



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 528**

51 Int. Cl.:
A61F 13/00 (2006.01)
A61F 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **05700710 .6**
86 Fecha de presentación : **05.01.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1701676**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.2006**

54 Título: **Apósito para heridas.**

30 Prioridad: **09.01.2004 DE 10 2004 001 594**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Bio-Gate AG.**
Neumeyerstrasse 48
90411 Nürnberg, DE

72 Inventor/es: **Bechert, Thorsten y**
Steinrück, Peter

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 293 528 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Apósito para heridas.

5 La invención se refiere a un apósito para heridas.

Se sabe, en general, que la curación de las heridas puede mejorarse con ayuda de un medio húmedo. De este modo se evita la formación de una costra y raras veces quedan cicatrices. El medio húmedo puede provocarse con ayuda de medios que favorezcan la cicatrización de las heridas. Usualmente se impregna para ello un material con un medio de este tipo y a continuación se aplica sobre una herida.

Se conoce, por la publicación FR 968242, un apósito para heridas con una substancia de actividad antimicrobiana, que está recubierto con un polímero hidrófilo.

15 Se conoce, por la publicación DE 297 21 345 U1, un apósito para heridas, en el que se ha previsto una cámara para líquidos entre una lámina adhesiva y una gasa para heridas. La cámara para líquidos puede hacerse reventar de tal manera que el líquido contenido en la misma atraviese la gasa para las heridas.

20 La publicación DE 196 31 421 A1 divulga un apósito para heridas antimicrobiano. El apósito para heridas está constituido por un material hidrófobo, adsorbedor de las bacterias, que contiene un producto activo antimicrobiano, que no debe ser aplicado sobre las heridas. Mediante el material hidrófobo en combinación con el producto activo antimicrobiano se consigue que las bacterias, procedentes de los flujos de las heridas, sean adsorbidas sobre el apósito para heridas y sean destruidas allí. Cuando se realiza el levantamiento del apósito para las heridas se eliminan también las bacterias. Por lo tanto éstas ya no son perjudiciales para el desarrollo de la cicatrización.

25 Se conoce, por la publicación DE 197 27 032 A1, un parche, en el que se ha previsto una zona adhesiva con una primera zona adhesiva y con una segunda zona adhesiva dispuesta fuera de la primera zona adhesiva. El poder adherente de la primera zona adhesiva es menor que el de la segunda zona adhesiva.

30 Se conoce, por la publicación DE 198 60 759 C2, un parche, mediante el cual puede cubrirse una superficie de la piel, en la que deba llevarse a cabo una inyección. El parche está constituido por una superficie elástica, que presenta superficies adhesivas por el lado de la piel, entre las cuales se ha dispuesto un soporte anular, con actividad medicinal, constituido por un material absorbente. El soporte contiene un agente desinfectante para la desinfección de la zona de la inyección rodeada por el soporte. La superficie elástica está dotada sobre la zona de inyección con una abertura y con una lámina de soporte, que cubre la superficie adhesiva y al soporte con actividad medicinal y que debe ser retirada antes de su utilización.

35 Se conoce, por la publicación DE 697 18 035 T2, una venda adhesiva con una composición adhesiva en forma de una capa con al menos una parte de un refuerzo adaptable. La composición adhesiva y el refuerzo se han elegido de tal manera, que la venda adhesiva sea permeable al vapor.

40 Se conoce, por la publicación EP 1 005 301 B1, una venda para heridas destinado a ser pegado sobre la piel, habiéndose previsto una primera zona, que está situada frente a un soporte, que está previsto para entrar en contacto con una herida. La primera zona está rodeada por una segunda zona, que comprende un producto activo antimicrobiano, para impedir una migración de los microorganismos desde el medio ambiente externo hasta la primera zona.

45 Se conoce, por la publicación WO 02/056927 A2, un material para vendaje, con varias capas. Éste contiene una capa absorbente, una capa externa permeable a los gases pero impermeable a los líquidos y, en la capa absorbente, una cámara para el suministro de un medio líquido para el tratamiento. Además el material para vendajes contiene una capa perforada que forma un apósito sobre la herida. La capa externa puede estar dotada con una capa adhesiva, que posibilite una fijación del material para vendajes alrededor de la herida. Por medio de este material para vendajes es posible mantener una herida de manera oclusiva y húmeda.

50 La tarea de la presente invención consistía en proporcionar un apósito para heridas que posibilitase una cicatrización de las heridas todavía mejor. Además se indicará un procedimiento para su obtención.

55 Esta tarea se resuelve por medio de las características de las reivindicaciones 1 y 27. Se desprenden configuraciones ventajosas de las características de las reivindicaciones 2 hasta 26.

60 Según la invención, se ha previsto un apósito para heridas, que contiene una primera capa, formada por una matriz absorbente y una substancia con actividad antimicrobiana, estando química o físicamente enlazada la substancia sobre la superficie de la matriz. La superficie de la matriz, con inclusión de la substancia, está recubierta con un polímero hidrófilo. La matriz contiene fibras y puede estar constituida por un vellón, por una gasa, por una esponja o por otro material blando absorbente. Una esponja tiene la ventaja de que atrapa al material desprendido por la herida y, de este modo, puede mantenerlo alejado de la herida de tal manera que no se perjudique el proceso de cicatrización. La matriz puede presentar, al menos, una fibra o puede estar formada por al menos una fibra. La superficie de la matriz, sobre la cual está enlazada la substancia, puede ser entonces una superficie de la fibra. La substancia está enlazada

preferentemente sobre la fibra o sobre la superficie de la matriz de tal manera, que cuando se produzca un uso adecuado del apósito para la herida no sea eliminado de la matriz por flotación o apenas lo sea.

