



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 304**

51 Int. Cl.:
A61L 15/42 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798588 .2**
96 Fecha de presentación : **18.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1687039**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54 Título: **Apósitos para heridas con liberación controlada de agentes terapéuticos.**

30 Prioridad: **24.11.2003 GB 0327326**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2009

73 Titular/es: **ETHICON, Inc.**
U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

72 Inventor/es: **Cullen, Breda, Mary y**
Gregory, Sara Jayne

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 319 304 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).

ES 2 319 304 T3

DESCRIPCIÓN

Apósitos para heridas con liberación controlada de agentes terapéuticos.

5 La presente invención se refiere a materiales para apósitos para heridas que proporcionan liberación controlada de agentes terapéuticos cuando se colocan en contacto con un fluido de la herida.

10 La cantidad y composición del fluido de la herida (exudado) producido por una herida depende del tipo de herida y la historia de cicatrización de la herida. Por ejemplo, las heridas quirúrgicas tienen una fase inflamatoria aguda de unos pocos días durante los cuales la descarga es significativa, después de lo cual la proporción de producción de exudado puede esperarse que disminuya de manera acusada. Las heridas crónicas, tales como las úlceras, producen fluido de la herida que contiene niveles elevados de enzimas de matriz metaloproteínasa (MMP). Las quemaduras producen grandes cantidades de exudado de la herida que tiene propiedades características. El dolor está igualmente asociado con enzimas proteasa características en el fluido de la herida. Bioquímicamente, se experimenta dolor cuando existe un incremento de cininas (bradicinina) en el área de la herida. Las cininas se producen por la degradación proteolítica de cininógeno, y la proteasa responsable de ello es la calicreína.

15 Las heridas infectadas generalmente producen substancialmente más exudado que las heridas no infectadas, y la composición del fluido de la herida es diferente. En particular, se ha encontrado que los niveles de elastasa son elevados en las heridas infectadas, tanto durante como inmediatamente antes de la aparición de signos clínicos de infección de la herida.

20 El Documento US-A-5770229, describe geles polímeros médicos para uso en aplicaciones médicas, incluyendo apósitos para heridas. Las moléculas polímeras están covalentemente unidas a las moléculas del fármaco a través de grupos conectores que pueden ser escindidos por una enzima tal como elastasa. El fármaco puede ser, por ejemplo, un antimicrobiano, o un factor de crecimiento, o un inhibidor de metaloproteínasa de tipo tisular (TIMP).

25 Los fluidos de heridas pueden igualmente contener concentraciones elevadas de especies de oxígeno reactivo tales como radicales hidroxilo (-OH), oxígeno monoatómico ($^1\text{O}_2$), radicales hidroperoxilo (.OOH), aniones de radicales superóxido ($-\text{O}_2^{\cdot-}$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Bajo tensiones oxidantes suaves, se estima que el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es la especie dominante presente, que se ha formado rápidamente a partir de superóxido mediante la enzima superóxido dismutasa. Bajo condiciones de tensión oxidante suave cuando los niveles de peróxido de hidrógeno han subido ligeramente (alrededor de 10^{-8} hasta 10^{-4} molar), se ha encontrado que se estimula la proporción de proliferación de células en cultivos de fibroblastos. Además, la presencia de un bajo nivel de especies de oxígeno reactivo puede ser ventajosa en las fases tempranas de la curación de una herida tanto por la atracción como la activación de macrófagos que engullen y matan bacterias y liberan citocinas y factores de crecimiento. Sin embargo, las tensiones oxidantes más severas y prolongadas pueden retardar la curación dado que producirán inflamación crónica, desviarán el suministro de energía disponible hacia la defensa antioxidante a expensas de la reconstrucción de tejido, e incrementarán los niveles de matrices metaloproteínasas, lo cual ocasionará la degradación del tejido. En casos más severos, los niveles elevados de especies de oxígeno reactivo pueden ocasionar la senescencia inducida por peróxido de hidrógeno o la apoptosis (es decir, muerte programada de células) o la necrosis del tejido (es decir, la muerte incontrolada de células y, en consecuencia, daño permanente al tejido).

30 De acuerdo con ello, la cicatrización de heridas crónicas puede ser ayudada mediante el uso de apósitos para heridas antioxidantes que reaccionan específicamente con especies de oxígeno reactivo en exceso, tales como las enumeradas anteriormente y, por ello, reducen el nivel de tensión oxidante. Sin embargo, puede no ser deseable eliminar completamente las especies de oxígeno reactivo, dado que las especies de oxígeno reactivo a bajas concentraciones tienen un papel positivo en la cicatrización de heridas.

