



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 061**

51 Int. Cl.:
A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02747591 .2**

86 Fecha de presentación : **23.07.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1409034**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

54 Título: **Formulación farmacéutica para uso tópico.**

30 Prioridad: **24.07.2001 US 307548 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **Advanced Biotechnologies
3100 Bucklin Hill Road, Suite 220
Silverdale, Washington 98383, US**

72 Inventor/es: **Berlat, Alvin**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 268 061 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

Formulación farmacéutica para uso tópico.

5 La presente invención se refiere a composiciones basadas en silicona, a un método de fabricación de tales composiciones y al uso de dichas composiciones en medicina. En particular, la presente invención proporciona un vendaje de heridas basado en silicona que comprende un agente anti-bacteriano activo.

10 El deterioro de la piel, por ejemplo producido por lesión o cirugía, puede producir heridas que son susceptibles de infección por patógenos, tales como virus y bacterias. Convenientemente, puede ser necesario tratar dichas heridas con uno o más agentes activos farmacéuticos, tales como un compuesto antibiótico, anti-viral y/o antifúngico con la esperanza de aliviar o prevenir la infección de la herida. Aunque tales agentes activos farmacéuticos pueden administrarse por diversas rutas, tales como la administración oral o tópica, la administración tópica del agente activo representa un modo conveniente y eficaz de administración para el paciente.

15 Aunque se conocen formulaciones farmacéuticas de gel y crema para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco a un tejido diana por administración tópica, la aplicabilidad universal de estas formulaciones para tratar un sitio de tejido diana particular, en particular una herida, pueden verse restringidas por diversas razones. En particular, las preparaciones farmacéuticas tópicas pueden requerir formulaciones complejas de a fin de que
20 una cantidad terapéutica eficaz del agente activo farmacéutico se suministre al tejido diana (por ejemplo, heridas, cortes o lesiones en la piel) en tanto que se minimizan los efectos secundarios indeseables, tales como irritación de la piel y las mucosas. Pueden requerirse también formulaciones complejas para prevenir la degradación del agente activo en la formulación y/o minimizar la inestabilidad física de la formulación propiamente dicha (v.g. separación de las partes componentes, precipitación/aglomeración del agente activo por espesamiento). Tales problemas pueden
25 acrecentarse adicionalmente cuando el agente activo farmacéutico es un sólido que es sustancialmente insoluble en los diluyentes/vehículos farmacéuticos comunes, etc. Convenientemente, tales agentes activos farmacéuticos sólidos pueden requerir formulaciones particularmente complejas. Otro problema potencial adicional con las formulaciones farmacéuticas tópicas conocidas que puede hacerlas inadecuadas para aplicación a una herida, tal como una lesión o corte en la piel, es que dichas formulaciones pueden prevenir la función normal de la piel, pueden suprimir la respuesta
30 inmunitaria normal y pueden permitir que patógenos, tales como bacterias, se desarrollen alrededor de las barreras que proporcionan ellas mismas.

El documento US 5.292.530 da a conocer un antitranspirante que comprende aluminio-circonio-tetraclorohidrox-
glicinato, sílice de combustión, un fluido de silicona no volátil y un fluido de silicona volátil.

35 Además de la probabilidad de infección, el deterioro de la piel producido por lesión o cirugía puede producir cicatrices en lugar de regenerar el tejido original. Tales cicatrices son típicamente indeseables dado que pueden crear problemas cosméticos embarazosos y el tejido de cicatriz carece típicamente de la funcionalidad de la piel normal. Por ejemplo, el sentido del tacto puede verse disminuido o perderse por completo y pueden formarse puntos débiles donde
40 el tejido de cicatriz se une al tejido no lesionado. Convenientemente, un vendaje de heridas adaptado para reducir, prevenir y/o mejorar la formación de cicatrices puede aplicarse al tejido diana o la cicatriz, respectivamente.

El documento US 5.741.509 da a conocer un vendaje de heridas basado en silicona que comprende un fluido de
silicona no volátil, sílice de combustión y un diluyente volátil.

45 Típicamente, los regímenes de tratamiento para reducir o prevenir la infección de una herida incluyen la aplicación de una formulación antibiótica, por ejemplo un ungüento antibiótico, a la herida, seguido por la aplicación de un recubrimiento, tal como un vendaje, para mejorar el contacto del ungüento alrededor de la herida. Convenientemente, estos recubrimientos pueden incluir un adhesivo para retener el recubrimiento en posición. Lamentablemente, la presencia
50 de un adhesivo puede causar una reacción alérgica que puede afectar negativamente al proceso de curación.

Con objeto de prevenir o reducir la infección y/o la formación de cicatriz de una herida, por regla general es necesario aplicar un agente activo farmacéutico separado, tal como un ungüento antibiótico, y después de ello un
vendaje o recubrimiento de la herida diseñado para reducir o prevenir la formación de cicatriz. Un problema asociado
55 con tales métodos de tratamiento es que el régimen implica dos pasos; la aplicación del antibiótico seguida por la aplicación separada del vendaje o recubrimiento de la herida. Convenientemente, si es necesario aplicar una cantidad adicional del agente activo farmacéutico al tejido lesionado, entonces tendrá que retirarse el vendaje de la herida y repetirse los dos pasos anteriores. Esto constituye un inconveniente, dado que no sólo puede reducir la aceptación por el paciente sino que puede causar un daño adicional al tejido lesionado y provocar dolor adicional al paciente.

60 La presente invención pretende por esta razón proporcionar composiciones mejoradas adecuadas para aplicación a un sitio de tejido diana que es susceptible de infección por patógenos y/o formación de cicatriz, especialmente a una lesión o herida de la piel.

65 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un vendaje de heridas que comprende una composición que incluye un fluido de silicona no volátil en mezcla con sílice de combustión, y un agente activo anti-bacteriano. Un vendaje de heridas de este tipo se conoce en lo sucesivo como la composición de la presente invención.

Convenientemente, la composición de la presente invención pretende resolver los problemas técnicos mencionados con anterioridad, asociados con el tratamiento de una herida. En particular, la mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión en la composición de la presente invención puede actuar como vehículo adecuado que permita que en una cantidad terapéutica eficaz del agente activo antibacteriano sea suministrada a y retenida por un sitio de tejido diana (a saber, lesión o corte en la piel). Convenientemente, el agente activo antibacteriano no se degrada y exhibe típicamente estabilidad física en la composición de la presente invención. Por ejemplo, los componentes de la composición pueden no separarse y el agente activo antibacteriano puede no precipitar/aglomerarse. Convenientemente, la composición de la presente invención no requiere un adhesivo adicional para mantenerse en posición en el sitio del tejido diana, minimizando con ello las reacciones alérgicas que pueden afectar negativamente al proceso de curación.

