

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 599**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/58** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

**B32B 7/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2013 PCT/US2013/027970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13130566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2013 E 13754877 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2819627**

54 Título: **Composiciones de adhesivo tamponadas para productos médicos que se adhieren a la piel**

30 Prioridad:

**29.02.2012 US 201261604663 P**  
**05.07.2012 US 201261668178 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.06.2020**

73 Titular/es:

**HOLLISTER INCORPORATED (100.0%)**  
**2000 Hollister Drive**  
**Libertyville, IL 60048, US**

72 Inventor/es:

**TAYLOR, MICHAEL y**  
**MURAHATA, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**LOZANO GANDIA, José**

ES 2 768 599 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

Composiciones de adhesivo tamponadas para productos médicos que se adhieren a la piel

5 **Campo de la divulgación**

La presente divulgación se refiere al campo técnico de las composiciones de adhesivo para apósitos médicos y dispositivos que se adhieren a la piel, tales como productos de ostomía, apósitos para heridas y otros productos médicos pretendidos para fijarse de forma adhesiva a las superficies de la piel de los usuarios. La divulgación se refiere específicamente a dichas composiciones de adhesivo que contienen un tampón de alto peso molecular y pueden absorber líquidos y mantener niveles de pH de la piel normal y a procedimientos para preparar las composiciones.

15 **Antecedentes**

En una serie de usos médicos, un producto se adhiere directamente a la piel, tal como en el caso de un apósito para heridas o una barrera de la piel para ostomía. Dicho producto se debe pegar de forma segura a la piel para mantenerlo en su lugar y debe absorber cualquier líquido que se produzca debajo o cerca de él, tal como el sudor, un exudado de la herida, heces líquidas y similares.

Los apósitos para heridas típicamente realizan varias funciones para facilitar la cicatrización. Estas funciones incluyen absorber el exudado de la herida, regular el pH para crear un entorno de cicatrización óptimo y reducir la actividad microbiana, y proteger a la herida de las infecciones. Muchos de estos apósitos para heridas son autoadhesivos y contienen una capa de adhesivo que típicamente se adhiere a la piel que rodea a la herida de un usuario. Se sabe que la piel a menudo se irrita debajo de los apósitos para heridas.

Los apósitos para heridas conocidos logran la funcionalidad mencionada anteriormente a través del uso de varios componentes individuales. Por ejemplo, los apósitos conocidos a menudo usan hidrocoloides, por ejemplo, carboximetilcelulosa (CMC), pectina o gelatina, para absorber el exudado de la herida. Aunque algunos hidrocoloides también pueden ajustar independientemente el pH, el grado de tamponamiento del pH que pueden proporcionar está limitado por la cantidad de hidrocoloide disponible en el apósito, que, a su vez, es dependiente de las propiedades de tratamiento de líquidos deseadas del apósito. Además, el efecto de tamponamiento de los hidrocoloides solos no es óptimo.

Adicionalmente, los niveles apropiados de tanto absorción como control de pH a menudo son difíciles de lograr simultáneamente. Se requiere un determinado grado de absorción por el apósito para heridas para el control de pH y, en general, es deseable en un apósito para heridas. Sin embargo, la absorción de una cantidad en exceso de líquido puede provocar una cantidad indeseable de hinchamiento del apósito para heridas, dando lugar a dilatación y posible pérdida de adhesión. En determinados casos, la absorción de una cantidad en exceso de líquido puede provocar la disolución de la composición de adhesivo, lo que también es altamente indeseable.

Las composiciones de adhesivo que contienen hidrocoloides son bien conocidas, como se divulga, por ejemplo, en las pat. de EE. UU. n.ºs 5.571.080. 3.339.546. 4.192.785. 4.296.745. 4.367.732. 4.813.942. 4.231.369. 4.551.490. 4.296.745. 4.793.337. 4.738.257. 4.867.748. 5.059.169. y 7.767.291. Los hidrocoloides se usan comúnmente en lo que se denomina comúnmente barreras de la piel de hidrocoloides o apósitos para heridas de hidrocoloides. Dichas barreras de la piel y apósitos para heridas incluyen normalmente un adhesivo sensible a la presión insoluble en agua como una fase continua con partículas de uno o más hidrocoloides dispersados por todo el adhesivo como una fase discontinua absorbente de líquidos e hinchable.

La fase de adhesivo insoluble en agua de las barreras de la piel comerciales y apósitos para heridas típicamente consiste en poliisobutileno (PIB), o copolímeros de bloque, tales como estireno-isopreno-estireno (SIS) o combinaciones de estos materiales. La pegajosidad de la superficie se puede modificar por la adición de componentes de pegajosidad.

El documento US 2005/02155727 A1 se refiere a una composición de adhesivo absorbente de agua y a procedimientos asociados de fabricación y uso.

El documento US 2004/0156886 A1 identifica agentes de parche similar a lámina con una capa de agente adhesivo. El documento US 5.750.136 divulga composiciones de bioadhesivo y parches de las mismas. El documento WO 2007/092289 A2 describe un artículo de ostomía que incluye materiales compuestos de polímeros superabsorbentes de fusión en caliente y procedimiento de uso de los mismos.

Los pacientes con una ostomía permanente o temporal (colostomía, ileostomía y similares) tienen la necesidad de una bolsa para que contenga las heces u orina expulsados. La bolsa se fija normalmente a la piel periestomal con una barrera de la piel adhesiva que fija la bolsa a la piel y absorbe los líquidos que fluyen de la ostemía o producidos por la piel periestomal. Una barrera de la piel se reemplaza normalmente cada de tres a cinco días, pero puede

permanecer en su lugar durante hasta una semana. Durante el uso de la barrera, se puede irritar la piel periestomal debido al contacto prolongado con las heces. Con el tiempo, la irritación se puede volver grave.

5 En algunas aplicaciones, una barrera de la piel para ostomía tiene un borde de cinta de adhesivo alrededor de su periferia para una seguridad adicional. El adhesivo para dicho borde es típicamente un adhesivo de acrílico. Como se usa en el presente documento, el término "barrera de la piel" pretende incluir cualquier barrera de la piel con o bien sin un borde de cinta de adhesivo.

10 Tanto el exudado de la herida como las heces contienen enzimas proteolíticas y lipolíticas. Se piensa que estas enzimas, cuando están contenidas en un entorno cerrado y húmedo, degradan el estrato córneo y contribuyen a la irritación observada. Además, puesto que tanto los apósitos para heridas como las barreras de la piel para ostomía normalmente se extraen y se vuelven a aplicar regularmente, la integridad de la piel debajo de ellos se ve comprometida y más susceptible a la irritación que la piel normal.