35 El Documento US-A-5667501, describe composiciones que comprenden polímeros modificados químicamente injertados con grupos químicos que confieren actividad antioxidante, medida mediante un ensayo de difenilpicril-hadrazilo (DPPH), y que igualmente generan bajos niveles de peróxido de hidrógeno mediante reacción con oxígeno molecular en el lecho de la herida para estimular la actividad macrófaga y la proliferación de fibroblastos. Las composiciones pueden usarse para promover la curación de heridas crónicas. Preferiblemente, el polímero es un polímero que porta grupos funcionales hidroxilo, carbonilo o amido, o un polisacárido que porta grupos funcionales hidroxilo, habiéndose convertido dichos grupos funcionales en derivados que son radicales libres persistentes o precursores de radicales libres persistentes, es decir, que son grupos antioxidantes desactivantes de radicales libres.

40 El Documento US-A-5612321, describe composiciones que comprenden polisacáridos injertados con antioxidantes sobre al menos un grupo hidroxilo del polisacárido. Las composiciones pueden usarse, entre otras, para promover la curación de heridas crónicas. Preferiblemente, el polisacárido es ácido hialurónico y el grupo antioxidante comprende un grupo fenol.

45 Los apósitos antioxidantes anteriormente descritos tenderán a eliminar todo el oxígeno reactivo de las proximidades de la herida bajo tratamiento y, de esta forma, se malogran los efectos beneficiosos sobre la curación de la herida de bajas concentraciones de oxígeno reactivo.

ES 2 319 304 T3

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un material para apósito para heridas para la activación controlada de un agente terapéutico para cicatrización de heridas en la presencia de una enzima proteasa en un fluido de la herida, comprendiendo el material para apósito para heridas:

- 5 un polímero médicamente aceptable;
- un agente terapéutico para cicatrización de heridas;
- un inhibidor de la enzima proteasa; y
- 10 un grupo conector que comprende una secuencia de oligopéptido y que es escindible por la enzima proteasa,

en el que las actividades tanto del agente terapéutico para cicatrización de heridas como del inhibidor están incrementadas mediante el contacto del material para apósito para heridas con un fluido de la herida que contiene la enzima proteasa y en el que la enzima proteasa no es calicreína.

El agente terapéutico para curación de heridas y el inhibidor están inicialmente unidos, y/o ocluidos dentro de una matriz, al polímero. En este estado, el agente terapéutico y el inhibidor tienen actividad reducida, y frecuentemente tienen poca o nula actividad. La reacción entre los grupos conectores y la enzima tiene por efecto usualmente el liberar el agente terapéutico substancialmente libre (no unido) y el inhibidor dentro del fluido de la herida. En algunas realizaciones, el agente terapéutico y/o el inhibidor pueden permanecer unidos al polímero o a un fragmento del polímero después de la activación por la enzima.

Los materiales para apósitos para heridas de acuerdo con la presente invención responden más al estado de una herida con el transcurso del tiempo, dado que el inhibidor previene la liberación excesiva o incontrolada del agente terapéutico en la presencia de niveles elevados de la enzima proteasa. La liberación del inhibidor por la acción de la enzima significa que es necesario un suministro adicional de la enzima para impulsar una liberación adicional del agente terapéutico después de que se ha llevado a cabo una liberación inicial.

Por un “incremento” en la actividad del agente terapéutico y el inhibidor, los presentes autores incluyen la situación en la cual la actividad del agente terapéutico se incrementa al menos por 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ó 15 veces en una presencia de la enzima. Típicamente, la proporción de liberación del agente terapéutico y del inhibidor se incrementan al menos por 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ó 15 veces en la presencia de fluido de la herida que contiene la enzima con una actividad el doble que la del suero sano normal. Preferiblemente, no se produce liberación del agente terapéutico y del inhibidor en la ausencia de la enzima.

Existen tres tipos principales de material para apósito de acuerdo con la invención. En el primer tipo de material, el agente terapéutico de curación de la herida y el inhibidor están dispersados o encapsulados o físicamente ocluidos en una matriz del polímero médicamente aceptable, y el polímero comprende el grupo conector. El propio polímero es degradado por la enzima en el fluido de la herida mediante la escisión de los grupos conectores, y esta degradación del polímero libera el agente terapéutico de curación de la herida y el inhibidor dentro del fluido de la herida.

En los materiales para apósitos para heridas de este tipo, el propio polímero puede comprender el grupo conector como parte de la cadena polimérica principal. Por ejemplo, si la enzima es una elastasa, en ese caso, el polímero podría ser una elastina. Como alternativa, el polímero puede ser un polímero médicamente aceptable reticulado por el grupo conector.

El grado de reticulación de los polímeros debería ser suficiente como para que la proporción de liberación del agente terapéutico y el inhibidor se incrementase en la presencia de la enzima. Preferiblemente, el grado de reticulación de los polímeros debería ser suficiente para hacer a la matriz suficientemente impermeable a la molécula a suministrar, de manera tal que el agente terapéutico y el inhibidor sean únicamente liberados en la presencia de la enzima diana. Esto dependerá del peso molecular del agente terapéutico y del inhibidor.