Una matriz o fibra, en la que se encuentre enlazada la sustancia sobre la superficie de la matriz o sobre la fibra puede ser fabricada, por ejemplo, dotándose con la sustancia al polímero que forma la matriz o la fibra, para la fabricación de la matriz o de la fibra. En la matriz o en la fibra resultante, una parte de la sustancia se encuentra sobre la superficie de la matriz o bien de la fibra. Sin embargo, una mayor parte está incrustada en el polímero usualmente en la matriz o bien en la fibra de tal manera que no es accesible a los líquidos desde el exterior. De manera preferente, la sustancia está enlazada, por lo tanto, de manera exclusiva sobre la superficie de la matriz o de la fibra. De este modo, no hay que emplear una cantidad innecesaria de la sustancia para la cicatrización, que en definitiva es inaccesible.

La condición previa para una buena cicatrización de las heridas consiste en que no se produzca una multiplicación indeseable de los gérmenes en la matriz ni en un líquido que rodee a la matriz. Para impedir esto, el apósito para heridas contiene la sustancia de actividad antimicrobiana. Una sustancia tiene actividad antimicrobiana cuando se retarde significativamente o se impida por completo la multiplicación de los gérmenes medido como se ha descrito en la publicación DE 197 58 598 A1. Una sustancia con actividad antimicrobiana es también una sustancia que proporcione, mediante transformación, un producto activo antimicrobiano en el medio ambiente, en el cual deba emplearse el apósito para heridas de manera adecuada. Cuando, por ejemplo, el producto activo antimicrobiano sea un ión metálico o un complejo iónico que contenga al ión metálico, tendrán actividad antimicrobiana también el metal, sus aleaciones y otras sustancias, a partir de las cuales pueda liberarse el ión metálico o el complejo iónico, que contenga al ión metálico, en la zona de una herida. En ión metálico puede estar constituido por un catión de plata, de cobre o de cinc. La sustancia con actividad antimicrobiana puede ser entonces la plata metálica, el cobre metálico o bien el cinc metálico o una aleación u otra sustancia a partir de la cual pueda liberarse el ión citado en la zona de una herida.

La sustancia con actividad antimicrobiana puede tener actividad antimicrobiana frente a los *Staphylococcus epidermidis* o frente a otros microorganismos. La actividad antimicrobiana de la sustancia, con respecto a otros microorganismos, se determinará, de acuerdo con el procedimiento conocido por la publicación DE 197 58 598 A1, con el microorganismo a ser ensayado en cada caso, en lugar de con *Staphylococcus epidermidis*. Son especialmente preferentes aquellas sustancias que tengan actividad antimicrobiana frente a uno o varios de los microorganismos del grupo *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Candida* y *Aspergillus*.

Se ha observado que una sustancia con actividad antimicrobiana, puede perjudicar la cicatrización de las heridas, especialmente cuando sea citotóxica. La sustancia con actividad antimicrobiana es citotóxica cuando presente un efecto citotóxico como se ha descrito en la norma DIN-ISO 10993-5. Para impedir una perturbación se ha previsto según la invención que la sustancia esté enlazada sobre la superficie de la matriz o bien de las fibras de la matriz. Mediante el enlace puede impedirse que la sustancia con actividad antimicrobiana llegue hasta la herida en una cantidad perjudicial para la cicatrización de las heridas. Además, de este modo puede impedirse que la sustancia con actividad antimicrobiana se pierda debido a la absorción en el cuerpo a partir de la zona del apósito para las heridas y, de este modo, ya no pueda ejercer su actividad antimicrobiana a largo plazo. Además, puede impedirse de este modo que la sustancia provoque en el cuerpo reacciones indeseables, por ejemplo reacciones alérgicas, tras una absorción de la misma.

Mediante el apósito para heridas, según la invención, puede evitarse que los gérmenes, por ejemplo procedentes de la herida, se multipliquen en el apósito para heridas y conduzcan entonces a una infección, o bien a una reinfección, de las heridas. Debido a que se impide a largo plazo el crecimiento de los gérmenes, puede dejarse sobre la herida el apósito para heridas hasta la cicatrización de la herida. De este modo puede evitarse una sollicitación mecánica de la herida debida a un levantamiento del apósito para las heridas y puede garantizarse un reposo de las heridas necesario para la cicatrización de las heridas. La ventaja esencial del apósito para las heridas, según la invención, consiste en que el propio apósito para heridas permanece exento de gérmenes, sin que haya perturbaciones durante el proceso de cicatrización de las heridas debido a la sustancia de actividad antimicrobiana.

El recubrimiento constituido por el polímero se ha configurado de una manera tan delgada y el polímero se ha elegido de tal manera que la acción de la sustancia no queda impedida por este motivo. Un polímero de este tipo puede ser un polímero formado, por ejemplo, mediante polimerización por plasma a partir de hexametildisiloxano. El recubrimiento mejora el enlace del substrato sobre las fibras o sobre la matriz. A modo de ejemplo, se protegen los conglomerados de plata contra un desgaste mecánico por rozamiento, aplicados superficialmente mediante tratamiento con vapor y recubrimiento por sedimentación. La aptitud a la humectación de las fibras o bien de la matriz esté favorecida debido a la hidrofilia de la capa. De este modo, se consigue una distribución más homogénea del líquido sobre la matriz. Además, mediante el contacto mejorado de las fibras o bien de la matriz con el líquido puede conseguirse también un efecto mejor de la sustancia con actividad antimicrobiana. Además, puede impedirse por medio del polímero hidrófilo, formado especialmente mediante polimerización de plasma, una adherencia de los gérmenes gram-positivos y/o gram-negativos sobre las fibras o bien sobre la matriz. De igual modo, la capa hidrófila mejora el comportamiento al deslizamiento de la matriz o de las fibras individuales de la matriz en medio húmedo, puesto que se forma una película líquida directamente sobre la superficie de la matriz o de las fibras recubiertas. Cuando la matriz esté aplicada sobre la herida, ésta se deslizará mediante un ligero desplazamiento sobre la herida y ejercerá, en este caso, únicamente una pequeña sollicitación mecánica sobre la herida. De este modo se aumentará claramente

ES 2 293 528 T3

la comodidad de uso del apósito para las heridas con un parche líquido de menor tamaño entre la matriz y la herida. Además, la película de líquido sobre la fibra o sobre la matriz recubierta puede impedir, también, el crecimiento en la matriz del nuevo tejido, que se forma en la herida.