15 La piel normal tiene el llamado "manto ácido", que mantiene la superficie de la piel a un pH típicamente entre aproximadamente 4,0 y 5,5 (ligeramente ácido). Este intervalo de pH promueve el crecimiento de microorganismos beneficiosos y retrasa el crecimiento de microorganismos nocivos, mientras que ayuda a mantener la integridad de la piel. A este nivel de pH, la actividad de (y, por consiguiente, el daño provocado por) las enzimas proteolíticas y lipolíticas del exudado de la herida o heces no sería intensa. Sin embargo, el exudado de la herida y el líquido estomacal normalmente tienen un pH en el intervalo de 6,0 a 8,0. Este incremento del pH sobre el pH de la piel normal provoca un incremento significativo de la actividad de las enzimas y, por consiguiente, de su capacidad de provocar irritación.

20 En cuanto a los apósitos para heridas, los niveles apropiados de tanto absorción como control de pH a menudo son difíciles de lograr simultáneamente para las barreras de la piel para ostomía. Se requiere un determinado grado de absorción por la barrera de la piel para el control de pH y, en general, es deseable. Sin embargo, la absorción de una cantidad en exceso de líquido puede provocar una cantidad indeseable de hinchamiento de la barrera de la piel, dando lugar a dilatación y posible pérdida de adhesión. En determinados casos, la absorción de una cantidad en exceso de líquido puede provocar la disolución de la composición de adhesivo, lo que también es altamente indeseable.

25 Las barreras de la piel actuales que incorporan hidrocoloides, tales como pectina y CMC, solo tienen capacidad de tamponamiento del pH limitada. Cuando se exponen a agua o solución salina, pueden ajustar el pH a un nivel en el intervalo deseado de aproximadamente 4,0 a 5,5. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los líquidos fisiológicos, tales como las excreciones del estoma o exudados de la herida, también están tamponados, típicamente a niveles de pH cercanos a neutro. Cuando las barreras de la piel se exponen a dichos líquidos, la fuerte capacidad de tamponamiento inherente en el líquido fisiológico supera a la débil capacidad de tamponamiento de la barrera de la piel. Como resultado, se incrementa el pH en la superficie de la barrera de la piel para acercarse al pH del líquido usado para examinar la barrera de la piel. Por tanto, sería deseable proporcionar una barrera de la piel con capacidad de tamponamiento del pH potenciada. También sería deseable proporcionar una barrera de la piel con características de absorción óptimas.

30 En vista de lo anterior, sería deseable tener una composición de adhesivo que contuviera un tampón adecuado para mantener el pH de la piel debajo de un apósito para heridas o una barrera de la piel estomacal o producto similar a de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 sin ser irritante de forma inherente para la piel del usuario, y que tuviera un grado óptimo de absorción de líquidos.

### Sumario

50 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Todos los aspectos y modos de realización no cubiertos por las reivindicaciones son meramente aspectos de la presente divulgación y no forman parte de la invención.

55 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición de adhesivo para un dispositivo médico que se adhiere a la piel que comprende un adhesivo sensible a la presión y una composición de adhesivo de tamponamiento polimérico de alto peso molecular que puede proporcionar absorción de líquidos óptima y tamponamiento del pH como se define en la reivindicación 1.

60 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un apósito para heridas que comprende una composición de adhesivo que incluye una composición de tampón polimérico de alto peso molecular que puede proporcionar absorción de líquidos óptima y tamponamiento del pH de acuerdo con la reivindicación 10.

65 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una barrera de la piel para ostomía que comprende una composición de adhesivo que incluye una composición de tampón polimérico de alto peso molecular que puede proporcionar absorción de líquidos óptima y tamponamiento del pH de acuerdo con la reivindicación 11.

Además, se proporciona un procedimiento para usar la composición de tampón polimérico de alto peso molecular

para fabricar un dispositivo médico que se adhiere a la piel, tal como un apósito para heridas o barrera de la piel para ostomía.

5 Se describe un apósito para heridas que incluye una capa exterior flexible y una composición de adhesivo de tamponamiento polimérico de alto peso molecular aplicada a un lado de la misma, proporcionando dicho adhesivo tamponamiento del pH y absorción de líquidos óptima con mínima irritación de la piel de un usuario.

10 Otro modo de realización de la divulgación es una barrera de la piel para ostomía que incluye una composición de adhesivo de tamponamiento polimérico de alto peso molecular aplicada a un lado de la misma, proporcionando dicha composición de adhesivo tamponamiento del pH y absorción de líquidos óptima con mínima irritación de la piel de un usuario.

### **Breve descripción de los dibujos**

15 La presente invención se entenderá mejor a partir de la lectura de la siguiente descripción de modos de realización no limitantes, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que a continuación:

20 La figura 1 ilustra una dependencia de la absorción de la concentración de Aqua Keep para un conjunto de barreras de acuerdo con modos de realización de la invención.

La figura 2 ilustra la absorción de líquidos con respecto a la concentración de Carbopol de acuerdo con un modo de realización de la invención.

25 La figura 3 ilustra una correlación entre el pH de una superficie de barrera con respecto a la concentración de Carbopol de acuerdo con un modo de realización de la invención.

La figura 4 ilustra una correlación entre el pH de una superficie de barrera con respecto a la concentración de Aqua Keep de acuerdo con un modo de realización de la invención.

### **Descripción de los modos de realización preferentes**

30 Un modo de realización de la presente divulgación se dirige a una composición de adhesivo que comprende un tampón de alto peso molecular que absorbe líquidos, tales como el sudor, un exudado de la herida y heces, ajusta el pH y reduce la actividad enzimática de acuerdo con la reivindicación 1.

35 En particular, un modo de realización de la presente divulgación contempla el uso de polímeros de alto peso molecular que son ricos en sitios ácidos. Los polímeros con funcionalidad de poliácido pueden servir como tampones a través del uso de mezclas de sus formas protonadas y neutralizadas. Los polímeros de alto peso molecular adecuados que tienen grupos carboxilo laterales que se pueden neutralizar parcialmente para su uso en la presente divulgación son poli(ácido acrílico) y poli(ácido 2-alquilacrílico), en el que la cadena de alquilo tiene una longitud de uno a cinco carbonos y puede ser una cadena lineal o cadena ramificada. El poli(ácido metacrílico) es el poli(ácido 2-alquilacrílico) preferente. Otros polímeros adecuados son copolímeros de cualquiera de los monómeros de ácido acrílico y ácido 2-alquilacrílico, copolímeros de los monómeros anteriores con ácido maleico, polímeros olefínicos sustituidos con cadenas laterales que contienen grupos ácido carboxílico libres, tales como poli(alcohol vinílico) esterificado con un diácido, triácido o poliácido (por ejemplo, succinato de poli(alcohol vinílico) y similares.

45 Como se apreciará por un experto en la técnica pertinente, la composición de adhesivo de tamponamiento de la divulgación puede emplear cualquier PAA reticulado de alto peso molecular que tenga grupos carboxilo laterales neutralizables parcialmente que pueda mantener el pH de un producto de prueba a menos de aproximadamente 6,0 en la prueba de examen para tampón fosfato descrita en el ejemplo 1.