En el segundo tipo principal de material para apósito para heridas de acuerdo con la invención, el agente terapéutico de cicatrización de la herida y/ el inhibidor están conjugados al polímero médicamente aceptable mediante el grupo conector. Preferiblemente, el agente terapéutico de cicatrización de la herida y el inhibidor están conjugados cada uno de ellos por separado al polímero médicamente aceptable mediante el grupo conector. En ese caso, el agente terapéutico de cicatrización de la herida y el inhibidor son liberados ambos mediante la escisión de los grupos conectores por la enzima, sin ninguna necesidad de degradación del propio polímero.

En el tercer tipo principal de material para apósito para heridas de acuerdo con la invención, el agente terapéutico para cicatrización de la herida está él mismo conjugado al inhibidor mediante el grupo conector. Con lo cual, la escisión del grupo conector activa tanto al agente terapéutico como al inhibidor. El agente terapéutico y/o el inhibidor pueden así mismo estar cada uno de ellos independientemente conjugados al polímero.

El término “polímero” tal como se usa aquí, incluye homopolímeros y copolímeros (por ejemplo, copolímeros al azar, copolímeros alternantes y copolímeros de bloque).

ES 2 319 304 T3

En teoría, puede usarse cualquier polímero que contenga grupos a los cuales pueden unirse los grupos escindibles y/o el agente terapéutico y el inhibidor, aunque por supuesto la persona experta comprenderá que deberían tenerse en cuenta consideraciones tales como toxicidad. De manera similar, los polímeros usados no deberían ser inmunógenos.

5 En ciertas realizaciones, los polímeros son polímeros sintéticos. Los ejemplos de polímeros sintéticos incluyen alcohol polivinílico, polietileno glicol, PVP, poliolefinas, fluoropolímeros, hidropolímeros procedentes de ésteres de vinilo, éteres de vinilo, monómeros de carboxi vinilo, ácido met(acrílico), acrilamida, N-vinil pirrolidona, acilamidopropanem acilamidopropano, PLURONIC (ácido maleico, N,N-dimetilacrilamida diacetona acrilamida acrililo, morfolina y mezclas de los mismos). Los polímeros sintéticos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, alcoholes polialcoxilados, compuestos de alquilo o dialquilo poliglicerol, alcoholes polietiloxilados, y polímeros (incluyendo homopolímeros y copolímeros) de acrilamida (por ejemplo, N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HPMA)).

15 Como alternativa, pueden usarse polímeros naturales tales como carbohidratos (por ejemplo, dextrano, quitina o quitosana); péptidos naturales o proteínas (colágenos, elastinas, fibronectinas, o incluso proteínas solubles tal como albúmina); biopolímeros modificados tales como carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y celulosa regenerada oxidada; o péptidos semi-sintéticos (hechos mediante el uso de un sintetizador péptido o mediante técnicas recombinantes).

20 En una realización preferida del primer modo de la invención, se reticular polímeros de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HPMA) con el péptido escindible. A este respecto, se hace referencia a Ulbrich y otros, en *Biomaterials*, vol. 1, págs. 199-204, (1980), el cual detalla la reticulación de polímeros de HPMA mediante péptidos.

25 Los reticulantes escindibles comprenden secuencias de oligopéptidos escindibles, cada una de ellas típicamente de veinte restos o menos, por ejemplo desde 3 hasta 15 restos.

30 La proporción de liberación del agente terapéutico y del inhibidor dependerá de un cierto número de factores, incluyendo la longitud de las secuencias del conector escindible. Ulbrich y otros han indicado que la extensión de los conectores peptídicos mediante un resto aminoácido para proporcionar un conector peptídico de cuatro aminoácidos dio lugar a un incremento pronunciado en la proporción de escisión de los substratos polímeros. Ulbrich y otros han informado que la extensión de la secuencia de oligopéptido conduce a una disminución en el impedimento estérico por la cadena polímera y, en consecuencia, a un incremento en la degradabilidad.

35 El impedimento estérico puede igualmente reducirse mediante el acoplamiento de la secuencia de oligopéptido escindible al polímero mediante un espaciador apropiado. De acuerdo con ello, las secuencias de oligopéptidos pueden acoplarse a los polímeros directamente (en cuyo caso la reticulación está constituida por la secuencia de oligopéptido) o mediante un espaciador apropiado. En el Documento US-A-5770229 se describen procedimientos de conjugación adecuados que incorporan espaciadores.

40 El trabajo siguiente proporciona una revisión útil de técnicas de bioconjugación para uso en química farmacéutica: Veronese, F.M. y Morpurgo, M, "Bioconjugation in Pharmaceutical chemistry", *Il Farmaco*, vol. 54, págs. 497-516, (1999). Este trabajo describe en detalle la química de cada aminoácido y cuáles de ellos son los más adecuados para uso en técnicas de bioconjugación. Por ejemplo, demuestran que se produce la conjugación por ataques de nucleófilos a electrófilos. Las cadenas laterales de aminoácidos R-S-, R-NH₂, R-COO- y =R-O- son adecuadas para la bioconjugación (a moléculas naturales o sintéticas).

