

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 373**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01)	A61K 47/20	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	A61K 31/09	(2006.01)
A61K 31/194	(2006.01)	A61K 31/7036	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	A61B 17/32	(2006.01)
A61K 33/22	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61P 17/02	(2006.01)		
A61B 17/3203	(2006.01)		
A61B 17/3205	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2009 PCT/US2009/047101**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09152374**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2009 E 09763662 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2303254**

54 Título: **Producto para el tratamiento de heridas crónicas con un sistema extracelular de solvatación de sustancias poliméricas**

30 Prioridad:
12.06.2008 US 61058 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

73 Titular/es:
**MEDTRONIC XOMED, INC. (100.0%)
6743 Southpoint Drive North
Jacksonville, FL 32216-0980, US**

72 Inventor/es:
**MYNTTI, MATTHEW, F.;
OLIVER, DANA, A.;
HISSONG, JAMES, B. y
MEDINA, JENNIFER, G.**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 759 373 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

Producto para el tratamiento de heridas crónicas con un sistema extracelular de solvatación de sustancias poliméricas

Campo de la invención

Esta invención se refiere al tratamiento de heridas crónicas.

5 Antecedentes

Las heridas crónicas afectan a millones de personas y son responsables de los costes significativos de hospitalización y otros gastos e inconvenientes. Los diabéticos y las personas con otros problemas de circulación son susceptibles de úlceras diabéticas y úlceras por estasis venosa. Los pacientes paralizados, inconscientes o gravemente debilitados son susceptibles de úlceras de decúbito. Aunque se ha explorado una variedad de terapias de tratamiento de cuidado de heridas crónicas, muchas heridas no pueden tratarse adecuadamente. En algunos casos, la amputación de una extremidad afectada puede ser el único remedio disponible. SEIPP HM ET AL: Efficacy of various wound irrigation solutions against biofilms - Wirksamkeit verschiedener Wundspüllösungen gegenüber Biofilmen, ZEITSCHRIFT FUER WUNDHEILUNG - WUNDMANAGEMENT, MHP VERLAG GMBH, DE, vol. 10, núm. 4, 1 de enero de 2005 (01-01-2005), páginas 160-164, describen el uso de una solución acuosa (Prontosan) que comprende un tensioactivo (amidopropilbetaína de ácido undecileno) y un antimicrobiano para lavar, limpiar y tratar heridas crónicas de la piel.

Sumario de la invención

Hemos encontrado que las heridas crónicas pueden tratarse desbridando al menos un poco de tejido necrótico u otro tejido desvitalizado de la herida y aplicando al tejido sano o curable en la herida un sistema de solvatación de una sustancia polimérica extracelular (EPS, por sus siglas en inglés) que comprende un agente secuestrante de iones metálicos, tensioactivo y tampón. Deseablemente, los pasos de desbridamiento y aplicación se combinan aplicando el sistema de solvatación usando un caudal suficiente o una presión suficiente para desbridar al menos algo de tejido desvitalizado de la herida.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Además, cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La invención proporciona en otro aspecto un método para tratar una herida crónica, método que comprende aplicar a un tejido sano o curable en la herida un sistema de solvatación de EPS que comprende un agente secuestrante de iones metálicos, un tensioactivo y tampón y que tiene una osmolaridad de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000 miliosmoles (mOsm).

También se describe un aparato para tratar una herida crónica, que comprende un dispositivo desbridante; un depósito que contiene un sistema de solvatación de EPS que comprende un agente secuestrante de iones metálicos, tensioactivo y tampón en comunicación fluida con un aplicador para aplicar el sistema de solvatación a una herida y un dispositivo de aspiración que elimina al menos parte del tejido necrótico desbridado u otro tejido desvitalizado y el exceso de sistema de solvatación de la herida. Deseablemente, el aplicador del sistema de solvatación también sirve como dispositivo de desbridamiento aplicando el sistema de solvatación a un caudal suficiente o bajo una presión suficiente para desbridar al menos algo de tejido desvitalizado de la herida.

También se describe un botiquín de cuidado del paciente para tratar una herida crónica, comprendiendo el botiquín una bandeja; jeringuilla; recipiente que contiene un sistema de solvatación de EPS que comprende un agente secuestrante de iones metálicos, tensioactivo y tampón e instrucciones impresas describiendo el uso adecuado del botiquín para tratar heridas crónicas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de una herida crónica en la pierna que se trata con el sistema de solvatación descrito;

La figura 2 es una vista en perspectiva de un aparato para tratar heridas crónicas y

La figura 3 es una vista en perspectiva de un botiquín de atención domiciliaria para el tratamiento de heridas crónicas.

Los símbolos de referencia similares en las diversas figuras del dibujo indican elementos similares. Los elementos en el dibujo no están a escala.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la siguiente descripción detallada se describen ciertas realizaciones y no debe tomarse en un sentido limitante. Todos los pesos, las cantidades y las proporciones en esta memoria descriptiva son en peso, a menos que se indique

específicamente lo contrario. Los términos que se muestran a continuación tienen los siguientes significados:

La expresión «agente antimicrobiano» se refiere a una sustancia que tiene la capacidad de causar una reducción numérica mayor que el 90 % (es decir, al menos una reducción de orden de 1 log) en una población de una o más bacterias aerobias o anaerobias presentes en heridas crónicas.

5 Los términos «unido» y «adherido» cuando se usan en referencia a una biopelícula bacteriana y una superficie significan que la biopelícula se establece y al menos recubre o cubre parcialmente la superficie y tiene cierta resistencia a la eliminación de la superficie. Como la naturaleza de esta relación es compleja y poco entendida, no se pretende ningún mecanismo particular de unión o adherencia por dicho uso.

10 La expresión «biopelícula bacteriana» significa una comunidad de bacterias unidas a una superficie, con los organismos de la comunidad contenidos dentro de una matriz EPS producida por las bacterias.

El término «biocompatible» cuando se usa en referencia a una sustancia significa que la sustancia no presenta efectos perjudiciales o adversos significativos sobre el cuerpo.

15 La expresión «herida crónica» significa una herida que contiene tejido desvitalizado expuesto o comprometido de otro modo que no sanará en un marco de tiempo médicamente aceptable (por ejemplo, dentro de uno o dos meses) a través de procedimientos de curación normales.

El término «desbridarse» cuando se usa en referencia al tejido desvitalizado unido dentro de una herida crónica significa cortar o extirpar de otro modo el tejido para que ya no esté unido. Ningún mecanismo particular de desbridamiento está previsto para tal uso.

20 Los términos «desunión», «eliminación» e «interrupción» cuando se usan en referencia a una biopelícula bacteriana unida o adherida a una superficie significan que al menos una cantidad significativa de la biopelícula inicialmente presente en la superficie ya no está unida o adherida a la superficie. No se pretende ningún mecanismo particular de desunión, eliminación o ruptura por dicho uso.

El término «desvitalizado» cuando se usa en referencia al tejido de la herida significa tejido que está suficientemente falto de vida para que no sane si no se trata.

