



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 851**

51 Int. Cl.:
A61L 15/24 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08805837 .5**
96 Fecha de presentación : **23.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2148703**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **Nuevos agentes que permiten la liberación de principios activos en apósitos que contienen al menos un cuerpo graso.**

30 Prioridad: **25.05.2007 FR 07 55272**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2011

73 Titular/es: **LABORATOIRES URGO**
42, rue de Longvic
21300 Chenôve, FR

72 Inventor/es: **Laurensou, Christelle**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 353 851 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 2 353 851 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos agentes que permiten la liberación de principios activos en apósitos que contienen al menos un cuerpo graso.

5 Numerosos apósitos que utilizan composiciones constituidas por cuerpos grasos, generalmente a base de aceite o de vaselina, y/o por una matriz elastomérica, en las que pueden incorporarse cantidades más o menos importantes de partículas de hidrocoloides, se utilizan actualmente para el tratamiento de las heridas.

10 De este modo pueden mencionarse, como ejemplos, los productos comercializados con las denominaciones TULLE GRAS[®] por la compañía SOLVAY PHARMA, PHYSIOTULLE[®] y COMFEEL[®] por la compañía COLOPLAST, URGOTUL[®], ALGOPLAQUE[®] y CELLOSORB[®] por Laboratoires URGO.

15 Las composiciones utilizadas en estos apósitos están diseñadas generalmente para no adherirse a la herida y para favorecer la cicatrización creando un medio húmedo a nivel de la herida.

20 Para permitir absorber los exudados de la herida, estas composiciones pueden contener cantidades importantes de hidrocoloides, como por ejemplo en los productos ALGOPLAQUE[®] comercializados por Laboratoires URGO y COMFEEL[®] comercializado por Coloplast) o estar incorporadas en apósitos asociados a una o más compresas absorbentes como por ejemplo en los productos TULLE GRAS[®], PHYSIOTULLE[®] y URGOTUL[®] o complejadas con una espuma absorbente como en el producto CELLOSORB[®].

25 Estas composiciones también pueden estar diseñadas para permitir que los apósitos que las incorporan se mantengan en su lugar sin ayuda de una banda adhesiva complementaria, que se adhiere a la piel.

También se han diseñado composiciones para apósitos que incorporan diversas sustancias activas que se liberarán para actuar en el lecho de la herida o sobre sus bordes en la región denominada generalmente piel perilesional.

30 Como ejemplos de dichas sustancias activas, pueden mencionarse de este modo los compuestos antisépticos o antibacterianos como las sales de plata; los compuestos que actúan a nivel del proceso de cicatrización como las anti-proteasas, o también compuestos que actúan contra el dolor como los anti-inflamatorios no esteroideos.

35 Apósitos realizados con ayuda de composiciones que contienen una sustancia activa son comercializados, por ejemplo, por la compañía Laboratoires URGO con las denominaciones URGOTUL[®] SAg o CELLOSORB[®] Ag.

Sin embargo, la incorporación de una sustancia activa en estas composiciones a base de cuerpos grasos y/o de matriz elastomérica es un problema complejo.

40 La naturaleza hidrófoba de estas composiciones hace difícil la incorporación en su seno de sustancias activas hidrófilas.

45 Además, la sustancia activa se libera generalmente en las proximidades inmediatas de los exudados de la herida. Debido a esto, según su solubilidad en medios hidrófilos, la sustancia activa tiene una tendencia más o menos marcada a permanecer encerrada en la composición y por consiguiente a estar disponible. Puede ser necesario, por lo tanto, incorporar cantidades importantes de sustancia activa cuando ésta tiene tendencia a permanecer encerrada en la composición.

50 Por otro lado, la adición de una sustancia activa en una composición para apósito debe realizarse sin comprometer las propiedades de cohesión, de absorción (incluso de adhesión, cuando el apósito se adhiere a la piel), las cuales son siempre difíciles de obtener, en particular en el caso de composiciones que contienen cantidades importantes de hidrocoloides.

55 La adición de una sustancia activa en una composición para apósito debe realizarse también evitando los eventuales problemas de interacción entre dicha sustancia y los constituyentes de la composición.

Para remediar estos problemas, se ha propuesto en la solicitud de patente EP 272 149 incorporar la sustancia activa al hidrocoloide cuyo hinchado como consecuencia de la absorción de los exudados permite la liberación.

60 Esta solución, aparte de que es compleja de realizar, no está adaptada a las composiciones que contienen pocos hidrocoloides y mucho menos a las composiciones que no comprenden hidrocoloides. Para dichas composiciones, se ha propuesto en la patente EP 1 272 229 incorporar a la composición un tensioactivo, y en particular el producto comercializado con la denominación MONTANOX[®] 80, para favorecer la liberación de la sustancia activa, en este caso una sustancia antibacteriana tal como una sal de plata.

65 La solicitud de patente WO 01/70285 describe también compresas antisépticas que comprenden un tensioactivo tal como MONTANOX[®] 80 como agente de liberación.

ES 2 353 851 T3

La presencia de un tensioactivo en el seno de una composición para apósito plantea, sin embargo, otro problema. En efecto, debido a sus propiedades anfífilas, los compuestos tensioactivos son conocidos por actuar a nivel de las paredes de las células y conducir a su lisis.

5 En el marco del proceso de cicatrización en el que se desea cerrar la herida, se busca, en particular durante la fase de brote, inducir o acelerar la proliferación celular y más exactamente la proliferación de los fibroblastos que son las células asociadas de forma indisoluble a esta fase y que conducirán a la reconstrucción del tejido conjuntivo que permite cerrar la herida. Ahora bien, los tensioactivos y en particular el MONTANOX® 80 descrito en esta patente anterior es tóxico para los fibroblastos.

10 En estas condiciones, sería deseable, por lo tanto, disponer de un agente de liberación que no sea un tensioactivo para no perjudicar a la proliferación celular durante este proceso de cicatrización, incluso para favorecer esta proliferación celular.

15 Sería deseable, además, que este agente de liberación pueda actuar a concentraciones próximas a las de un tensioactivo para evitar una reformulación completa (cualitativa y cuantitativa) de la composición.

La presente invención tiene por objeto resolver el problema técnico que consiste en el suministro de un nuevo agente de liberación de una sustancia activa, que no sea tóxico para las células, en particular los fibroblastos, que sea fácilmente incorporable en las composiciones para apósito a base de cuerpos grasos y/o de matriz elastomérica en presencia o no de hidrocoloideos, sin alterar las propiedades de cohesión, de absorción o de adhesión de dichas composiciones, y esto sea cual sea la solubilidad de la sustancia activa para los líquidos y particularmente para los exudados de la herida.

25 Se ha descubierto, y esto constituye el fundamento de la presente invención, que era posible resolver este problema técnico de una forma particularmente sencilla y utilizable a escala industrial utilizando, como agente de liberación de una sustancia activa, un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico.

30 Por sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico, se entiende en este documento cualquier tipo de sales conocidas por el experto en la materia tales como las sales de sodio, de potasio, de amonio, etc. En la presente invención, se utiliza preferentemente la sal de sodio del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico.

35 El copolímero mencionado anteriormente es un producto conocido como tal, particularmente en el campo cosmético, debido a sus propiedades emulsionantes-estabilizantes y a su buen poder espesante. Dicho producto es comercializado, por ejemplo, por la compañía SEPPIC con la denominación comercial SEPINOV EMT 10®.

40 De este modo, de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto la utilización, como agente de liberación, de una sustancia activa en una composición para apósito, de un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico.