50 De acuerdo con la presente invención, la composición de adhesivo de tamponamiento comprende al menos dos PAA reticulados de alto peso molecular que son ricos en sitios ácidos, de los que uno está en su forma no neutralizada y de los que el otro está neutralizado parcialmente. Los inventores han descubierto de forma sorprendente que la combinación de formas no neutralizadas y neutralizadas parcialmente de un polímero de alto peso molecular rico en sitios ácidos permite la modificación independiente del grado de absorción y del control de pH, una cualidad altamente deseable en una composición de adhesivo para un dispositivo médico que se va a fijar a la piel de un paciente, tal como un apósito para heridas o una barrera de la piel para ostomía.

60 La proporción de poliácidos no neutralizados y neutralizados parcialmente y el grado de neutralización del poliácido neutralizado parcialmente están interrelacionados. El grado de neutralización del poliácido neutralizado parcialmente es de un 50 % a un 100 %, siendo preferente de aproximadamente un 75 %. Cualesquiera que sea el grado de neutralización que se seleccione, la proporción de poliácido no neutralizado y neutralizado parcialmente se debe ajustar para lograr el intervalo de pH deseado de entre 4,0 y 5,5 debajo del apósito para heridas o barrera de la piel para ostomía. Los expertos en la técnica de formulación de adhesivos pueden seleccionar fácilmente una proporción apropiada de poliácido no neutralizado y poliácido neutralizado parcialmente para un grado dado de neutralización

del poliácido neutralizado parcialmente.

En este modo de realización preferente, y para un poliácido reticulado neutralizado parcialmente que está neutralizado en aproximadamente un 75 %, la forma no neutralizada y la forma neutralizada parcialmente de los ácidos poliméricos de alto peso molecular pueden estar presentes en una proporción de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:4 y preferentemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. Las dos formas de los ácidos poliméricos de alto peso molecular pueden comprender entre sí de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso de toda la composición de adhesivo, y preferentemente de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 20 % de toda la composición de adhesivo.

Los polímeros de la divulgación son poli(ácido acrílico) (PAA) y poli(ácido metacrílico) (PMA). Tanto PAA como PMA están disponibles, por ejemplo, de Sigma-Aldrich Co., en una variedad de formas, por ejemplo, en polvo y solución, y en un intervalo de pesos moleculares. De los derivados del ácido acrílico, es preferente PAA porque tiene la densidad más alta de sitios para ácido carboxílico por gramo de compuesto y, por consiguiente, el grado de tamponamiento más alto por gramo de compuesto. Como se usa en el presente documento, PAA de "alto peso molecular" significa mayor de aproximadamente 60.000 daltons y tan alto como de varios millones de daltons. El término tiene significados similares para PMA y los demás polímeros descritos anteriormente.

Un experto en la técnica puede determinar fácilmente el grado apropiado de neutralización para un polímero particular y uso. La neutralización parcial de PAA se puede lograr mezclando PAA (más agua si resultara apropiado) con una cantidad estequiométricamente apropiada de una base fuerte (por ejemplo, NaOH) hasta que se logre el grado deseado de neutralización. Otros polímeros se pueden tratar de forma similar. Los poliácidos neutralizados parcialmente, tales como PAA, también están disponibles comercialmente.

El PAA y polímeros relacionados existen tanto en formas reticuladas como no reticuladas y se puede variar el grado de reticulación. Los polímeros usados en la presente divulgación están reticulados.

Como se indica, los polímeros de alto peso molecular, PAA y PMA, proporcionan tanto un tamponamiento del pH eficaz como que absorben líquidos, tales como el sudor, un exudado de la herida o heces. Más específicamente, los polímeros funcionan de forma similar a los hidrocoloides, tales como pectina y CMC cuando se dispersan dentro de una matriz de adhesivo. Es decir, absorben y se hinchan y forman soluciones viscosas que proporcionan mucoadhesión con respecto a la piel de un usuario. Como se apreciará, los polímeros de alto peso molecular pueden ser el único componente hidrocoloide o, en otros modos de realización, pueden combinarse con otros hidrocoloides, dependiendo de la aplicación y las capacidades de manejo de líquidos deseadas del apósito para heridas o la barrera de la piel.

En un modo de realización de la divulgación, se combinan PAA reticulado de alto peso molecular y PAA neutralizado parcialmente reticulado de alto peso molecular con poliisobutileno y copolímero de estireno-isopreno-estireno o bien fibras de polímero (o ambos). En un modo de realización de este tipo, la composición de adhesivo comprende PAA de alto peso molecular reticulado, PAA neutralizado parcialmente de alto peso molecular reticulado, poliisobutileno y copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno. En otro de dichos modos de realización, la composición de adhesivo comprende PAA de alto peso molecular reticulado, PAA neutralizado parcialmente de alto peso molecular reticulado, poliisobutileno, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y fibras, tales como algodón o preferentemente poliolefina, tal como polietileno o polipropileno.

El componente de adhesivo de las composiciones de la presente divulgación puede ser un material que tenga propiedades de adhesivo sensible a la presión con una fuerte afinidad por el material de las fibras (si se usan fibras) como se define en la reivindicación 1. Puede ser un adhesivo sensible a la presión individual o una combinación de dos o más adhesivos sensibles a la presión. Los adhesivos útiles en la presente divulgación son los basados en cauchos naturales, cauchos sintéticos, copolímeros de bloque de estireno, poli(éteres vinílicos), poli(met)acrilatos (incluyendo tanto acrilatos como metacrilatos), poliolefinas y siliconas. Un adhesivo particular que se cree que es un material de elección preferente para la presente divulgación es una poliolefina, a saber, poliisobutileno (PIB), pero se cree que otros materiales de adhesivo sensible a la presión que tienen propiedades similares son adecuados.

Las fibras en la composición de adhesivo pueden ser cualquier material fibroso conocido en la técnica, pero preferentemente son compatibles con, e incluso tienen una fuerte afinidad por, el componente de adhesivo pegajoso. Se ha descubierto que las poliolefinas, tales como polietileno y polipropileno, son altamente compatibles con PIB y se humedecen fácilmente con ese medio de adhesivo. Ambos son hidrocarburos saturados no polares.

Preferentemente, dicho PIB está presente como PIB de peso molecular relativamente alto (peso molecular en el intervalo de aproximadamente 40.000 a 60.000). Por ejemplo, una barrera de la piel para el uso de ostomía contendría normalmente PIB con un peso molecular de 60.000 en el intervalo de un 50 % en peso a un 65 % en peso o PIB con un peso molecular de 40.000 en el intervalo de un 40 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso. Adicionalmente, también se pueden usar combinaciones de PIB con un peso molecular de 40.000 y con un peso molecular de 60.000, tal como un 32,5 % en peso de PIB con un peso molecular de 40.000 y un 32,5 % en peso de PIB con un peso molecular de 60.000.

