



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 179**

51 Int. Cl.:
A61L 15/20 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06841160 .2**
96 Fecha de presentación : **22.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1973581**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **Preparado antiséptico de alginato.**

30 Prioridad: **16.01.2006 DE 10 2006 001 954**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2010

73 Titular/es: **Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG.**
Irlicher Strasse 55
56567 Neuwied, DE

72 Inventor/es: **Rohrer, Christian;**
Leuprecht, Helmut y
Alupei, Iulian-Corneliu

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 348 179 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).

PREPARADO ANTISÉPTICO DE ALGINATO**Descripción**

La presente invención se refiere a preparados que son apropiados para fabricar apósitos para heridas o materiales para vendajes y al menos contienen un alginato así como al menos una sustancia de acción antiséptica.

5 Además la invención hace referencia al método para fabricar preparados de alginato eficaces antisépticamente y a su utilización.

Las sales de ácido algínico se denominan alginatos. El ácido algínico es un polisacárido a base de unidades de ácido D-manurónico enlazadas por grupos 1,4-glucosídicos con grupos intercalados ocasionalmente de ácido L-gulurónico. El ácido algínico se puede obtener de forma natural de las algas marrones en una concentración de hasta el 40% de la materia seca. Las sales alcalinas del ácido algínico, la sal de amonio del ácido algínico así como la sal de magnesio del ácido algínico son solubles en agua. En particular el alginato sódico, que se conoce por el nombre de algín. Se trata de un gran espesante, emulgente o estabilizador de emulsiones y la base en forma de gel de la industria alimenticia, farmacéutica y cosmética. Los alginatos de calcio y los alginatos de cinc son, por el contrario, insolubles en agua, como el ácido algínico. Mediante la adición de alginato de calcio insoluble a los geles de

10

15

20

alginato sódico se puede incrementar su viscosidad.

Se conoce el uso de alginato de calcio para la fabricación de fibras de alginato así como de los apósitos a base de fibras de alginato. Las fibras de alginato se
5 fabrican de manera que se extrae el ácido algínico de las algas con ayuda de solución de carbonato de sodio. La solución de alginato sódico resultante se purifica y se trata en un baño de precipitados con una solución ligeramente ácida de cloruro cálcico.

10 La EP 0 586 260 A1 describe los geles de alginato en forma de una pasta fibrosa que contiene entre un 2 y un 11% de alginato, y se fabrican por el tratamiento de fibras de alginato insolubles en agua o hinchables en agua con una solución acuosa de una sal solubilizante.

15 La patente americana 5.470.576 publica un método para fabricar apósitos para heridas que contienen alginato, en el cual un tejido blando, con capacidad de absorción se impregna con un alginato, de manera que el tejido se sumerge en una solución acuosa de alginato sódico, a la que
20 seguidamente se añade cloruro de calcio, para precipitar el alginato de calcio. Estos apósitos deben actuar de forma hemostática en su contacto con la herida.

En la EP 0 783 605 B1 se describen apósitos que contienen fibras de alginato y se fabrican por contracción y
25 solidificación de un alginato junto con una celulosa de carboximetilo soluble en agua, donde el alginato tiene una forma reticulada.

La EP 1 435 247 A1 hace referencia a un apósito de

varias capas que incluye un tejido a base de fibras de alginato y una capa que no está en contacto con la herida que contiene un superabsorbente.

Los apósitos para heridas o las vendas a base fibras de alginato naturales presentan una elevada capacidad de absorción. De este modo son adecuados para el cuidado de heridas de gran supuración como úlceras, úlceras por decúbito, así como para el cuidado de heridas infectadas. Su elevada absorción de lo secretado permite unos intervalos de tiempo grandes para el cambio del vendaje.

Se prefiere en particular que los apósitos a base de fibras de alginato en contacto con el exudado de la herida o con sangre formen un gel. La herida se mantiene húmeda siempre, se puede epitelizar bien y se acelera la curación de la herida gracias a un microclima óptimo.

Otra ventaja de los apósitos para las heridas o de los vendajes a base de fibras naturales de alginato es que no se pegan a la herida. Por ello no se daña al cambiar el vendaje y el proceso de curación no se interrumpe.

Sin embargo las heridas infectadas o impuras por virus patológicos deben ser tratadas de forma antiséptica, porque

- se puede desarrollar una infección, siempre que la herida esté colonizada,
- el proceso de curación de la herida no termina mientras la herida esté infectada,
- se extiende la infección de la herida y puede producir una sepsis, y
- en una colonización de la herida con gérmenes muy

resistentes se tiene que evitar una difusión del virus. En las heridas por quemaduras es preciso una prevención prematura de las infecciones, en particular en el caso de posible contaminación de grandes zonas dañadas.