45 Este copolímero es particularmente ventajoso en la medida en que, cuando se incorpora en masas que comprenden al menos un cuerpo graso y/o una matriz elastomérica, permite liberar sustancias activas variadas en proporciones equivalentes a las obtenidas con un tensioactivo.

50 Por otro lado, se ha descubierto que este copolímero, a diferencia de los compuestos tensioactivos conocidos, tiene tendencia a inducir la proliferación de los fibroblastos, lo que constituye una ventaja particularmente interesante. Más exactamente, cuando se estudia el efecto de un tensioactivo convencional, tal como un polisorbato 80, sobre la cicatrización, más exactamente sobre los fibroblastos, percibimos que este último presenta una toxicidad frente a estas células. Por el contrario, se ha constatado que un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico tiene, en cuanto a sí, tendencia a inducir la proliferación de los fibroblastos.

55 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un apósito del tipo que comprende al menos un cuerpo graso y/o una matriz elastomérica y al menos una sustancia activa caracterizado porque comprende un copolímero tal como se ha definido anteriormente.

60 Por apósito, se entiende abarcar en este documento todo tipo de apósitos oclusivos o no oclusivos.

Como apósitos no oclusivos pueden mencionarse los apósitos interfaz, tales como los comercializados con las denominaciones comerciales Tulle Gras® (por SOLVAY PHARMA), Physiotulle® (por COLOPLAST) o también Urgotul® (por Laboratoires URGO).

65 Estos apósitos interfaz se presentan generalmente en forma de una trama o de una red impregnada de una masa que comprende al menos un cuerpo graso y/o una matriz elastomérica.

ES 2 353 851 T3

También pueden estar constituidos por una masa sin trama ni red, que tiene forma de una placa que presenta o no agujeros pasantes, en función del tipo de herida sobre la que se aplica el apósito (se utilizará preferentemente una placa que presenta agujeros pasantes sobre una herida exudativa cuando la masa solamente tiene un poder absorbente reducido o no tiene ninguno, permitiendo de este modo los agujeros la evacuación de los exudados de la herida).

Estos apósitos interfaz pueden contener una o más sustancias activas. Dichos apósitos que contienen sustancias activas son comercializados, por ejemplo, con las denominaciones comerciales Urgotul® SAg (por Laboratoires URGO) que contiene sulfadiazina argéntica, Corticotulle Lumière® (por SOLVAY PHARMA) que contiene sulfato de neomicina y sulfato de polimixina B.

Los apósitos oclusivos están, en su mayor parte, constituidos por varias capas, con una capa interna que entra en contacto con la herida y una capa externa.

Estos apósitos pueden presentarse en forma de un apósito interfaz complejo con una compresa absorbente, pudiendo estar dicha compresa, a su vez, complejada con un soporte adhesivo. Este tipo de apósito se conoce y es comercializado por Laboratoires URGO con la denominación comercial Cellosorb Ag® (en este caso, el apósito interfaz contiene sulfato de plata como sustancia activa).

La presente invención también tiene aplicación para la realización de apósitos a base de hidrogeles o de hidrocoloides en los que se incorpora el copolímero mencionado anteriormente.

Los apósitos a base de hidrocoloides conocidos son comercializados, por ejemplo, con las denominaciones Algoplaque® (por Laboratoires URGO), Duoderm® (por Convatec), Comfeel® (por Coloplast). Dichos apósitos se describen en las siguientes solicitudes de patente: FR 2 392 076, FR 2 495 473 y WO 98/10801, EP 264 299.

En el marco de la presente invención, se preferirán los apósitos que utilizan composiciones constituidas por cuerpos grasos y/o por una matriz elastomérica y un hidrocoloide o partículas de hidrocoloide.

Por hidrocoloide o partículas de hidrocoloide, se entiende en este documento los compuestos utilizados por el experto en la materia por su aptitud para absorber los líquidos acuosos tales como agua, suero fisiológico o los exudados de una herida.

Como hidrocoloides apropiados, pueden mencionarse por ejemplo pectina, alginatos, gomas vegetales naturales como en particular la goma de Karayá, los derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosas y sus sales de metal alcalino tales como sodio o calcio y los polímeros sintéticos a base de sales del ácido acrílico, conocidas con la denominación de "superabsorbentes", como por ejemplo los productos comercializados por la compañía BASF con la denominación LUQUASORB® 1003 o por la compañía CIBA Specialty chemicals con la denominación SALCARE® SC91.

Estos hidrocoloides podrán utilizarse en solitario o en asociación.

Los hidrocoloides preferidos en el marco de la presente invención son las sales de metal alcalino de carboximetilcelulosa, en particular carboximetilcelulosa sódica.

La cantidad de hidrocoloide incorporada en la matriz de polímero se adaptará en función del nivel de absorción buscado para dicha masa. De este modo, la cantidad de hidrocoloide podrá ser del orden del 2 al 50% en peso, con respecto al peso total de la masa.

En el marco de la presente invención, se utilizará preferentemente una cantidad de hidrocoloide comprendida entre el 20 y el 50% en peso con respecto al peso total de la masa si se desea realizar un apósito absorbente tal como los descritos en los documentos FR 2 495 473, FR 2 392 076 o WO 98/10801.

Se utilizará preferentemente una cantidad de hidrocoloide comprendida entre el 2 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la masa si se desea realizar un apósito poco absorbente como el descrito en el documento WO 00/16723.

En la presente descripción, se entiende designar por cuerpos grasos cualquier sustancia o cualquier mezcla de sustancias seleccionada(s) entre aceites, grasas y cuerpos lipídicos (que comprenden los ácidos grasos, glicerol, esterol y sus derivados) de origen natural (mineral, animal o vegetal) o sintético y que se presentan en estado líquido, semi-sólido o sólido, pudiendo ser estas sustancias de peso molecular y de arquitectura (monomérica o polimérica) variadas.

Entre los aceites minerales que pueden utilizarse en el marco de la presente invención, pueden mencionarse como ejemplos, los aceites de parafina, vaselina y más generalmente aceites minerales formados por compuestos de naturaleza parafínica, nafténica o aromática o por sus mezclas en proporciones variables.

De este modo pueden mencionarse, como ejemplos de aceites minerales, los productos comercializados por la compañía SHELL con la denominación ONDINA® y RISELLA® para las mezclas a base de compuestos nafténicos y parafínicos o con la denominación CATENEX® para las mezclas a base de compuestos nafténicos, aromáticos y parafínicos.

ES 2 353 851 T3

En el marco de la presente invención, se preferirán los aceites de parafina y en particular el aceite comercializado por la compañía SHELL con la denominación ONDINA® 917.

5 Los aceites o grasas vegetales también pueden utilizarse en el marco de la presente invención, como en particular los aceites de cacahuete, de coco, de maíz, de almendra dulce. Estos aceites o grasas vegetales pueden estar hidrogenados o peroxidados.

10 Las grasas o aceites animales también son apropiadas, como en particular aceite de sebo, lanolina o aceite de ballena.

En el marco de la presente invención, se preferirán los apósitos que utilizan composiciones constituidas por cuerpos grasos y por una matriz elastomérica e hidrocoloides o partículas de hidrocoloide.

15 Por matriz elastomérica, se entiende en este documento las composiciones constituidas a partir de uno o más elastómeros seleccionados entre los copolímeros secuenciados de poli(estireno-olefina-estireno) y uno o más compuestos seleccionados entre los productos llamados taquificantes, plastificantes, preferentemente plastificantes líquidos. Dichas composiciones se definen de este modo en el documento "Advances in Pressure Sensitive Adhesive Technology" editado por Donatas Satas en abril de 1995 en el capítulo 7 "Wound dressings" páginas 158 a 171 y también son perfectamente conocidas por el experto en la materia.