25 El término «osmolalidad» significa el número de osmoles de soluto por kilogramo de solvente, medido usando un osmómetro de depresión de punto de congelación Osmette A™ Modelo 5002 (Precision Systems, Inc.).

El término «osmolaridad» significa el número de osmoles de soluto por litro de solución. La osmolaridad se puede calcular convenientemente a partir de una medición de osmolalidad.

30 La expresión «agente secuestrante» significa una sustancia química que se combinará con otro material, especialmente un ion metálico, para desalentar o evitar que el material salga de la solución. La expresión «agente secuestrante de iones metálicos» significa un agente secuestrante que se combinará con uno o más iones metálicos tales como metales alcalinos (a saber, litio, sodio, potasio, rubidio, cesio o francio), metales alcalinotérreos (a saber, berilio, magnesio, calcio, estroncio, bario o radio), hierro para desalentar o evitar que el ion metálico salga de la solución.

35 El término «solvatar» significa formar una solución o dispersión que contenga un disolvente u otro vehículo dentro del cual se disuelva o suspenda un soluto.

El término «herida» significa una abertura en la piel a través de la cual se expone el tejido subdérmico o más profundo (por ejemplo, grasa subcutánea, músculo u otro tejido).

40 Con referencia a la figura 1, una pierna 10 con herida 12 crónica (en este caso, una úlcera de estasis venosa) puede tratarse usando un dispositivo 14 de hidrodeshidamiento que aplica el sistema de solvatación EPS descrito a la herida 12 con un caudal suficiente o con presión suficiente para desbridar tejido desvitalizado. Se puede usar o adaptar una variedad de dispositivos según sea necesario para proporcionar el dispositivo 14, incluidos los sistemas de desbridamiento de heridas Pulsavac™ y Pulsavac Plus™ (Zimmer, Inc.), el sistema de desbridamiento ultrasónico de heridas SonicOne™ (Misonix, Inc.), el sistema de hidrociurugía Versajet™ (Smith & Nephew, Inc.), el sistema de hidrociurugía SpineJet™ (HydroCision, Inc.) y el sistema de hidrodeshidamiento MHS™ (Medtronic Xomed, Inc.). El dispositivo 14 puede incluir o estar conectado a una fuente de alimentación adecuada (por ejemplo, una batería recargable o un transformador de bajo voltaje) para operar una bomba (no mostrada en la figura 1) dentro del dispositivo 14. El sistema de solvatación puede aplicarse desde un depósito como la bolsa 16 en comunicación de fluido a través del conducto 18 y la válvula 20 con el dispositivo 14. La solución salina estéril u otra solución de lavado adecuada si se desea puede suministrarse desde un depósito como una bolsa 22 en comunicación de fluido a través del conducto 24 y la válvula 26 con el dispositivo 14. Si se desea, se pueden emplear otras técnicas de desbridamiento junto con el dispositivo 14, incluyendo cortar o raspar tejido desvitalizado usando un bisturí, tijeras, hisopo, varilla de plástico, depresor de lengua u otra herramienta adecuada, como el microdesbridador Straightshot™ M4 (Medtronic Xomed, Inc.). El tejido desvitalizado desbridado, los exudados de heridas, el exceso de solución del sistema de

solvatación, el exceso de solución salina u otra solución de enjuague (si se usa) y otros residuos sólidos o fluidos pueden recogerse en la bandeja 24. La almohadilla 26 absorbente hecha de un material no tejido u otro material adecuado puede ayudar a retener al menos los residuos fluidos en la bandeja 24. Al concluir el tratamiento, se puede aplicar un apósito para heridas (no mostrado en la fig. 1) si se desea a la herida 12 para combatir una infección adicional.

En la figura 2 se muestra una vista en perspectiva de otro aparato 200 para usar en el método descrito. Se puede usar o adaptar una variedad de dispositivos según sea necesario para proporcionar el aparato 200, incluido el sistema de curación de heridas V. A. C. Instill™ de KCI Licensing (San Antonio, TX) y el sistema de curación Invia™ o el sistema de succión Dominant™ 35c/l (ambos de Medela Healthcare U. S.). El aparato 200 incluye una carcasa 202 con mango 204. La pantalla 206 táctil puede usarse para controlar el funcionamiento del aparato 200. El sistema de solvatación descrito puede suministrarse desde una bolsa u otro depósito adecuado (por ejemplo, una bolsa como la bolsa 16 en la figura 1) a una herida crónica a través del tubo 208. El extremo enrollado del tubo 208 puede estar conectado a una punta dispensadora adecuada (no mostrada en la figura 2) a través de la cual el sistema de solvatación descrito puede administrarse en una herida. La abrazadera 210 de hombro se puede usar para sostener el tubo 208 en el aparato 200. El tejido desvitalizado desbridado, los exudados de la herida, el exceso de solución del sistema de solvatación, el exceso de solución salina u otra solución de enjuague (si se usa) y otros residuos sólidos o fluidos pueden recogerse de la herida usando una punta de aspiración adecuada (no mostrada en la fig. 2) conectada al extremo enrollado del tubo 212. El otro extremo del tubo 212 está unido a un accesorio 215 en la carcasa 202 a través del cual los residuos sólidos o fluidos recogidos pasan a una bomba (no mostrada en la figura 2) dentro de la carcasa 202. La abrazadera 214 de hombro se puede usar para sostener el tubo 212 en el aparato 200. Se puede usar un recipiente 216 extraíble para recoger y luego desechar los residuos sólidos y fluidos que pasan a través de la bomba. El botón 218 de liberación y una abrazadera asociada u otro mecanismo de retención (no mostrado en la figura 2) pueden usarse para bloquear el recipiente 216 en el aparato 200 hasta el momento en que se desee retirar el recipiente 216.

El aparato que se muestra en la figura 2 no administra por sí mismo el sistema de solvatación descrito a la herida. El desbridamiento del tejido desvitalizado podría llevarse a cabo usando cualquier técnica de desbridamiento conveniente, incluidas las técnicas de corte o raspado mencionadas anteriormente, o extirpando el tejido desvitalizado usando una corriente de fluido dirigida suministrada por separado, tal como una corriente salina estéril presurizada. Si se desea, el aparato de la fig. 2 puede alterarse para permitir el suministro presurizado de la solución del sistema de solvatación, por ejemplo, agregando una bomba separada adecuada, o modificando la bomba existente o el tubo asociado en el aparato 200 de modo que estén disponibles un caudal suficiente o una presión suficiente para el hidrodeshidamiento y una succión suficiente para la eliminación de residuos sólidos y fluidos de las heridas en el aparato 200. El aparato de la fig. 2 también puede modificarse para proporcionar medidas adicionales para combatir la supervivencia bacteriana, el rebrote o la recolonización en la herida, incluida la exposición de la herida a la luz (p. ej., luz ultravioleta y otras longitudes de onda de la luz, administrada como no coherente o como radiación láser), sonicación (p. ej., ultrasonido), gases (p. ej., nitrógeno u oxígeno), calentamiento, enfriamiento o agentes que consuman, complejen, se unan o reemplacen bacterias o nutrientes bacterianos como hierro o azúcares.