Convenientemente, la composición de la presente invención es de finalidad doble, dado que se utiliza como vendaje de heridas para reducir, prevenir o mejorar la formación de cicatriz de un tejido lesionado y puede utilizarse también para el suministro tópico de un agente activo farmacéutico al tejido. Por consiguiente, la composición de la presente invención permite que un agente activo farmacéutico y un vendaje/recubrimiento de heridas se apliquen a un tejido diana en un solo paso aumentando con ello la aceptación por el paciente en comparación con un régimen de dos pasos que implica la aplicación separada de un agente activo farmacéutico seguida por aplicación de un vendaje de heridas separado. Se apreciará que la composición de la presente invención puede ser aplicada por personal profesional médico y no médico, dado que la misma es de aplicación sencilla. Tales métodos de aplicación por personal no perteneciente a la profesión médica están abarcados por los métodos de la presente invención que se describen más adelante en esta memoria.

Convenientemente, la composición de la presente invención puede obviar la necesidad de una formulación compleja del agente activo farmacéutico para asegurar que una cantidad terapéutica eficaz del agente activo se suministre al tejido diana cuando se mueve el paciente, dado que la mezcla del fluido de silicona no volátil y la sílice de combustión actúa típicamente como un vehículo para el agente activo farmacéutico y tiene típicamente una viscosidad adecuada para adherirse al tejido diana.

Convenientemente, la actividad del agente activo farmacéutico en la composición de la presente invención puede mejorarse en comparación con el empleo del agente activo farmacéutico sin modificar por sí solo. Además, en la composición de la presente invención pueden utilizarse agentes activos farmacéuticos en forma de polvos y líquidos, sin necesidad de procesamiento adicional. Por consiguiente, la composición de la presente invención puede resolver los problemas asociados con el suministro de una cantidad terapéutica eficaz de un agente farmacéutico líquido o sólido a un tejido diana (es decir, el suministro y la retención del agente activo en el sitio diana durante un tiempo suficiente para permitir que el agente activo produzca el efecto deseado) al tiempo que se incrementa la eficacia del agente activo.

La composición de la presente invención exhibe una reducción y/o prevención incrementadas de las cicatrices cuando se aplica a un tejido diana (es decir, herida) en comparación con una composición sustancialmente idéntica que no incluye el agente activo antibacteriano.

Como se ha mencionado anteriormente, los agentes activos farmacéuticos propiamente dichos en la forma de polvo o líquido, particularmente un polvo, requieren típicamente formulaciones complejas a fin de que los mismos puedan aplicarse tópicamente a un sitio de tejido diana. Además, se requiere típicamente un recubrimiento separado, tal como un vendaje de heridas, para retener el agente activo farmacéutico en el sitio del tejido diana. Por ejemplo, dado que un polvo es muy frágil y se separa fácilmente de la piel, se utiliza usualmente un parche adhesivo para retener el polvo, o una formación del mismo, en el sitio diana. Sin embargo, el adhesivo puede irritar el sitio diana y puede deteriorarse también el proceso de actividad normal de la piel, es decir, que aquél puede impedir que la piel permita el paso del vapor de agua, gases y toxinas a su través. Aunque es únicamente una teoría, se cree que cualquier eficacia incrementada de un agente antibacteriano, cuando se incorpora en una mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión puede ser debida no sólo a la mezcla del fluido de silicona no volátil y la sílice de combustión que retienen y suministran el agente activo al sitio del tejido diana, sino que puede ser debida también a la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión que permite que el sitio diana (es decir, la piel) funcione normalmente. En particular, aunque la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión en sí misma no parece poseer actividad antibacteriana, se cree que cuando la misma se aplica a la piel proporciona una barrera para los posibles patógenos y, dado que la misma es hidrófoba, permite que la piel funcione normalmente, es decir permite el paso de vapor de agua, gases y toxinas a su través, aumentando con ello el efecto del agente activo antibacteriano. Convenientemente, la composición de la presente invención puede poseer actividad antiviral y/o antifúngica. Convenientemente, la composición de la presente invención puede promover la función normal de la piel sin suprimir la respuesta inmunitaria normal. Convenientemente, la composición de la presente invención no puede irritar el tejido diana. Todavía adicionalmente, la composición de la presente invención no requiere típicamente la atención profesional para mantenimiento apropiado, en particular para una herida de menor importancia.

Por la expresión “fluido de silicona no volátil” se incluye un fluido de silicona que no se evapora sustancialmente de la composición de la presente invención a la temperatura normal del cuerpo (es decir, hasta y con inclusión de 38°C) y la presión atmosférica. Preferiblemente, el fluido de silicona no volátil no se evapora sustancialmente de la composición a la temperatura ambiente (es decir hasta y con inclusión de 25°C) y a la presión atmosférica.

ES 2 268 061 T3

Convenientemente, el fluido de silicona no volátil *per se* no exhibe una presión de vapor apreciable a la temperatura ambiente. Preferiblemente, el contenido volátil del fluido de silicona no volátil *per se* a 150°C es menor que o igual a 0,8% en peso, más preferiblemente menor que o igual a 0,6% en peso, todavía más preferiblemente menor que o igual a 0,4% en peso, y muy preferiblemente menor que o igual a 0,3% en peso basado en el peso total del fluido de silicona no volátil *per se*.

Convenientemente, el componente de fluido de silicona no volátil forma la base de la composición de la presente invención y proporciona las propiedades químicas de la barrera entre el tejido diana lesionado y el ambiente. Convenientemente, el fluido de silicona no volátil es un polímero de silicona.

Preferiblemente, el fluido de silicona no volátil es un aceite de silicona no volátil. Preferiblemente, el fluido de silicona no volátil tiene una viscosidad a 25°C mayor que o igual a 500 mm²s⁻¹ (500 centistokes), más preferiblemente mayor que o igual a 5.000 mm²s⁻¹ (5.000 centistokes), muy preferiblemente mayor que o igual a 10.000 mm²s⁻¹ (10.000 centistokes), cuando se mide por ASTM D-445, IP71 utilizando un viscosímetro capilar de vidrio tal como un viscosímetro Ubbelohde disponible de Fisher Scientific Co., Pittsburg, PA, EE.UU. Preferiblemente, el fluido de silicona tiene una viscosidad a 25°C menor que o igual a 200.000 mm²s⁻¹ (200.000 centistokes), más preferiblemente menor que o igual a 100.000 mm²s⁻¹ (100.000 centistokes), muy preferiblemente menor que o igual a 50.000 mm²s⁻¹ (50.000 centistokes). Convenientemente, viscosidades de hasta 100.000 mm²s⁻¹ (100.000 centistokes) pueden medirse por ASTM D-445, IP71 utilizando un viscosímetro capilar de vidrio. Viscosidades superiores a 100.000 mm²s⁻¹ (100.000 centistokes) pueden medirse utilizando viscosímetros rotativos tales como un viscosímetro Brookfield Synchro-lectric o un viscosímetro de Núcleo/Placa Wells-Brookfield, disponible de Brookfield Engineering Laboratories, Stoughton, MA, EE.UU., empleando los métodos de ensayo ASTM D-1084 (para un viscosímetro de copa/husillo) y ASTM D-4287 (para un viscosímetro de cono/placa). Convenientemente, cuando se miden viscosidades superiores a 100.000 mm²s⁻¹ (100.000 centistokes), se emplean viscosímetros diseñados para la región de alta viscosidad (modelos HA y HB). Fluidos de silicona no volátiles altamente preferidos tienen una viscosidad a 25°C de aproximadamente 30.000 mm²s⁻¹ (30.000 centistokes) cuando se miden por ASTM D-445, IP71 utilizando un viscosímetro capilar de vidrio.