20 Los elastómeros de tipo copolímeros secuenciados (estireno-olefina-estireno) que pueden utilizarse en el marco de la presente invención son aquellos utilizados habitualmente por el experto en la materia en la preparación de los apósitos. Pueden estar, en caso necesario, asociados a copolímeros secuenciados (estireno-olefina).

25 Estos polímeros secuenciados son, por lo tanto, copolímeros tribloque de tipo ABA que comprenden dos bloques terminales termoplásticos A de estireno y una secuencia central elastómera B que es una olefina, o copolímeros dibloque de tipo AB que comprenden un bloque termoplástico A de estireno y una secuencia elastómera B que es una olefina. Las secuencias B de olefinas de estos copolímeros pueden estar constituidas por olefinas insaturadas como por ejemplo isopreno o butadieno o por olefinas saturadas como por ejemplo etileno-butileno o etileno-propileno.

30 En el caso de una mezcla de copolímeros tribloque ABA y de copolímeros dibloque AB, se podrán emplear mezclas de copolímeros tribloque ABA y de copolímeros dibloque AB comerciales ya disponibles o realizar una mezcla en cualquier proporción seleccionada previamente a partir de dos productos disponibles independientemente.

35 Los productos con secuencia central insaturada son bien conocidos por el experto en la materia y son comercializados, por ejemplo, por la compañía KRATON POLYMERS con la denominación KRATON® D. De este modo, pueden mencionarse para los copolímeros de poli(estireno-isopreno-estireno) (abreviado SIS) los productos comercializados con las denominaciones KRATON® D1107 o KRATON® D1119 BT y para los copolímeros de poli(estireno-butadieno-estireno) el producto comercializado con la denominación KRATON® D1102. Otros copolímeros de poli(estireno-isopreno-estireno) también son comercializados por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL con la denominación VECTOR®, como por ejemplo el producto comercializado con la denominación VECTOR® 4113.

40 Como ejemplos de mezclas comerciales de copolímeros tribloque ABA y dibloque AB en las que B es isopreno, puede mencionarse el producto comercializado por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL con la denominación VECTOR® 4114 o el producto VECTOR® designado mediante el código DPX-565.

Todos estos copolímeros a base de isopreno o de butadieno presentan generalmente un contenido de estireno comprendido entre el 10 y el 52% en peso con respecto al peso total de dicho copolímero.

50 En el marco de la presente invención, podrán utilizarse los copolímeros secuenciados tribloque de poli(estireno-isopreno-estireno) (abreviado SIS) que tienen un contenido de estireno comprendido entre el 14 y el 30% en peso con respecto al peso de dicho SIS.

55 De forma particularmente preferida, se utilizará el producto comercializado por la compañía KRATON POLYMERS con la denominación KRATON® D1111K como copolímero secuenciado tribloque de poli(estireno-isopreno-estireno) y el producto VECTOR® DPX-565 comercializado por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL como mezcla de copolímero secuenciado tribloque de poli(estireno-isopreno-estireno) y de copolímero secuenciado dibloque de poli(estireno-isopreno).

60 Los productos con secuencia central saturada también son bien conocidos por el experto en la materia y son comercializados, por ejemplo, por la compañía KRATON POLYMERS con la denominación KRATON® G para los copolímeros secuenciados de poli(estireno-etileno-butileno-estireno) (abreviado SEBS) como en particular los productos KRATON® G1651, KRATON® G1654 o KRATON® G1652 o por la compañía KURARAY con la denominación SEPTON® para los copolímeros secuenciados de poli(estireno-etileno-propileno-estireno) (abreviado SEPS).

65 Como ejemplo de mezclas comerciales de copolímeros tribloque-dibloque, puede mencionarse el producto comercializado por la compañía KRATON POLYMERS con la denominación KRATON® G1657 cuya secuencia de olefina es etileno-butileno.

ES 2 353 851 T3

Como ejemplo de una mezcla particular tribloque-dibloque que puede utilizarse en el marco de la presente invención, puede mencionarse la mezcla de un SEBS tribloque como el producto comercializado por la compañía KRATON POLYMERS con la denominación KRATON® G1651 con un material dibloque de poli(estireno-olefina) como el poli(estireno-etileno-propileno) comercializado por la compañía KRATON POLYMERS con la denominación KRATON® G1702.

En el marco de la presente invención, se preferirán los copolímeros tribloque SEBS o SEPS que tienen un contenido de estireno comprendido entre el 25 y el 45% en peso con respecto al peso de dicho SEBS. Se preferirán más particularmente los productos comercializados por la compañía KRATON POLYMERS con las denominaciones KRATON® G1651 y KRATON® G1654.

De forma general, el elastómero termoplástico se utilizará, de acuerdo con la naturaleza del copolímero secuenciado, en una cantidad del orden del 2 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición.

En caso necesario, se podrán añadir a estos copolímeros secuenciados agentes antioxidantes. Por agentes antioxidantes, se entiende designar en este documento los compuestos empleados habitualmente por el experto en la materia para asegurar la estabilidad frente al oxígeno, el calor, el ozono y los rayos ultravioleta de los compuestos utilizados en la formulación de las masas hidrocoloideas, en particular las resinas taquificantes y los copolímeros secuenciados. Pueden utilizarse uno o más de estos agentes antioxidantes en asociación.

Como ejemplos de agentes antioxidantes apropiados, pueden mencionarse los antioxidantes fenólicos como en particular los productos comercializados por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS con las denominaciones IRGANOX® 1010, IRGANOX® 565, IRGANOX® 1076 y antioxidantes azufrados como en particular dibutilditiocarbamato de zinc comercializado por la compañía AKZO con la denominación PERKACIT ZDBC.

Estos antioxidantes podrán utilizarse en una cantidad del orden del 0,05 al 1% en peso con respecto al peso total de la masa hidrocoloide.

En el marco de la presente invención, se preferirá la utilización de IRGANOX® 1010.

Para obtener masas elastoméricas adhesivas, puede añadirse también a estos copolímeros secuenciados productos llamados "taquificantes" tales como los que son utilizados habitualmente por el experto en la materia en la preparación de adhesivos sensibles a la presión que comprenden elastómeros y en particular copolímeros secuenciados de poli(estireno-olefina-estireno) y podremos remitirnos a este respecto al documento del estado de la técnica mencionado anteriormente o a la obra de Donatas Satas "Handbook of Pressure Sensitive Technology".

En el marco de la presente invención, se podrá utilizar, por lo tanto, uno o más productos taquificantes en una amplia proporción del orden del 1 al 70% en peso con respecto al peso total de la composición, en función de los demás elementos de esa última, para obtener el poder adhesivo deseado para la composición final.

Preferentemente, se utilizará un producto taquificante o un conjunto de productos taquificantes en una proporción del 10 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición.

De forma general, estos productos taquificantes se seleccionan entre las resinas taquificantes, poliisobutilenos de bajo peso molecular y polibutenos de bajo peso molecular o sus mezclas.

Entre las resinas taquificantes que son adecuadas de acuerdo con la invención, pueden mencionarse las resinas de politerpenos o terpenos modificadas, las resinas de colofonia, las resinas hidrocarbonadas, las mezclas de resina cíclica, aromática y alifática, etc., o mezclas de estas resinas.