La figura 3 muestra una vista en perspectiva de un botiquín 300 de cuidado del paciente (por ejemplo, un botiquín de cuidado en el hogar o un botiquín de viaje) que puede emplearse en el método descrito. El botiquín 300 incluye la bandeja 302 que puede revestirse con una almohadilla 304 absorbente. La bandeja 302 también puede contener o estar empacada de otro modo con la jeringa 306, instrucciones impresas 308 describiendo el uso adecuado del botiquín 300 en el tratamiento domiciliario de heridas crónicas y la botella 310 u otro recipiente adecuado que contenga el sistema de solvatación descrito. El botiquín 300 también puede incluir una o más herramientas de desbridamiento manuales (no se muestran en la fig. 3) como tijeras, cuchillo o hisopo y uno o más apósitos para heridas (tampoco se muestran en la fig. 3) para aplicar a la herida después del tratamiento. La jeringa 306 puede tener, por ejemplo, una capacidad de aproximadamente 50 cm³ a aproximadamente 75 cm³ (por ejemplo, aproximadamente 60 cm³) y la botella 310 puede tener, por ejemplo, una capacidad de aproximadamente 2 a 5 veces la capacidad de la jeringa 306. El botiquín 300 se puede vender sin receta médica o con receta médica, prefiriéndose la venta con receta médica en los casos en que un profesional de la salud pueda seguir monitoreando las heridas una vez que se haya consumido el botiquín 300 y cualquier recarga permitida del sistema de solvatación.

Las heridas crónicas tratables usando el método descrito típicamente contendrán grandes colonias de uno o más organismos aeróbicos o anaerobios que ocupan una o más biopelículas. Para heridas crónicas a largo plazo, pueden estar presentes más organismos anaerobios que aerobios. Los organismos representativos que pueden estar presentes en las biopelículas de heridas crónicas incluyen especies de *Staphylococcus* (p. ej., flora normal de la piel incluyendo *S. epidermidis*, *S. Corynebacterium* y *S. Brevibacterium* y patógenos típicos incluyendo *S. aureus*), otra flora normal de la piel incluyendo *Propionibacterium acnes* y otros patógenos, por ejemplo, especies de *Acinetobacter* incluyendo *A. baumannii*, especies de *Bacillus* incluyendo *B. anthracis*, especies de *Brucella* incluyendo *B. melitensis*, especies de *Clostridium* incluyendo *C. tetani*, especies de *Corynebacterium* incluyendo *C. diphtheriae*, especies de *Erysipelothrix* incluyendo *E. rhusiopathiae*, especies de *Escherichia* incluyendo *E. coli*, especies de *Klebsiella* que incluyen *K. pneumoniae* o *K. oxytoca*, especies de *Leptospira* incluyendo *L. interrogans*, especies de *Mycobacteria* incluyendo *M. marinum* o *M. ulcerans*, especies de *Proteus* incluyendo *P. mirabilis*, *P. vulgaris* o *P. penneri*, especies de *Pseudomonas* incluyendo *P. aeruginosa* o *P. maltophilia*, especies de *Stenotrophomonas* incluyendo *S. maltophilia*, beta-hemolítico, especies de *Streptococcus* incluyendo *S. pyogenes* o *S. agalactiae*, especies de *Treponema* incluyendo *T. pallidum* y especies de *Yersinia* incluyendo *Y. pestis*.

La herida puede presentar supuración u otra producción de exudado, hinchazón, eritema, dolor, aumento de la temperatura localizada, celulitis periherida, infección ascendente o un cambio en la apariencia del tejido de granulación (por ejemplo, decoloración, sangrado o friabilidad). La herida puede haber sido causada o agravada debido a una variedad de factores externos que incluyen abrasión, quemaduras, compresión, inmersión, cirugía o traumatismo. Con frecuencia, sin embargo, la herida puede ser causada o agravada y puede permanecer crónica debido a una variedad de factores internos que incluyen un sistema circulatorio comprometido (p. ej., como en muchos pacientes diabéticos), un sistema inmunitario comprometido o enfermedades que incluyen impétigo, foliculitis, erisipela, celulitis o fascitis necrotizante. Las heridas crónicas del pie o la pierna en pacientes diabéticos con frecuencia implican colonias de *S. aureus* y *Streptococcus* beta-hemolítico, son especialmente difíciles de curar y son de particular interés para el tratamiento usando el método descrito, ya que hacerlo puede evitar la amputación. La herida puede estar presente en otras partes del cuerpo o en otras extremidades y puede estar presente no solo en seres humanos (incluidos adultos, niños y ancianos) sino también en animales (incluidos ganado, mascotas, animales de exhibición y animales salvajes).

El sistema de solvatación descrito puede usarse para descomponer las biopelículas bacterianas en heridas crónicas y, en consecuencia, ayudar en la desunión, eliminación o ruptura de la biopelícula. El sistema de solvatación preferiblemente es biocompatible con tejidos sanos y curables de la herida y deseablemente no contiene ingredientes que puedan dañar potencialmente dichos tejidos o comprometer indebidamente la curación de la herida. Deseablemente, el sistema de solvatación tiene una viscosidad suficientemente baja para permitir el suministro fácil a la herida usando, por ejemplo, pulverización eléctrica u otra aplicación de pulverización, lavado, nebulización, trapeado, absorción o goteo. Deseablemente, el sistema de solvatación también puede eliminarse fácilmente del sitio de tratamiento mediante aspiración posterior, aclarado, enjuague, drenaje o absorción (por ejemplo, usando una almohadilla absorbente u otro material adecuado). Si bien no desea estar limitado por la teoría, el agente secuestrante de iones metálicos puede formar complejos, ligarse o de otro modo acoplarse a iones metálicos que puedan reticularse, formar puentes o ayudar de otro modo a ligar las cadenas de polímero en una matriz EPS. El agente de solvatación puede entonces rodear las cadenas o los fragmentos de polímeros no ligados, descomponiendo la matriz, solvatando las cadenas o los fragmentos de polímeros no ligados y llevarlos a solución o suspensión donde puedan ser fácilmente aclarados o eliminados de otro modo del sitio de la herida usando, por ejemplo, cantidades adicionales del sistema de solvatación o un agente de enjuague separado.

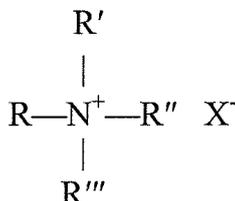
Los sistemas de solvatación para su uso en ciertos tratamientos de tejidos se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. N.º US 2007/0264296 A1 y la Solicitud Publicada de Patente Internacional PCT n.º WO 2007/134055 A1. Los sistemas de solvatación descritos en estas publicaciones tienen una utilidad particular en aplicaciones de oído, nariz y garganta, como el tratamiento de otitis media, colesteatoma y rinosinusitis. En general, estos sistemas de solvatación tienen una osmolaridad insuficiente para el tratamiento eficaz de heridas crónicas, pero pueden adaptarse para su uso en el tratamiento de heridas crónicas. El tejido ciliado como el que se encuentra en el oído, la nariz y la garganta es algo frágil y para evitar dañar los cilios es deseable usar sistemas de solvatación con baja osmolaridad, por ejemplo, una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm a aproximadamente 900 mOsm. Cuando se tratan heridas crónicas, es preferible usar un sistema de solvatación de EPS de osmolaridad sustancialmente mayor, por ejemplo, uno cuya osmolaridad sea de aproximadamente 1000 mOsm a aproximadamente 4000 mOsm, más preferiblemente de aproximadamente 1500 mOsm a aproximadamente 2600 mOsm. Hacerlo puede facilitar el tratamiento de las heridas o la curación de las heridas.