Preferiblemente, el fluido de silicona no volátil comprende un polímero de silicona, particularmente un polímero lineal de silicona, especialmente un polímero lineal de dimeticona. Fluidos de silicona no volátiles altamente preferidos comprenden un polímero de polidimetilsiloxano, especialmente un polímero de polidimetilsiloxano lineal.

Se apreciará que al aumentar la viscosidad del fluido de silicona no volátil en la composición de la presente invención puede producirse una composición que tiene durabilidad y resistencia a la separación del sitio del tejido diana incrementadas, particularmente después de la evaporación del diluyente volátil, como se describe más adelante en esta memoria, de la composición en caso de utilizarse alguno de éstos. Análogamente, por disminución de la viscosidad del componente de fluido de silicona no volátil se produce una composición que puede aplicarse a y retirarse del sitio diana más fácilmente. Por utilización de la gama completa de viscosidades de los aceites de silicona, la composición de la presente invención puede adaptarse a las necesidades singulares de cada caso. Fluidos de silicona que tienen viscosidades a 25°C de aproximadamente 30.000 mm²s⁻¹ (30.000 centistokes) son especialmente preferidos, dado que los mismos proporcionan un balance de durabilidad residual y facilidad de aplicación. Un fluido de silicona no volátil particularmente preferido es Dow Corning 200, que tiene una viscosidad a 25°C de aproximadamente 30.000 mm²s⁻¹ (30.000 centistokes) producido por Dow Corning Inc. (Midland, Michigan).

Preferiblemente, el fluido de silicona no volátil está presente en una cantidad mayor que o igual a 20% en peso, más preferiblemente mayor que o igual a 30% en peso, todavía más preferiblemente mayor que o igual a 40% en peso, aún más preferiblemente mayor que o igual a 50% en peso, todavía más preferiblemente mayor que o igual a 60% en peso, aún más preferiblemente mayor que o igual a 70% en peso, todavía más preferiblemente mayor que o igual a 80% en peso, aún más preferiblemente mayor que o igual a 85% en peso, y muy preferiblemente mayor que o igual a 90% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención. Preferiblemente, el fluido de silicona no volátil está presente en una cantidad menor que o igual a 99% en peso, más preferiblemente menor que o igual a 97% en peso, aún más preferiblemente menor que o igual a 95% en peso, basada en el peso total de la composición de la presente invención.

Convenientemente, la sílice de combustión proporciona una estructura de microesqueleto cuando se dispersa en el fluido de silicona no volátil para proporcionar un gel. Preferiblemente, la sílice de combustión es amorfa. La viscosidad del fluido de silicona original no volátil puede aumentarse espectacularmente cuando se mezcla en (v.g. formando una mezcla homogénea) con cantidades adecuadas de sílice de combustión para formar, por ejemplo, un gel no fluido semejante a una grasa. Puede utilizarse cualquier sílice de combustión amorfa que espese convenientemente el componente de fluido de silicona no volátil. Tales sílices de combustión incluyen tanto tipos sin tratar como tipos que se han tratado químicamente para alterar la superficie de la sílice de combustión. Ejemplos de sílices de combustión adecuadas incluyen, pero sin carácter limitante, Aerosil™ 90, 130, 200, 300, 380, R202, R805, R812, R972, R974 (Degussa Corporation, Ridgefield Park, New Jersey) y CAB-O-SIL™ TS-720 y M-5 (Cabot Corporation, Tuscola, Illinois). Generalmente se prefieren Aerosil™ 200, Aerosil™ R974, CAB-O-SIL™ TS-720 y cualesquiera otros productos generalmente equivalentes de otros fabricantes de sílices de combustión, dado que los mismos espesan convenientemente los fluidos de silicona no volátiles. Típicamente, cuanto mayor es la cantidad de sílice de combustión en la mezcla, tanto más viscoso es el gel resultante.

ES 2 268 061 T3

Preferiblemente, la sílice de combustión está presente en una cantidad mayor que o igual a 0,25% en peso, más preferiblemente mayor que o igual a 0,5% en peso, todavía más preferiblemente mayor que o igual a 1% en peso, muy preferiblemente mayor que o igual a 2% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención. Preferiblemente, la sílice de combustión está presente en una cantidad menor que o igual a 10% en peso, más preferiblemente menor que o igual a 8% en peso, todavía más preferiblemente menor que o igual a 6% en peso, muy preferiblemente menor que o igual a 5% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención. Una composición particularmente preferida de la presente invención comprende aproximadamente 3% en peso de sílice de combustión basada en el peso total de la composición de la presente invención.

Preferiblemente, en la composición de la presente invención, la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión comprende desde más de o igual a 0,25% en peso, más preferiblemente más de o igual a 0,5%, muy preferiblemente más de o igual a 1% en peso de sílice de combustión. Preferiblemente, en la composición de la presente invención la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión comprende menos de o igual a 12%, más preferiblemente menos de o igual a 9%, muy preferiblemente menos de o igual a 5% en peso de sílice de combustión. Tales composiciones proporcionan típicamente un equilibrio de espesor y trabajabilidad.

Preferiblemente, en la composición de la presente invención la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión comprende desde menos de o igual a 99,75%, más preferiblemente menos de o igual a 99,5%, muy preferiblemente menos de o igual a 99% en peso de fluido de silicona no volátil. Preferiblemente, en la composición de la presente invención la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión comprende más de o igual a 88%, más preferiblemente más de o igual a 91%, muy preferiblemente más de o igual a 95% en peso de fluido de silicona no volátil.

Preferiblemente, en la composición de la presente invención la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión está presente en una cantidad mayor que o igual a 1%, preferiblemente mayor que o igual a 22%, preferiblemente mayor que o igual a 24,9%, preferiblemente mayor que o igual a 47%, preferiblemente mayor que o igual a 49,9%, preferiblemente mayor que o igual a 57%, preferiblemente mayor que o igual a 59,9%, preferiblemente mayor que o igual a 62%, preferiblemente mayor que o igual a 64,9% de la composición de la presente invención. Preferiblemente, en la composición de la presente invención la mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión está presente en una cantidad menor que o igual a 98,9%, preferiblemente menor que o igual a 96%, preferiblemente menor que o igual a 94,9%, preferiblemente menor que o igual a 92%, preferiblemente menor que o igual a 89,9%, preferiblemente menor que o igual a 87%, preferiblemente menor que o igual a 84,9%, preferiblemente menor que o igual a 82%, preferiblemente menor que o igual a 79,9%, preferiblemente menor que o igual a 77%, preferiblemente menor que o igual a 74,9%, preferiblemente menor que o igual a 72% en peso de la composición de la presente invención.