Cualesquiera de los materiales que se elijan para la composición de adhesivo de tamponamiento de la divulgación, es altamente deseable que la composición sea al menos mínimamente absorbente. La capacidad de tamponamiento de las presentes composiciones se relaciona en parte con su capacidad de absorción. Si no se produjera ninguna absorción, el tampón polimérico de alto peso molecular no entraría en contacto con el exudado de la herida o heces y, por consiguiente, no sería eficaz. Aunque las composiciones que tienen una capacidad de absorción menor se incluyen dentro de la presente divulgación, las composiciones de la divulgación deben tener preferentemente una capacidad de absorción de al menos aproximadamente 0,15 g/cm<sup>2</sup> como se mide en la prueba del ejemplo 1. Adicionalmente, la capacidad de absorción de la composición de adhesivo de tamponamiento preferentemente no debe exceder de 0,60 g/cm<sup>2</sup>. Puesto que, como se puede observar a continuación, se puede ajustar la capacidad de absorción de la composición de adhesivo de tamponamiento variando la proporción del polímero de alto peso molecular neutralizado parcialmente con respecto al polímero de alto peso molecular no neutralizado, un experto en la técnica puede ajustar fácilmente la capacidad de absorción de la composición de adhesivo de tamponamiento al nivel deseado.

Las composiciones de adhesivo tamponadas representativas preferentes de la invención incluyen lo siguiente: 1) aproximadamente un 55,5 % en peso de PIB, aproximadamente un 14,5 % en peso de SIS, aproximadamente un 5 % de fibras de polietileno, aproximadamente un 15 % en peso de poli(ácido acrílico) reticulado y aproximadamente un 10 % en peso de poli(ácido acrílico) reticulado neutralizado parcialmente; y 2) aproximadamente un 66 % en peso de PIB, aproximadamente un 6,5 % en peso de SIS, aproximadamente un 4 % de fibras de polietileno, aproximadamente un 14,5 % en peso de poli(ácido acrílico) reticulado y aproximadamente un 9 % en peso de poli(ácido acrílico) reticulado neutralizado parcialmente. En las composiciones anteriores, el PIB tiene preferentemente un peso molecular promedio en viscosidad de 40.000 y el poli(ácido acrílico) reticulado neutralizado parcialmente está preferentemente neutralizado en un 75 %.

Los siguientes ejemplos describen la fabricación y pruebas de modos de realización representativos de la divulgación.

### **Ejemplo 1:**

**Muestras de prueba:** Se prepararon muestras de prueba por compresión térmica de materiales de barrera a un espesor de 0,020 pulgadas (50,8 cm) y se laminaron entre un revestimiento de liberación extraíble y una película de soporte flexible.

### **Materiales**

**Poliisobutileno (PIB)**

Nippon Himol 4H con un peso molecular promedio en viscosidad de 40.000, producido por JX Nippon Oil and Energy

**Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS)**

Kraton™ D-1161P, producido por Kraton Polymers

**Fibras de poliolefina**

Pulpa sintética de Short Stuff de polietileno, E380F, suministrada por MiniFIBERS, Inc.

**Poli(ácido acrílico) reticulado**

Carbopol® 980 NF, proporcionado por The Lubrizol Corporation.

**Poli(ácido acrílico) neutralizado parcialmente reticulado**

Aqua Keep™ 10 SH-PF, proporcionado por Sanyo Corporation of America.

**Absorción de líquidos y pH:** Se midió la absorción de líquidos tras la puesta en práctica de la norma EN 13726-1:2002 (procedimientos de prueba para apósitos para heridas primarias - parte 1: aspectos de absorbancia, sección 3.3). El líquido hidratante era solución salina normal (NaCl al 0,9 % en agua). Se midió la masa de líquido absorbido por la ganancia de peso en muestras de un área de superficie de 10 cm<sup>2</sup> expuesta a 20 ml de solución salina normal. Las muestras se mantuvieron en un horno (37 °C, un 15 % de humedad relativa) durante periodos de tiempo fijados. Se realizaron mediciones de pH de la superficie en muestras tras la absorción de líquidos usando un pehachímetro calibrado y una sonda de pH plana (modelo 8135BN de Ross®).

**Examen para tampón de pH:** Se preparó una solución tampón de partida (100 mM en fosfato, NaCl al 0,9 %, pH 7,4). Se prepararon tampones de concentraciones de fosfato menores por dilución del tampón de partida con

volúmenes apropiados de NaCl al 0,9 %. Se expuso una superficie de 10 cm<sup>2</sup> de la barrera a 10 ml de solución de examen para tampón.

**Formulaciones de ejemplo**

5 Se preparó una serie de formulaciones basadas en PIB, fibras de polietileno y poli(ácido acrílico) neutralizado parcialmente (con dos pesos moleculares diferentes y dos grados de neutralización diferentes).

10 Se prepararon composiciones usando una mezcladora Brabender de tipo REE6 a 85 °C. Se preparó por separado una 'mezcla básica' que contenía SIS al 85 % y PIB al 15 %. Se añadió el peso requerido de la mezcla básica a la mezcladora y se mezcló a 36 rpm durante 4 minutos. Se añadió la mitad de la cantidad requerida de PIB y se continuó con la mezcla durante 4 minutos. Las cantidades requeridas de polvos secos (fibras de PE, Carbopol 980 NF y Aqua Keep 10SH-PF) se combinaron previamente y, a continuación, se añadieron a la mezcladora durante un periodo de 4 minutos. Se añadió la otra mitad restante del ingrediente PIB y se continuó con la mezcla durante 10 minutos. La cámara de mezcla se selló y se aplicó vacío y se continuó con la mezcla durante 15 minutos. Se liberó el vacío y se extrajeron las mezclas de la mezcladora y se dejó que se equilibraran en condiciones ambientales antes de que se efectuara cualquier prueba. Las pruebas se realizaron como en el ejemplo 1. La tabla 1 a continuación muestra composiciones preparadas de esta forma con porcentajes en peso de los ingredientes indicados junto con los resultados de las pruebas para estas composiciones.

