



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 318 019**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02743052 .9**

⑯ Fecha de presentación : **17.05.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1404311**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

⑭ Título: **Agente para el tratamiento de heridas.**

⑩ Prioridad: **06.07.2001 DE 101 32 817**

⑬ Titular/es: **B. Braun Medical AG.**
Seesatz
6204 Sempach, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

⑭ Inventor/es: **Dahlen, Neithard y**
Kramer, Axel

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

⑭ Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 318 019 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

Agente para el tratamiento de heridas.

5 La invención se refiere a una composición para uso como agente para el tratamiento de heridas que es especialmente adecuada como gel de lavado o de ducha para descontaminar superficies del cuerpo, para disolver incrustaciones y costras en la superficie del cuerpo y como gel disolvente para apósticos. La composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas es especialmente adecuada para la utilización en el ámbito hospitalario.

10 En el estado de la técnica se conoce el uso de un gel para lavar y desinfectar superficies del cuerpo que está constituido por glicerina, hidroxietilcelulosa y clorhexidina, así como agua. En lugar de la clorhexidina también puede utilizarse para la conservación un compuesto de amonio cuaternario. Sin embargo, la clorhexidina tiene sobre todo la desventaja de que posee un efecto citotóxico.

15 En el documento EP 0 700 249 B1 se describe un agente antiinfeccioso que debe poseer una acción microbicida contra todos los gérmenes clínicamente relevantes y al mismo tiempo una buena tolerancia a los tejidos. El principio activo microbicida es polihexametilenbiguanida (PHMB), que se utiliza con un peso molecular de al menos 2900. La PHMB usada en solución acuosa se administra normalmente por vía intravenosa. Además, se describe el uso de una solución diluida para desinfectar heridas abiertas. Además, se menciona que a la solución acuosa de PHMB pueden 20 añadirse tensioactivos. Como único ejemplo de un tensioactivo se menciona polietenglicol 4000 que sirve en primer lugar para mejorar la reticulación.

El agente antiinfeccioso descrito en el documento EP 0 700 249 B1 tiene, en comparación con otros agentes antiinfecciosos, la ventaja de un daño reducido de los tejidos. Sin embargo, su acción limpiadora es baja.

25 Pero se acaba de mostrar en heridas crónicas que la cicatrización se retrasa fuertemente mediante capas de la herida. Estas capas de la herida están constituidas, por ejemplo, por restos de exudados de las heridas, capas de fibrina descamadas e hinchadas, tejidos necróticos y los denominados residuos celulares. Estas capas ofrecen buenas condiciones de crecimiento para gérmenes que, si son patógenos, pueden llevar a la infección de la herida.

30 Sin embargo, incluso en ausencia de gérmenes patógenos, para la aceleración de la cicatrización es extraordinariamente importante eliminar capas de la herida y fundamentalmente limpiar y desinfectar la herida. Por ejemplo, mediante la eliminación en su debido tiempo y a fondo de las capas de la herida pueden evitarse adhesiones de heridas y los dolores resultantes de éstas. Por tanto, existió la necesidad de un agente para el tratamiento de heridas que, por 35 una parte, limpiara a fondo una herida y la liberara de capas de la herida y, por otra parte, destruyera con seguridad gérmenes sin tener un efecto alergénico, sensibilizante o dañino para los tejidos.

Como ya se ha mencionado, la PHMB es en principio muy adecuada para este fin como principio activo microbicida con buena tolerancia a los tejidos, aunque la acción limpiadora de las composiciones conocidas deja que desear. 40 También se conocen composiciones para la limpieza de heridas en forma de geles, tinturas, etc., que, sin embargo, traen consigo el problema de la conservación no satisfactoriamente asegurada y la insuficiente descontaminación de heridas.

45 Por tanto, el problema técnico en el que se basa la invención consiste en especificar un agente para el tratamiento de heridas con buena acción limpiadora y simultánea acción microbicida que sea adecuado para la limpieza de heridas, descontaminación de superficies del cuerpo, para disolver incrustaciones y apósticos y aplicaciones similares, pero que al mismo tiempo esté lo más libre posible de efectos secundarios no deseados.

50 La solución se logra con la composición para uso como agente para el tratamiento de heridas según la reivindicación 1. Formas de realización preferidas se extraen de las reivindicaciones subordinadas. La invención se refiere además al uso de la composición según la reivindicación 12.

