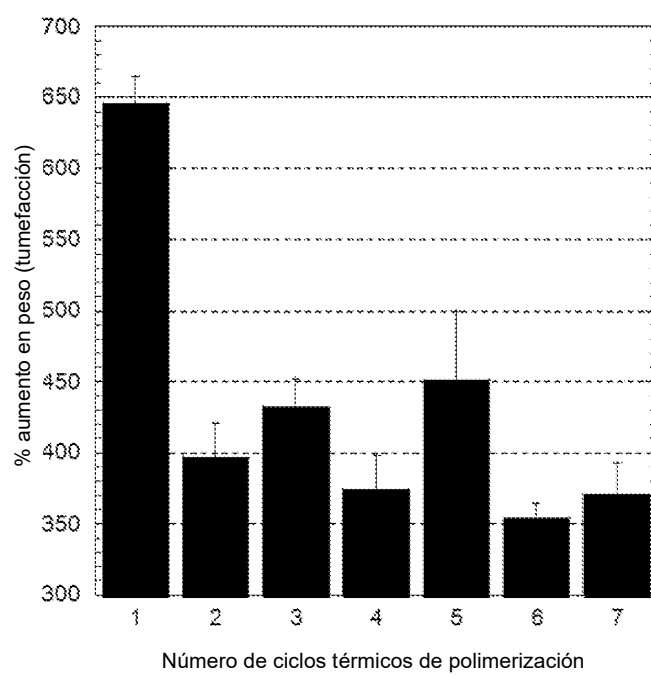


FIG. 10

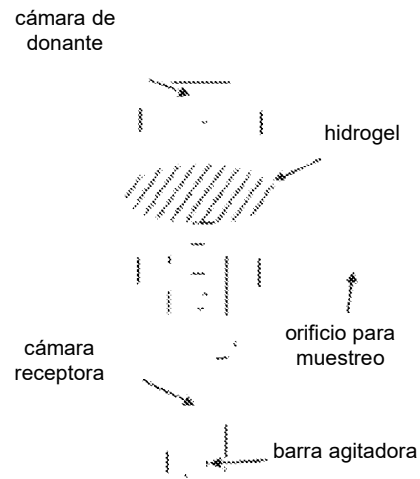


FIG. 11

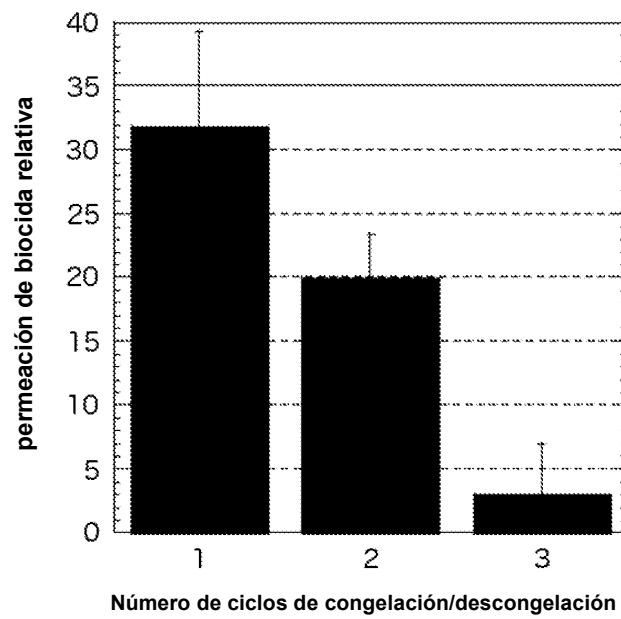


FIG. 12

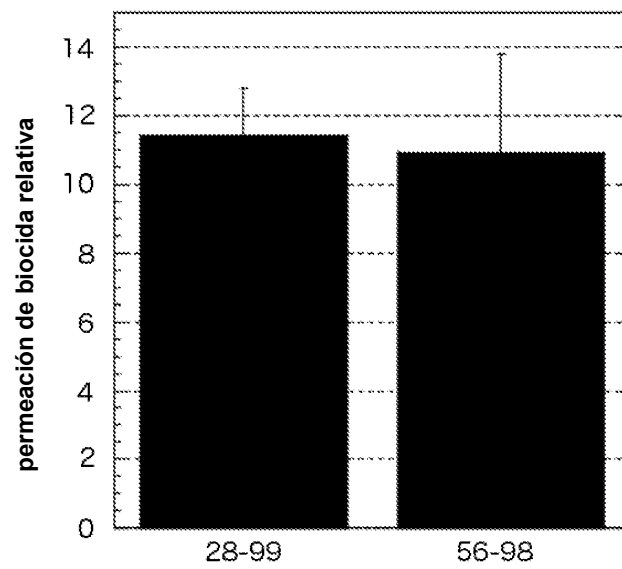


FIG. 13

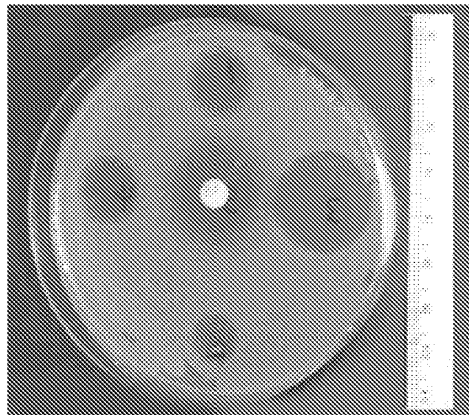