La composición de la presente invención puede incluir también adyuvantes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de lesiones en la piel, tales como alquitrán de hulla y ácido salicílico.

Convenientemente, el agente activo antibacteriano puede encontrarse en la forma de un líquido, gel o polvo. Preferiblemente, el agente activo antibacteriano se encuentra en la forma de un sólido, particularmente un polvo, especialmente un polvo que es insoluble en diluyentes farmacéuticamente aceptables típicos, tales como agua o alcoholes.

Agentes antibacterianos preferidos incluyen zeolitas antibióticas, clorhexidina, polimixina B sulfato, cloruro de benzacromio, benzamicina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, mupirocina, bacitracina-cinc y neomicina-sulfato. Agentes antibacterianos especialmente preferidos incluyen zeolitas antibióticas.

Las zeolitas antibióticas preferidas incluyen aquéllas en las cuales los iones susceptibles de intercambio iónico de la zeolita tales como iones sodio, iones potasio, iones calcio, iones magnesio y iones hierro se han sometido parcial o completamente a intercambio iónico con iones antibióticos. Ejemplos de iones antibióticos adecuados incluyen iones plata, cobre, cinc, mercurio, estaño, plomo, bismuto, cadmio, cromo y talio. Iones metálicos antibióticos preferidos son iones plata, cobre y cinc. Estos iones pueden utilizarse solos o en combinación. Un ion antibiótico particularmente preferido es plata.

Como el "componente zeolita" pueden utilizarse zeolitas naturales o sintéticas. Ejemplos de tales zeolitas se dan a conocer en la Patente US 5.556.699 que se incorpora en esta memoria por referencia. Métodos para preparar las zeolitas antibióticas para uso en la composición de la presente invención pueden prepararse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se expone en la Patente U.S. 5.556.699.

Preferiblemente, los iones metálicos antibióticos están presentes en la zeolita en una cantidad mayor que o igual a 0,1%, preferiblemente mayor que o igual a 0,25%, más preferiblemente mayor que o igual a 0,75%, muy preferiblemente mayor que o igual a 1% en peso de la zeolita. Preferiblemente, los iones metálicos antibióticos en la zeolita están presentes en una cantidad menor que o igual a 15%, más preferiblemente menor que o igual a 10%, muy preferiblemente menor que o igual a 5% en peso de la zeolita. Por el término % en peso de la zeolita debe entenderse expresado en términos del peso de la zeolita pesada después de secado a una temperatura de 110°C.

Preferiblemente, el agente activo farmacéutico está presente en una cantidad menor que o igual a 50%, más preferiblemente menor que o igual a 30%, más preferiblemente menor que o igual a 10%, muy preferiblemente menor que

ES 2 268 061 T3

o igual a 3% en peso de la composición. Preferiblemente, el agente activo farmacéutico está presente en una cantidad mayor que o igual a 0,1%, más preferiblemente mayor que o igual a 0,5%, especialmente mayor que o igual a 1,0% en peso de la composición.

5 Será apreciado por los expertos en la técnica que, aunque las zeolitas antibióticas poseen actividad anti-biótica adecuada, las mismas requieren típicamente formulaciones complejas a fin de hacerlas adecuadas para aplicación, particularmente aplicación tópica, a un tejido diana. Sorprendentemente, se ha encontrado que una zeolita antibiótica puede incorporarse en la mezcla del fluido de silicona no volátil y mezcla de sílice de combustión, con o sin un diluyente como se describe más adelante en esta memoria, sin necesidad de técnicas de procesamiento complicadas
10 adicionales. Además, la composición resultante de la presente invención que comprende la zeolita antibiótica puede exhibir una actividad antibacteriana incrementada en comparación con la zeolita antibiótica sola.

Convenientemente, la composición de la presente invención puede considerarse como una composición de finalidad dual, dado que la misma puede emplearse para la profilaxis y/o reducción del tejido de cicatriz así como para la
15 profilaxis y/o reducción de la infección.

Preferiblemente, la composición de la presente invención incluye además un diluyente.

Por el término "diluyente" se incluye un vehículo que disuelve o dispersa el fluido de silicona no volátil y la mezcla
20 de sílice de combustión, y reduce así la viscosidad de la mezcla. Preferiblemente, el diluyente es un diluyente volátil. El diluyente volátil se evapora preferiblemente a la temperatura normal del cuerpo (es decir hasta y con inclusión de 38°C) y la presión atmosférica. Más preferiblemente, el diluyente volátil se evapora a la temperatura ambiente (es decir, hasta y con inclusión de 25°C) y la presión atmosférica.

Convenientemente, el diluyente volátil exhibe una presión de vapor apreciable a la temperatura ambiente. Preferi-
25 blemente, el diluyente volátil tiene un calor de vaporización a 25°C mayor que o igual a 50 kJkg⁻¹, más preferiblemente mayor que o igual a 75 kJkg⁻¹, todavía más preferiblemente mayor que o igual a 100 kJkg⁻¹, aún más preferiblemente mayor que o igual a 125 kJkg⁻¹. Preferiblemente, el diluyente volátil tiene un calor de vaporización a 25°C menor que
30 o igual a 275 kJkg⁻¹, más preferiblemente menor que o igual a 250 kJkg⁻¹, aún más preferiblemente menor que o igual a 225 kJkg⁻¹, y muy preferiblemente menor que o igual a 200 kJkg⁻¹.

Convenientemente, el diluyente volátil tiene una viscosidad baja cuando se mide a 25°C. La viscosidad del diluyen-
te volátil puede medirse utilizando un viscosímetro capilar de vidrio tal como un viscosímetro Ubbelohde disponible
35 de Fisher Scientific Co., Pittsburg, PA, EE.UU., con empleo del método de ensayo ASTM D-445, IP71.

Preferiblemente, el diluyente volátil tiene una viscosidad cinemática mayor que o igual a 0,5 mm²s⁻¹, más preferi-
blemente mayor que o igual a 2 mm²s⁻¹, particularmente mayor que o igual a 3 mm²s⁻¹, cuando se mide de acuerdo
40 con el método anterior. Preferiblemente, el diluyente volátil tiene una viscosidad menor que o igual a 10 mm²s⁻¹, más preferiblemente menor que o igual a 9 mm²s⁻¹, particularmente menor que o igual a 8 mm²s⁻¹ a 25°C cuando se mide de acuerdo con el método anterior.

Preferiblemente, el diluyente es un fluido (tal como un líquido) de silicona dado que éstos son típicamente com-
patibles con el fluido de silicona no volátil. Preferiblemente, el diluyente volátil es un fluido de silicona volátil. Con-
venientemente, el fluido de silicona volátil comprende un polímero de silicona, particularmente un polímero de sili-
45 cona ciclometicona. Polímeros de silicona preferidos se seleccionan de polidimetil-ciclosiloxano, polimetildisiloxano, octametilciclo-tetrasiloxano, hexametildisiloxano, dimetilciclo-siloxano, dodecametilciclohexasiloxano, decametilci-
clotetrasiloxano u octametil-trisiloxano o una mezcla de los mismos.