El agente secuestrante de iones metálicos es deseablemente un ácido suave cuya acidez es suficiente para secuestrar uno o más iones metálicos en la matriz EPS, pero que no es tan ácido como para dañar el tejido sano o curable de la herida. Los iones metálicos de particular interés (debido a su probable participación en las biopelículas bacterianas seleccionadas) incluyen sodio, calcio y hierro. El agente secuestrante de iones metálicos es deseablemente soluble en agua y no demasiado tóxico. Los ácidos representativos incluyen ácidos carboxílicos, diácidos o triácidos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido iminodiacético, ácido glutárico, ácido 2-cetoglutarico, ácido glutámico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido múico, ácido nitrilotriacético, ácido salicílico, ácido cetopimélico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cloromandélico, ácido fenilacético, ácido ftálico y ácido bórico; ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido ortofosfórico y ácido fosfónico y mezclas de los mismos. El ácido cítrico es un ácido preferido. El agente secuestrante de iones metálicos puede estar presente, por ejemplo, en una concentración de al menos aproximadamente 0,01 M, al menos aproximadamente 0,05 M o al menos aproximadamente 0,1 M, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 1,5 M. Las cantidades aumentadas de agente secuestrante de iones metálicos pueden promover más rápidamente la ruptura de las biopelículas.

El sistema de solvatación también incluye un tensioactivo. El tensioactivo es deseablemente soluble en agua y no tóxico. Los tensioactivos ejemplares incluyen tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos zwitteriónicos. Ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sulfonatos de alquilbenceno C₆-C₂₄; sulfonatos de olefina C₆-C₂₄; sulfonatos de parafina C₆-C₂₄; sulfonato de cumeno; sulfonato de xileno; sulfonatos de alquil C₆-C₂₄-naftaleno; sulfonatos o disulfonatos de alquil- o dialquil C₆-C₂₄-difenil éter, sulfosuccinatos de mono- o dialquilo C₄-C₂₄; ácidos grasos sulfonados o sulfatados; sulfatos de alcohol C₆-C₂₄ (por ejemplo, sulfatos de alcohol C₆-C₁₂); alcohol éter sulfatos C₆-C₂₄ que tienen de 1 a aproximadamente 20 grupos óxido de etileno; ésteres de alquil-, aril- o alcaril C₄-C₂₄-fosfato o sus análogos alcoxilados que tienen de 1 a aproximadamente 40 unidades de óxido de etileno, propileno o butileno y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el tensioactivo aniónico puede ser

quenodesoxicolato de sodio, sal de sodio de N-lauroilsarcosina, dodecilsulfato de litio, sal de sodio del ácido 1-octanosulfónico, hidrato de colato de sodio, desoxicolato de sodio, dodecilsulfato de sodio (también conocido como laurilsulfato de sodio) o glicodesoxicolato de sodio.

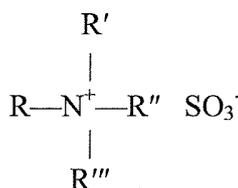
Los tensioactivos catiónicos ejemplares incluyen compuestos de amina cuaternaria que tienen la fórmula:



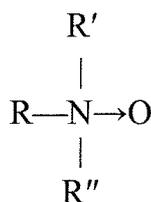
5 donde R, R', R'' y R''' son cada uno un grupo alquilo, arilo o aralquilo C₁-C₂₄ que opcionalmente puede contener uno o más heteroátomos P, O, S o N y X es F, Cl, Br, I o un alquilsulfato. Por ejemplo, el tensioactivo catiónico puede ser monohidrato de cloruro de hexadecilpiridinio o bromuro de hexadeciltrimetilamonio.

10 Los tensioactivos no iónicos ejemplares incluyen etoxilatos de alcohol C₆-C₂₄ (por ejemplo, etoxilatos de alcohol C₆-C₁₄) que tienen de 1 a aproximadamente 20 grupos óxido de etileno (por ejemplo, de aproximadamente 9 a aproximadamente 20 grupos óxido de etileno); etoxilatos de alquilfenol C₆-C₂₄ (por ejemplo, etoxilatos de alquilfenol C₈-C₁₀) que tienen de 1 a aproximadamente 100 grupos óxido de etileno (por ejemplo, de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 grupos óxido de etileno); alquilpoliglicósidos C₆-C₂₄ (por ejemplo, alquilpoliglicósidos C₆-C₂₀) que tienen de 1 a aproximadamente 20 grupos glicósido (por ejemplo, de aproximadamente 9 a aproximadamente 20 grupos glicósido); etoxilatos, propoxilatos o glicéridos de éster de ácido graso C₆-C₂₄; mono- o dialcanolamidas C₄-C₂₄ y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el tensioactivo no iónico puede ser polioxietilenglicol dodecil éter, N-decanoil-N-metilglucamina, digitonina, n-dodecil BD-maltósido, octil BD-glucopiranosido, octilfenol etoxilato, polioxietileno (8) isoocil fenil éter, polioxietileno monolaurato de sorbitán o polioxietileno (20) monooleato de sorbitán.

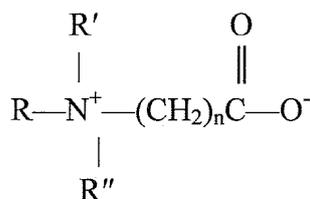
Tensioactivos zwitteriónicos ilustrativos incluyen compuestos de aminoalquilsulfonato que tienen la fórmula:



20 donde R, R', R'' y R''' son cada uno un grupo alquilo, arilo o aralquilo C₁-C₂₄ que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos de P, O, S o N; compuestos de óxido de amina que tienen la fórmula:



25 donde R, R' y R'' son cada uno un grupo alquilo, arilo o aralquilo C₁-C₂₄ que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos de P, O, S o N y compuestos de betaína que tienen la fórmula:



30 donde R, R' y R'' son cada uno un grupo alquilo, arilo o aralquilo C₁-C₂₄ que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos de P, O, S o N y n es un número de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. Por ejemplo, el tensioactivo zwitteriónico puede ser 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propanosulfonato, 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (a veces denominado CHAPS), sal interna de 3-(decildimetilamonio)propanosulfonato (a veces denominada caprililsulfobetaina) o N-dodecil-N, N-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato.