15

20

Tabla 1

PIB de Nippon 4H	Copolímero de estireno-isopreno-	Fibras de PE	Carbopol 980 NF	Aqua Keep 10 SH-PF	Absorción de líquidos a las 6 horas	pH de la superficie a las 6 horas	pH de la superficie a las 24 horas	Absorción de líquidos a las 24 horas	pH de la superficie en el examen para tampón a las 24 horas
64,6 %	10,4 %	4,0 %	16,0 %	5,0 %	0,138	3,96	3,98	0,166	5,68
62,4 %	14,9 %	5,8 %	8,0 %	9,0 %	0,197	4,82	4,72	0,266	6,2
55,7 %	25,0 %	4,0 %	11,30	4,0 %	0,078	4,54	4,44	0,135	6,31
50,9 %	10,0 %	8,0 %	15,1 %	16,0 %	0,333	4,70	4,66	0,590	5,67
74,2 %	10,0 %	5,8 %	6,0 %	4,0 %	0,083	4,74	4,76	0,098	6,71
64,3 %	10,0 %	5,7 %	4,0 %	16,0 %	0,365	5,42	5,36	0,602	6,54
73,0 %	10,0 %	4,0 %	4,0 %	9,0 %	0,202	5,20	5,13	0,248	6,72
50,0 %	14,0 %	4,0 %	16,0 %	16,0 %	0,298	4,69	4,55	0,391	5,62
73,9 %	10,0 %	7,8 %	4,3 %	4,0 %	0,050	5,31	5,43	0,051	7,26
58,5 %	16,6 %	5,9 %	9,40 %	9,4 %	0,188	4,80	4,75	0,205	6,35
63,0 %	25,0 %	4,0 %	4,0 %	4,0 %	0,041	5,65	5,67	0,045	7,31
50,0 %	22,4 %	4,0 %	7,60 %	16,0 %	0,286	5,35	5,27	0,422	6,46
59,4 %	10,0 %	4,0 %	16,0 %	10,6 %	0,227	4,44	4,31	0,276	5,63
50,0 %	18,7 %	8,0 %	16,0 %	7,3 %	0,160	4,29	4,14	0,182	5,67
74,0 %	10,0 %	8,0 %	4,0 %	4,0 %	0,045	5,34	5,35	0,067	7,26
51,9 %	24,6 %	4,4 %	15,1 %	4,0 %	0,086	4,20	4,16	0,105	5,77
54,0 %	25,0 %	6,1 %	5,7 %	9,2 %	0,140	5,75	5,71	0,174	7,06
61,9 %	16,7 %	8,0 %	4,0 %	9,5 %	0,147	5,73	5,70	0,254	7,08
63,4 %	10,0 %	8,0 %	4,0 %	14,6 %	0,250	5,43	5,36	0,600	6,6
61,7 %	16,7 %	5,9 %	11,8 %	4,0 %	0,089	4,28	4,26	0,107	6,08
73,8 %	10,1 %	4,0 %	8,1 %	4,0 %	0,048	5,62	5,53	0,088	7,3
59,0 %	25,0 %	4,0 %	6,0 %	6,0 %	0,105	5,28	5,29	0,133	7,23
62,5 %	21,2 %	8,0 %	4,4 %	4,0 %	0,032	5,72	5,61	0,035	7,41
54,1 %	25,0 %	8,0 %	8,9 %	4,0 %	0,073	4,78	4,99	0,073	7,31
64,7 %	10,0 %	8,0 %	13,3 %	4,0 %	0,115	3,95	3,91	0,124	5,89
60,2 %	10,0 %	6,2 %	7,6 %	16,0 %	0,372	5,15	5,01	0,598	6,29
54,7 %	10,0 %	8,0 %	11,3 %	16,0 %	0,356	4,89	4,83	0,473	5,99
50,0 %	23,8 %	4,0 %	11,6 %	10,5 %	0,254	4,77	4,65	0,295	6,1
50,0 %	25,0 %	8,0 %	4,0 %	13,0 %	0,336	5,88	5,89	0,601	6,85
62,2 %	13,8 %	4,0 %	4,0 %	16,0 %	0,543	5,53	5,60	0,705	6,57
50,5 %	25,0 %	4,5 %	4,0 %	16,0 %	0,549	5,78	5,88	0,508	6,75
58,5 %	16,6 %	5,9 %	9,4 %	9,4 %	0,231	4,77	4,77	0,308	6,32

Para satisfacer las necesidades del usuario, es necesario ajustar la absorción de líquidos y las propiedades de control de pH de las barreras de la piel. En las formulaciones actuales, los niveles de ingredientes de los dos componentes de poli(acrilato, el poli(ácido acrílico) de alto peso molecular reticulado no neutralizado Carbopol 980 NF y el poli(ácido acrílico) de alto peso molecular reticulado neutralizado parcialmente Aqua Keep 10 SH-PF son los principales responsables de la absorción de líquidos y de las propiedades de pH. La capacidad de ajustar independientemente la absorción y las propiedades de pH sería ventajosa, puesto que posibilitaría la formulación de una gama de barreras con conjuntos diferentes de propiedades. Aunque se reconoce que las propiedades globales de las barreras están influenciadas por las cantidades relativas de todos los ingredientes, se ha descubierto de forma sorprendente que el componente de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular reticulado neutralizado parcialmente tiene una influencia importante sobre la absorción y una influencia mínima sobre las propiedades de pH, mientras que el componente de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular reticulado no neutralizado tiene una influencia importante sobre las propiedades de pH y una influencia mínima sobre las propiedades de absorción. Estos efectos se muestran examinando las correlaciones entre las propiedades de rendimiento del producto y los niveles de ingredientes para estos dos componentes. Esto se ilustra gráficamente representando los resultados de la absorción de líquidos a las 24 horas frente a los niveles de ingredientes para los dos ingredientes.

La figura 1 ilustra la dependencia de la absorción de la concentración de Aqua Keep para el conjunto completo de barreras. La línea recta es el ajuste por regresión lineal a los datos. El valor  $R^2$  de 0,8757 significa que más de un 87 % de la variación observada de la absorción de líquidos medida se correlaciona con la variación de la concentración de Aqua Keep. Por el contrario, esencialmente no existe ninguna correlación entre la absorción de líquidos y la concentración de Carbopol ( $R^2 = 0,0141$ ) como se ilustra en la figura 2.

De forma similar, las figuras 3 y 4 ilustran que el pH de la superficie de barrera se correlaciona fuertemente con la concentración de Carbopol 980 NF (figura 3,  $R^2 = 0,7773$ ) mientras que esencialmente no existe ninguna correlación con la concentración de Aqua Keep 10SH-PF (figura 4,  $R^2 = 0,0596$ ).

Los polímeros de alto peso molecular, tales como los expuestos anteriormente, proporcionan tanto capacidad de tamponamiento del pH potenciada como absorción con irritación de la piel reducida. Los inventores han descubierto de forma sorprendente que los ácidos de bajo peso molecular, tales como ácido cítrico, no son adecuados para los sistemas tampón en la presente divulgación. Aunque dichos ácidos de bajo peso molecular funcionan aceptablemente como tampones, los sistemas tampón ácido de bajo peso molecular provocan irritación inaceptable de la piel del usuario para su uso como se contempla en el presente documento. Cuando se usaron composiciones de adhesivo de tamponamiento similares a las de la divulgación, pero usando un tampón ácido cítrico/citrato en lugar de un tampón de polímero de alto peso molecular en un apósito adhesivo en sujetos humanos, los sujetos presentaron úlceras punteadas debajo del apósito. Los resultados de la prueba se muestran a continuación. Dicha composición de adhesivo no sería adecuada para uso médico. Este resultado tanto sorprendente como inesperado. La evaluación de un sistema de tamponamiento de ácido cítrico se describe en el ejemplo 2 a continuación.