Ejemplos de fluidos de silicona volátiles adecuados son Dow Corning 244, que comprende un ciclometicona-
50 octametilciclotetrasiloxano, Dow-Corning 245 que comprende una ciclometicona decametilciclopentasiloxano, Dow
Corning 246 que comprende una ciclometicona dodecametil-ciclohexasiloxano y Dow-Corning 345 que comprende
una ciclometicona decametilciclopentasiloxano.

Mezclas de fluidos de silicona volátiles pueden utilizarse también para alterar la tasa de volatilización si se desea.
55 El componente volátil puede añadirse a la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión en cualquier
proporción requerida para reducir la viscosidad a un aceite o una grasa ligera fáciles de aplicar. Para dilución muy
alta, por ejemplo si se añade 1 parte en peso de una mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión a
1000 partes en peso del diluyente volátil, entonces el producto puede aplicarse como un fluido móvil con un aplicador
adecuado, tal como un aplicador de bola, o incluso como un spray a partir de un frasco pulverizador. En el otro
60 extremo, puede añadirse una cantidad tan pequeña como 1 parte en peso del diluyente volátil a 99 partes en peso de
las mezclas de silicona no volátil y sílice de combustión para producir una composición más viscosa a fin de favorecer
su aplicación.

Convenientemente, cuando está presente, el diluyente se encuentra en una proporción mayor que o igual a 1%,
65 preferiblemente mayor que o igual a 5%, preferiblemente mayor que o igual a 10%, aún más preferiblemente mayor
que o igual a 15%, todavía más preferiblemente mayor que o igual a 20%, muy preferiblemente mayor que o igual
a 25% en peso, aún más preferiblemente mayor que o igual a 30% en peso, muy preferiblemente mayor que o igual
a 35% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención. Convenientemente, cuando está

ES 2 268 061 T3

presente, el diluyente se encuentra en una proporción menor que o igual a 99,9%, preferiblemente menor que o igual a 75%, aún más preferiblemente menor que o igual a 50% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención.

- 5 Convenientemente, cuando se incluye un diluyente en la composición de la presente invención, el diluyente puede formar sustancialmente el resto de la composición de la presente invención.

10 Convenientemente, cuando se incluye un diluyente en la composición de la presente invención, el fluido de silicona no volátil como se describe en esta memoria está presente en una cantidad mayor que o igual a 20% en peso, más preferiblemente mayor que o igual a 25% en peso, aún más preferiblemente mayor que o igual a 30% en peso, muy preferiblemente mayor que o igual a 35% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención. Convenientemente, cuando se incluye un diluyente en la composición de la presente invención, el fluido de silicona no volátil como se describe en esta memoria está presente en una cantidad menor que o igual a 65% en peso, más preferiblemente menor que o igual a 60% en peso, aún más preferiblemente menor que o igual a 55% en peso basada en el peso total de la composición de la presente invención.

15 Para evitación de dudas, cuando se incluye un diluyente en la composición de la presente invención, la cantidad de agente activo farmacéutico y sílice de combustión presente en la composición está preferiblemente dentro de los intervalos preferidos como se definen anteriormente en esta memoria.

20 Se apreciará que puede emplearse un diluyente volátil en lugar de o en asociación con un diluyente no volátil de tal modo que la cantidad total de diluyente en la composición de la presente invención esté dentro de los intervalos indicados anteriormente.

25 Convenientemente, la mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión tiene una viscosidad mayor que la composición de la presente invención y el diluyente, es decir, una composición que comprende la mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión, el diluyente y el agente activo farmacéutico. Por consiguiente, una composición de la presente invención que incluye el diluyente puede prepararse en la forma de una crema, gel, aceite o grasa ligera fácil de extender que puede aplicarse a una herida sin producir lesión o incomodidad adicional. 30 Convenientemente, si se emplea un diluyente volátil en la composición de la presente invención, después que la mezcla se ha aplicado sobre la herida, la evaporación del diluyente volátil a partir de la misma produce una composición resultante que tiene típicamente una viscosidad incrementada que es sustancialmente equivalente a la de la mezcla del fluido de silicona no volátil y la sílice de combustión solos. Dicho de otro modo, un recubrimiento que tiene una viscosidad de una crema o grasa consistente puede formarse a partir de una crema fácil de extender, proporcionando con ello una adhesión incrementada a la herida y a prueba de corrimiento, sin producir daño adicional alguno a la herida o dolor e incomodidad excesivos durante la aplicación. Adicionalmente, después de la evaporación del diluyente volátil, el agente activo farmacéutico queda típicamente secuestrado dentro de la composición de la presente invención, es decir que el agente activo es retenido por la composición y se suministra tópicamente desde la misma al tejido diana.

40 Será apreciado por los expertos en la técnica que la consistencia de la mezcla del fluido de silicona no volátil y la sílice de combustión puede ajustarse variando la cantidad del diluyente presente en la misma. Por consiguiente, la composición de la presente invención que incluye el diluyente puede encontrarse en la forma de películas y hojas, así como en forma de una crema, gel, aceite, o grasa ligera fácil de extender. Típicamente, las propiedades físicas y químicas de la mezcla de fluido de silicona no volátil residual y sílice de combustión y agente activo farmacéutico se mantienen inalteradas después de la evaporación del diluyente volátil. Sin embargo, será apreciado, particularmente para mezclas de fluido de silicona y sílice de combustión muy viscosas, que trazas del diluyente volátil pueden quedar en la composición después de la aplicación, las cuales pueden ser eliminadas finalmente por el calor corporal.

50 Preferiblemente, la composición de la presente invención se encuentra en la forma de un gel o crema. Típicamente, cuando se emplea un diluyente volátil, el mismo proporciona un balance de durabilidad residual de la composición final después de la evaporación del diluyente volátil, y facilidad de aplicación.

55 Preferiblemente, la composición de la presente invención que incluye un diluyente (v.g. sílice de combustión, fluido de silicona no volátil, diluyente y agente activo farmacéutico) tiene una viscosidad mayor que o igual a $1000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (1000 centistokes), preferiblemente mayor que o igual a $5.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (5.000 centistokes), más preferiblemente mayor que o igual a $10.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (10.000 centistokes) cuando se mide utilizando un viscosímetro capilar de vidrio con empleo del método de ensayo ASTM D-445, IP71 a 25°C. Preferiblemente, la composición de la presente invención que incluye un diluyente tiene una viscosidad menor que o igual a $25.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (25.000 centistokes), más preferiblemente menor que o igual a $22.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (22.000 centistokes), muy preferiblemente menor que o igual a $20.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (20.000 centistokes) a 25°C cuando se mide utilizando un viscosímetro capilar de vidrio con empleo del método de ensayo ASTM D-445, IP71.