Los tensioactivos preferidos incluyen alquilsulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos y tensioactivos zwitteriónicos. Los tensioactivos deseados pueden obtenerse como compuestos puros o, en algunos casos, pueden obtenerse usando productos tales como jabón líquido de Castilla. El tensioactivo puede estar presente, por ejemplo, en una concentración al menos aproximadamente 0,002 M, al menos aproximadamente 0,005 M o al menos aproximadamente 0,01 M, por ejemplo, de aproximadamente 0,002 M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,005 M a aproximadamente 0,7 M o de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 0,5 M. Expresado sobre una base en peso, el tensioactivo está preferiblemente en un contenido mayor que el 0,2 % en peso del sistema de solvatación y puede ser un contenido, por ejemplo, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % del sistema de solvatación. El aumento de las cantidades de tensioactivo puede promover una ruptura más rápida de la biopelícula.

El sistema de solvatación también incluye un tampón. El tampón mantiene preferiblemente el sistema de solvatación a un pH apropiado para ponerse en contacto con la herida, por ejemplo, a un pH mayor que aproximadamente 4 o mayor que aproximadamente 5. Por ejemplo, el sistema de solvatación puede estar tamponado para tener un pH casi neutro, por ejemplo, un pH mayor que aproximadamente 5 y menor que aproximadamente 8,5. Los tampones pueden ser, por ejemplo, hasta aproximadamente el 50 % del sistema de solvatación. Ejemplos de tampones incluyen cloruro de potasio, glicina, hidrogenofalato de potasio, acetato de sodio, hidrogenofalato de potasio, barbitona de sodio y citrato de sodio. Cuando el agente secuestrante de iones metálicos es un ácido suave, el tampón es deseablemente una sal de ese ácido.

El sistema de solvatación también incluye agua. El agua puede ser agua destilada, desionizada o estéril. El agua puede estar en un contenido, por ejemplo, de al menos el 50 %, al menos el 60 % o al menos el 75 % del sistema de solvatación.

El sistema de solvatación puede incluir opcionalmente otros diversos ingredientes, incluyendo disolventes no acuosos (por ejemplo, alcoholes), agentes antimicrobianos, agentes terapéuticos y una variedad de adyuvantes. Los sistemas de solvatación que no contienen agentes antimicrobianos pueden ser preferidos para algunas aplicaciones, por ejemplo, donde existe el riesgo de que un agente antimicrobiano promueva la evolución de bacterias más resistentes. Los sistemas de solvatación que contienen uno o más agentes antimicrobianos, y especialmente uno o más agentes antibióticos tópicos (a saber, antibióticos que pueden aplicarse a la piel y que, junto con el método descrito, se aplican en una herida crónica), pueden preferirse para otras aplicaciones. La matriz EPS puede permitir que una biopelícula se pegue a la superficie de tejido subyacente mientras protege a los organismos incrustados. Las bacterias en dicha biopelícula pueden ser aproximadamente de 100 a 1000 veces más resistentes a los efectos de los antibióticos que las bacterias planctónicas. Después de que la biopelícula se haya descompuesto en polímeros o fragmentos no ligados y se haya solvatado o roto de otro modo por el sistema de solvatación, un agente antimicrobiano podrá atacar con mucha más eficacia las bacterias restantes. Los agentes antimicrobianos ejemplares incluyen compuestos de oxígeno activo tales como peróxido de hidrógeno, perácidos aislados o derivados de equilibrio o aislados tales como ácidos cloroperbenzoicos, ácido peracético, ácido perheptanoico, ácido peroctanoico, ácido perdecanoico, ácido perfórmico, ácido percítrico, ácido perglícolico, ácido perláctico, ácido perbenzoico y perácidos monoésteres derivados de diácidos o diésteres tales como ácido adípico, succínico, glutárico o malónico; anfenícolos; ampicilinas; ansamicinas; betalactamas tales como carbacefemas, carbapenemas, cefalosporinas, cefamicinas, monobactamas, oxacefemas, penicilinas y cualquiera de sus derivados; ésteres carboxílicos tales como p-hidroxiálquilbenzoatos y alquilcinamatos; sales de quitosano; lípidos de fase cúbica; agentes antimicrobianos que contienen galio tales como acetilacetato de galio, bromuro de galio, cloruro de galio, fluoruro de galio, yoduro de galio, maltolato de galio, nitrato de galio, nitrato de galio, percolato de galio, fosfuro de galio y sulfato de galio; yodocompuestos y otros compuestos halogenados activos como yodo, interhaluros, polihaluros, hipocloritos metálicos, ácido hipocloroso, hipobromitos metálicos, ácido hipobromoso, cloro y bromohidantoínas, dióxido de cloro y clorito de sodio; lincosamidas; macrólidos; nitrofuranos; peróxidos orgánicos que incluyen peróxido de benzoílo y peróxidos de alquilbenzoílo; ozono; derivados fenólicos que incluyen o-fenilfenol, o-bencil-p-clorofenol, terc-amilfenol y alquil C₁-C₆-hidroxibenzoatos; compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de alquil dimetilbencilamonio y cloruro de dialquil dimetilamonio; quinolinas; generadores de oxígeno singlete; sulfonamidas; sulfonas; ácidos sulfónicos tales como ácido dodecylbencenosulfónico; tetraciclinas; vancomicina; derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Muchos de estos agentes enumerados representan clases que contienen materiales específicos útiles cuya utilidad individual será reconocida por personas con habilidades ordinarias en la técnica. Por ejemplo, las penicilinas ejemplares incluyen, entre otros, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, axidocilina, azlocilina, acampicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metilicilina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, yodhidrato de penetamato, penicilina G benetamina, penicilina G benzatina, penicilina G benzhidrilamina, penicilina G cálcica, penicilina G hidrabamina, penicilina G potásica, penicilina G procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V banzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina y mezclas de las mismas o con otros materiales (p. ej., penicilinas combinadas con auxiliar clavulánico, como la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico disponible como Augmentin™ de GlaxoSmithKline).

Preferiblemente, el agente antimicrobiano proporciona una reducción numérica mayor que el 99 % (es decir, al menos una reducción de orden de 2 log), mayor que una reducción numérica del 99,9 % (es decir, una reducción del orden

de 3 log), mayor que una reducción numérica del 99,99 % (es decir, al menos una reducción del orden de 4 log) o mayor que una reducción numérica del 99,999 % (es decir, al menos una reducción del orden de 5 log) en una población de una o más bacterias aerobias o anaerobias presentes en heridas crónicas.

5 Los agentes terapéuticos ejemplares incluyen cualquier material adecuado para su uso en el tratamiento de heridas incluyendo analgésicos, anticolinérgicos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, agentes antiparasitarios, agentes antivirales, composiciones biostáticas, agentes quimioterapéuticos/antineoplásicos, citocinas, inmunosupresores, ácidos nucleicos, péptidos, proteínas, esteroides, vasoconstrictores, vitaminas, mezclas de los mismos y otros materiales terapéuticos. Los péptidos bacterianamente selectivos pueden, por ejemplo, proporcionar un efecto terapéutico más útil o más seguro contra algunos patógenos que el proporcionado por los
10 antibióticos de amplio espectro.