5 Por tanto se necesitan apósitos o vendas para la protección de heridas, con los cuales las heridas puedan ser tratadas de forma antiséptica.

En general, se aconseja el tratamiento de heridas agudas y crónicas con terapéuticos locales, en particular
10 con antisépticos, siguiendo unas indicaciones especiales. Muchos de los antisépticos corrientes se consideran inaceptables en lo que hace referencia a su coste-aprovechamiento-riesgo. Los antisépticos locales modernos,
15 y una buena tolerancia son, por ejemplo, la octenidina y la polihexanida (=polihexametilenbiguanida; PHMB). Un empleo a corto plazo de Octenidina se recomienda especialmente en las heridas agudas contaminadas por microbios, mientras que por el contrario el polihexanida se recomienda en heridas
20 sensibles o de curación difícil donde se requieren múltiples aplicaciones debido a un efecto comparativamente lento. Sin embargo utilizar polihexanida tiene el inconveniente de que este antiséptico pierde su actividad en presencia de iones de carga negativa, incluso en cantidades escasas.

25 La WO 02/36866 A1 informa sobre las fibras de polisacáridos con propiedades absorbentes del agua, preferiblemente de alginato o de la combinación de alginato con otro material a base de polisacáridos, por ejemplo, la

carboximetilcelulosa que favorece la absorción, que contiene un compuesto de plata como medio de actividad antimicrobiana. En la WO 02/36866 A1 se han descrito también apósitos que se han fabricado a base de fibras de polisacárido.

La WO 03/022317 A1 describe un apósito antibacteriano a base de fibras formadas por gel como las fibras de carboximetilcelulosa o de alginato, a las que se han enlazado iones de plata de forma uniforme sobre una parte de los puntos de unión reversibles disponibles para los cationes.

El uso de plata y de compuestos de plata en el tratamiento de las heridas se considera algo anticuado debido a la corta estabilidad de los preparados usados, a la posible resorción de los iones de plata y a la destrucción superficial de la piel por precipitación de albúmina.

Por tanto la presente invención tiene el cometido de lograr un apósito para heridas o bien un vendaje para el tratamiento antiséptico de heridas, que presente una buena actividad antimicrobiana, con el cual se mantenga el principio de un tratamiento de la herida en húmedo, que no influya negativamente en la curación de la herida y que sea bien tolerado, de manera que las dificultades que existen en los preparados ya conocidos no ocurran en estos apósitos.

Sorprendentemente este cometido se resuelve mediante un preparado, que incluya al menos un alginato y al menos una sustancia de actividad antiséptica, que proceda del grupo compuesto por los derivados de biguanida, la octenidina y la

tauroolidina.

El objetivo de la presente invención es por tanto conseguir un preparado a base de fibras de alginato, que al menos contenga un antiséptico, que se elija del grupo de los
5 derivados de biguanida, octenidina y tauroolidina.

En lo que se refiere a fibras de alginato son especialmente adecuadas las fibras de alginato de calcio, pero también las fibras de alginato de zinc. Los preparados que pueden incluir fibras de alginato se pueden presentar en
10 forma de fibras sueltas o en forma de un haz de fibras, preferiblemente un haz de fibras sueltas, por ejemplo, una cinta de cardas, o en forma de un preparado textil, por ejemplo como velo, guata, vellón o género de punto.

En la configuración más simple el preparado conforme a
15 la invención comprende exclusivamente alginatos como material de acción antiséptica. En el caso de un preparado conforme a la invención puede tratarse de una combinación de fibras de alginato impregnadas de una sustancia antiséptica con otros materiales, que sean adecuados para fabricar
20 apósitos. Los materiales adecuados para la combinación con fibras de alginato son, por ejemplo, materiales a base de colágeno, celulosa o derivados de celulosa, en particular, carboximetilcelulosa, pectinas así como fibras sintéticas y los llamados superabsorbentes, entre los cuales se
25 encuentran, por ejemplo, los poliacrilatos. Asimismo estos materiales pueden estar dotados de un medio eficaz como antiséptico, previamente a su mezcla con las fibras de alginato para obtener el producto deseado.

En estas configuraciones el porcentaje en fibras de alginato respecto al peso de componentes no antisépticos del preparado es del 5 hasta el 95% en peso. Preferiblemente las fibras de alginato equivalen al componente no antiséptico.