60 Preferiblemente, la composición de la presente invención que no incluye un diluyente o la composición resultante formada después de la evaporación de un diluyente volátil de la composición de la presente invención que incluye un diluyente (es decir, después de su aplicación) tiene una viscosidad mayor que o igual a $27.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (27.000 centistokes), más preferiblemente mayor que o igual a $30.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 centistokes) cuando se mide a 25°C utilizando un viscosímetro capilar de vidrio con empleo del método de ensayo ASTM D-445, IP71 a 25°C. Preferiblemente, la composición de la presente invención que no incluye un diluyente o la composición resultante formada después de

ES 2 268 061 T3

la evaporación de un diluyente volátil a partir de la composición de la presente invención, que incluye un diluyente, tiene una viscosidad menor que o igual a $45.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (45.000 centistokes), más preferiblemente menor que o igual a $40.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (40.000 centistokes), muy preferiblemente menor que o igual a $35.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (35.000 centistokes) después de evaporación del diluyente volátil cuando se mide utilizando un viscosímetro capilar de vidrio con empleo del método de ensayo ASTM D-445, IP71 a 25°C .

Convenientemente, la composición de la presente invención que incluye un disolvente volátil (v.g. sílice de combustión, fluido de silicona no volátil, diluyente volátil y agente activo farmacéutico) que tiene una viscosidad específica inicial dentro de los límites mencionados anteriormente, alcanza típicamente la viscosidad final deseada resultante (es decir después de evaporación del diluyente volátil de la misma) simplemente por la aplicación de calor corporal. Convenientemente, dicha composición puede considerarse como "autosecante" después de la aplicación a un sitio de tejido diana.

Adecuadamente, una composición de la presente invención que incluye un diluyente volátil en la forma de un gel/crema que tiene una viscosidad inicial de aproximadamente 15.000 a $20.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (15.000 a 20.000 centistokes) a 25°C (ASTM D-445, IP71) produce una composición resultante que tiene una viscosidad de aproximadamente 30.000 a $35.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 a 35.000 centistokes) a 25°C (ASTM D-445, IP71) en un tiempo menor que o igual a 20 minutos, más preferiblemente menor que o igual a 18 minutos, aún más preferiblemente menor que o igual a 15 minutos después de la aplicación de la composición a un sitio de tejido diana (es decir, cuando la composición se somete a una temperatura de aproximadamente 38°C). Convenientemente, una composición de la presente invención que incluye un diluyente volátil en la forma de un gel/crema que tiene una viscosidad inicial de aproximadamente 15.000 a $20.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (15.000 a 20.000 centistokes) a 25°C (ASTM D-445, IP71) produce una composición resultante que tiene una viscosidad de aproximadamente 30.000 a $35.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 a 35.000 centistokes) a 25°C (ASTM D-445, IP71) en un tiempo mayor que 10 minutos, más preferiblemente mayor que o igual a 12 minutos después de la aplicación de la composición al sitio del tejido diana (es decir, cuando la composición se somete a una temperatura de aproximadamente 38°C).

Una composición muy preferida de la presente invención que incluye un diluyente comprende:

- 1 a 5% en peso de sílice de combustión como se define en esta memoria;
 - 35 a 65% en peso de fluido de silicona no volátil como se define en esta memoria;
 - 25 a 65% en peso de diluyente volátil como se define en esta memoria; y
 - 1 a 5% en peso de un agente activo antibacteriano,
- en donde las partes componentes de la composición totalizan 100% en peso.

Convenientemente, la composición de la presente invención es adecuada para uso en medicina, particularmente para el tratamiento terapéutico, curativo y/o profiláctico de una afección médica para la cual está indicada la aplicación tópica de la composición. Afecciones médicas adecuadas incluyen reducción y/o prevención de la formación de cicatrices, mejora de cicatrices existentes, reducción y/o prevención de la infección de un tejido diana, tal como un corte, herida o lesión en la piel, por un patógeno, tal como bacterias, virus y hongos. Adicionalmente, la composición de la presente invención puede ser adecuada para uso en el tratamiento terapéutico, curativo y/o profiláctico de eczema, psoriasis y dermatitis.

Los presentes vendajes de heridas pueden utilizarse para suministrar un agente activo farmacéutico como se define anteriormente en esta memoria a un tejido diana por administración de una composición de la presente invención como se define anteriormente en esta memoria al tejido diana. Convenientemente, el tejido diana comprende una herida, tal como una lesión, corte o cicatriz en la piel. Preferiblemente, la composición se administra tópicamente al tejido diana.

Los vendajes pueden también reducir y/o prevenir la formación de cicatrices, particularmente cicatrices hipertróficas o queloides. Convenientemente, la composición de la presente invención puede administrarse por vía tópica al sitio de tejido diana. Adecuadamente, la presente invención proporciona un vendaje de heridas que comprende una composición de la presente invención como se define anteriormente en esta memoria. Adecuadamente, el vendaje de heridas puede encontrarse en una forma como se ha descrito anteriormente, v.g., gel, crema consistente, película, etc.

Convenientemente, la composición de la presente invención puede mejorar o reducir cicatrices existentes cuando se aplica a las mismas.

Un método de fabricación de una composición de la presente invención como se define en esta memoria, comprende poner en contacto un agente activo antibacteriano con un fluido de silicona no volátil y sílice de combustión. Preferiblemente, el agente activo farmacéutico está mezclado con una mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión. Preferiblemente, se añade también a la composición de la presente invención un diluyente, particularmente un diluyente volátil, como se define anteriormente en esta memoria.

ES 2 268 061 T3

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se preparan por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo utilizando agitadores, mezcladores, amasadoras y análogos y otros métodos adecuados para mezclar aceites de silicona y sílice de combustión. Adicionalmente, pueden utilizarse recipientes a presión y sistemas de condensación para retener el diluyente volátil si se incluye uno en la composición de la presente invención. De manera adecuada, se prepara inicialmente la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión y se mezcla luego con el diluyente, si se incluye uno, y el agente activo farmacéutico. Alternativamente, la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión y un diluyente puede prepararse en una sola etapa y añadirse a ella el agente activo antibacteriano. Será apreciado por los expertos en la técnica que el agente activo antibacteriano puede añadirse en cualquier etapa de la preparación de la composición de la presente invención.

Por regla general, cuando el agente activo antibacteriano representa una zeolita antibiótica, se prepara inicialmente una mezcla madre que comprende el agente activo antibacteriano, la mixtura de una mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión, y opcionalmente el diluyente como se describe anteriormente en esta memoria. Convenientemente, la mezcla madre incluye el agente activo antibacteriano en una proporción de 20% en peso de la mezcla madre. La mezcla madre puede diluirse luego con la mixtura de la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión y/o el diluyente para formar una composición de la presente invención que tiene la concentración deseada del agente activo antibacteriano (típicamente 1 a 5% en peso de la composición para una zeolita antibiótica). Ventajosamente, una técnica de proceso de este tipo puede asegurar la dispersión correcta de la zeolita antibiótica en la mezcla de fluido de silicona no volátil y sílice de combustión, y opcionalmente el diluyente, al mismo tiempo que minimiza la aglomeración de la zeolita antibiótica, dando así como resultado una actividad antibiótica incrementada de la composición de la presente invención.