Dichos productos son comercializados, por ejemplo, por la compañía GOODYEAR con la denominación WINGTACK® como en particular la resina de síntesis formada por copolímeros de C5/C9 comercializada con la denominación WINGTACK® 86 o la resina a base de politerpeno sintético comercializada con la denominación WINGTACK® 10. También pueden mencionarse como ejemplo las resinas comercializadas con la denominación KRISTALEX® por la compañía HERCULES como en particular la resina a base de alfa-metilestireno KRISTALEX® 3085.

En el marco de la presente invención, se preferirán las resinas comercializadas por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL con la denominación SCOREZ® y, más particularmente, la resina de síntesis comercializada con la denominación SCOREZ® 5380.

Como polibutilenos de bajo peso molecular utilizables como producto taquificante de la matriz elastomérica, pueden mencionarse los productos bien conocidos por el experto en la materia que son comercializados, por ejemplo, con la denominación NAPVIS® por la compañía BP CHIMIE.

En el marco de la presente invención, se preferirá más particularmente el producto comercializado con la denominación NAPVIS® 10.

ES 2 353 851 T3

Estos polibutenos pueden utilizarse en solitario o en mezcla.

Estos se utilizarán preferentemente en una proporción del 5 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición y más particularmente del 8 al 15% en peso.

5 En el marco de la presente invención, se entiende por "plastificante" los plastificantes que son habitualmente utilizados por el experto en la materia para la preparación de los adhesivos sensibles a la presión que comprenden elastómeros termoplásticos en particular de tipo copolímeros secuenciados de poli(estireno-olefina-estireno) y que son productos que permiten mejorar sus propiedades de estiramiento, de flexibilidad, de extrudabilidad o de aplicación y
10 podremos remitirnos a este respecto a los documentos del estado de la técnica mencionados anteriormente.

Estos plastificantes, que son preferentemente plastificantes líquidos, son compuestos compatibles con la secuencia central de olefina de los copolímeros secuenciados utilizados. Como plastificante líquido, pueden utilizarse aceites plastificantes, y en particular aceites minerales que están formados por compuestos de naturaleza parafínica, nafténica
15 o aromática o por sus mezclas en proporciones variables.

De este modo pueden mencionarse, como ejemplos de aceites minerales, los productos comercializados por la compañía SHELL con la denominación ONDINA® y RISELLA®, para las mezclas a base de compuestos nafténicos y parafínicos o con la denominación CATENEX®, para las mezclas a base de compuestos nafténicos, aromáticos y
20 parafínicos.

En el marco de la presente invención, se utilizarán preferentemente los aceites de parafina y en particular el aceite comercializado por la compañía SHELL con la denominación ONDINA® 917.

25 También pueden utilizarse como plastificante líquido, no un aceite plastificante, sino productos de síntesis a base de mezclas líquidas de hidrocarburos saturados como por ejemplo los productos comercializados por la compañía TOTAL con la denominación GEMSEAL® como en particular el producto GEMSEAL® 60 que es una mezcla isoparafínica obtenida de un corte de petróleo totalmente hidrogenado.

30 En el marco de la realización de una masa hidrocoloide de acuerdo con la invención, se utilizará preferentemente un plastificante líquido en una concentración del orden del 10 al 95% en peso con respecto al peso total de la composición y más preferentemente del 30 al 75% en peso con respecto al peso total de la masa hidrocoloide.

35 En el marco de la presente descripción, se entiende por sustancia activa, cualquier sustancia que ejerza una actividad farmacológica como en particular agentes bactericidas o bacteriostáticos (cloramina, clorhexidina, sales de plata, de zinc, metronidazol, penicilina ...), agentes que favorecen la cicatrización (hormonas, péptidos ...), enzimas que favorecen la desinfección de la herida (pepsina, tripsina ...), inhibidores de proteasa o metaloproteasa, agentes analgésicos o anestésicos locales (lidocaína, cincocaína) o agentes anti-inflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, diclofenaco).
40

Estas sustancias activas pueden estar presentes en el apósito en concentraciones que varían entre el 0,01 y el 15% en peso, preferentemente el 3 y el 8% en peso, pudiendo variar estas concentraciones en función de la sustancia activa utilizada.

45 Las propiedades de liberación del copolímero utilizado en el marco de la presente invención, así como sus propiedades sobre los fibroblastos se demostraron en los ejemplos que se proporcionan a continuación. Se ha constatado que estas propiedades se ejercen a dosis reducida, es decir cuando el apósito comprende del 0,1 al 20% en peso, preferentemente del 1 al 10% en peso y más preferentemente aproximadamente el 5% en peso de copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico.
50

Demostración de las propiedades del copolímero utilizado en el marco de la invención

55 a. Componentes utilizados

Se utilizaron los siguientes componentes diferentes para realizar los diferentes apósitos de la presente invención y son:

60 SEPINOV EMT 10: un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico, comercializado por la compañía SEPPIC

Kraton G 1654 y G 1651: Estireno Etileno Butileno Estireno (S-EB-S) con alto peso molecular comercializado por la compañía KRATON
65

Kraton D1111K: Copolímero de Estireno-Isopreno-Estireno (SIS) que contiene al menos el 22% de poliestireno comercializado por la compañía KRATON

ES 2 353 851 T3

Ondina 917: aceite mineral comercializado por la compañía SHELL

Irganox 1010: Pentaeritritol Tetrakis (3-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxifenil)propionato) comercializado por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS

Vaseline Codex A: vaselina comercializada por la compañía AIGLON

CMC Blanose 7H4XF: carboximetilcelulosa sódica comercializada por la compañía HERCULES

Luquasorb 1003: polímero superabsorbente de poliacrilato de sodio comercializado por BASF.

Sulfadiazina argéntica comercializada por la compañía ARGENOL BENTLEY

Octasulfato potásico de sacarosa comercializado por la compañía EUTICALS.

b₁. *Fabricación de masas elastoméricas*

Ejemplos 1 a 8

Las masas elastoméricas de los ejemplos 1 a 8 se prepararon mediante amasado en un amasador con brazo en Z. La temperatura de consigna de los ejemplos 3 y 4 era de 140°C, la de los ejemplos 1, 2, 5 a 8 de 105°C:

1. Los elastómeros tribloque de estireno-etileno-butileno o estireno-isopreno-estireno se mezclaron a la mitad con el aceite mineral y con el antioxidante.
2. A los 30 minutos, se añadió la vaselina a la mezcla.
3. A los 40 minutos, se añadió el resto de aceite mineral.
4. A los 55 minutos, se añadieron la carboximetilcelulosa sódica o el polímero superabsorbente según el caso, la sustancia activa, eventualmente la resina taquificante y, llegado el caso, el copolímero SEPINOV EMT 10.

El vaciado del amasador se realizó a los 70 minutos.

Ejemplo 9

La masa elastomérica del ejemplo 9 que contiene el copolímero SEPINOV EMT 10 y octasulfato potásico de sacarosa (comercializado por la compañía EUTICALS) como sustancia activa se preparó mediante amasado en un amasador con brazo en Z a una temperatura de consigna de 110°C de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. La vaselina (Vaseline Codex A comercializada por la compañía AIGLON) y el aceite mineral (Ondina 917 comercializado por la compañía SHELL) se mezclaron a una temperatura de 89°C.
2. A los 7 minutos, se añadió el copolímero.
3. A los 12 minutos, se añadieron la carboximetilcelulosa sódica (CMC Blanose 7H4XF comercializada por la compañía HERCULES) y la sustancia activa.
4. A los 20 minutos, se añadieron el S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1654 comercializado por la compañía KRATON) y el antioxidante (IRGANOX 1010 comercializado por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS). La temperatura de la mezcla era entonces de 106°C.
5. A los 60 minutos, se añadió la resina taquificante (Escorez 5380 comercializada por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL).