5 El porcentaje en fibras de alginato suele ser del 50 hasta el 95% en peso, preferiblemente del 60 al 90% en peso y muy especialmente del 70 al 80% en peso. A consecuencia de ello el porcentaje de los materiales adicionales de acción no antiséptica es del 5 hasta el 50% en peso, preferiblemente
10 del 10 al 40% en peso y en particular del 20 al 30% en peso.

Pero también son posibles configuraciones en las cuales el porcentaje en fibras de alginato sea del 50% en peso o inferior en la combinación con otros materiales, respecto al peso de componentes de acción no antiséptica del preparado.

15 En estas configuraciones el porcentaje en fibras de alginato es del 5 al 50% en peso, preferiblemente del 10 al 40% en peso y en particular del 20 al 30% en peso respecto al peso de componentes de acción no antiséptica. En estas configuraciones el porcentaje de material adicional de
20 acción no antiséptica es del 50 hasta el 95% en peso, preferiblemente del 60 al 90% en peso y en particular del 70 al 80% en peso, asimismo respecto al peso de componentes de acción no antiséptica del preparado.

El preparado conforme a la invención puede presentarse
25 incluso en forma de soluciones de alginato o de geles de alginato. Preferiblemente se trata en el caso de geles de alginato de una mezcla de alginato sódico y alginato cálcico, de forma que se consiga la viscosidad deseada.

En una configuración especialmente preferida el preparado conforme a la invención se presenta como liofilizado de solución de alginato.

El preparado conforme a la invención incluye al menos
5 una sustancia soluble en agua, de acción no antiséptica, del grupo de los derivados de Biguanida, Octenidina y Taurolidina. Las sustancias adecuadas de acción antiséptica son, por ejemplo, las sales del clorhexidina, las sales de octenidina o las sales de polihexametilenbiguanidina.
10 Ejemplos de sales adecuadas son: Hidrocloruro de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, D-digluconato de clorhexidina, dihidrocloruro de octenidina, octenidina-disacarina y el hidrocloruro de polihexametilenbiguanida.

La sustancia con efecto antiséptico se encuentra en el
15 preparado en una cantidad de, por ejemplo, 0,1 hasta 40% en peso, preferiblemente en una cantidad de 0,5 hasta 10% en peso, respecto al peso en seco del preparado de alginato.

Los preparados conforme a la invención se pueden fabricar o preparar por impregnación directa de las fibras
20 de alginato con el antiséptico, de forma que las fibras de alginato se impregnen de antiséptico antes de ser manipuladas. Sin embargo es posible que el producto preparado, por ejemplo, el apósito, se impregne de antiséptico.

25 Para el impregnado se pueden rociar las fibras de alginato o bien el producto fabricado a partir o con ayuda de fibras de alginato, que asimismo contiene otros materiales, con una solución que contenga antiséptico o bien

se pueden sumergir o bien rodear de fibras de alginato o del producto en una solución que contiene antiséptico, de manera que las fibras de alginato o bien los productos humedecidos con el antiséptico presenten tras el secado la cantidad deseada de antiséptico.

Pero también es posible que las fibras de alginato durante su fabricación se impregnen de un antiséptico, de manera que el antiséptico ya se encuentre en el baño de precipitados y/o justo antes del secado se pulverice o bien se añada gota a gota a las fibras de alginato ya húmedas.

Como disolvente para el antiséptico se prefiere el agua, pero asimismo se tienen en cuenta otros disolventes tolerables farmacológicamente. El etanol es muy apropiado además de las soluciones tampón, así como cualquier mezcla de los disolventes adecuados.

Ejemplo 1

Piezas o trozos de 10x10 cm (peso: 1g) de una compresa a base de fibras de alginato cálcico (Fa. SFM Limited) se colocaban en una cubeta y se humedecían con 20 ml de una solución acuosa de PHMB (Cosmocil QC, 10 mg PHMB absolut; Fa. Arch Chemicals). Para una carga del 1% de la compresa con antiséptico se humedecía un trozo de la compresa con un volumen de solución de PHMB al 0,1%, de 10 veces la masa, usando una pipeta y aplicando la solución de forma uniforme por toda la superficie. Se dejaban secar en la cubeta durante 20 minutos a 65°C. Los trozos humedecidos se impregnaban totalmente con PHMB, se envasaban y seguidamente se esterilizaban mediante rayos gamma. Las demás cargas de

PHMB empleadas y fabricas según estas investigaciones se deducen de la tabla 1.

La acción antimicrobiana de los apósitos impregnados de PHMB se analizaba por medio de una prueba de difusión en
5 agar.