45 Además, este trabajo indica y proporciona ejemplos de un amplio tipo de estructuras y grupos químicos a los cuales pueden unirse los péptidos (que contienen grupos amino (por ejemplo, lisina), carboxilo (COO-) o cistilo (R-SH)).

50 Con respecto a las técnicas de conjugación, véase igualmente Ulbrich, K., y otros, "Polymeric drugs based on conjugates of synthetic and natural macromolecules I. Synthesis and physico-chemical characterisation", *Journal of controlled release*, vol. 64, págs. 63-79, (2000). Esta referencia describe cómo pueden conjugarse anticuerpos, péptidos o proteínas a polímeros sintéticos (por ejemplo, poli HPMA).

55 La proporción de degradación no solamente dependerá del número de aminoácidos sino también de la naturaleza de los aminoácidos que comprenden los retículos. Esta dependencia procede de la naturaleza específica de las proteasas. La región de la enzima en la cual tiene lugar la interacción con el substrato se conoce como el "sitio activo" de la enzima. El sitio activo realiza el doble papel de unión del substrato al mismo tiempo que cataliza la reacción, por ejemplo, la escisión. Los estudios de las estructuras de los complejos de enzimas proteolíticas con péptidos, indican que el sitio activo de estas enzimas es relativamente grande y se une a diversos restos de aminoácidos en el péptido.

60 De acuerdo con ello, la degradabilidad de un enlace particular en una cadena de péptido depende no solamente de la naturaleza de la estructura cercana al enlace escindido, sino también de la naturaleza de los restos de aminoácidos que están relativamente remotos del enlace escindido, pero juegan una parte importante en el mantenimiento de la enzima en su posición durante la hidrólisis.

65 La presente invención es adecuada para uso con una amplia diversidad de sistemas de enzimas y substratos. Típicamente, la enzima se selecciona de manera tal que niveles elevados de la enzima en el fluido de la herida estén asociados con el dolor, la infección de la herida o la cronicidad de la herida. Usualmente, la enzima es una proteasa, y el grupo conector comprende una secuencia de oligopéptido que es un substrato para la proteasa.

ES 2 319 304 T3

En ciertas realizaciones, la proteasa es una elastasa. Los niveles de elastasa son elevados dentro de una gama de trastornos de curación de heridas, incluyendo heridas infectadas y heridas crónicas. En dichas realizaciones, los conectores de sustrato adecuados pueden incluir una o más de las secuencias de oligopéptidos lys-gly-ala-ala-ala-lys-Ala-Ala-Ala, Ala-Ala-Pro-Val, Ala-Ala-Pro-Leu, Ala-Ala-Pro-Phe, Ala-Ala-Pro-Ala o Ala-Tyr-Leu-Val.

En otras realizaciones, la proteasa es una matriz metaloproteínasa, en particular MMP-2 o MMP-9. Estas matrices metaloproteínas son elevadas en heridas crónicas tales como úlceras venosas, úlceras diabéticas y llagas por presión. En estas realizaciones, el conector escindible puede comprender la secuencia de oligopéptido -Gly-Pro-Y-Gly-Pro-Z-, -Gly-Pro-Leu-Gly-Pro-Z-, -Gly-Pro-Ile-Gly-Pro-Z-, o -Ala-Pro-Gly-Leu-Z-, en las que Y y Z son aminoácidos.

En otras realizaciones, la proteasa es una colagenasa. La colagenasa es elevada en heridas crónicas tales como úlceras venosas, úlceras diabéticas y llagas por presión. En estas realizaciones, el conector escindible puede comprender la secuencia de oligopéptido -Pro-Leu-Gly-Pro-D-Arg-Z-, -Pro-Leu-Gly-Leu-Leu-Gly-Z-, Pro-Gln-Gly-Ile-Ala-Gly-Trp-, -Pro-Leu-Gly-Cys (Me)-His-, -Pro-Leu-Gly-Leu-Trp-Ala-, -Pro-Leu-Ala-Leu-Trp-Ala-Arg-, o -Pro-Leu-Ala-Tyr-Trp-Ala-Arg-, en la que Z es un aminoácido.

En otras realizaciones, la proteasa es una gelatinasa. La gelatinasa es elevada en heridas crónicas tales como úlceras venosas, úlceras diabéticas y llagas por presión. En estas realizaciones, el conector escindible puede comprender la secuencia de oligopéptido -Pro-Leu-Gly-Met-Trp-Ser-Arg-.

En otras realizaciones, la proteasa es trombina. En estas realizaciones, el conector escindible puede comprender la secuencia de oligopéptido -Gly-Arg-Gly-Asp-, -Gly-Gly-Arg-, -Gly-Arg-Gly-Asp-Asn-Pro-, -Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-, -Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Lys-, -Gly-Pro-Arg-, -Val-Pro-Arg-, o -Phe-Val-Arg-.

En otras realizaciones, la proteasa es estromelina. En estas realizaciones, el conector escindible puede comprender la secuencia de oligopéptido -Pro-Tyr-Ala-Tyr-Trp-Met-Arg-.