5 De manera preferente, el apósito para heridas presenta una segunda capa unida con la matriz, formada por una lámina permeable a los gases pero impermeable a los líquidos y una primera zona autoadhesiva. La matriz está unida con la lámina en una segunda zona. La matriz puede estar unida con la lámina por ejemplo mediante pegado o mediante soldadura con la lámina. La primera zona autoadhesiva es una zona de la lámina que rodea a la segunda zona, preferentemente alejada de la misma, pudiéndose pegar el apósito para heridas por medio de la primera zona autoadhesiva sobre una piel humana o animal. Mediante el sobrepegado se forma una cavidad interna hermética a los líquidos, que puede llenarse con un líquido, que contiene la matriz. La cavidad interna posibilita un suministro líquido a la herida.

15 Esta forma de realización de la invención se basa en el descubrimiento de que en el caso de un tratamiento de las heridas, usualmente húmedo, el material absorbente comienza a secarse en una fase avanzada de la cicatrización de las heridas y por este motivo elimina humedad de la herida. De este modo se empeora el desarrollo de la cicatrización de las heridas.

20 Además, esta forma de realización de la invención está basada en que la cicatrización de las heridas puede mejorarse todavía más debido a que la herida ya no se mantiene en estado húmedo sino que se la suministra una cantidad de líquido tal que se forme un parche líquido sobre la herida. De este modo, se mejora la curación de las heridas y se reduce la tendencia a la formación de cicatrices. Un suministro a la herida de este tipo se denomina en este caso también como suministro líquido a la herida o bien suministro de líquido a la herida. Con el apósito para heridas, según la invención, puede conseguirse esto aplicándose en primer lugar el apósito para heridas en estado seco sobre la herida a ser tratada y pegándose rígidamente alrededor de la piel que circunda a la herida por medio de la primera zona autoadhesiva de tal manera que la zona de la herida quede así cerrada herméticamente a los líquidos. A continuación puede atravesarse la lámina por medio de una cánula y puede inyectarse un líquido en la cavidad interna situada por debajo. Tras la retirada de la cánula puede cerrarse el orificio formado en la lámina por medio de una lámina adhesiva. Ventajosamente se aportará el líquido varias veces, por ejemplo una vez por día. De este modo puede asegurarse que la herida se mantenga permanentemente por debajo de un parche líquido hasta la curación y para el levantamiento del apósito para las heridas.

30 De manera preferente, la primera zona autoadhesiva está dotada con un pegamento que sea perfectamente compatible y que no se disuelva por la acción de un líquido acuoso. Tales adhesivos son conocidos en el estado de la técnica, especialmente en el sector de los parches. Además, el adhesivo debe soportar también una elevada presión del líquido en la cavidad interna sin que se desprenda de la piel. Una presión elevada del líquido puede generarse en este caso mediante la inyección del líquido y por una tensión ejercida sobre la lámina. Una presión elevada del líquido puede provocarse por ejemplo también debido a una sollicitación mecánica del apósito para las heridas por parte del paciente, por ejemplo debido a un movimiento de la parte corporal que presente la herida.

40 Debido a que la matriz está unida con la lámina, puede levantarse la matriz de la herida por medio del parche líquido. De este modo la herida no está directamente en contacto con la matriz ni con la sustancia con actividad antimicrobiana. También puede evitarse en la matriz un crecimiento no deseado del nuevo tejido formado en la herida cuando se levante la matriz de la herida. Por lo tanto, no se requiere una capa perforada, que forme un apósito sobre la herida y que separe la herida de la matriz, como se conoce por la publicación WO 02/056927 A2. La matriz sirve en este caso como soporte de la sustancia y no sirve para mantener húmeda la herida, como ocurre en el caso de los apósitos para heridas conocidos. El levantamiento de la matriz de la herida puede favorecerse mediante la disposición de la primera zona autoadhesiva a distancia de una segunda zona, sobre la cual está unida la matriz con la lámina.

50 Puede conseguirse una antisepsis de la herida por medio de una elección correspondiente del líquido. A modo de ejemplo puede reducirse el valor del pH del líquido de tal manera que se impida de este modo un crecimiento de los gérmenes. Un líquido con un bajo valor del pH tiene, además, un efecto adstringente sobre la herida, con lo cual puede favorecerse el proceso de cicatrización. Además la solución puede contener factores y/o nutrientes que favorezcan el crecimiento celular.

55 De manera preferente, la sustancia es una sustancia inorgánica, especialmente un metal o un compuesto metálico. Una sustancia de actividad antimicrobiana de este tipo es, usualmente, económica, fácilmente adquirible y fácilmente elaborable. En este caso, se entenderá por compuesto metálico una mezcla o una aleación formada por, al menos, dos metales. A partir del metal o del compuesto metálico pueden formarse y liberarse, como productos activos, iones metálicos o complejos que contengan iones metálicos. De manera preferente se trata de un metal con actividad antimicrobiana oligodinámica, es decir en cantidades mínimas o bien se trata de un compuesto metálico con actividad antimicrobiana oligodinámica.