Los adyuvantes que pueden incluirse en el sistema de solvatación incluyen tintes, pigmentos u otros colorantes (por ejemplo, FD & C rojo N.º 3, FD & C rojo N.º 20, FD & C amarillo N.º 6, FD & C azul N.º 2, D&C verde N.º 5, D&C naranja N.º 4, D&C rojo N.º 8, caramelo, dióxido de titanio, colorantes de frutas o verduras como remolacha en polvo o betacaroteno, cúrcuma, pimentón y otros materiales que será familiares para los expertos en la materia); indicadores;
15 antioxidantes; agentes antiespumantes y modificadores de la reología incluyendo espesantes y tixótopos.

La herida se puede desbridar para desunir el tejido desvitalizado usando herramientas de desbridamiento manuales como las descritas anteriormente. Preferiblemente, la herida se desbrida usando una corriente dirigida del sistema de solvatación descrito u otro fluido adecuado. El caudal o la presión deseablemente son lo suficientemente altos como para promover un desbridamiento rápido y suficientemente completo y lo suficientemente bajos como para evitar dolor o lesiones indebidas en el tejido sano o curable de la herida. Al menos parte del tejido de la herida desvitalizado y
20 preferiblemente todo dicho tejido se desbrida.

El sistema de solvatación se aplica deseablemente al menos en un grado suficiente para cubrir el tejido sano o curable en la herida. En algunos casos será deseable aplicar el sistema de solvatación dentro y no simplemente encima del tejido expuesto dentro de la herida. Se debe aplicar un sistema de solvatación suficiente a la herida y a una biopelícula específica contenida en la misma, de modo que la biopelícula y sus organismos se rompan, se solvaten o se eliminen total o parcialmente, ya sea durante el tratamiento o en algún momento posterior. Hacerlo puede implicar una dilución química o una ruptura mecánica y puede ir acompañado de la descomposición de la matriz de la biopelícula EPS a través del secuestro de iones calcio mediante el agente secuestrante de iones metálicos y por la solvatación de los fragmentos de descomposición resultantes (por ejemplo, ácidos manurónico y gularónico) en solución acuosa para facilitar su eliminación usando aspiración, lavado u otras técnicas de eliminación. Caudales altos (por ejemplo, mayores que 7 cm³/s y menores que 20 cm³/s) o altas presiones de suministro (por ejemplo, de aproximadamente 30 KPa a aproximadamente 500 KPa o de aproximadamente 60 KPa a aproximadamente 350 KPa, medidos en la salida de la bomba cuando se une la punta de aplicación deseada) puede ayudar en el desbridamiento de la herida y la ruptura de la biopelícula. Puede ser conveniente aplicar suficiente sistema de solvatación en la herida para desplazar cualquier pus u otros exudados de la herida que puedan estar presentes, permitiendo que el exceso de sistema de solvatación se desborde de la herida hasta que el color del exceso de sistema de solvatación ya no cambie. El sistema de solvatación se puede dejar en su lugar hasta que se drene o se elimine o se reabsorba de otro modo, o se puede dejar reposar el sistema de solvatación durante un tiempo adecuado (por ejemplo, unos minutos, algunas horas o más) y luego se puede enjuagarse con solución salina estéril u otro líquido adecuado. La aplicación del sistema de solvatación y la eliminación de biopelícula desalojada o rota y bacterias también pueden repetirse según se desee para una eliminación más completa de los organismos causales.
30
35
40

El sistema de solvatación puede usarse deseablemente como parte de un régimen de tratamiento de múltiples etapas que rompa la biopelícula bacteriana y combata su retorno. Por ejemplo, se pueden llevar a cabo una serie de etapas que pueden clasificarse en términos generales como limpieza/ruptura, destrucción, protección/recubrimiento, aireación y curación. La etapa de limpieza/ruptura puede llevarse a cabo aplicando el sistema de solvatación a una herida crónica como se describió anteriormente. La etapa de destrucción puede llevarse a cabo aplicando un agente antimicrobiano adecuado en el sitio de la herida. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inclusión de un agente antimicrobiano en el sistema de solvatación o mediante la aplicación por separado de dicho agente intraoperatoria o postoperatoriamente (por ejemplo, por vía tópica, por vía oral o por vía sistémica). La etapa de destrucción puede emplear medidas adicionales para combatir la supervivencia bacteriana, la regeneración o la recolonización en la herida, por ejemplo, como se discutió anteriormente en relación con el aparato de la figura 2. La etapa de protección/recubrimiento puede llevarse a cabo recubriendo al menos parte de la herida tratada con una capa selladora protectora. El sellador puede proporcionar una variedad de beneficios tales como combatir o prevenir la recolonización de la herida con bacterias y nuevas colonias formadoras de biopelículas; reducir la inflamación; mejorar la curación de las heridas o permitir la recuperación de la respuesta inmunitaria innata natural del cuerpo. El sellador puede incluir uno o más agentes antimicrobianos para atacar más a cualquier biopelícula bacteriana fragmentos de biopelícula o bacterias restantes después de la etapa de limpieza/ruptura descrita anteriormente y para combatir su retorno. Un sellador preferido puede basarse en el sellador descrito en la Publicación de Patente de los Estados Unidos núm., US 2007/0264310 A1, presentada el 24 de abril de 2007. La etapa de aireación puede llevarse a cabo aplicando un apósito para heridas con una abertura o aberturas adecuadas (por ejemplo, hendiduras o poros) y dejándolas abiertas durante un período de tiempo suficiente para permitir la aireación de la herida tratada. La etapa de curación puede llevarse a cabo permitiendo que la herida limpiada, protegida y opcionalmente sellada regrese a un estado normal, por ejemplo,
45
50
55
60

a través de uno o más mecanismos de curación normales tales como una respuesta inflamatoria, proliferación de fibroblastos y remodelación de la herida.

La invención se describe adicionalmente en el siguiente ejemplo, en el que todas las partes y los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

5 **Ejemplo**

Formación de biopelículas. Se inocularon *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (número ATCC: BAA- 47), *Enterococcus faecalis* V583 (número ATCC: 700802) y *Staphylococcus aureus* Mu50 (número ATCC: 700699) cultivadas en placas de agar hechas con caldo de soja tríptico (TSB, Sigma Chemical Co., St Louis, MO, EE. UU.) en caldo TSB y se cultivaron a 37 °C en un agitador durante 16 h. Se diluyó una alícuota en caldo TSB hasta una serie de diluciones para cada tipo de bacteria individual. Las bacterias diluidas se sembraron para contar unidades formadoras de colonias (UFC). Se diluyeron adicionalmente a 1×10^6 ufc ml⁻¹ y se mezclaron igualmente como inóculos. Se utilizó caldo Bolton (Oxoid Ltd, Basingstock, Hampshire, Inglaterra) con plasma bovino al 50 % (Biomedica, Foster City, CA, EE. UU.) para los medios de formación de biopelículas. Se esterilizaron en autoclave tubos de ensayo de vidrio de 16 mm x 150 mm con tapa y se dispensaron asépticamente 7 ml de medio de formación de biopelícula en cada tubo. Se mezclaron los cultivos normalizados de las tres bacterias y se inocularon porciones de 10 µl del cultivo combinado y normalizado de 1×10^6 UFC ml⁻¹ en tubos de vidrio al expulsar las puntas de las pipetas en los tubos. La punta de la pipeta actúa como una superficie para la formación de biopelículas. Los tubos se cultivaron después a 37 °C en un agitador durante 24 horas a 15 rad/s (140 rpm).