El vaciado del amasador se realizó a los 80 minutos.

Ejemplo 10

La masa elastomérica del ejemplo 10 que contiene octasulfato potásico de sacarosa (comercializado por la compañía EUTICALS) como sustancia activa se preparó mediante amasado en un amasador con brazo en Z a una temperatura de consigna de 110°C de acuerdo con el siguiente procedimiento:

ES 2 353 851 T3

1. La vaselina (Vaseline Codex A comercializada por la compañía AIGLON) y el aceite mineral (Ondina 917 comercializado por la compañía SHELL) se mezclaron a una temperatura de 89°C.
2. A los 3 minutos, se añadieron la carboximetilcelulosa sódica (CMC Blanose 7H4XF comercializada por la compañía HERCULES) y la sustancia activa.
3. A los 10 minutos, se añadieron el S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1654 comercializado por la compañía KRATON) y el antioxidante (IRGANOX 1010 comercializado por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS). La temperatura de la mezcla era entonces de 104°C.
4. A los 40 minutos, se añadió la resina taquificante (Escorez 5380 comercializada por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL).

El vaciado del amasador se realizó a los 55 minutos.

Ejemplo 11

La masa elastomérica del ejemplo 11 que contiene el copolímero SEPINOV EMT 10 y sulfadiazina argéntica (comercializada por la compañía ARGENOL BENTLEY) como sustancia activa se preparó mediante amasado en un amasador con brazo en Z a una temperatura de consigna de 130°C de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. El copolímero Sepinov EMT 10 y el aceite mineral (Ondina 917 comercializado por la compañía SHELL) se mezclaron a una temperatura de 110°C.
2. A los 5 minutos, se añadieron la carboximetilcelulosa sódica (CMC Blanose 7H4XF comercializada por la compañía HERCULES), la sustancia activa y la vaselina (Vaseline Codex A comercializada por la compañía AIGLON).
3. A los 12 minutos, se añadieron el S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1651 comercializado por la compañía KRATON) y el antioxidante (IRGANOX 1010 comercializado por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS). La temperatura de la mezcla era entonces de 106°C.
4. A los 55 minutos, se añadió la resina taquificante (Escorez 5380 comercializada por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL).

El vaciado del amasador se realizó a los 70 minutos.

Ejemplo 12

La masa elastomérica del ejemplo 12 que contiene la sulfadiazina argéntica (comercializada por la compañía ARGENOL BENTLEY) como sustancia se preparó mediante amasado en un amasador con brazo en Z a una temperatura de consigna de 130°C de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. El aceite mineral (Ondina 917 comercializado por la compañía SHELL), la carboximetilcelulosa sódica (CMC Blanose 7H4XF comercializada por la compañía HERCULES) y la sustancia activa se mezclaron a una temperatura de 92°C.
2. A los 2 minutos, se añadió la vaselina (Vaseline codex A comercializada por la compañía AIGLON).
3. A los 7 minutos, se añadieron el S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1651 35 comercializado por la compañía KRATON) y el antioxidante (IRGANOX 1010 comercializado por la compañía CIBA SPECIALTY CHEMICALS). La temperatura de la mezcla era entonces de 113°C.
4. A los 41 minutos, se añadió la resina taquificante (Escorez 5380 comercializada por la compañía EXXON MOBIL CHEMICAL).

El vaciado del amasador se realizó a los 60 minutos.

Las cantidades (expresadas en peso por 100 gramos) de los diferentes constituyentes de las masas elastoméricas realizadas de este modo se indican en la tabla 1.

ES 2 353 851 T3

b₂. *Fabricación de masas a base de vaselina*

Ejemplos 13 a 18

5 Las masas a base de vaselina de los ejemplos 13 a 18 se prepararon a 45°C en un vaso de precipitados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10 La vaselina (Vaseline Codex A comercializada por la compañía AIGLON), la sustancia activa (octasulfato potásico de sacarosa comercializado por la compañía EUTICALS o sulfadiazina argéntica de la compañía ARGENOL BENTLEY), llegado el caso, la carboximetilcelulosa (CMC Blanose 7H4XF de la compañía HERCULES) y, llegado el caso, el copolímero (Sepinov EMT 10 comercializado por la compañía SEPPIC) se mezclaron manualmente.

15 Las cantidades (expresadas en peso por 100 gramos) de los diferentes constituyentes de estas masas se indican en la tabla 2.

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1

| | Ondina 917 | Kraton G 1651 | Kraton G 1654 | Kraton D 1111K | Irganox 1010 | Vaseline Codex A | Blanose 7H4XF | CMC Luquasorb Escorez 1003 | Escorez 5380 | Octasulfato potásico de sacarosa | Sulfadiazina argéntica | Sepinov EMT10 |
|--------|---------------|------------------|------------------|----------------------|-----------------|---------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|---|---------------------------|------------------|
| Ej. 1 | 62,38 | | 6 | | 0,12 | 5 | 14 | | | 7,5 | | 5 |
| Ej. 2 | 67,38 | | 6 | | 0,12 | 5 | 14 | | | 7,5 | | |
| Ej. 3 | 71,2 | 4,93 | | | 0,12 | 5 | 10 | | | | 3,75 | 5 |
| Ej. 4 | 76,2 | 4,93 | | | 0,12 | 5 | 10 | | | | 3,75 | |
| Ej. 5 | 62,4 | | 6 | | 0,1 | 5 | | 14 | | 7,5 | | 5 |
| Ej. 6 | 67,4 | | 6 | | 0,1 | 5 | | 14 | | 7,5 | | |
| Ej. 7 | 38,4 | | | 10 | 0,1 | 5 | | 14 | 20 | 7,5 | | 5 |
| Ej. 8 | 43,4 | | | 10 | 0,1 | 5 | | 14 | 20 | 7,5 | | |
| Ej. 9 | 27,38 | | 6 | | 0,12 | 5 | 14 | | 35 | 7,5 | | 5 |
| Ej. 10 | 32,38 | | 6 | | 0,12 | 5 | 14 | | 35 | 7,5 | | |
| Ej. 11 | 36,2 | 4,93 | | | 0,12 | 5 | 10 | | 35 | | 3,75 | 5 |
| Ej. 12 | 41,2 | 4,93 | | | 0,12 | 5 | 10 | | 35 | | 3,75 | |

ES 2 353 851 T3

TABLA 2

| | Vaseline Codex A | CMC Blanose 7H4XF | Octasulfato potásico de sacarosa | Sulfadiazina argéntica | Sepinov EMT10 |
|------------|---------------------|-------------------------|---|---------------------------|------------------|
| Ejemplo 13 | 78 | 9,5 | 7,5 | | 5 |
| Ejemplo 14 | 83 | 9,5 | 7,5 | | |
| Ejemplo 15 | 82,5 | | 7,5 | | 10 |
| Ejemplo 16 | 92,5 | | 7,5 | | |
| Ejemplo 17 | 86,25 | | | 3,75 | 10 |
| Ejemplo 18 | 96,25 | | | 3,75 | |

c. Fabricación de los apósitos y productos ensayados

c₁. Apósitos interfaz constituidos por una trama envuelta en una masa elastomérica se elaboraron con ayuda de las masas elastoméricas mencionadas anteriormente en los ejemplos 1 a 4.