FIG. 14

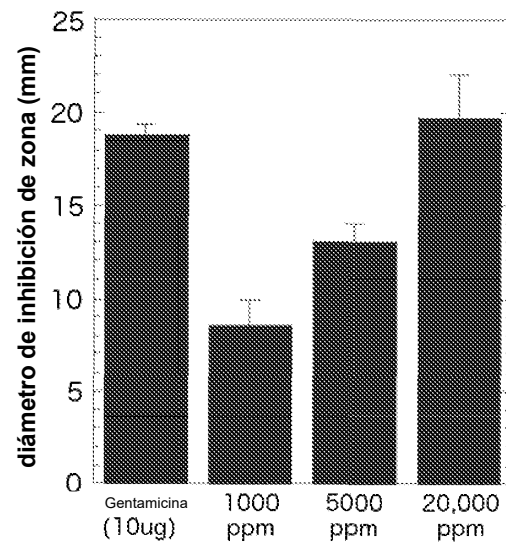


FIG. 15A

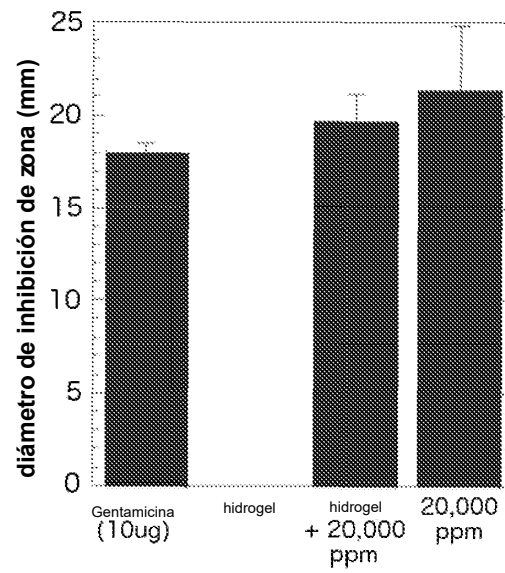


FIG. 15B

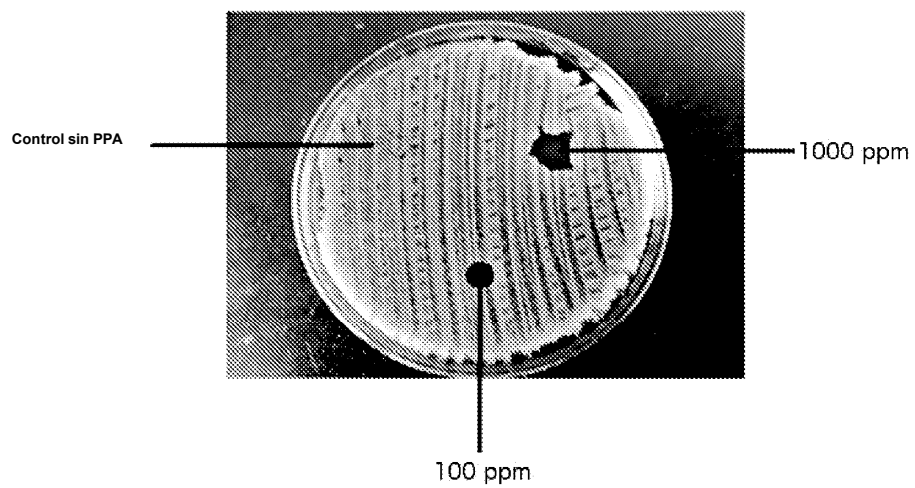


FIG. 16

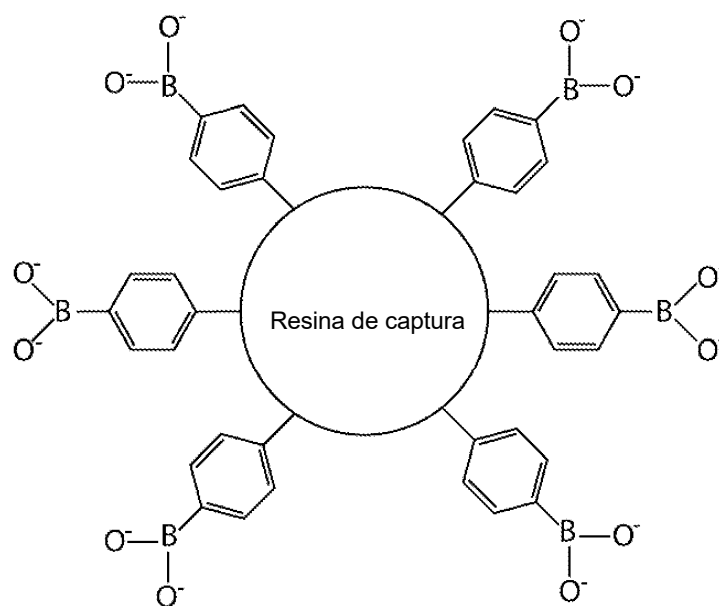


FIG. 17