La invención también se refiere a una composición para uso como agente para el tratamiento de heridas que comprende en solución acuosa polihexametilenbiguanida en una concentración del 0,01 al 1,0% en peso y por lo 55 menos un tensioactivo en una concentración del 0,01 al 1,5% en peso. Como tensioactivo se usa un derivado de glicina y/o sulfosuccinato y/o amida basada en un ácido graso presentando el ácido graso 10 a 18 átomos de carbono.

60 La excelente eficacia de la composición según la invención se basa en la combinación especial de PHMB y tensioactivos específicamente seleccionados. En el transcurso de las investigaciones que condujeron a esta invención se ha comprobado precisamente que la mayoría de los tensioactivos conducen a una clara reducción, cuando no incluso a la pérdida completa, de las propiedades microbicidas y conservantes de PHMB. La tendencia es que la PHMB sólo conserve sus propiedades positivas con aquellos tensioactivos que están presentes en el agente para el tratamiento de heridas en forma anfótera o no ionógena. Los tensioactivos aniónicos forman, por ejemplo, complejos con PHMB que llevan a la pérdida de las propiedades biocidas.

65 Además, se ha mostrado que -a elección correspondiente de los tensioactivos- la PHMB puede utilizarse como conservante en el agente para el tratamiento de heridas en concentración claramente inferior a la de otros conservantes en composiciones comparables. Sin embargo, altas concentraciones de conservante llevan a una carga claramente más

fuerte de la herida tratada y finalmente pueden llevar a fuertes daños de los tejidos. Esto se aplica especialmente a heridas crónicas que deben limpiarse repetidamente. El agente para el tratamiento de heridas según la invención no presenta prácticamente estas desventajas ya que, por una parte, la PHMB presenta una toxicidad en tejidos en cualquier caso ya baja comparada con otras sustancias germicidas y, por otra parte, debido a la elección específica del tensioactivo en la composición según la invención, sólo debe usarse en una cantidad muy pequeña para, a pesar de todo, desarrollar su acción completa.

Los tensioactivos que se usan según la invención son derivados de glicina, de sulfosuccinato y de amida de ácidos grasos que pueden presentarse solos o en cualquier combinación entre sí en el agente para el tratamiento de heridas.

10 Los sulfosuccinatos son de por sí compuestos aniónicos según su estructura. Como ya se ha mencionado, pero según la invención se prefieren tensioactivos anfóteros o no ionógenos (neutros). Sin embargo, los sulfosuccinatos también pueden presentarse a valor de pH correspondiente en forma no iónica y de esta manera se usan apropiadamente según la invención.

15 El derivado de glicina en el agente para el tratamiento de heridas según la invención es preferiblemente una betáína y especialmente una amidoalquilbetaína de un ácido graso. Los ácidos grasos adecuados para todos los tensioactivos usados según la invención poseen 10 a 18 átomos de carbono y preferiblemente están sin ramificar. Pueden usarse tanto ácidos grasos saturados como insaturados. Ejemplos de ácidos grasos especialmente adecuados son ácido undecilénico, undecílico, láurico, esteárico, ricinoleico o ácido graso de coco.

20 En agentes para el tratamiento de heridas especialmente preferidos, el derivado de glicina es una undecilenamidoalquilbetaína, cocamidoalquilbetaína, lauramidoalquilbetaína o ricinolamidoalquilbetaína. El resto alquilo es preferiblemente etilo o propilo. Ejemplos concretos son betáína de ácido laurildimetilaminoacético (también denominada laurilbetaína), lauramidopropilbetaína (nº CAS 4292-10-8), cocamidopropilbetaína (nº CAS 61789-40-0) o ricinolamidopropilbetaína (nº CAS 86089-12-5). El tensioactivo más preferido en el marco de esta invención es undecilenamidoalquilbetaína (denominación INCI; IUPAC: amidopropilamoniobetaína de ácido dimetilcarboximetilundecilénico; nº CAS 98510-75-9).

30 Adicionalmente al derivado de glicina o alternativamente a éste, el agente para el tratamiento de heridas según la invención puede contener como tensioactivo un sulfosuccinato de ácido graso o una amida de ácido graso. Esta última también actúa normalmente de espesante y favorece el restablecimiento de la película protectora de la piel.