Más exactamente, se utilizó en este caso una trama formada por una estructura de tipo “marquissette” termofijada de hilos de poliéster (polietileno tereftalato), 33 decitex en urdimbre y en trama, que presenta mallas cuadradas cuya apertura es de aproximadamente 0,8 a 1 mm² (trama 555 comercializada por la compañía MDB TEXINOV).

Esta trama se envolvió en una capa de masa elastomérica fundida a 135-145°C, y después el excedente se eliminó mediante el paso entre dos cilindros fijos cuya separación es de 200 μm. La banda obtenida de este modo se recortó y a continuación se complejó con una película protectora de poliéster de 23 μm de grosor en cada una de sus caras que forma de este modo apósitos individuales envasados en bolsitas estancas y esterilizadas con radiación β a 25 kGy.

c₂. Las placas de masas elastoméricas de los ejemplos 5 a 12 se realizaron entre 2 láminas de poliéster siliconado de 75 μm, por medio de una prensa calentadora cuyas planchas estaban ajustadas a 95°C. El grosor de estas placas de masa se calibró con ayuda de cuñas de inserción de 1150 μm para obtener placas de 1 mm de media.

c₃. Las masas a base de vaselina de los ejemplos 13 a 18 se extendieron en parte sobre una trama viscosa 552 (comercializada por la compañía MDB TEXINOV) y se conservaron en parte para analizar la liberación de la sustancia activa contenida en esta masa.

c₄. Los apósitos interfaz preparados con ayuda de las masas elastoméricas de los ejemplos 1 a 4 se complejaron en caliente con una espuma de poliuretano hidrófila de 4,5 mm de grosor comercializada por la compañía Corpura B.V con la denominación comercial VIVO MFC.03. El complejo se dispuso entre dos placas calentadoras a presión a una temperatura de aproximadamente 100°C. Una aleta de poliéster que tiene un grosor de 50 μm se aplicó sobre el lado del apósito interfaz. Los apósitos complejados obtenidos de este modo se envasaron individualmente en bolsitas estancas y se esterizaron con radiación β a 25 kGy.

Los apósitos obtenidos de este modo se denominan a continuación como “ejemplos 19 a 22” y se representan en la tabla 3.

TABLA 3

| | |
|------------|---|
| Ejemplo 19 | Apósito del ejemplo 1 + espuma de poliuretano |
| Ejemplo 20 | Apósito del ejemplo 2 + espuma de poliuretano |
| Ejemplo 21 | Apósito del ejemplo 3 + espuma de poliuretano |
| Ejemplo 22 | Apósito del ejemplo 4 + espuma de poliuretano |

ES 2 353 851 T3

Método de medición de liberación de una sustancia activa

La capacidad de favorecer la liberación de una sustancia activa de un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico se ilustra con ayuda de los siguientes métodos de análisis:

En el caso de los apósitos interfaz, realizados a partir de las masas de los ejemplos 1 a 4 y 13 a 18, muestras de 25 cm² de apósito (recortadas en el troquel calibrado y pesadas exactamente) se introdujeron en un matraz Erlenmeyer que contenía 10 ml de suero fisiológico. El recipiente de vidrio cerrado herméticamente se colocó en una estufa a 37°C durante 24 h. El sobrenadante se extrajo y se filtró. La cantidad de sustancia activa se dosificó mediante HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento) de acuerdo con los métodos descritos a continuación.

En el caso de los apósitos interfaz complejados con una espuma, de los ejemplos 19 a 22, el líquido fue absorbido totalmente por el dispositivo. En este caso, el apósito se saturó con suero fisiológico para obtener aproximadamente 10 ml de sobrenadante.

Para estandarizar el método, muestras de 25 cm² de apósito absorbente (recortadas en el troquel calibrado y pesadas exactamente) se introdujeron en un matraz Erlenmeyer que contenía 25 ml de suero fisiológico. El recipiente de vidrio cerrado herméticamente se colocó en una estufa a 37°C durante 24 h. El sobrenadante se extrajo y la cantidad de sustancia activa se dosificó mediante HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento) de acuerdo con los métodos descritos a continuación.

En el caso de las masas en forma de placas, de los ejemplos 5 a 12, muestras de 25 cm² de placa (recortadas en el troquel calibrado y pesadas exactamente) se introdujeron en un matraz Erlenmeyer que contenía 10 ml de suero fisiológico. El recipiente de vidrio cerrado herméticamente se colocó en una estufa a 37°C durante 24 h. El sobrenadante se extrajo y se filtró. La cantidad de sustancia activa se dosificó mediante HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento) de acuerdo con los métodos descritos a continuación.

En el caso de las masas en forma de pasta/pomada, obtenidas con ayuda de las masas de los ejemplos 13 a 18, se extendieron 1000 mg de masa en el fondo de un matraz Erlenmeyer que contenía 10 ml de suero fisiológico. El recipiente de vidrio cerrado herméticamente se colocó en una estufa a 37°C durante 24 h. El sobrenadante se extrajo y se filtró. La cantidad de sustancia activa se dosificó mediante HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento) de acuerdo con los métodos descritos a continuación.

Método de dosificación de octasulfato potásico de sacarosa

Se utilizaron las siguientes condiciones de dosificación mediante Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC):

Reactivos

- Sulfato de amonio por ejemplo NORMAPUR código 21 333 296 de PROLABO
- Agua desmineralizada de calidad HPLC
- Octasulfato potásico de sacarosa
- Ácido ortofosfórico, por ejemplo, Carlo Erba código 406002 o equivalente

Condiciones cromatográficas

- HPLC waters alliance 2695
- Columna de NH₂
- Eluyente: Solución acuosa de sulfato de amonio tamponada a pH = 3,00
- Caudal: 1 ml/ min
- Volumen inyectado: 50 µl
- Temperatura de la columna = 30°C
- Detección: refractometría (T int = 35°C)

ES 2 353 851 T3

Preparación de las soluciones patrón para el análisis cromatográfico

Se realizó una gama de calibrado con 3 controles: 0,3 mg/ml - 1 mg/ml - 2,5 mg/ml.

5 El umbral de detección del octasulfato potásico de sacarosa era de 0,06 mg/ml. Cuando no se detectaba ningún pico, al resultado se le sumaba el umbral de detección.

Método de dosificación de sulfadiazina argéntica

10 La sulfadiazina argéntica se dosificó mediante Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), en las siguientes condiciones:

Reactivos

- Agua de calidad HPLC
- Ácido ortofosfórico, por ejemplo, Carlo Erba código 406002 o calidad equivalente
- Acetonitrilo
- Sulfadiazina argéntica

25

Condiciones cromatográficas

- Caudal: 1 ml/min
- Temperatura horno en columna: 30°C
- Longitud de onda λ : 264 nm
- Fase eluyente: agua/acetonitrilo/ácido ortofosfórico (Volúmenes respectivos: 900/99/1)

35

Preparación de las soluciones patrón para el análisis cromatográfico

40 Se realizó una gama de calibrado con 2 controles: 0,4 mg/ml - 2,5 mg/ml. El umbral de detección de la sulfadiazina argéntica era de 0,0006 mg/ml. Cuando no se detectaba ningún pico, al resultado se le sumaba el umbral de detección.

Método de dosificación: expresión de los resultados

45 • Se trazó una recta de calibrado con ayuda de los puntos de calibrado y se calculó la ecuación de la recta $y = ax + b$ ($r^2 > 0,999$) en la que y = superficie bajo el pico x = concentración del patrón (en mg/ml)

r^2 = coeficiente de determinación

50 • Se calculó el contenido de octasulfato potásico de sacarosa o sulfadiazina argéntica (x).