Preparación del sistema de solvatación. Se preparó un sistema de solvatación (denominado a continuación «CAZS») a cuatro niveles de osmolaridad combinando agua desionizada, tensioactivo zwitteriónico de caprilsulfobetaina (CH₃(CH₂)₉N⁺(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻, CAS 15163-36-7), ácido cítrico (CAS 77-92-9) y suficiente citrato de sodio (CAS 6132-04-3) para tamponar el sistema a pH 5,5 usando las cantidades que se muestran a continuación en la tabla 1:

Tabla 1

Ingrediente	Osmolaridad, mOsm		
	830	1586	3628
Caprilsulfobetaina (g/l)	5,08	5,15	5,35
Ácido cítrico (g/l)	5,78	12,5	25
Citrato de sodio (g/l)	55,13	120,5	240,5
pH	5,5	5,5	5,5

Incubación con biopelículas formadas. En una serie de ciclos, las biopelículas formadas se lavaron y luego se incubaron con las tres soluciones CAZS, luego se asociaron con una solución de sulfato de gentamicina de 30 µg/ml (MP Biomedicals, Illkirch, Francia) en agua destilada o con una solución de 20 ppm de 2,4,4'-tricloro-2-hidroxidifenil éter (Triclosán, KIC Chemicals, New Paltz, NY, EE. UU.) disuelto en propilenglicol (ScienceLab, Houston, TX, EE. UU.). Las mezclas resultantes se agitaron a 37 °C y 15 rad/s (140 rpm) durante 1, 2, 3 y 4 horas. Se observó subjetivamente la formación de biopelículas y se recogieron las biopelículas. Se colocó un conjunto de tubos con biopelículas en un horno a 80 °C durante 48 horas para obtener un peso seco. El peso seco de la biomasa se midió como el peso total menos el peso del tubo vacío medido antes del uso. Las pruebas se realizaron por triplicado para cada grupo de tratamiento. Se usó un conjunto separado de tubos por triplicado para la extracción de ADN y el análisis cuantitativo por PCR para determinar los niveles bacterianos relativos en las biopelículas tratadas. Los resultados para las soluciones CAZS 830 mOsm y 1586 mOsm se muestran a continuación en la tabla 2:

Tabla 2

Muestra	Peso seco, mg	Niveles bacterianos relativos		
		<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>
Control	126	46,8	29,7	23,5
20 mg/ml de gentamicina	78	0,2	50,3	49,6
20 mg/ml de gentamicina + 200 µl de CAZS 830 mOsm	68,5	0,2	49,7	50,1
20 mg/ml de gentamicina + 200 µl de CAZS 1586 mOsm	68	0,1	62,2	37,8
20 ppm de triclosán	88	60,0	39,9	0,13
20 ppm de triclosán + 200 µl de CAZS 830 mOsm	28,5	53,0	47,0	0,1

ES 2 759 373 T3

20 ppm de triclosán + 200 µl de CAZS 1586 mOsm	15	69,1	30,9	0,1
200 µl de CAZS 830 mOsm	115,5	45,0	32,7	22,4
200 µl de CAZS 1586 mOsm	87	51,1	35,1	13,8

Los resultados en la tabla 2 muestran que el peso seco de la biopelícula se redujo usando todos los tratamientos. El peso seco de la biopelícula también se redujo usando la solución CAZS sola y se redujo más cuando se usó junto con triclosán. La solución CAZS también pareció exhibir un efecto inhibitor selectivo sobre *S. aureus*.

5

REIVINDICACIONES

1. Un producto para uso en el tratamiento de heridas crónicas de la piel, comprendiendo dicho tratamiento:
 - (i) desbridar al menos algo de tejido necrótico u otro tejido desvitalizado de una herida crónica de la piel y
 - (ii) aplicar a tejido sano o curable en la herida dicho producto que comprende un sistema de solvatación de sustancia polimérica extracelular,
- 5
10 comprendiendo dicho sistema de solvatación una solución acuosa al menos 0,01 M de agente secuestrante de iones metálicos, al menos 0,002 M de tensioactivo y tampón que mantiene el sistema de solvatación a un pH mayor que 4 y menor que 8,5 apropiado para ponerse en contacto con heridas cutáneas crónicas, en donde el sistema de solvatación tiene una osmolaridad de 1000 mOsm a 4000 mOsm de soluto por litro y una viscosidad suficientemente baja para permitir el suministro a la herida usando la aplicación de aerosol, descompone las biopelículas bacterianas en heridas crónicas y ayuda en la desunión, eliminación o ruptura de la biopelícula de la herida crónica.
2. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de solvatación tiene una osmolaridad de 1500 a 2600 miliosmoles de soluto por litro.
- 15 3. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente secuestrante de iones metálicos comprende un ácido suave cuya acidez es suficiente para secuestrar iones sodio, calcio o hierro en una biopelícula bacteriana, pero que no es tan ácido como para dañar el tejido sano o curable en la herida.
4. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente secuestrante de iones metálicos comprende un ácido carboxílico, diácido, triácido o una mezcla de los mismos.
- 20 5. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente secuestrante de iones metálicos comprende ácido cítrico.
6. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente secuestrante de iones metálicos está presente en una concentración de 0,01 M a 1,5 M.
- 25 7. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tensioactivo comprende un tensioactivo zwitteriónico.
8. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tensioactivo está en un porcentaje del 0,3 % al 30 % del sistema de solvatación.
9. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de solvatación comprende además un agente antimicrobiano.
- 30 10. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente antimicrobiano comprende un péptido.
11. Un producto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de solvatación comprende suficiente tampón para que el sistema de solvatación tenga un pH mayor que 5 y menor que 8,5.