35 El constituyente de ácido graso de estos tensioactivos puede sintetizarse como en caso de los derivados de glicina. Ejemplos concretos de estos tensioactivos son amida de ácido undecilénico, sulfosuccinato de ácido undecilénico o sulfosuccinato de ácido láurico. En este caso también se prefieren especialmente derivados de ácido undecilénico.

40 Como ya se menciona, una cantidad relativamente pequeña de PHMB ya es suficiente para conservar la composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas. La polihexametilenbiguanida se usa apropiadamente en una concentración del 0,01 al 1,0% en peso, especialmente del 0,01 al 0,3% en peso y preferiblemente del 0,1% en peso, en el agente para el tratamiento de heridas.

45 La polihexametilenbiguanida puede presentarse como tal en la composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas, o puede usarse en forma de una de sus sales. En este caso es especialmente adecuado el clorhidrato.

50 La polihexametilenbiguanida que está contenida como conservante en la composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas presenta apropiadamente un peso molecular medio de 2300 a 3100. El peso molecular medio se encuentra especialmente a 2300 hasta inferior a 2900.

55 El tensioactivo (o la mezcla de tensioactivos) está presente preferiblemente en una concentración del 0,01 al 1,5% en peso, especialmente del 0,03 al 1% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,4% en peso y con especial preferencia del 0,1% en peso.

60 La composición para uso como agente para el tratamiento de heridas puede usarse en principio en cualquier forma de preparación conocida y adecuada para el tratamiento de heridas. Como tales serían de mencionar pomadas, tinturas, aerosoles, soluciones de lavado, geles, etc. La composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas se utiliza preferiblemente en forma de soluciones de lavado, geles de lavado o vendajes para heridas de tipo gel. Una solución para el lavado de heridas está constituida, por ejemplo, por el 99,8% en peso agua, el 0,1% en peso de polihexametilenbiguanida y el 0,1% en peso de tensioactivo, especialmente amidopropilbetaína de ácido undecilénico.

65 Si la composición para uso como agente para el tratamiento de heridas se utiliza en forma de un gel para heridas, contiene las adiciones habituales en geles médicos o cosméticos. Para las composiciones según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas han demostrado ser adecuadas adiciones del 1 - 15% en peso de glicerina y del 0,2 - 5% en peso de hidroxietilcelulosa, especialmente del 5 - 12% en peso de glicerina y del 0,2 - 3% en peso de hidroxietilcelulosa, a las mezclas anteriormente descritas.

Una composición para uso como agente para el tratamiento de heridas en forma de un gel está constituida concretamente por, por ejemplo, el 0,1% en peso de polihexametilenbiguanida, el 0,1% en peso de tensioactivo, especialmente amidopropilbetaína de ácido undecilénico, el 8,6% en peso de glicerina y el 1,8% en peso de hidroxietilcelulosa en agua, solución isotónica de cloruro sódico o solución isotónica de Ringer.

5 En todas las composiciones según la invención para uso como agentes para el tratamiento de heridas pueden estar presentes, además de los componentes mencionados, los coadyuvantes y aditivos habituales para productos de limpieza de la piel y de heridas, así como antiinfecciosos. A modo de ejemplo pueden mencionarse otros conservantes, 10 colorantes, aromatizantes y sustancias olorosas, aglutinantes, agentes hidratantes o humectantes, reguladores de la consistencia, solubilizantes o similares, que pueden añadirse en las cantidades habituales.

Sin embargo, se prefiere mantener el número y la concentración de coadyuvantes y aditivos lo más bajo posible o evitar completamente éstos. En este sentido es evidente que a ser posible deben evitarse sustancias que lleven a una 15 acción reductora de los componentes ya presentes o influyan desventajosamente en los tejidos que van a limpiarse.

15 Como disolvente en la composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas es adecuado o agua purificada u otra solución acuosa como se utiliza normalmente en el campo de la medicina. Disolventes adecuados son, por ejemplo, solución de cloruro sódico o de Ringer. Por ejemplo, puede usarse una solución de cloruro sódico del 0,4 al 1,2% en peso. Se utilizan con especial preferencia la solución de cloruro sódico o de Ringer 20 en dilución fisiológica. En el caso de soluciones, la invención comprende tanto las soluciones diluidas listas para uso como concentrados que deben diluirse antes de uso.