Los resultados de la HPLC se expresaron en mg/ml.

La liberación de la sustancia activa en porcentaje se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

55

$$\text{Contenido}_{\%} = \frac{x \cdot V}{m \cdot T}$$

60

En la que:

Contenido_% = liberación de la sustancia activa con respecto al contenido teórico en el apósito.

65

X = liberación de sustancia activa en el suero fisiológico en mg/ml (dato de HPLC).

ES 2 353 851 T3

V: volumen de suero fisiológico introducido durante el estudio de liberación (10 ml o 20 ml para los apósitos absorbentes)

m = masa del recubrimiento (mg)

T = contenido de principio activo del recubrimiento (%)

Los resultados de las mediciones de liberación obtenidos de este modo se mencionan en las tablas 4 a 7.

TABLA 4

| Liberación del principio activo en los apósitos interfaz de los ejemplos 1 a 4 | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Ejemplo 1 | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 |
| Liberación de la sustancia activa (mg/ml) | 0,74 | 0,06 | 0,155 | 0,007 |
| Liberación de la sustancia activa (%) | 28,40 | 2,63 | 13,5 | 0,65 |

TABLA 5

| Liberación del principio activo en placas de masas elastoméricas | | | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | Ej. 5 | Ej. 6 | Ej. 7 | Ej. 8 | Ej. 9 | Ej. 10 | Ej. 11 | Ej. 12 |
| Liberación de la sustancia activa (mg/ml) | 0,77 | 0,06 | 1,10 | 0,06 | 1,98 | 0,06 | 0,085 | 0,003 |
| Liberación de la sustancia activa (%) | 15,38 | 1,21 | 19,56 | 1,14 | 10,07 | 0,31 | 0,91 | 0,03 |

TABLA 6

| Liberación del principio activo en los apósitos interfaz de los ejemplos 13 a 18 | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Ej. 13 | Ej. 14 | Ej. 15 | Ej. 16 | Ej. 17 | Ej. 18 |
| Liberación de la sustancia activa (mg/ml) | 3,01 | 1,16 | 6,02 | 0,32 | 0,393 | 0,098 |
| Liberación de la sustancia activa (%) | 63,74 | 18,09 | 87,73 | 5,04 | 12,78 | 3,15 |

TABLA 7

| Liberación del principio activo en los apósitos interfaz complejados con espumas de los ejemplos 19 a 22 | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|
| | Ej. 19 | Ej. 20 | Ej. 21 | Ej. 22 |
| Liberación de la sustancia activa (mg/ml) | 0,53 | 0,09 | 0,10 | 0,006 |
| Liberación de la sustancia activa (%) | 50 | 9,89 | 17,97 | 1,02 |

ES 2 353 851 T3

Estos resultados muestran que, aunque no era un tensioactivo, como el polisorbato 80 (Montanox 80, comercializado por la compañía SEPPIC), un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico permite una liberación de la sustancia activa. Estos resultados muestran también que sea cual sea la naturaleza de la sustancia activa (hidrosoluble o no), la liberación tiene lugar igualmente.

Estudio comparativo

La capacidad de liberación de una sustancia activa (tal como octasulfato potásico de sacarosa o sulfadiazina argéntica) del copolímero mencionado anteriormente se midió en masas que comprenden al menos un cuerpo graso y comparada a la obtenida con un tensioactivo, en este caso el polisorbato 80 (Montanox 80 comercializado por la compañía SEPPIC).

A tal efecto, se prepararon masas elastoméricas que contienen polisorbato 80 y una sustancia activa (octasulfato potásico de sacarosa comercializado por la compañía EUTICALS) de acuerdo con el mismo procedimiento que para los ejemplos 1 a 8, excepto en que el copolímero SEPINOV EMT 10 se sustituyó por Montanox 80 comercializado por la compañía SEPPIC.

Las cantidades (expresadas en peso por 100 gramos) de los diferentes constituyentes de las masas realizadas de este modo (ejemplos 23 y 24) se indican en la tabla 8.

Apósitos interfaz constituidos por una trama envuelta en una masa elastomérica se elaboraron con ayuda de las masas realizadas de este modo.

Más exactamente, se utilizó en este caso una trama formada por una estructura de "marquise" termofijada de hilos de poliéster (polietileno tereftalato), 33 decitex en urdimbre y en trama, que presenta mallas cuadradas cuya apertura es de aproximadamente 0,8 a 1 mm² (trama 555 comercializada por la compañía MDB TEXINOV).

Esta trama se envolvió en una capa de masa fundida a 115°C, y a continuación el excedente se eliminó mediante el paso entre dos cilindros fijos cuya separación es de 200 µm. La banda obtenida de este modo se recortó y a continuación se completó con una película protectora de poliéster de 23 µm de grosor en cada una de sus caras que forma de este modo apósitos individuales envasados en bolsitas estancas y esterilizados con radiación β a 25 kGy.

TABLA 8

| | Ondina 917 | Kraton G 1654 | Irgonix 1010 | Vaseline Codex | CMC Blanose A 7H4XF | Octasulfato potásico de sacarosa | Sulfadiazina argéntica | Montanox 80 |
|---------------|---------------|---------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|---|---------------------------|----------------|
| Ejemplo 23 | 62,38 | 6 | 0,12 | 5 | 14 | 7,5 | | 5 |
| Ejemplo 24 | 71,2 | 4,93 | 0,12 | 5 | 10 | | 3,75 | 5 |

Comparación de la capacidad de liberación de una sustancia activa entre el copolímero utilizado de acuerdo con la invención y un tensioactivo de tipo polisorbato 80

Los apósitos de los ejemplos 1 y 3 (que contienen el copolímero Sepinov EMT 10 como agente de liberación) y los apósitos de los ejemplos 23 y 24 (que contienen Montanox 80 como agente de liberación) se ensayaron de acuerdo con el método de medición de la liberación de una sustancia activa de apósitos interfaz descrita anteriormente.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 9.

ES 2 353 851 T3

TABLA 9

Liberación de una sustancia activa (expresada en mg/ml y en porcentaje) con ayuda de las masas de acuerdo con los ejemplos 1, 23, 3 y 24

5

10

15

| | Ejemplo 1 | Ejemplo 23 | Ejemplo 3 | Ejemplo 24 |
|---|-----------|------------|-----------|------------|
| Liberación de la sustancia activa (mg/ml) | 0,74 | 0,87 | 0,155 | 0,251 |
| Liberación de la sustancia activa (%) | 28,4 | 32,94 | 13,5 | 19,6 |

20

Como puede constatarse, se obtiene prácticamente la misma liberación de la sustancia activa, sea cual sea su naturaleza, con Montanox[®] 80 o el copolímero SEPINOV EMT 10.

25

Demostración de la ausencia de citotoxicidad frente a los fibroblastos del copolímero utilizado en el marco de la invención

Para demostrar esta propiedad ventajosa, se ensayaron apósitos interfaz en cultivos de fibroblastos de acuerdo con el siguiente método:

30

Materiales y métodos

Células utilizadas

Tipo: mezcla de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) R9PF2

35

Cultivo: 37°C, CO₂ al 5%

Medio de cultivo

40

DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*, Invitrogen 21969035) L-glutamina 2 mM (Invitrogen 25030024) Penicilina 50 UI/ml, estreptomina 50 µg/ml (Invitrogen 15070063) Suero fetal bovino al 10% (v/v, Invitrogen 10270098).