La enzima no es una calicreína. La enzima es una proteasa distinta de la calicreína, por ejemplo una elastasa, una colagenasa, una gelatinasa o una matriz metaloproteínasa.

En los materiales para apósitos para heridas de acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico está de manera adecuada seleccionado entre el grupo constituido por un desactivador de oxígeno reactivo, un agente antimicrobiano, un agente aliviador del dolor, un factor de crecimiento o mezclas de los mismos.

El desactivador de oxígeno reactivo puede estar seleccionado entre el grupo constituido por derivados de fenol antioxidante, vitamina E, antioxidantes de peróxido de metilo, estilbenos, galocatequinas, ubiquinol, retinoides, vitamina A, vitamina C, N-acetil cisteína, selenio y sus compuestos, cinc y sus compuestos, glutatona, carotenoides, papaina, tioprolina, albúmina, clorofilina, materiales colorantes antioxidantes, y mezclas de los mismos.

El término "material colorante" se refiere a un material que es útil como un colorante para materiales textiles, es decir un compuesto orgánico que es fuertemente absorbente de la luz en la región visible de 400-700 nm. En ciertas realizaciones, el material colorante antioxidante está seleccionado entre el grupo constituido por colorantes de anilina, colorantes de acridina, colorantes de tionina, colorantes de bis-naftaleno, colorantes de tiazina, colorantes azo, colorantes de antraquinona y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el material colorante antioxidante puede estar seleccionado entre el grupo constituido por violeta gentiana, azul anilina, azul metileno, violeta cristal, acriflavina, 9-aminoacridina, amarillo acridina, naranja acridina, proflavina, quinacrina, verde brillante, azul tripano, rojo tripano, verde malaquita, azacrina, violeta metilo, naranja metilo, amarillo metilo, violeta etilo, naranja ácido, amarillo ácido, azul ácido, rojo ácido, tioflavina, alfazurina, azul índigo, verde metileno, y mezclas de los mismos.

El material colorante antioxidante puede estar presente en el material para apósito para heridas de acuerdo con la invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 5% en peso, típicamente aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 2% en peso en base al peso en seco del material.

El agente antimicrobiano puede estar seleccionado entre el grupo constituido por antisépticos y antibióticos y mezclas de los mismos. Los antibióticos adecuados incluyen antimicrobianos péptidos (por ejemplo, defensinas, Magainina, derivados sintéticos de los mismos), tetraciclina, penicilinas, terramicinas, eritromicina, bacitracina, neomicina, polimicina B, mupirocina, clindamicina y mezclas de los mismos. Los antisépticos adecuados incluyen sulfadiazina de plata, clorhexidina, yoduro de povidona, triclosan, otras sales de plata y plata coloidal, sucralfato, sales de amonio cuaternario y mezclas de los mismos.

El agente aliviador del dolor puede estar seleccionado entre el grupo constituido por un anestésico, un analgésico, un antiinflamatorio o mezclas de los mismos. Los anestésicos adecuados incluyen lidocaína o novocaína. Los analgésicos adecuados incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides tales como prostaglandinas.

El factor de crecimiento puede estar seleccionado entre el grupo constituido por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor beta de crecimiento de transformación

ES 2 319 304 T3

(TGF- β), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), y mezclas de los mismos.

5 El inhibidor de enzima puede estar seleccionado entre el grupo constituido por inhibidor de tejido de metaloproteína (TIMP), fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo (AEBSF), antitrombina, fluoruro de (p-amidinofenil) metano- sulfonilo (APMSF), aprotinina, diisopropilfluorofosfato (DFP), fluoruro de fenil metil sulfonilo (PMSF), antipapaína, quimostatina, leupeptina, tosil-lisina clorometilcetona (TLCK), tosil-fenil clorometilcetona (TPCK), L-trans-epoxisuccinilileucilamido (4-guanido)butano E-64, amastatina, bestatina, diprotina, ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), pepstatina y mezclas de las mismas. Los inhibidores de calicreína pueden estar seleccionados entre el grupo
10 constituido por aprotinina, calistatina, mesilato de nafamostato, inhibidor de proteasa-6 (descrito en el Documento US-A-6472143), y mezclas de los mismos.

Los materiales para apósitos para heridas de acuerdo con la presente invención pueden proporcionarse en la forma de esferulas, copos, polvo, y preferiblemente en la forma de una película, una almohadilla fibrosa, un velo, una tela tejida o no tejida, una esponja criodesecada, una espuma o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, el polímero está seleccionado entre el grupo constituido por telas tejidas, telas entretejidas, y telas no tejidas, todas las cuales pueden estar hechas mediante procedimientos convencionales. En otras realizaciones, el material puede comprender (o estar constituido esencialmente) una esponja criodesecada o una esponja secada en disolvente.