65 En una configuración preferente, la sustancia se elige entre un grupo constituido por la plata, el cobre y el cinc, sus iones y sus complejos metálicos o una mezcla o aleación que abarque, al menos, uno de estos componentes. La aleación puede contener, además de los metales citados, especialmente también oro y/o platino. Una sustancia de este tipo actúa contra una pluralidad de diversos microorganismos y actúa de muchas formas sobre su metabolismo. Por lo tanto, cuando se utilice una sustancia de este tipo se producirá en raras ocasiones una formación de resistencia en

ES 2 293 528 T3

el caso de las bacterias como ocurre cuando se utilizan sustancias antimicrobianas orgánicas de actividad específica, como los antibióticos. De manera preferente, la sustancia es la plata, un catión plata o un complejo que libere plata o bien catión plata o una aleación que libera plata o bien el catión plata. Especialmente, la plata metálica puede ser fácilmente administrada y puede ser adquirida con elevada calidad a un precio relativamente bajo de manera que el apósito para heridas según la invención podrá fabricarse a su vez a un precio relativamente económico.

El metal o el compuesto metálico pueden aplicarse en forma de conglomerados sobre las fibras o sobre la superficie de la matriz especialmente mediante tratamiento con vapor y recubrimiento por sedimentación, mediante un proceso de bombardeo iónico o mediante depósito químico en fase vapor. En el caso del tratamiento con vapor y del recubrimiento por sedimentación, el metal o el compuesto metálico se evaporan térmicamente en un vacío y, a continuación, se deposita el vapor del metal sobre las fibras o sobre la matriz. El metal o el compuesto metálico están presentes sobre las fibras o sobre la matriz en forma de conglomerados debido a la aplicación por medio de tratamiento con vapor o de recubrimiento por sedimentación, del proceso por bombardeo iónico o por depósito químico en fase vapor. Los conglomerados presentan propiedades antimicrobianas especialmente buenas.

De manera conveniente, la sustancia se presenta en forma de grano en el apósito para las heridas según la invención, siendo preferente un tamaño medio de grano o bien de partícula comprendido entre 5 y 100 nm. La sustancia puede estar presente en forma de partículas individuales o de partículas encadenadas entre sí. Tales polvos finos de sustancias con actividad antimicrobiana pueden prepararse fácilmente, especialmente para sustancias inorgánicas y, en este caso, especialmente para la plata, así como también para el cobre y el cinc, así como mezclas, complejos y aleaciones de los tres metales citados. Como consecuencia de su pequeño tamaño medio de grano, la sustancia tiene una elevada superficie específica de tal manera que puede ser desprendida por la matriz especialmente mediante difusión. Además, es ventajoso el que únicamente queda afectada una parte de la superficie por una inactivación química del producto activo en forma de grano, debido a su elevada superficie específica, como puede suceder ocasionalmente en un medio circundante de la herida de tal manera, que es posible un desprendimiento de la sustancia por parte de la matriz incluso bajo condiciones desfavorables. Se ha revelado como especialmente ventajoso un tamaño medio de grano de la sustancia comprendido entre 5 y 50 nm, preferentemente comprendido entre 5 y 20 nm. Cuando la sustancia sea plata o una aleación de plata, se hablará también, con respecto a esta distribución del tamaño de grano, de plata nanométrica (nanoescala) o bien de una aleación de plata nanométrica.

La sustancia puede estar presente con un espesor de capa de al menos 1 nm y, preferentemente, no mayor que 1 mm. Cuando se utilicen sustancias en forma de grano, la capa tendrá, al menos, un espesor igual al del producto activo en forma de grano. De manera preferente, el espesor medio de la capa está comprendido entre 5 nm y 100 nm, siendo especialmente preferentes los espesores de capa comprendidos entre 10 nm y 50 nm, especialmente cuando la sustancia sea plata, cobre y/o cinc o bien sus iones, complejos metálicos o una mezcla o aleación de estos elementos. Se ha observado que los espesores de capa tan pequeños de una sustancia antimicrobiana, que contenga especialmente plata nanométrica, es suficiente para poder alcanzar un efecto antimicrobiano pero no citotóxico.

La sustancia se presenta, de manera preferente, en una cantidad tal que tenga actividad antimicrobiana por medio de una impregnación de la matriz con un líquido en la matriz, especialmente en la matriz citada. Una cantidad de este tipo puede determinarse fácilmente mediante ensayos rutinarios sencillos. Cuando la sustancia esté constituida por plata metálica, podrá alcanzarse un efecto antimicrobiano suficiente en la matriz mediante un contenido en plata de la matriz comprendido entre 1 μg y 200 μg por cm^2 de una superficie máxima, que puede ser recubierta por la matriz. Los contenidos en plata mayores no son ventajosos puesto que, por este motivo, pueden liberarse iones plata en una cantidad tal que tenga un efecto negativo sobre la cicatrización de las heridas.

El polímero preferente es aquel polímero, que reduzca la adherencia de las bacterias, preferentemente de las bacterias gram negativas o de los estafilococos, especialmente de los *Staphylococcus epidermidis*, sobre las fibras o sobre la matriz. Además de la sustancia Esta medida provoca, en conjunción con la sustancia, también, una menor colonización de la matriz con gérmenes.

De manera preferente, la fibra, o la superficie de la matriz, está recubierta con el polímero por medio de polimerización por plasma. De este modo, se posibilita una configuración extremadamente delgada de la capa, que apenas influye negativamente sobre la acción de la sustancia. Mediante la elección de los parámetros en el momento de la polimerización por plasma pueden quedar influenciadas las propiedades del polímero. El técnico en la materia puede determinar, mediante la realización de ensayos rutinarios usuales, los materiales de partida adecuados y los parámetros para la obtención de una capa polímera correspondiente. El recubrimiento de la matriz con la sustancia antimicrobiana y la polimerización por plasma puede llevarse a cabo, por ejemplo, de la manera siguiente:

En una primera etapa se depositan conglomerados de plata nanométrica sobre una matriz constituida por un vellón. Para ello se evaporará plata metálica bajo una atmósfera de gas protector de, por ejemplo, argón a una presión de trabajo de aproximadamente 10 mbares. En este caso, se depositará plata, en forma de partículas de plata, individuales o encadenadas entre sí, sobre las fibras de la matriz. El tamaño medio de las partículas de plata está comprendido aproximadamente entre 10 y 20 nm. La plata se aplica con un espesor de 20 nm aproximadamente. En una segunda etapa se aplica una capa polímera con hexametildisiloxano (HMDSO) como monómero o bien como precursor. La polimerización por plasma se llevará a cabo a una presión de trabajo de 0,07 mbares con un gas de trabajo formado en un 95% por O_2 y en un 5% por DMSO. Al cabo de 45 segundos de polimerización por plasma, llevada a cabo de

ES 2 293 528 T3

este modo, la plata aplicada superficialmente está dotada con una capa polímera por plasma con un espesor de 45 nm y fuertemente hidrófila.