Alternativa o adicionalmente, puede añadirse a la mezcla madre un dispersante tal como estearato de magnesio a fin de promover la dispersión de la zeolita antibiótica en la composición de la presente invención. Típicamente, se mezcla un dispersante anhidro con la zeolita antibiótica anhidra antes de preparar la composición. Preferiblemente, se incluye 10% en peso del dispersante. La mixtura zeolita antibiótica/dispersante puede utilizarse luego para formar una mezcla madre como se describe anteriormente en esta memoria. Preferiblemente, de manera particular en el caso de una zeolita antibiótica, las composiciones de la presente invención se preparan en condiciones anhidras dado que la inclusión de agua en las composiciones de la presente invención puede promover la alteración del color y aglomeración del agente activo farmacéutico, lo que daría como resultado una menor eficiencia de la composición.

Los presentes vendajes de heridas pueden utilizarse para tratar una herida por aplicación de una composición de la presente invención a una herida.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un sistema de suministro farmacéutico tópico que comprende una composición de la presente invención.

Convenientemente, el vendaje de heridas puede suministrar un agente activo farmacéutico al tejido diana y/o prevenir, reducir o mejorar la formación de cicatriz en el sitio del tejido diana.

Será apreciado por los expertos en la técnica que las composiciones de la presente invención pueden ser administradas por personal no perteneciente a la profesión médica. Convenientemente, las composiciones de la presente invención se aplican al tejido diana por medios bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como aplicación con una espátula, un aplicador a bola o un aplicador de tipo spray.

La invención se describirá a continuación con ayuda de los ejemplos no limitantes que siguen.

Se utilizaron las materias primas siguientes:

Agion™, una zeolita antibiótica, en la cual los iones susceptibles de intercambio iónico de la zeolita se han intercambiado parcial o totalmente con iones plata, suministrada por Agion Technologies de 60 Audubon Road, Wakefield, MA 01880, EE.UU.;

Dow Corning 200, que tiene una viscosidad a 25°C de aproximadamente 30.000 mm²s⁻¹ (30.000 centistokes) (fluido de silicona no volátil);

Dow Corning 245, que comprende polidimetilciclosiloxano que tiene una viscosidad de 4 mm²s⁻¹ a 25°C (diluyente volátil); y

Aerosil 200™, sílice de combustión.

Ejemplo 1

Preparación de una composición de la presente invención

Se preparó una mezcla madre que comprendía 20% en peso de Agion™ y el resto de la mezcla madre (80% en peso) que comprendía una mixtura de Aerosil 200, Dow Corning 200 y Dow Corning 245 (3% en peso de Aerosil 200: 50% en peso de Dow Corning 200: 47% en peso de Dow Corning 245) por adición del polvo de Agion™ a una

ES 2 268 061 T3

mezcla del fluido de silicona no volátil, sílice de combustión y diluyente de silicona volátil. La mezcla madre se agitó con un mezclador JH Day Pony a la temperatura ambiente, en condiciones anhidras, durante 2 horas para efectuar la dispersión del polvo de Agion™. La mezcla madre se diluyó luego con la cantidad deseada de la mixtura de Aerosil 200, Dow Corning 200 y Dow Corning 245 (3% en peso: 50% en peso: 47% en peso) para formar las composiciones siguientes de la presente invención en la forma de un gel que tenía una viscosidad de 19.000 a 21.000 mm²s⁻¹ (19.000 a 21.000 centistokes) a 25°C cuando se midió por medio de un viscosímetro capilar de vidrio por el método ASTM D-445, IP71.

	Agion™ % en peso de la composición	Aerosil: Dow Corning 200: Dow Corning 245 (3: 50: 47) % en peso de la composición
Ejemplo 1a	1	99
Ejemplo 1b	2	98
Ejemplo 1c	5	95

Ejemplo 2

Actividad Antibacteriana

Se determinó la actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* por incubación de cada una de las composiciones del Ejemplo 1a, Ejemplo 1b y Ejemplo 1c con la cepa bacteriana *Staphylococcus aureus* en una placa de agar de 2 x 2 pulgadas (5 x 5 cm), durante 24 horas en presencia de oxígeno. Se utilizó como control una composición que comprendía una mixtura de 3% en peso de Aerosil 200, 50% en peso de Dow Corning 200 y 47% en peso de Dow Corning 245 (es decir, sin Agion™).

Los resultados que se presentan en la Tabla 1 demuestran la actividad antibacteriana mejorada de las composiciones de la presente invención. La muestra de control y el ensayo solo (es decir el ensayo que no incluía una muestra de control) exhibían un aumento de actividad bacteriana.

TABLA 1

Identificación de la Muestra	Recuento de Organismos (CFU/ml)		Porcentaje de Reducción (%)
	Tiempo de Contacto Cero	Tiempo de Contacto 24 Horas	
ENSAYO	3,60 x 10 ⁴	4,50 x 10 ⁴	REDUCCIÓN NULA
CONTROL	3,60 x 10 ⁴	1,01 x 10 ⁵	REDUCCIÓN NULA
COMPOSICIÓN DE LA INVENCION CON 1% AGION™	3,60 x 10 ⁴	< 10*	99,99%
COMPOSICIÓN DE LA INVENCION CON 2% AGION™	3,60 x 10 ⁴	< 10*	99,99%
COMPOSICIÓN DE LA INVENCION CON 5% AGION™	3,60 x 10 ⁴	< 10*	99,99%

NOTA: * < 10 = Límite de detección del ensayo

ES 2 268 061 T3

Ejemplo 3

Actividad de curación de heridas/anti-bacteriana in vivo

5 Se seleccionaron tres voluntarios humanos que presentaban heridas que habían comenzado a evolucionar en cicatrices queloides.

Se extendió la composición del Ejemplo 1a (2 g) sobre la cicatriz del primer voluntario y se inmovilizó la composición hasta que se hubo evaporado suficiente diluyente volátil de la misma (aprox. 15 minutos) a fin de que la composición resultante se adhiriera al sitio del tejido.

Se extendió una composición de control (2 g) que comprendía una mezcla de 3% en peso de Aerosil 200, 50% en peso de Dow Corning 200 y 47% en peso de Dow Corning 245 del segundo voluntario y la composición se inmovilizó hasta que se hubo evaporado suficiente diluyente volátil de la misma (aprox. 15 minutos) a fin de que la composición resultante se adhiriera al sitio del tejido.

Se aplicó polvo de Agion™ solo (40 mg) sobre la cicatriz del tercer voluntario y se inmovilizó el polvo sobre el sitio del tejido con un parche de adhesivo transparente.