20 El material para apósito para heridas puede estar en la forma de un sólido, o de un ungüento semi-sólido o gel. Preferiblemente, el material para apósito para heridas comprende únicamente hasta 20% en peso, preferiblemente menos del 10% en peso de agua. El contenido relativamente bajo de agua mejora la estabilidad del material y hace posible esterilizarlo por calor o irradiación sin pérdida de actividad. Igualmente, el material puede contener 0-40% en peso, preferiblemente 0-25% en peso de un plastificante, preferiblemente un alcohol polihídrico tal como glicerol.
25 Todos los porcentajes anteriores son sobre una base de peso en seco.

Los materiales para apósitos para heridas preferidos de acuerdo con la presente invención son apósitos para heridas antioxidantes, en los que el agente terapéutico es un desactivador de oxígeno reactivo, el conector comprende un sustrato de oligopéptido para una colagenasa, una elastasa, MMP-2, MMP-9 o gelatinasa, y el inhibidor es un
30 inhibidor metaloproteína tal como TIMP, amastatina, bestatina, diprotina, o EDTA. Los apósitos de este tipo pueden proporcionar una especie de oxígeno reactivo de bajo nivel, controlado, en el fluido de la herida. Cuando se supera el bajo nivel deseado, la especie de oxígeno reactivo estimula la producción de matriz metaloproteínas en el fluido de la herida, la cual, a continuación, inicia la liberación del desactivador de oxígeno reactivo y el inhibidor de MMP procedente del material para apósito. El inhibidor actúa neutralizando el MMP y, de esta forma, previene la excesiva
35 liberación de desactivador de oxígeno procedente del material para apósito.

En consecuencia, el material para apósito para heridas antioxidante de acuerdo con la presente invención tiene una mayor actividad de radical libre, es decir, una actividad antioxidante, en la presencia de una enzima metaloproteína que en la ausencia de dicha enzima. La actividad antioxidante puede medirse mediante el ensayo de difenilpicrilhidrazilo (DPPH), por ejemplo, como porcentaje de reducción en absorbancia a 524 nm después de 4 horas de una dispersión al 0,5% p/v del polisacárido en DPPH 10^{-4} M, tal como se describe con más detalle en el Documento US-A-5667501. Preferiblemente, el porcentaje de reducción en absorbancia en el ensayo de DPPH es al menos de aproximadamente el 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente del 50%, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente del 75%.

45 Como alternativa o adicionalmente, la actividad antioxidante puede medirse por su capacidad para inhibir la oxidación de ABTS (2,2'-azino-di-[3-etilbenzotiazolina sulfonato]) mediante una peroxidasa.

El material para apósito para heridas de acuerdo con la presente invención es, preferiblemente, estéril y envasado
50 en un envase impermeable a los microorganismos.

Preferiblemente, el material de acuerdo con la presente invención absorberá agua o fluido de la herida y, por tanto, se transformará en una masa húmeda, hinchada o se hará gelatinosa, pero no se disolverá o dispersará espontáneamente en ella. Es decir, es hidrófila pero tiene una solubilidad preferiblemente menor de aproximadamente 1 g/litro en agua a 25°C. La baja solubilidad hace a dichos materiales especialmente adecuados para uso como apósitos para heridas para
55 eliminar las especies de oxígeno reactivo del fluido de la herida.

Las propiedades de los materiales de acuerdo con la presente invención sugieren la aplicación en una gama de aplicaciones médicas, incluyendo el tratamiento de heridas quirúrgicas y traumáticas agudas, quemaduras, fístulas, úlceras venosas, úlceras arteriales, llagas por presión (también conocidas como úlceras por decúbito), úlceras diabéticas, úlceras de etiología mezclada, y otras heridas crónicas o necróticas y lesiones y trastornos inflamatorios.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un apósito para heridas que comprende un material para apósito para heridas de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

65 El apósito para heridas está, preferiblemente, en la forma de lámina y comprende una capa activa del material para apósito para heridas de acuerdo con la invención. La capa activa sería normalmente la capa en contacto con la herida durante su uso, pero en algunas realizaciones, esta podría estar separada de la herida por una lámina superior permea-

ES 2 319 304 T3

ble a líquidos. Preferiblemente, el área de la capa activa es desde aproximadamente 1 cm² hasta aproximadamente 400 cm², más preferiblemente desde aproximadamente 4 cm² hasta aproximadamente 100 cm².

En ciertas realizaciones, el apósito para heridas comprende además una lámina soporte que se extiende sobre la capa activa opuesta al lado enfrentado con la herida de la capa activa. La lámina soporte puede ser mayor que la capa activa de manera tal que se extienda una región marginal de una anchura de 1 mm hasta 50 mm, preferiblemente 5 mm hasta 20 mm, alrededor de la capa activa para formar un denominado apósito isla. En dichos casos, la lámina soporte está, preferiblemente, recubierta con un adhesivo de grado médico sensible a la presión en al menos su región marginal.