### **Ejemplo 2:**

En 1968, Lanman *et al.*, informaron de que varios días de exposiciones repetidas produjeron un procedimiento para discriminar entre productos de tipo cosmético ligeramente irritantes. Con una modificación que incluye periodos de tiempo más cortos (por ejemplo, 21 días), este procedimiento ha seguido siendo la prueba estándar para determinar la capacidad de un producto de provocar una ligera irritación cutánea. La metodología implica 21 aplicaciones diarias consecutivas bajo oclusión. Una solución de lauril sulfato de sodio al 1 % (SLS) aplicada en una almohadilla no tejida sirvió como control positivo, mientras que cloruro de sodio al 0,9 % sin conservantes aplicado de forma similar sirvió como control negativo. Esta prueba estándar se usó para evaluar la capacidad de irritación de diversas formulaciones de barrera aplicadas directamente a la piel durante 21 aplicaciones consecutivas. Debido a que los materiales de barrera son autoadhesivos, fue posible diferenciar parcialmente la contribución de la irritación debida a las propiedades mecánicas (abrasión de la piel) y la irritación química, comparando la irritación resultante de la aplicación directa con la observada cuando la barrera se aisló de la piel usando una almohadilla no tejida humedecida con solución salina normal estéril, así como usando barreras construidas con y sin material de tamponamiento.

Se incluyó un número suficiente de sujetos voluntarios normales para garantizar la finalización con 30. Se expuso cada sujeto a todos los materiales de prueba y se aleatorizaron los sitios usando un diseño de cuadrado latino estándar. Los calificadores desconocían la identidad de los materiales. Los materiales se volvieron a aplicar al mismo sitio durante 21 días consecutivos o hasta que se alcanzó una puntuación de interrupción. Los datos sobre irritación se trataron usando análisis con suma de orden. Las sumas de orden varían de 1 a 10, indicando los números mayores más irritación.

Las formulaciones usadas en la prueba para la irritación se describen a continuación:

<b>Barrera de citrato</b>	
PIB Oppanol® B12 (BASF)	44,0 %
PIB líquido TPC1285 de TPC Group	7,0 %

Fibra de polietileno	3,5 %
Pectina	8,5 %
Carboximetilcelulosa de sodio	17,0 %
Citrato monosódico anhidro	16,0 %
Citrato trisódico dihidratado	4,0 %

**Barrera de PAA**

PIB Oppanol® B12 (BASF)	55,0 %
PIB líquido TPC1285 de TPC Group	8,7 %
Fibra de polietileno	4,4 %
PAA neutralizado parcialmente	31,9 %

5 Usando esta metodología estándar, la capacidad de irritación de la formulación que contenía un 20 % de barrera de citrato (orden medio de 9,59) fue similar a la del control positivo (orden medio de 9,27). Solo la formulación de barrera que contenía citrato provocó irritación acompañada de erosiones focales (lesiones punteados), que fue diferente de la irritación más uniforme típicamente observada con la exposición a SLS. La barrera formulada con PAA (orden medio de 6,70) fue significativamente menos irritante que el control positivo o bien la formulación de tampón citrato. La ligera irritación observada debida a la exposición repetida a la formulación de barrera de PAA fue una característica de 'glaseado' más uniforme del traumatismo mecánico repetido, es decir, abrasión por la cinta. 10 Ambos de estos grupos fueron diferentes del control negativo (orden medio de 2,68). El tampón PAA aplicado en vaselina (PAA al 31,8 % en vaselina) no era irritante, lo que indicaba una falta de irritación química inherente debida a la exposición repetida a PAA. Esta observación es consistente con la interpretación de que la escasa irritación observada con la barrera formulada con PAA se debe a un daño mecánico repetido.

15 Un modo de realización de la presente divulgación contempla el uso de una composición de tampón polimérico de alto peso molecular incorporada en la capa de adhesivo de un apósito para heridas. El apósito para heridas incluye preferentemente una capa exterior flexible, tal como una película. Una capa de hidrocoloide está en un lado interior de la capa exterior y contiene la composición de tampón polimérico de alto peso molecular según la invención junto con, opcionalmente, un hidrocoloide adicional, tal como CMC o pectina. Como se apreciará, la capa de hidrocoloide 20 está en contacto directo con el lecho de la herida.

En un modo de realización, el apósito para heridas incluye un componente de adhesivo que tiene una resistencia cohesiva muy alta cuando se hidrata para evitar la potencial disgregación de los componentes del apósito en el lecho de la herida. Como se apreciará, también pueden ser posibles apósitos para heridas no adhesivos que 25 incorporen la composición de tampón según la invención.

Una formulación adecuada para un apósito para heridas autoadhesivo sería, por ejemplo, la formulación 8 en la tabla 1, que tiene una alta resistencia cohesiva debida al contenido de SIS relativamente alto junto con una alta absorción de líquidos y propiedades de tamponamiento, útil para controlar el exudado de la herida. Los expertos en 30 la técnica sabrán cómo usar esta formulación en la preparación de un apósito para heridas autoadhesivo.

Otro modo de realización de la presente divulgación contempla el uso de una composición de tampón de alto peso molecular incorporada en una barrera de la piel para ostomía. La barrera de la piel se puede fijar permanentemente a una bolsa de ostomía (una disposición de "una etapa" o de una pieza) o se puede fijar por separado usando un sistema de abrazadera con brida (una disposición de dos piezas). Este modo de realización de la divulgación 35 mantendrá el pH de la piel periestomal más cerca del intervalo de pH de la piel normal de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5, reduciendo o eliminando, por tanto, la producción de irritación en el área periestomal.

Las formulaciones de ejemplo útiles para barreras de la piel para ostomía incluyen las que contienen fibras de polietileno o bien SIS. Por ejemplo, la formulación 13 de la tabla 1 combina una capacidad de tratamiento de líquidos deseable con un control de pH excelente. Los expertos en la técnica sabrán cómo usar esta formulación en la preparación de una barrera de la piel para ostomía. 40

En la presente divulgación también se incluyen procedimientos de uso de las composiciones de tampón polimérico de alto peso molecular descritas anteriormente. Las composiciones se pueden usar para fabricar cualquier dispositivo que se adhiere a la piel aplicando a un lado o superficie del dispositivo una cantidad de la composición eficaz para fijar de forma segura el dispositivo a la piel del usuario pretendido. 45