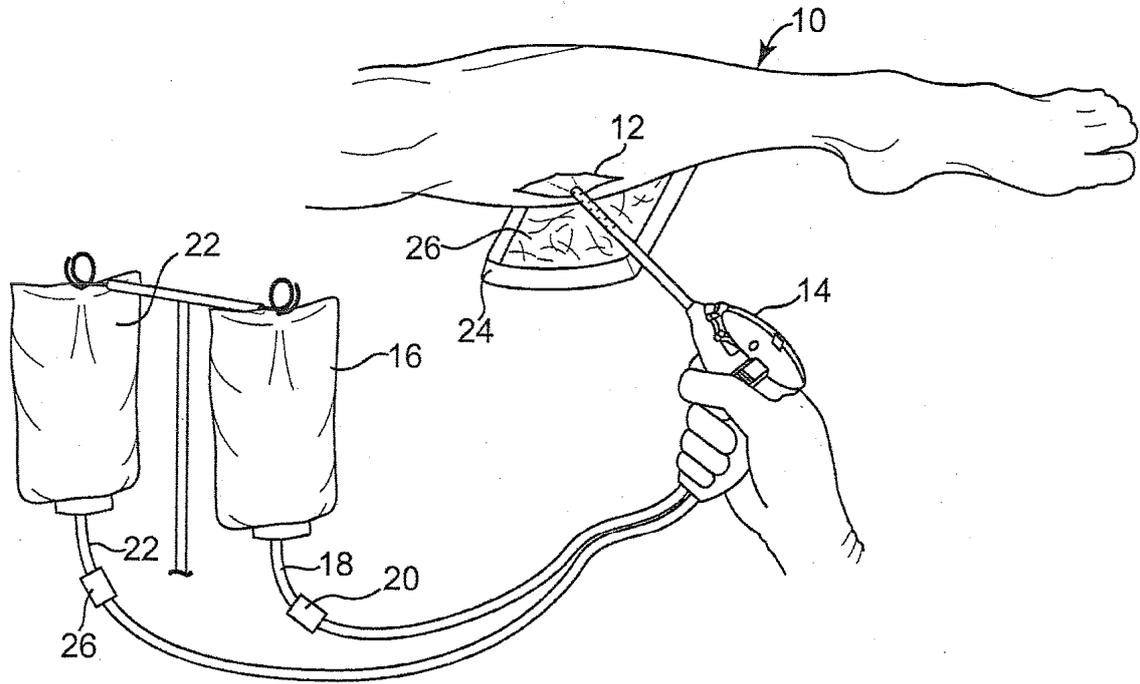


Fig. 1

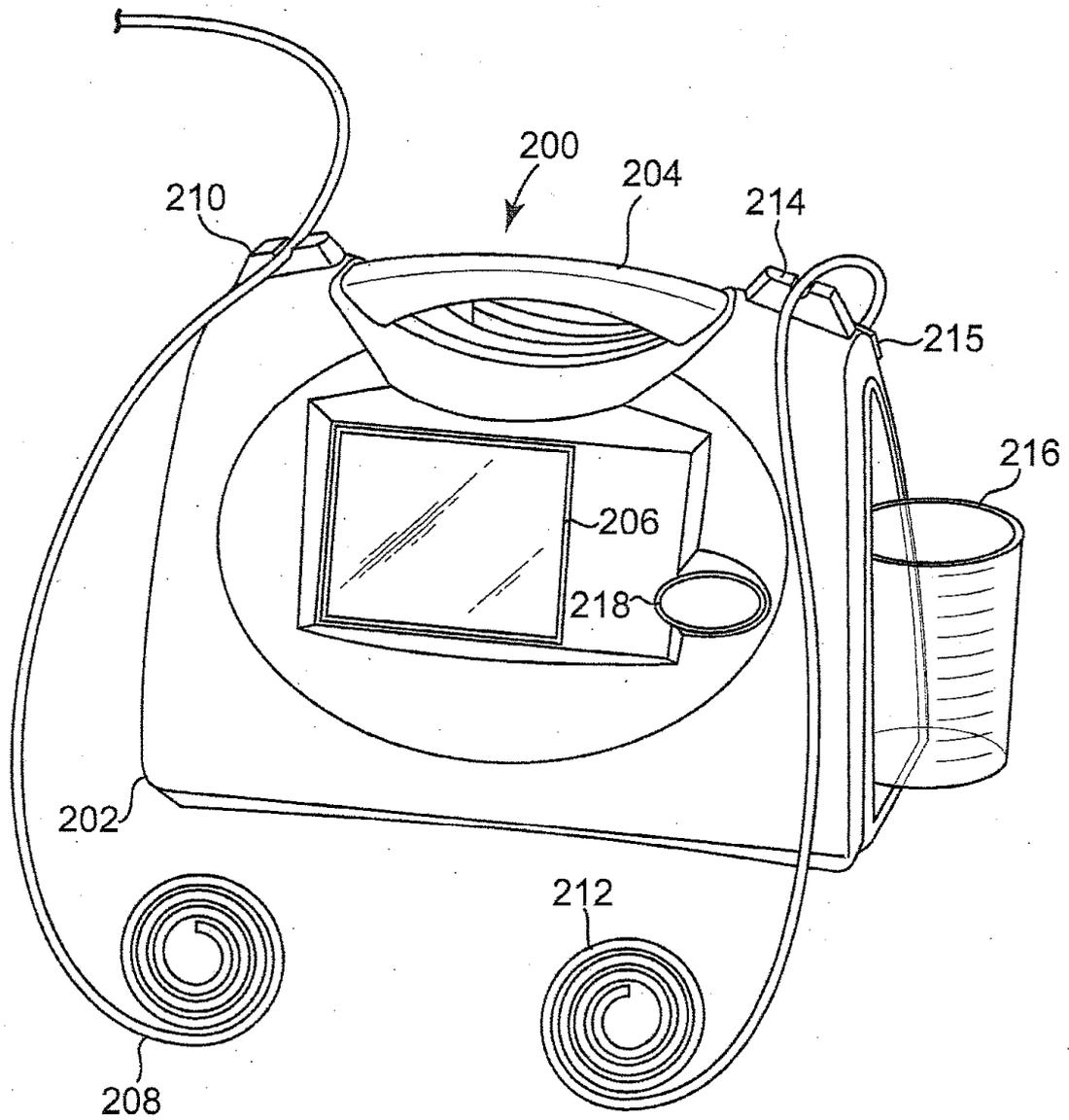


Fig. 2

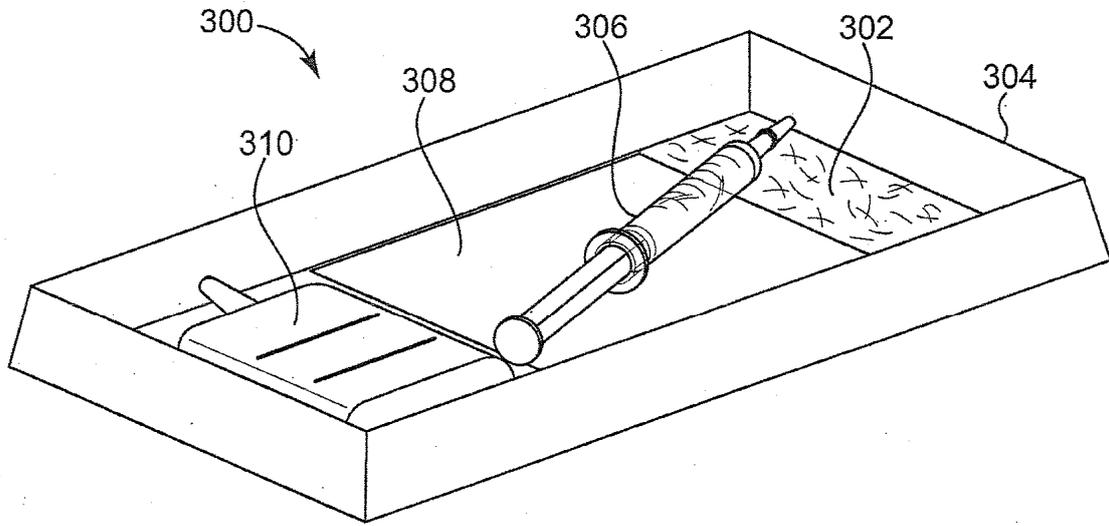


Fig. 3