25 El uso preferido de la composición para uso como agente para el tratamiento de herida es el uso como solución de lavado o de ducha o gel de ducha, como gel hidratante o vendaje húmedo para heridas, como solución o gel disolvente para disolver incrustaciones o costras de superficies del cuerpo o heridas o para disolver apósticos y para el cambio de 30 apósticos húmedos.

30 La composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas es especialmente adecuada para el tratamiento de heridas crónicas que aparecen, por ejemplo, en diabéticos o pacientes encamados. Pueden usarse soluciones acuosas diluidas para lavar o bañar las heridas o para impregnar y humedecer vendajes para heridas. Los 35 vendajes para heridas adherentes pueden desprenderse fácilmente de la herida reblandecido con la solución sin que se dañe el tejido de la herida. Al eliminar los apósticos frecuentemente se produce que incrustaciones ya formadas se desgarran de nuevo de forma no deseada al quitar el apósito y así se hace más lenta la cicatrización. En este caso, la composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas también pone remedio. Si 40 la composición para uso como agente para el tratamiento de heridas se aplica sobre el apósito, ésta lo atraviesa y lo separa de las incrustaciones de la herida de manera que el apósito puede quitarse sin que se dañe la incrustación ya formada. Al mismo tiempo se evita que se introduzcan bacterias o similares en la herida.

45 La composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas en forma de gel puede utilizarse como gel hidratante o como vendaje húmedo para heridas. Así pueden disolverse las capas de la herida, la herida se limpia y se descontamina. Un ejemplo de aplicación es el eliminar costras en narices de pacientes a los que se les practica respiración artificial. El gel también es especialmente adecuado para el tratamiento de quemaduras y trasplantes de piel para mantener la herida húmeda y elástica y para no ofrecer un medio de cultivo para bacterias u otros gérmenes. La aplicación puede realizarse inmediatamente sobre la herida o sobre un apósito para heridas. La capa de gel impide eficazmente la recontaminación de heridas desinfectadas por gérmenes incorporados por el exterior.

50 El campo de aplicación principal de la composición según la invención para uso como agente para el tratamiento de heridas es, como se menciona, la limpieza y descontaminación de heridas, el acondicionamiento de heridas y la curación de heridas. En este caso debe prestarse particular atención a la eliminación de capas de la herida que dificultan 55 la curación de heridas y ofrecen un medio de cultivo para el nuevo asentamiento de gérmenes patógenos en las heridas no infectadas. La deseada acción limpiadora se consigue según la invención mediante tensioactivos especialmente seleccionados, mientras que la PHMB sirve principalmente para la conservación de la composición de tensioactivo y menos para la descontaminación de heridas. La preparación según la invención logra por primera vez una composición para uso como agente para el tratamiento de heridas que une una buena acción limpiadora con buenas propiedades bacteriostáticas y fungísticas pero sin que en esto lleve a irritaciones de tejidos o incluso a la destrucción de tejidos. Las heridas se limpian y se descontaminan eficazmente, se suprime la formación de olores y puede favorecerse la cicatrización.

60 La invención se describirá más detalladamente mediante un ejemplo.

Ejemplo 1

Preparación de una solución para lavado de heridas según la invención

65 Mediante mezclado del modo habitual de los constituyentes especificados a continuación se prepara una solución para lavado de heridas para la limpieza de heridas.

| | | |
|---|--|--------|
| 5 | Agua potable filtrada estéril | 99,8 g |
| | Polihexametilenbiguanida ¹ | 0,1 g |
| | Undecilenamidopropilbetaína ² | 0,1 g |
| 1: 0,5 g de Cosmocil® CQ (Avecia GmbH, Francfort/Main, GE) | | |
| 2: 0,35 g de REWOTERIC® AM B U 185 (Goldschmidt Rewo GmbH & Co. KG, Steinau, GE) | | |

La polihexametilenbiguanida usada poseyó un peso molecular medio de 2300 a aproximadamente 2900.

- 15 La solución para lavado de heridas es un líquido transparente e inodoro que puede usarse para lavar o bañar heridas agudas o crónicas. Las capas de la herida se disuelven eficazmente sin que se observen efectos secundarios como irritaciones de la piel o similares.
- 20 Además, la solución para lavado de heridas es adecuada para el cambio de apóstos húmedos.