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de adhesivo para un dispositivo médico que se adhiere a la piel, que comprende
  - a) un adhesivo sensible a la presión seleccionado del grupo que consiste en cauchos naturales, cauchos sintéticos, copolímeros de bloque de estireno, poli(éteres vinílicos), poli(met)acrilatos (incluyendo tanto acrilatos como metacrilatos), poliolefinas y siliconas, individualmente o en una combinación de dos o más, y
  - b) una composición de tampón polimérico de alto peso molecular que comprende un poli(ácido acrílico) reticulado de alto peso molecular no neutralizado y un poli(ácido acrílico) reticulado de alto peso molecular neutralizado parcialmente que tiene un grado de neutralización de entre un 50 % - 100 %, ambos como polvos secos;

y dichos ácidos poliméricos de alto peso molecular proporcionan tanto tamponamiento del pH para mantener el pH de la piel debajo de dicho dispositivo en presencia de líquidos fisiológicos, en el intervalo de pH 4,0 a 5,5, como absorción de líquidos.
2. La composición de adhesivo de la reivindicación 1, en la que el adhesivo sensible a la presión es poliisobutileno.
3. La composición de adhesivo de la reivindicación 2, que comprende además copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
4. La composición de adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además fibras seleccionadas del grupo que consiste en fibras de algodón, fibras de polietileno y fibras de polipropileno.
5. La composición de adhesivo de la reivindicación 1, en la que el grado de neutralización del poli(ácido acrílico) de alto peso molecular neutralizado parcialmente es de un 75 %.
6. La composición de adhesivo de la reivindicación 5, en la que la proporción de poli(ácido acrílico) no neutralizado y poli(ácido acrílico) neutralizado parcialmente es de 3:1-1:4.
7. La composición de adhesivo de la reivindicación 6, en la que el poli(ácido acrílico) no neutralizado y el poli(ácido acrílico) neutralizado parcialmente comprenden entre sí de un 10 % en peso a un 25 % en peso de la composición de adhesivo.
8. La composición de adhesivo de la reivindicación 7, que comprende un 55,5 % en peso de poliisobutileno, un 14,5 % en peso de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un 5 % en peso de fibras de polietileno, un 15 % en peso de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular reticulado y un 10 % en peso de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular neutralizado en un 75 % reticulado.
9. La composición de adhesivo de la reivindicación 7, que comprende un 66 % en peso de poliisobutileno, un 6,5 % en peso de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un 4 % en peso de fibras de polietileno, un 14,5 % en peso de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular reticulado y un 9 % en peso de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular neutralizado en un 75 % reticulado.
10. Un apósito para heridas que comprende la composición de adhesivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y una capa exterior flexible; con lo que la composición de adhesivo se aplica a un lado de la capa exterior flexible.
11. Una barrera de la piel para ostomía que tiene una composición de adhesivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