La energía superficial del recubrimiento en este caso es de 105 mN/m.

La aplicación superficial del polímero sobre las fibras puede llevarse a cabo como paso previo a la fabricación de la matriz a partir de las fibras, o a continuación. Cuando ésta lleve a cabo después de la fabricación, se someterá al conjunto de la matriz, por ejemplo formado por un vellón o por un tejido textil, a un procedimiento de recubrimiento, tal como por ejemplo a la polimerización por plasma. Es especialmente ventajoso cuando el polímero se oxide tras la polimerización por plasma. De este modo, puede conseguirse una superficie extremadamente hidrófila.

En una configuración preferente, el polímero está constituido a partir de monómeros a base de ácido acrílico o por monómeros a base de siloxano, especialmente de hexametildisiloxano. Un polímero de este tipo puede combinar las propiedades antiadherentes frente a las bacterias con buenas propiedades hidrófilas. Además, permite una buena acción de una sustancia cubierta por el polímero sobre la matriz, tal como por ejemplo la plata metálica.

De manera preferente, el polímero se presenta en una capa con un espesor medio comprendido entre 5 nm y 500 nm. De manera especial, en el caso de un polímero, polimerizado por plasma, es preferente, sin embargo, que el espesor esté comprendido entre 5 y 200 nm, preferentemente entre 10 y 100 nm. Con estos espesores de capa pueden establecerse excelentes recubrimientos antimicrobianos y no citotóxicos, especialmente con las capas polímeras preparadas mediante la polimerización por plasma. Al mismo tiempo, estos recubrimientos son muy delgados de tal manera, que apenas son ópticamente reconocibles o incluso pueden ser transparentes.

De manera preferente, la cantidad, en la que está presente la sustancia, está dimensionada de tal manera que la cantidad de los productos activos formados y/o liberados por la sustancia no tengan acción citotóxica sobre una herida en caso de aplicación. Una cantidad de este tipo puede determinarse con ayuda de ensayos rutinarios sencillos. Los productos activos pueden estar constituidos, por ejemplo, por iones metálicos o por complejos de estos iones metálicos. Cuando la sustancia sea la plata, una cantidad adecuada de plata en la matriz estará comprendida, por ejemplo, entre 1 μg y 200 μg , preferentemente comprendida entre 5 μg y 35 μg , en particular comprendida entre 5 μg y 15 μg por cm^2 de una superficie máxima que puede ser recubierta por la matriz. Hasta ahora no se ha observado que los iones de plata puedan ser liberados por los apósitos para heridas que contienen plata, usualmente empleados, en cantidades que tengan una acción citotóxica sobre las heridas. Por este motivo puede perturbarse la cicatrización de las heridas.

De manera preferente, sobre la matriz están enlazadas sustancias que favorezcan una cicatrización de las heridas, especialmente factores del crecimiento. Tales sustancias pueden ser, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF). De manera preferente, la matriz estará remojada o impregnada con un líquido que favorezca la cicatrización de las heridas, especialmente con un líquido ácido o que contenga nutrientes que favorezcan la cicatrización de las heridas.

En una configuración especialmente preferente, la lámina es, al menos, permeable por zonas. De este modo, puede observarse el nivel de líquido por debajo de la lámina y puede rellenarse nuevo líquido tan pronto como se observe en la cavidad interna un contenido disminuido del líquido.

En otra configuración especialmente ventajosa de la invención el conjunto del apósito para las heridas, con inclusión de la matriz y de la lámina, es permeable a la luz, especialmente a la luz UV, a la luz infrarroja (luz IR) o a la luz próxima al infrarrojo (luz NIR).

Esto puede conseguirse mediante la elección de un material correspondiente. De este modo, es posible someter a la herida a una fototerapia sin tener que levantar el apósito para la herida. Una fototerapia puede acelerar considerablemente la cicatrización de las heridas.

De manera preferente, el apósito para las heridas contiene un indicador. El indicador puede ser un colorante, que muestre un estado determinado del apósito para la herida o de la herida. A modo de ejemplo, puede tratarse en este caso de un indicador del pH, que varíe su color en función del valor del pH. La modificación del color puede observarse a través de la lámina al menos transparente por zonas. Del mismo modo, el indicador puede estar formado por una pluralidad de sustancias, que cooperen para indicar un estado determinado. De igual modo, el indicador puede ser un sensor. El sensor puede ser, por ejemplo, un polímero conductor de la luz, que, de acuerdo con el estado de la herida o del apósito para las heridas modifique su conductibilidad de la luz. Del mismo modo, el sensor puede ser un biosensor. Se entenderá por biosensor aquel sensor de medición, en el que se copulen biomoléculas sobre transductores, tales como por ejemplo sensores potenciométricos. Los transductores transforman una señal, que se forma en el momento del enlace de un producto específico sobre la biomolécula, en una señal eléctrica. El sensor puede ser parte integrante de un campo de sensores o de un campo de biosensores, que contenga varios sensores. Mediante los diversos sensores pueden determinarse, simultáneamente, varios parámetros característicos del estado de la herida o del apósito para las heridas.