Ejemplo 2

25 *Preparación de un gel para heridas según la invención*

Mediante mezclado del modo habitual de los constituyentes especificados a continuación se prepara un gel para heridas como vendaje para heridas.

| | | |
|---|--|--------|
| 30 | Agua potable filtrada estéril | 89,4 g |
| | Polihexametilenbiguanida ¹ | 0,1 g |
| | Undecilenamidopropilbetaína ² | 0,1 g |
| 35 Glicerina | | |
| Hidroxietilcelulosa | | |
| 40 1: 0,5 g de Cosmocil® CQ (Avecia GmbH, Francfort/Main, GE) | | |
| 2: 0,35 g de REWOTERIC® AM B U 185 (Goldschmidt Rewo GmbH & Co. KG, Steinau, GE) | | |

- 45 Se obtiene un gel transparente e inodoro, ligeramente viscoso, que se aplica inmediatamente sobre la herida contaminada o sobre un apósito para heridas. El gel para heridas también penetra sin problemas en bolsas de la herida y disuelve eficazmente capas de la herida como incrustaciones, escara o bacterias muertas sin que se observen efectos secundarios como irritaciones de la piel o similares. Los apóstos para heridas pueden desprenderse fácilmente sin que se dañe el teñido situado debajo.

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende en solución acuosa polihexametilenbiguanida y por lo menos un tensioactivo, en la que el tensioactivo es un sulfosuccinato y/o amida basada en un ácido graso y/o una amidoalquilbetaína de un ácido graso presentando el ácido graso 10 a 18 átomos de carbono y estando presente la polihexametilenbiguanida en una concentración del 0,01 al 1,0% en peso y el tensioactivo en una concentración del 0,01 al 1,5% en peso, para uso como agente para el tratamiento de heridas.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el ácido graso está sin ramificar.
- 15 3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el ácido graso es ácido undecilénico, undecílico, láurico, esteárico, ricinoleico o ácido graso de coco.
- 20 4. Composición según la reivindicación 3, **caracterizada** porque la amidoalquilbetaína es una undecilenamidoalquilbetaína, cocamidoalquilbetaína, lauramidoalquilbetaína o ricinolamidoalquilbetaína, siendo el resto alquilo preferiblemente etilo o propilo.
- 25 5. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el tensioactivo es un sulfosuccinato de ácido graso.
6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el tensioactivo es amida de ácido undecilénico, sulfosuccinato de ácido undecilénico o sulfosuccinato de ácido láurico.
- 25 7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la polihexametilenbiguanida está presente en una concentración del 0,01 al 0,3% en peso y preferiblemente del 0,1% en peso.
- 30 8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el tensioactivo está presente en una concentración del 0,03 al 1% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,4% en peso y con especial preferencia del 0,1% en peso.
9. Composición según la reivindicación 7 u 8 en forma de una solución para lavado de heridas, **caracterizada** porque está constituida por el 99,8% en peso de agua, el 0,1% en peso de polihexametilenbiguanida y el 0,1% en peso de tensioactivo, especialmente amidopropilbetaína de ácido undecilénico.
- 35 10. Composición según la reivindicación 7 u 8 en forma de un gel para heridas, **caracterizada** porque contiene el 1 - 15% en peso de glicerina y el 0,2 - 5% en peso de hidroxietilcelulosa, especialmente el 5 - 12% en peso de glicerina y el 0,2 - 3% en peso de hidroxietilcelulosa.
- 40 11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** porque está constituida por el 0,1% en peso de polihexametilenbiguanida, el 0,1% en peso de tensioactivo, especialmente amidopropilbetaína de ácido undecilénico, el 8,6% en peso de glicerina y el 1,8% en peso de hidroxietilcelulosa en agua, solución isotónica de cloruro sódico o solución isotónica de Ringer.
- 45 12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como gel de lavado o de ducha para la limpieza de heridas, como gel hidratante o vendaje húmedo para heridas, como gel disolvente para disolver incrustaciones o costras de superficies del cuerpo o heridas o para disolver vendajes, para el cambio de apósticos húmedos y para el tratamiento de quemaduras y trasplantes de piel.

50

55

60

65