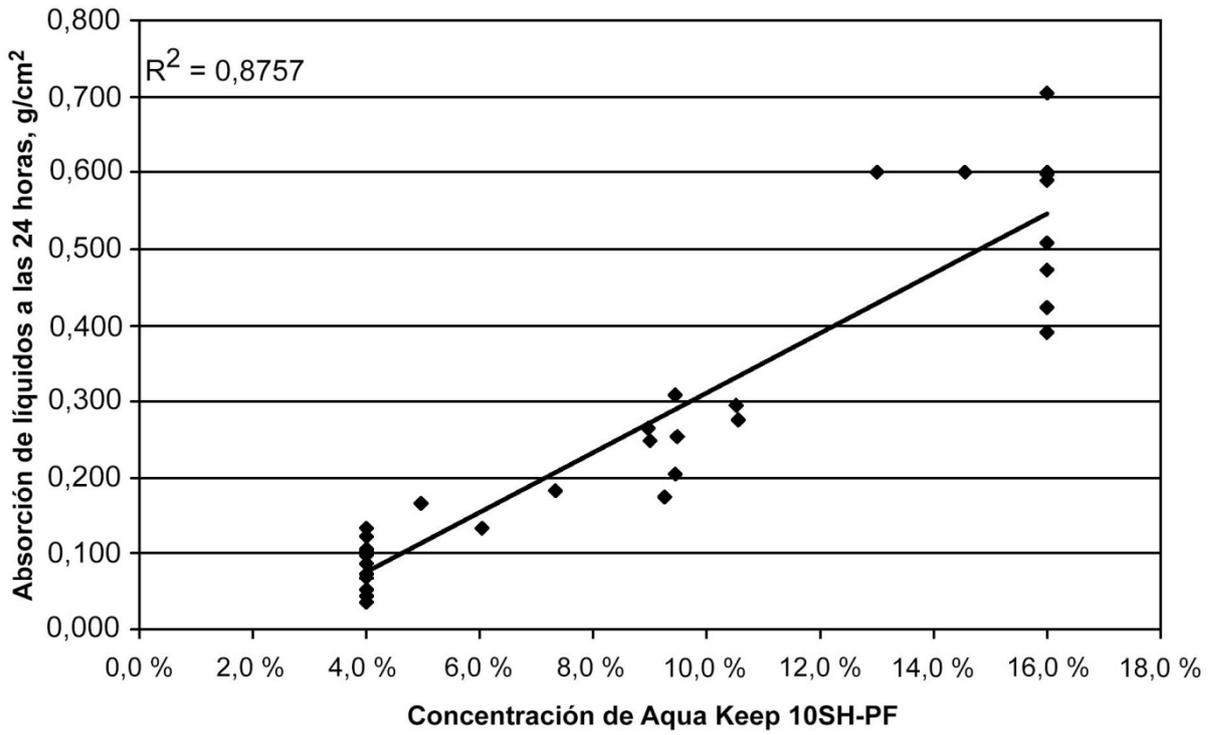


FIG. 1

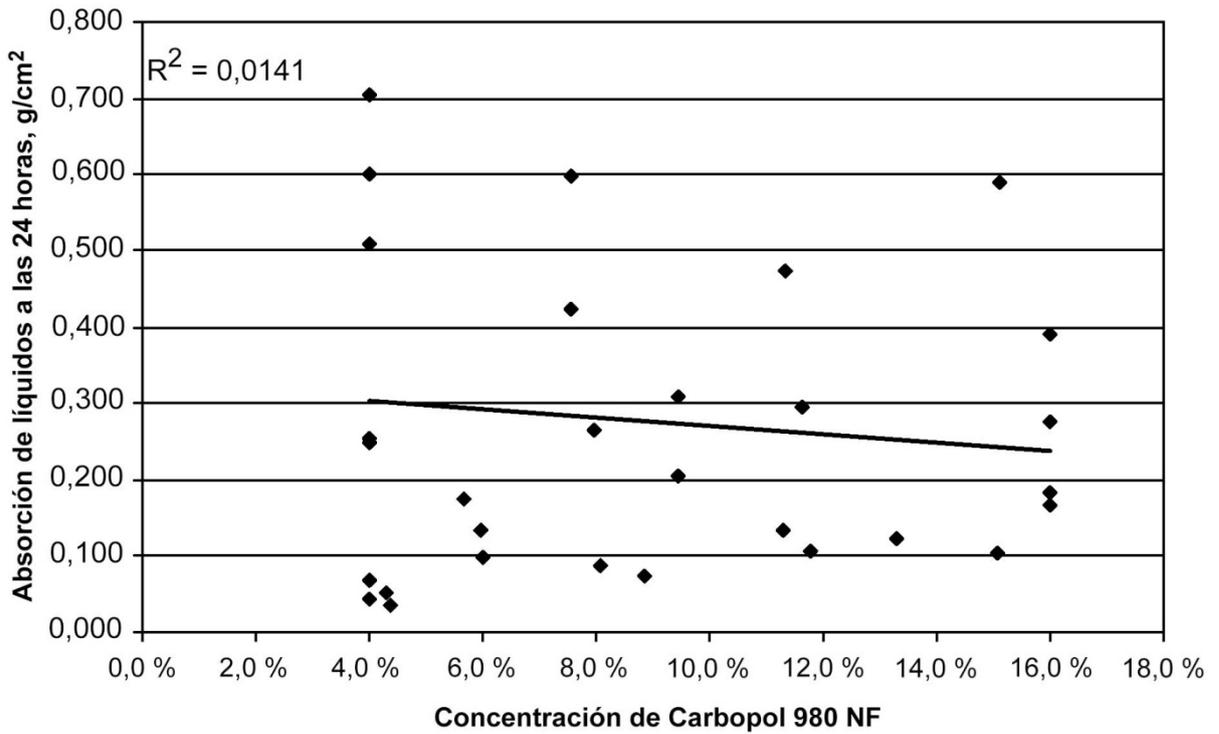


FIG. 2

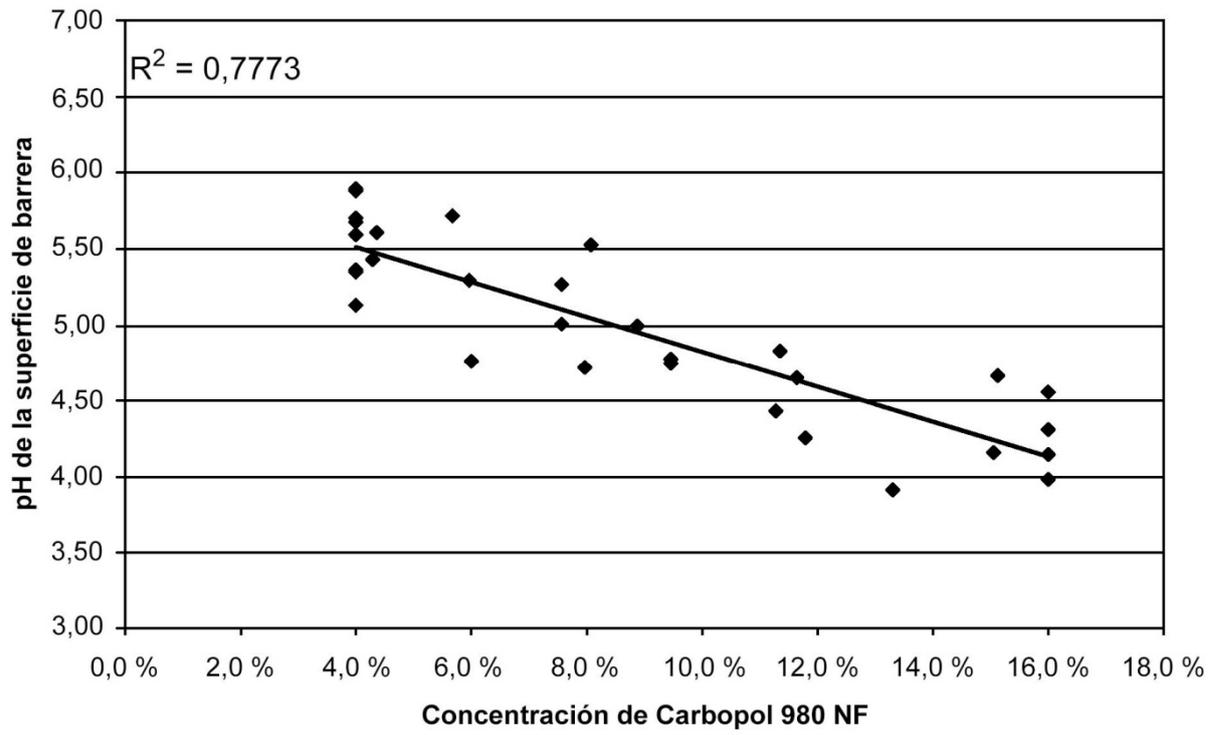


FIG. 3

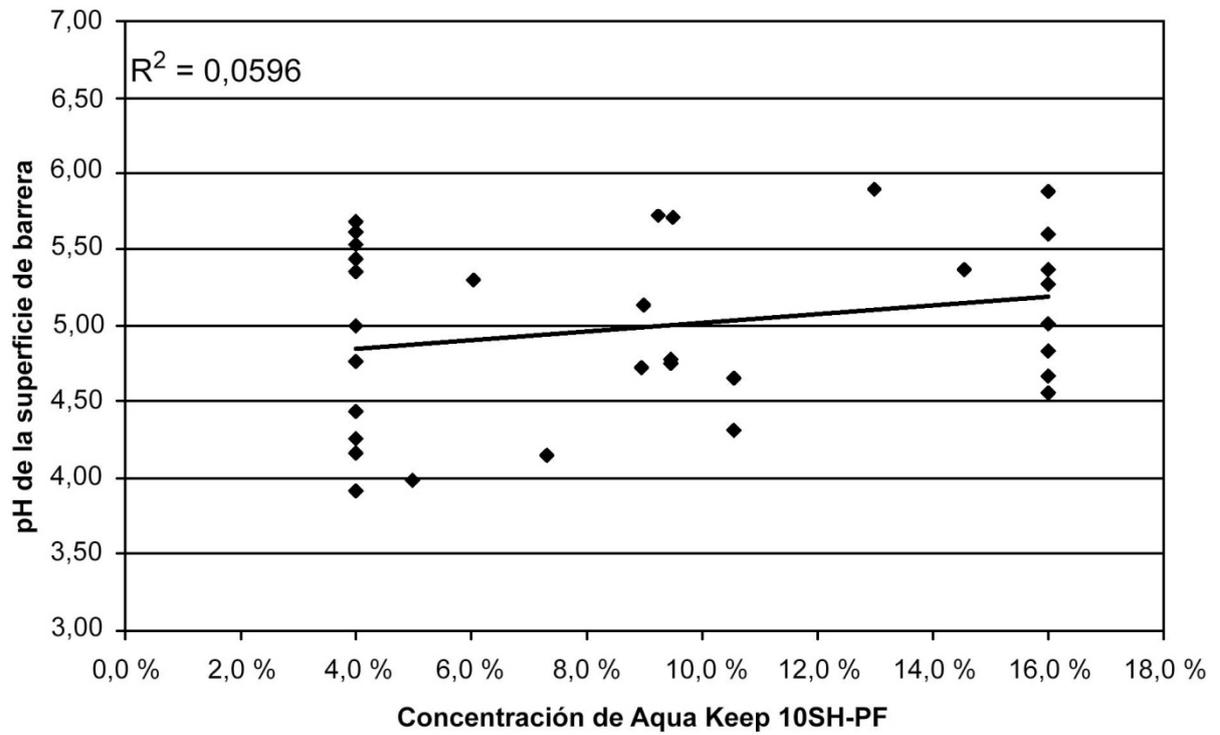


FIG. 4