De manera adecuada, la lámina soporte es substancialmente impermeable a los líquidos. Es decir, la lámina soporte es, preferiblemente, permeable al vapor de agua, pero no permeable al agua líquida o al exudado de la herida. Preferiblemente, la lámina soporte es también impermeable a los microorganismos. Las láminas soporte conformables continuas adecuadas tendrán, preferiblemente, una velocidad de transmisión de vapor de humedad (MVTR) de la capa soporte sola de 300 hasta 5.000 g/m²/24 horas, preferiblemente 500 hasta 2.000 g/m²/24 horas a 37,5°C a una diferencia de humedad relativa de 100% hasta 10%. El espesor de la lámina soporte está, preferiblemente, dentro del intervalo de 10 hasta 1.000 micrómetros, más preferiblemente 100 hasta 500 micrómetros. Se ha encontrado que dichas velocidades de transmisión de vapor de humedad permiten que la herida de debajo del apósito se cure bajo condiciones de humedad sin causar maceración a la piel que rodea a la herida.

Los polímeros adecuados para la formación de la lámina soporte incluyen poliuretanos y poli alcoxialquil acrilatos y metacrilatos tales como los descritos en el Documento GB-A-1280631. Preferiblemente, la lámina soporte comprende una capa continua de una espuma de poliuretano bloqueado de alta densidad que, predominantemente, es de célula cerrada. Un material para lámina soporte adecuado es la película de poliuretano disponible bajo la marca comercial registrada de ESTANE 5714F.

La capa adhesiva (cuando se encuentra presente) debería ser transmisora del vapor de humedad y/o estructurada para permitir el paso del vapor de agua a su través. La capa adhesiva es, preferiblemente, una capa adhesiva sensible a la presión, transmisora del vapor de humedad continua, del tipo convencionalmente usado para apósitos para heridas del tipo isla, por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros de éster de acrilato, polivinil etil éter y poliuretano tal como se describen, por ejemplo, en el Documento GB-A-1280631. El peso base de la capa adhesiva es, preferiblemente, de 20 hasta 250 g/m², y más preferiblemente de 50 hasta 150 g/m². Los adhesivos sensibles a la presión a base de poliuretano son los preferidos.

Pueden incluirse otras capas de artículo absorbente multicapa entre la capa activa y la lámina protectora. Por ejemplo, estas capas pueden comprender una capa absorbente entre la capa activa y la lámina protectora, especialmente si el apósito es para uso sobre heridas con exudación. La capa absorbente opcional puede ser cualquiera de las capas convencionalmente usadas para la absorción de los fluidos de heridas, suero o sangre en la técnica de curación de heridas, incluyendo gases, telas no tejidas, superabsorbentes, hidrogeles y mezclas de las mismas. Preferiblemente, la capa absorbente comprende una capa de espuma absorbente, tal como una espuma de poliuretano hidrófila de célula abierta preparada de acuerdo con el Documento EP-A-0541391, cuyo contenido completo está expresamente incorporado aquí como referencia. En otras realizaciones, la capa absorbente puede ser un velo fibroso no tejido, por ejemplo un velo cardado de fibras de hebras de viscosa. El peso base de la capa absorbente puede estar dentro del intervalo de 50-500 g/m², tal como 100-400 g/m². El espesor sin comprimir de la capa absorbente puede estar dentro del intervalo de desde 0,5 mm hasta 10 mm, tal como 1 mm hasta 4 mm. La absorbancia de líquido libre (sin comprimir) medida para solución salina fisiológica puede estar dentro del intervalo de 5 hasta 30 g/g a 25°C. Preferiblemente, la capa o capas absorbentes son substancialmente coextensivas con la capa activa.

La superficie enfrentada a la herida del apósito está, preferiblemente, protegida antes de su uso mediante una lámina de recubrimiento separable. La lámina de recubrimiento está formada, normalmente, de material termoplástico flexible. Los materiales adecuados incluyen poliésteres y poliolefinas. Preferiblemente, la superficie enfrentada al adhesivo de la lámina de recubrimiento es una superficie despegable. Es decir, una superficie que está únicamente adherida débilmente a la capa activa y al adhesivo de la lámina soporte para ayudar al despegado de la capa adhesiva de la lámina de recubrimiento. Por ejemplo, la lámina de recubrimiento puede estar formada a partir de un plástico no adherente tal como un fluoropolímero, o puede proporcionarse con un recubrimiento despegable tal como un recubrimiento despegable de silicona o de fluoropolímero.