ES 2 293 528 T3

De igual modo, el indicador puede estar constituido por un indicador que pueda indicar el contenido en líquido de la matriz. De este modo, puede reconocerse mejor y con mayor antelación un resecado de la matriz. Igualmente, el indicador puede ser un indicador que señale el grado y/o el tipo de una contaminación microbiana de la matriz o de la herida. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por medio de un indicador inmunológico. En este caso, pueden ser enlazados de manera específica por un anticuerpo, por ejemplo, microorganismos o constituyentes de microorganismos y, de este modo, pueden generar una reacción de color. El indicador puede ser, también, un indicador, que pueda señalar un estado de inflamación de la herida. Un indicador de este tipo puede ser también un indicador inmunológico. En este caso, pueden enlazarse específicamente por un anticuerpo los factores de inflamación y, de este modo, pueden generar una reacción de color.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un apósito para heridas según la invención, con las etapas siguientes:

- preparación de una matriz absorbente,
- preparación de una lámina permeable a los gases pero impermeable a los líquidos,
- aplicación de una primera zona (16) autoadhesiva sobre o junto a la lámina y
- unión de la matriz absorbente con la lámina en una segunda zona de la lámina,

rodeando la primera zona a la segunda zona de la lámina,

depositándose superficialmente en primer lugar una sustancia de actividad antimicrobiana mediante tratamiento con vapor y recubrimiento por sedimentación, mediante un proceso de bombardeo iónico o mediante depósito químico en fase vapor y, a continuación, depositándose superficialmente un polímero, mediante polimerización por plasma, sobre la matriz o sobre una fibra que forme la matriz

La matriz puede ser un vellón, una gasa, una esponja o un material absorbente de otro tipo. La sustancia y el polímero pueden depositarse superficialmente sobre la matriz ya fabricada. La fibra, que forma la matriz, no tiene que ser una fibra que forme, de manera exclusiva, la matriz. La fibra, que forma la matriz, puede ser una fibra que se incorpore en la matriz durante o después de la fabricación de la matriz. Mediante el tratamiento con vapor y el recubrimiento por sedimentación, mediante el proceso por bombardeo iónico o el depósito químico en fase vapor, en combinación con la polimerización por plasma, es posible alcanzar sobre la fibra, o bien sobre la matriz, una aplicación de la sustancia especialmente delgada y simultáneamente con una acción altamente antimicrobiana y una aplicación superficial del polímero especialmente delgada, que presente propiedades específicas. Ahora se requiere una menor cantidad de sustancia y/o de polímero. La sustancia se protege especialmente contra el desgaste mecánico por rozamiento por medio del polímero.

A continuación se explicará con mayor detalle un ejemplo de realización de la invención por medio de los dibujos. En éstos:

la figura 1 muestra una representación esquemática del apósito para heridas según la invención en vista lateral,

la figura 2 muestra una representación esquemática del apósito para heridas según la invención en una vista en planta desde arriba y

la figura 3 muestra una disposición de la representación gráfica del desarrollo en el tiempo del crecimiento de las bacterias en contacto con una matriz tradicional y con una matriz de un apósito para heridas según la invención, medido en forma de la densidad óptica (OD) de un medio.

Las figuras 1 y 2 muestran un apósito para heridas 10, según la invención, con una matriz absorbente 12, con una lámina permeable a los gases pero impermeable a los líquidos 14 y con una primera zona autoadhesiva 16. La primera zona 16 en este caso es una zona de la lámina sobre la que se ha aplicado un pegamento. La primera zona 16 rodea en este caso a una segunda zona 17 de la lámina que contacta con la matriz. Cuando se utiliza adecuadamente el apósito para las heridas 10 se aplicará la matriz 12 sobre la herida 18 y la primera zona 16, autoadhesiva se pegará con la piel que circunda a la herida 18. A continuación puede inyectarse un líquido en la cavidad interna formada por la unión por pegado a través de la lámina 14. El agujero que se forma durante la inyección en la lámina 14 se cierra por medio de una lámina adhesiva.

En un estudio de aplicación se empleó, en un primer grupo de pacientes, un apósito para heridas según la invención con una matriz, cuyas fibras han sido recubiertas con plata y con un polímero hidrófilo formado mediante polimerización por plasma a partir de hexametildisiloxano. El apósito para las heridas fue empleado en este caso para el tratamiento de una herida líquida postoperatoria en el cuadro clínico del Pectus excavatum (tórax en embudo) al menos durante 4 días. En el caso de un segundo grupo de pacientes, que sirve como control, se llevó a cabo un cuidado tradicional de la herida. Mientras que en el segundo grupo se produjeron ocasionalmente infecciones, no se observó ninguna infección en el primer grupo. Además la comodidad de uso del apósito para heridas según la invención era claramente mejor, debido al recubrimiento hidrófilo, que en el caso de los apósitos para heridas empleados en el cuida-

ES 2 293 528 T3

do tradicional de las heridas. El cuidado líquido de las heridas con el apósito para heridas según la invención permitió una curación más rápida con una menor tendencia a la formación de cicatrices. Las matrices de los apósitos para las heridas, empleados para el cuidado de las heridas, tenían una actividad antibacteriana incluso al cabo de 4 días sobre una herida, tal como se ha mostrado en el ensayo representado en la figura 3.

5 Los resultados mostrados en la figura 3 han sido determinados según el procedimiento conocido por la publicación DE 197 58 598 A1. Este procedimiento ha sido descrito además en la publicación de Bechert, Thorsten *et al.*, Nature Medicine (2000), tomo 6, Nr. 8, páginas 1053 hasta 1056. En este caso queda incluido el contenido de la divulgación de ambos documentos anteriormente citados. Las matrices, a ser ensayadas, se emplearon en el ensayo como se ha descrito.