45

Productos ensayados

Apósitos de acuerdo con los ejemplos 1 y 23 se recortaron al tamaño de los pocillos y se ensayaron.

50

Efectos sobre la proliferación

Los fibroblastos se sembraron a confluencia en una placa de 12 pocillos.

55

Se recortaron trozos de cada apósito al tamaño de 1,4 cm x 1,4 cm (es decir 1,96 cm²), se aplicaron a la superficie de los fibroblastos y se sujetan con ayuda de un tapón. Se realizaron un control sin apósito pero con un tapón, así como un control sin apósito y sin tapón.

60

Las células se incubaron a continuación durante 48 horas, 96 horas y 168 horas (7 días) a 37°C y el 5% de CO₂. Para cada tiempo de incubación, se midió la actividad metabólica mediante un ensayo estándar con MTT que da cuenta de la actividad de las deshidrogenasas mitocondriales. La timidina tritiada ([metil-³H]-timidina, Amersham TRK 686 2,5 µCi/ml final) se añadió durante las 24 últimas horas de incubación, y a continuación se extrajo el ADN de las células de los tapices celulares, se purificó y la radiactividad incorporada en el ADN se contó con ayuda de un contador de escintilación.

65

Todas las condiciones se realizaron por triplicado. Los datos en bruto de recuento se transfirieron y se trataron en el programa PRISM[®] (Graph Pad Software).

ES 2 353 851 T3

Los resultados obtenidos se expresan en cuentas por minuto (cpm), y a continuación en porcentaje con respecto al control de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%_{control} = (cpm_{ensayo} / cpm_{control}) \times 1000$$

en la que:

cpm_{ensayo}: número de cuentas por minuto obtenidas con el ensayo

cpm_{control}: número de cuentas por minuto obtenidas con el control

Los resultados obtenidos figuran en la tabla 10.

Se realizaron fotografías de los fibroblastos al finalizar el tratamiento después de la tinción con MTT. Estas fotografías se reproducen en la figura 1.

TABLA 10

Viabilidad de los fibroblastos (expresada en porcentaje) 48 h, 96 h, y 168 h después del tratamiento

| | Viabilidad de los fibroblastos a las 48 horas (%) | Viabilidad de los fibroblastos a las 96 horas (%) | Viabilidad de los fibroblastos a las 168 horas (%) |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Control | 100 | 100 | 100 |
| Control sin tapón | 98 | 103 | 107 |
| Apósito de acuerdo con el ejemplo 1 | 128 | 140 | 140 |
| Apósito de acuerdo con el ejemplo 23 | 70 | 68 | 57 |

Como muestran los resultados de la tabla 10, la utilización del copolímero SEPINOV EMT 10 en apósitos, en cantidades equivalentes a un tensioactivo tal como Montanox 80, permite liberar una sustancia activa en proporciones equivalentes y presenta una ventaja suplementaria que es el favorecer la proliferación de los fibroblastos.

La figura 1 muestra el efecto de los apósitos de los ejemplos 1 y 23 sobre la viabilidad celular después del contacto directo sobre los fibroblastos durante 48 h, 96 h y 168 h. Esta observación de la morfología de los fibroblastos después de la retirada de los apósitos y tinción con MTT se visualizó mediante microscopía óptica y toma de fotografías representativas (objetivo x 10) y confirma el efecto beneficioso del copolímero SEPINOV EMT 10 sobre la proliferación de los fibroblastos en comparación con el Montanox 80.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización, como agente de liberación de una sustancia activa en una composición para apósito, de un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico.
2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico mencionada anteriormente es una sal de sodio.
- 10 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la sustancia activa mencionada anteriormente se selecciona entre agentes bactericidas o bacteriostáticos, agentes que favorecen la cicatrización, enzimas que favorecen la desinfección de la herida, inhibidores de proteasa o de metaloproteasa, agentes analgésicos, anestésicos locales y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.
- 15 4. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición comprende una matriz elastomérica.
- 20 5. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición comprende un hidrocoloide.
6. Apósito del tipo que comprende al menos un cuerpo graso y/o una matriz elastomérica y al menos una sustancia activa, **caracterizado** porque comprende un copolímero de una sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico y del éster 2-hidroxietílico del ácido propenoico como agente de liberación.
- 25 7. Apósito de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque comprende del 0,1 al 20% en peso, preferentemente del 1 al 10% en peso del copolímero mencionado anteriormente.
8. Apósito de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque comprende del 0,01 al 15% en peso, preferentemente del 3 al 8% en peso, de la sustancia activa mencionada anteriormente.
- 30 9. Apósito de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado** porque la sal del ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)-amino]-1-propanosulfónico es una sal de sodio.
- 35 10. Apósito de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado** porque la sustancia activa mencionada anteriormente se selecciona entre agentes bactericidas o bacteriostáticos, agentes que favorecen la cicatrización, enzimas que favorecen la desinfección de la herida, inhibidores de proteasa o de metaloproteasa, agentes analgésicos, anestésicos locales y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.
- 40 11. Apósito de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado** porque comprende un hidrocoloide.

45

50

55

60

65

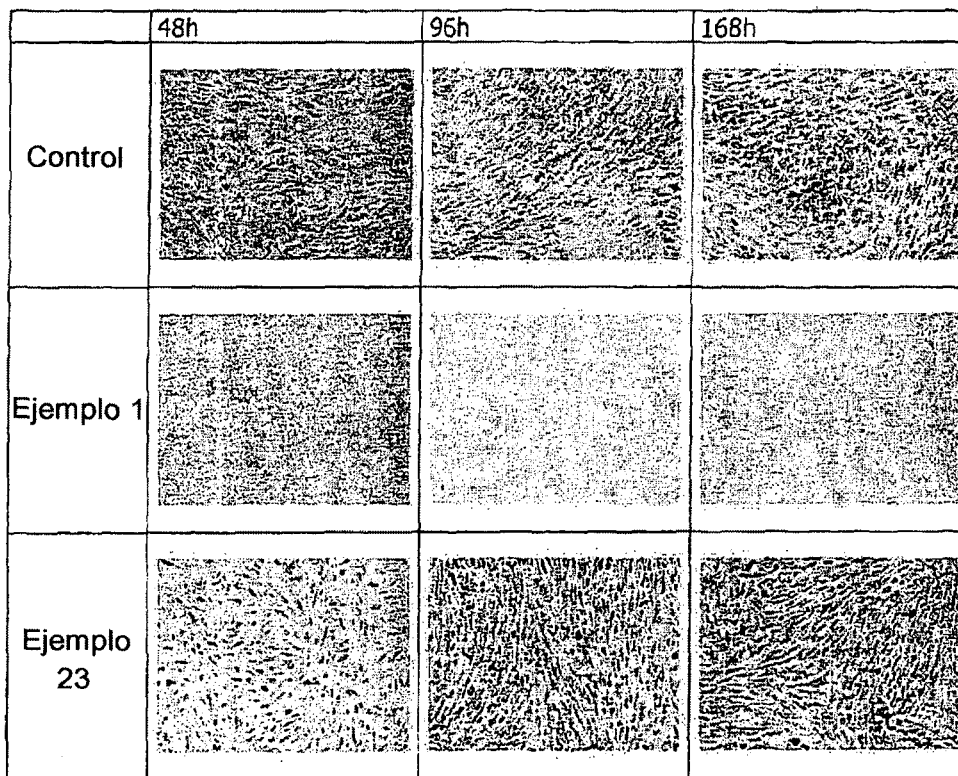


Fig. 1