Típicamente, el apósito para heridas de acuerdo con la presente invención es estéril y está envasada en un envase impermeable a los microorganismos.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un material de acuerdo con la presente invención para la preparación de un apósito para uso en el tratamiento de una herida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material para apósito para heridas para la activación controlada de un compuesto terapéutico para cicatrización de heridas en la presencia de una enzima proteasa en un fluido de la herida, comprendiendo el material:
- un polímero médicamente aceptable;
 - un agente terapéutico para cicatrización de heridas;
 - 10 un inhibidor de la enzima proteasa; y
 - un grupo conector que comprende una secuencia de oligopéptido y que es escindible por la enzima proteasa,
 - 15 en el que las actividades tanto del agente terapéutico para cicatrización de heridas como del inhibidor están incrementadas mediante el contacto del material para apósito para heridas con un fluido de la herida que contiene la enzima proteasa y en el que la enzima proteasa no es calicreina.
- 20 2. Un material para apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico para cicatrización de heridas y el inhibidor están dispersados en una matriz del polímero médicamente aceptable, y el polímero comprende el grupo conector.
- 25 3. Un material para apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polímero está reticulado por el grupo conector.
4. Un material para apósito para heridas de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el agente terapéutico para cicatrización de heridas y/o el inhibidor están conjugados al polímero médicamente aceptable mediante el grupo conector.
- 30 5. Un material para apósito para heridas de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el agente terapéutico para cicatrización de heridas está conjugado al inhibidor mediante el grupo conector.
- 35 6. Un material para apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los niveles elevados de la enzima están asociados con dolor, infección de la herida o cronicidad de la herida.
- 40 7. Un material para apósito para heridas de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la proteasa es elastasa y en el que la secuencia de oligopéptido comprende o está constituida por lys-gly-ala-ala-ala-lys-Ala-Ala-Ala, Ala-Ala-Pro-Val, Ala-Ala-Pro-Leu, Ala-Ala-Pro-Phe, Ala-Ala-Pro-Ala o Ala-Tyr-Leu-Val.
- 45 8. Un material para apósito para heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la proteasa es una matriz metaloproteína y en el que la secuencia de oligopéptido comprende o está constituida por -Gly-Pro-Y-Gly-Pro-Z-, -Gly-Pro-Leu-Gly-Pro-Z-, -Gly-Pro-Ile-Gly-Pro-Z-, o -Ala-Pro-Gly-Leu-Z-, en las que Y y Z son aminoácidos.
- 50 9. Un material para apósito para heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la proteasa es una colagenasa y en el que la secuencia de oligopéptido comprende o está constituida por -Pro-Leu-Gly-Pro-D-Arg-Z-, -Pro-Leu-Gly-Leu-Leu-Gly-Z-, Pro-Gln-Gly-Ile-Ala-Gly-Trp-, -Pro-Leu-Gly-Cys (Me)-His-, -Pro-Leu-Gly-Leu-Trp-Ala-, -Pro-Leu-Ala-Leu-Trp-Ala-Arg-, o -Pro-Leu-Ala-Tyr-Trp-Ala-Arg-, en la que Z es un aminoácido.
- 55 10. Un material para apósito para heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la proteasa es una gelatinasa y en el que la secuencia de oligopéptido comprende o está constituida por -Pro-Leu-Gly-Met-Trp-Ser-Arg-.
- 60 11. Un material para apósito para heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la proteasa es una trombina y en el que la secuencia de oligopéptido comprende o está constituida por -Gly-Arg-Gly-Asp-, -Gly-Gly-Arg-, -Gly-Arg-Gly-Asp-Asn-Pro-, -Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-, -Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Lys-, -Gly-Pro-Arg-, -Val-Pro-Arg-, o -Phe-Val-Arg-.
- 65 12. Un material para apósito para heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la proteasa es estromelsina y en el que la secuencia de oligopéptido comprende o está constituida por -Pro-Tyr-Ala-Tyr-Trp-Met-Arg-.
13. Un material para apósito para heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente terapéutico es un desactivador de oxígeno reactivo, un agente antimicrobiano, un agente aliviador del dolor, un antiséptico, un analgésico, o un anestésico local.

ES 2 319 304 T3

14. Un material para apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente terapéutico comprende un desactivador de oxígeno reactivo seleccionado entre el grupo constituido por derivados de fenol anti-oxidante, vitamina E, antioxidantes de peróxido de metilo, estilbenos, galocatequinas, ubiquinol, retinoides, vitamina A, vitamina C, N-acetil cisteína, selenio y sus compuestos, cinc y sus compuestos, glutatona, carotenoides, papaina, tioprolina, albúmina, clorofilina, materiales colorantes antioxidantes, y mezclas de los mismos.

15. Un material para apósito para heridas de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el inhibidor de enzima está seleccionado entre el grupo constituido por inhibidor de tejido de metaloproteinasa (TIMP), fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo AEBSF, antitrombina, fluoruro de (p-amidinofenil)-metanosulfonilo APMSF, aprotinina, diisopropilfluorofosfato DFP, fluoruro de fenil metil sulfonilo PMSF, antipalna, quimostatina, leupeptina, tosil-lisina clorometilcetona TLCK, tosil-fenil clorometilcetona TPCK, L-trans-epoxisuccinilleucilamido (4-guanido) butano E-64, amastatina, bestatina, diprotina, ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA), pepstatina y mezclas de las mismas.

16. Un apósito para heridas que comprende un material para apósito para heridas de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

17. Uso de un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un apósito para uso en el tratamiento de una herida.