10 Cada uno de los campos de la figura 3 muestra una gráfica x-y, en la que se han representado el tiempo, en el eje x, y la densidad óptica en el eje y. Los resultados de los ensayos representados en las columnas 1, 2, 4, 5, 11 y 12 de la figura 3 son paralelos, las series A hasta H correspondientes a las cargas de ensayo A hasta H se determinaron con las siguientes matrices:

20	Columna 1, filas A-H:	Matriz no recubierta,
25	Columna 2, filas A-H:	Matriz recubierta con plata y con un polímero formado mediante polimerización por plasma a partir de hexametildisiloxano,
30	Columna 4, filas A-H:	Matriz recubierta con plata y con un polímero formado mediante polimerización por plasma a partir de hexametildisiloxano, procedente de un primer apósito para heridas, utilizado durante 4 días en el estudio de aplicación precedente,
35		
40	Columna 5, filas A-H:	Matriz recubierta con plata y con un polímero formado mediante polimerización por plasma a partir de hexametildisiloxano, procedente de un segundo apósito para heridas, utilizado durante 4 días en el estudio de aplicación precedente,
45		
50	Columna 11, filas A-H:	Controles estériles
	Columna 12, fila A:	Controles positivos
55	Columna 12, fila B:	Controles negativos
	Columna 12, fila E, F:	Valores ciegos

60 En el caso de los controles estériles se empleó, respectivamente, tan solo medio sin aditivo de *Staphylococcus epidermidis*, para mostrar que el crecimiento bacteriano no procede del medio. En el caso de los controles positivos se empleó un polímero que contiene plata metálica. Los valores muestran que las bacterias empleadas son sensibles frente a la plata y que pueden ser destruidas por la misma. En el caso de los controles negativos se empleó el mismo polímero que, sin embargo, no contenía plata. El valor ciego está constituido por un valor medido en un pocillo vacío de la placa de microtitulación que debe ser restado en el momento de la evaluación de todos los valores medidos.

ES 2 293 528 T3

Los resultados de los ensayos muestran que la matriz del apósito para heridas, según la invención, recubierta con plata y con el polímero formado mediante polimerización por plasma a partir de hexametildisiloxano, tiene una elevada actividad antibacteriana o bien bactericida. Este efecto está presente todavía al cabo de 4 días sobre una herida.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Apósito para heridas (10), que contiene una primera capa, formada por una matriz absorbente (12), y una
substancia con actividad antimicrobiana, estando química o físicamente enlazada la substancia sobre una superficie de
la matriz (12), estando recubierta la superficie de la matriz, con inclusión de la substancia, con un polímero hidrófilo,
conteniendo el apósito para heridas (10) una segunda capa enlazada con la matriz (12), formada por una lámina (14)
permeable a los gases pero impermeable a los líquidos y que presenta una primera zona autoadhesiva (16), estando
10 unida la matriz (12) con la lámina (14) en una segunda zona (17) y siendo la primera zona una zona de la lámina (14),
que rodea a la segunda zona (17), pudiéndose pegar el apósito para heridas (10) sobre una piel humana o animal por
medio de la primera zona autoadhesiva, formándose una cavidad interna, que contiene la matriz (12), hermética a los
líquidos que puede ser rellenada con un líquido, siendo la substancia un metal o un compuesto metálico.

15 2. Apósito para heridas (10) según la reivindicación 1, presentando la matriz (12) al menos una fibra o que está
formada por al menos una fibra y la superficie de la matriz (12), sobre la cual está enlazada la substancia, es una
superficie de la fibra.

20 3. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, estando enlazada la substancia de
manera exclusiva sobre la superficie de la matriz o de la fibra.

25 4. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, eligiéndose la substancia entre el grupo
formado por la plata, el cobre y el cinc, o una mezcla formada por plata, por cobre y por cinc, o una mezcla o aleación
que comprende al menos uno de estos componentes.

30 5. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el metal o el compuesto
metálico en forma de conglomerados sobre la fibra o sobre la superficie de la matriz, especialmente depositados
superficialmente mediante tratamiento con vapor y recubrimiento por sedimentación, por medio de un proceso de
bombardeo iónico o por medio de un depósito químico en fase vapor.

35 6. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, presentando la substancia un tamaño
medio de las partículas comprendido entre 5 y 100 nm.

40 7. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose la substancia en una
capa con un espesor medio comprendido entre 5 y 100 nm.

45 8. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose la substancia en la matriz
(12) en una cantidad con actividad antimicrobiana por medio de una impregnación de la matriz (12) con un líquido.

50 9. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, siendo el polímero un polímero que
reduzca la adherencia de las bacterias, preferentemente las bacterias gram negativas o los estafilococos, especialmente
los *Staphylococcus epidermidis*, sobre la fibra o sobre la matriz.

55 10. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, siendo la fibra o la superficie de la
matriz (12) una fibra o una superficie recubierta por medio de polimerización por plasma con el polímero.

60 11. Apósito para heridas (10) según la reivindicación 10, siendo el polímero un polímero oxidado después de la
polimerización por plasma.

65 12. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, estando constituido el polímero por
monómeros a base de ácido acrílico o constituido por monómeros a base de siloxano, especialmente de hexametildisi-
loxano.

70 13. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el polímero en una
primera capa con un espesor medio comprendido entre 5 y 500 nm.

75 14. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose la substancia en una
cantidad con la que se forme y/o se libere por la substancia una cantidad de productos activos que no tenga actividad
citotóxica sobre la herida durante la aplicación.

80 15. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, estando enlazada sobre la matriz (12)
una substancia que favorece la cicatrización de las heridas, especialmente factores del crecimiento.

85 16. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, estando remojada o impregnada la
matriz (12) con un líquido que favorezca la cicatrización de las heridas, especialmente con un líquido ácido o que
contenga nutrientes, que favorezcan la cicatrización de las heridas.