20 Se observaron cada uno de los pacientes durante un período de un mes y se registraron la reducción de la rojez (que representaba una disminución de la infección) y el aplanamiento de la cicatriz (que representaba la mejora y/o prevención y/o reducción de la cicatriz). Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

Muestra	Reducción en la Rojez	Aplanamiento de las Cicatrices
Ejemplo 1a	Reducción inmediata en la rojez después de 2 días, se produjo disminución ulterior en la rojez	Reducción uniforme en el nivel de la cicatriz. Después de un mes, la cicatriz exhibía signos visibles de desaparición
Control	Menor disminución en la rojez después de 1 mes	Reducción en el nivel de la cicatriz después de 1 mes, pero no tan significativa como en el Ejemplo 1a, dado que se apreciaba la cicatriz después de 1 mes y no se observaban signos de desaparición de la cicatriz
Agion™ solo	Se observó reducción en la rojez después de 4 días	Se desarrolló una cicatriz.

60 Los resultados demuestran que la composición de la presente invención no sólo reduce la rojez de la cicatriz (indicativo de actividad antibacteriana) sino que previene y/o mejora también la cicatrización. Además, parece existir un efecto sinérgico de los efectos antibacterianos y/o reductores de la cicatriz por el empleo de una combinación de la zeolita antibiótica y la mixtura de fluido de silicona no volátil/sílice de combustión en comparación con el empleo de las partes componentes de la composición de la presente invención.

ES 2 268 061 T3

Ejemplo 4

Se prepararon las composiciones siguientes que se enumeran en la Tabla 3 de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, excepto que la zeolita antibiótica Agion™ se reemplazó con el agente activo antibacteriano apropiado.

TABLA 3

	Agente Farmacéutico Activo (% en peso de la composición)	Aerosil:Dow Corning 200:Dow Corning 245 (3 : 50 : 47) (% en peso de la composición)
Ejemplo 4a	Acetato de clorohexidina (2% en peso)	98% en peso
Ejemplo 4b	Benzamicina (3% en peso)	97% en peso
Ejemplo 4c	Eritromicina (3% en peso)	97 % en peso

Ejemplo 5

Se preparó la composición siguiente, que comprendía 2% en peso de Agion™, comprendiendo el resto una mezcla de 3% en peso de Aerosil y 97% en peso de Dow Corning 200 de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior. La composición resultante se encontraba en la forma de un gel viscoso que tenía una viscosidad de aproximadamente 28.000 a 30.000 mm²s⁻¹ (28.000 a 30.000 centistokes) a 25°C cuando se midió con un viscosímetro capilar de vidrio por el método de ensayo ASTM D-445, IP71.

ES 2 268 061 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un vendaje de heridas que comprende una composición que incluye un fluido de silicona no volátil en mezcla con sílice de combustión y un agente activo antibacteriano.
2. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el fluido de silicona no volátil comprende un polímero de silicona, preferiblemente una dimeticona lineal.
- 10 3. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual el fluido de silicona no volátil está presente en una cantidad mayor que o igual a 20% en peso de la composición.
4. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la sílice de combustión está presente en una cantidad mayor que o igual a 0,25% en peso de la composición.
- 15 5. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión comprende más de o igual a 0,25% en peso de sílice de combustión.
- 20 6. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la mezcla del fluido de silicona no volátil y sílice de combustión comprende menos de o igual a 12% en peso de sílice de combustión.
7. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el agente activo antibacteriano está presente en una cantidad mayor que o igual a 0,1% en peso de la composición.
- 25 8. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el agente activo antibacteriano está presente en una cantidad menor que o igual a 50% en peso de la composición.
9. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el agente activo antibacteriano se encuentra en la forma de un sólido, particularmente un polvo.
- 30 10. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el agente activo antibacteriano es una zeolita antibiótica.
- 35 11. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual la zeolita antibiótica comprende iones susceptibles de intercambio iónico que se han sometido total o parcialmente a intercambio iónico con un ion metálico antibiótico seleccionado del grupo que comprende iones plata, cobre y cinc o una mezcla de dos o más de estos iones.
- 40 12. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual los iones metálicos antibióticos en la zeolita están presentes en una cantidad mayor que o igual a 0,1% en peso basada en el peso de la zeolita.
13. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en el cual los iones metálicos antibióticos en la zeolita están presentes en una cantidad menor que o igual a 15% en peso basada en el peso de la zeolita.
- 45 14. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el cual los iones metálicos antibióticos comprenden iones plata.
15. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye adicionalmente un diluyente.
- 50 16. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual el diluyente es un diluyente volátil.
17. Un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual el diluyente volátil comprende un fluido de silicona volátil.
- 55 18. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el cual el diluyente está presente en una cantidad mayor que 1% en peso de la composición.
19. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el cual la viscosidad del diluyente es menor que o igual a $10 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ a 25°C cuando se mide por el método de ensayo ASTM D-455.
- 60 20. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el cual tras la evaporación del diluyente volátil de la composición se produce una composición resultante que tiene una viscosidad mayor.
- 65 21. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el fluido de silicona no volátil tiene una viscosidad menor que o igual a $200.000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (200.000 centistokes) cuando se mide a 25°C .

ES 2 268 061 T3

22. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la composición se encuentra en la forma de una crema extensible, gel, aceite, grasa ligera o spray movible en un fluido.

5 23. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la composición comprende:

1 a 5% en peso de sílice de combustión;

10 35 a 65% en peso de fluido de silicona no volátil;

25 a 65% en peso de diluyente volátil; y

1 a 5% en peso de un agente activo antibacteriano,

15 en el cual las partes componentes de la composición totalizan 100% en peso.

24. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para reducir, prevenir o mejorar la cicatrización de un tejido lesionado.

20 25. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el suministro tópico de un agente activo farmacéutico a un tejido.

26. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento terapéutico, curativo y/o profiláctico de eczema, psoriasis y dermatitis.

25 27. Un vendaje de heridas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en medicina.

30 28. Un método de fabricación de un vendaje de heridas como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende poner en contacto un agente activo antibacteriano con una mezcla de un fluido de silicona no volátil y sílice de combustión.

29. Un método de fabricación de un vendaje de heridas de acuerdo con la reivindicación 28, que incluye adicionalmente el paso de añadir un diluyente.

35 30. Uso de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un vendaje de heridas para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una infección por un patógeno, tal como bacterias o virus.

40 31. Uso de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un vendaje de heridas para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una cicatriz, en particular para reducir y/o prevenir las cicatrices.

45 32. Uso de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un vendaje de heridas para suministro de un agente activo farmacéutico a un tejido diana.

33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32 en el cual el vendaje de heridas se aplica tópicamente a un tejido diana.

50 34. Un sistema de suministro farmacéutico tópico que comprende un vendaje de heridas como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

55 35. Un aplicador que comprende un depósito que incluye un vendaje de heridas como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, y un dosificador en comunicación fluida con el depósito para dosificar la composición desde el depósito.

60 36. Un aplicador de acuerdo con la reivindicación 35, en el cual el dosificador comprende un spray, una bola rodante, o un aplicador.

65

65