90 17. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, siendo transparente la lámina (14), al
menos por tramos.

ES 2 293 528 T3

18. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, siendo permeable el apósito para las heridas a la luz, especialmente a la luz UV, a la luz IR o a la luz NIR.

5 19. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo el apósito para las heridas un indicador, especialmente un indicador del pH.

20. Apósito para heridas (10) según la reivindicación 19, siendo el indicador un sensor, especialmente un biosensor.

10 21. Apósito para heridas según la reivindicación 20, siendo el sensor un polímero conductor, que modifique su conductibilidad en función del estado de la herida o del apósito para las heridas.

22. Apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones 19 a 21, siendo el indicador un indicador que señala el contenido en líquido de la matriz (12).

15 23. Apósito para heridas (10) según las reivindicaciones 19 a 21, siendo el indicador un indicador que señala el grado y/o el tipo de una contaminación microbiana de la matriz (12) o de la herida.

20 24. Apósito para heridas (10) según las reivindicaciones 19 a 21, siendo el indicador un indicador que marca un estado de inflamación de la herida.

25 25. Procedimiento para la obtención de un apósito para heridas (10) según una de las reivindicaciones precedentes, con las etapas siguientes:

- preparación de una matriz absorbente (22),

25 - preparación de una lámina (14) permeable a los gases pero impermeable a los líquidos,

- aplicación de una primera zona (16) autoadhesiva sobre o junto a la lámina (14) y

30 - unión de la matriz absorbente (12) con la lámina (14) en una segunda zona (17) de la lámina (14),

rodeando la primera zona a la segunda zona (17) de la lámina (14),

35 depositándose superficialmente mediante tratamiento con vapor y recubrimiento por sedimentación, por medio de un proceso de bombardeo iónico o por medio de depósito químico en fase vapor en primer lugar una substancia con actividad antimicrobiana y a continuación un polímero mediante polimerización por plasma sobre la matriz (12) o sobre una fibra que forme la matriz (12).

40

45

50

55

60

65

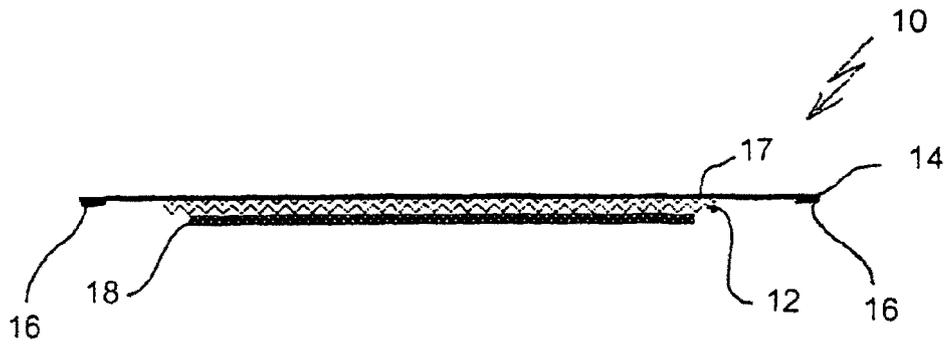


Fig. 1

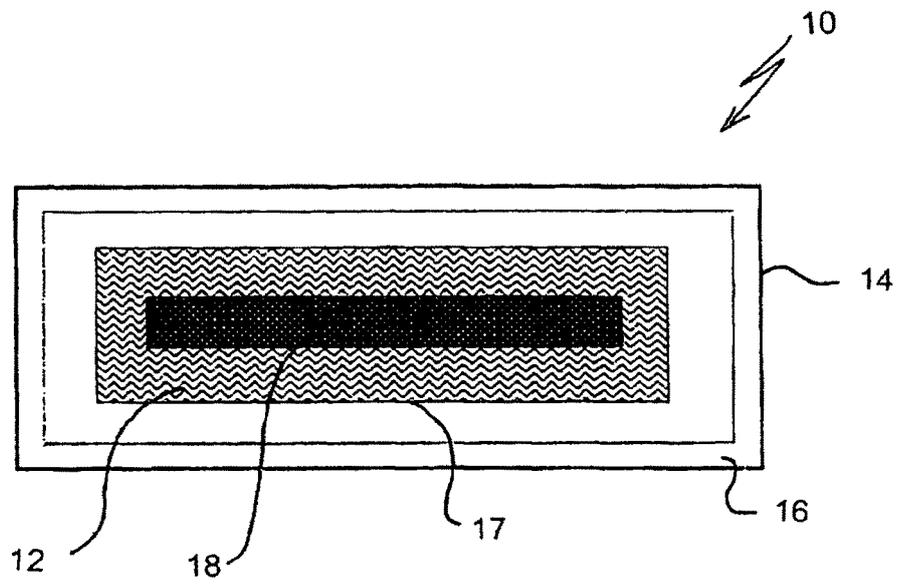


Fig. 2

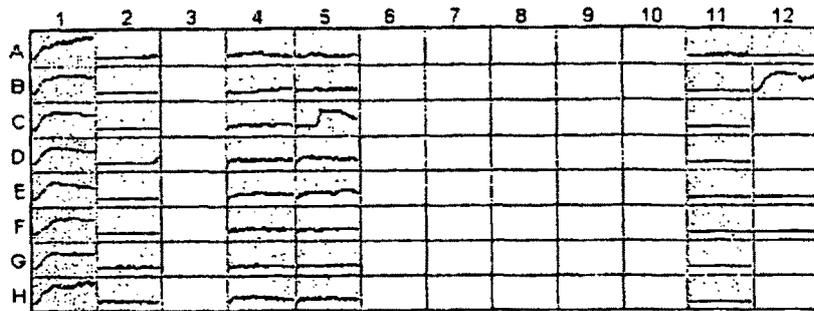


Fig. 3