Con esta finalidad se cultivaban tres cepas o colonias bacterianas clínicas (*Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) y *Candida albicans* (ATCC 10231) durante 24 horas a 30 hasta 35°C en un medio líquido
10 no selectivo y a continuación se diluían con una solución al 1% de NaCl, que contenía 1% de peptona en una concentración de 1×10^8 CFU/ml (colony forming units) o bien $3,8 \times 10^7$ CFU/ml (*C. albicans*). 100 µl de cada una de las diluciones se extendían sobre placas de CSA o SDA (CSA= Agar de
15 caseína-soja-peptona; SDA= Agar glucosado de Saboraud). Las placas de agar se dejaban secar de 3 hasta 5 minutos.

Las plaquitas o láminas de prueba (diámetro 34 mm) de los apósitos impregnados se transferían con unas pinzas estériles a las respectivas placas de agar, que seguidamente
20 se recubrían de 400 µl de una solución de NaCl al 0,5%. Las placas se incubaban durante 24h a 30 hasta 35°C o bien durante 48h a 20 hasta 25°C (*C. albicans*), antes de que se averiguara la región de inhibición.

La zona de inhibición se cuantificaba de tal forma que
25 el diámetro de la plaquita de prueba se restaba del halo o aureola de inhibición claro y el valor resultante se dividía por dos. El resultado corresponde a la distancia desde el borde de la plaquita al borde del halo o aureola de

inhibición y se indica en mm. Los resultados se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Acción antiséptica del tejido cargado de PHMB a base de fibras de alginato cálcico

Carga de PHMB	Inhibición de la difusión de		
	<i>S aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
0,5%	1 mm	0 mm	1-2 mm
1,0%	2-4 mm	0-0,5 mm	1-2 mm
1,5%	3-4 mm	0-0,5 mm	1-2 mm
2,0%	3-4 mm	0-0,5 mm	1-3 mm

5

Ejemplo 2

Piezas o trozos de 5x5 cm de un apósito de fibras de alginato de calcio (Suprasorb A, Fa. Lohmann y Rauscher) se humedecían con un volumen diez veces mayor de una solución de PMM, que contenía 0,1, 0,5 o bien 1% de PHMB. Los apósitos humedecidos se congelaban y seguidamente liofilizaban a -50°C. Tras la liofilización la carga de los apósitos impregnados con PHMB era del 1,5 o del 10% en peso.

La acción antimicrobiana de los apósitos impregnados de PHMB se analizaba por medio de una prueba de difusión en agar, tal como se describe en el ejemplo 1.

Los apósitos de fibras de alginato de calcio impregnados con PHMB mostraban incluso para una carga baja de PHMB una acción claramente antiséptica frente al *S. aureus* gramnegativo. La zona de inhibición alrededor de las piezas era más grande si aumentaba la carga de PHMB de los apósitos.

En el caso de la *P. aeruginosa* (grampositiva) se podía detectar un efecto antiséptico solamente en el caso de cargas de PHMB elevadas. La zona de inhibición era pequeña

25

para todas las concentraciones. Sin embargo, con todas las cargas de PHMB se evitaba que aparecieran gérmenes en las plaquitas de prueba.

En los ensayos con *C. albicans* se observaba una zona
5 inhibidora clara alrededor de las plaquitas de prueba.

Estos resultados demuestran que se podrían fabricar apósitos mediante la carga de los alginatos de calcio con polihexanida. Por lo tanto estos resultados contradicen el criterio general en los medios especializados de que al
10 emplear polihexanida catiónico bastan incluso pequeñas trazas de carga negativa, por ejemplo, en forma de iones de alginato, acrilato, lactato o yoduro, para inactivar rápidamente esta acción antiséptica.

Cargando fibras de alginato o productos a base de
15 fibras de alginato se pueden fabricar apósitos o vendajes que permiten una curación o un tratamiento antiséptico de la herida sin que se tenga que renunciar a las apreciadas ventajas del uso de alginatos.

Reivindicaciones

1. Preparado antiséptico para fabricar un apósito que comprende al menos un alginato y al menos una sustancia de acción antiséptica, que se elige del grupo que incluye la
5 biguanida de polihexametileno, las sales de biguanida de polihexametileno, la octenidina, las sales de octenidina y taurolidina.
2. Preparado conforme a la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** el alginato se elige del grupo de
10 alginatos solubles en agua.
3. Preparado conforme a la reivindicación 1 ó 2, **que se caracteriza porque** el alginato se elige del grupo que engloba los alginatos alcalinos, preferiblemente, el alginato de sodio, el alginato de magnesio y el alginato de
15 amonio.
4. Preparado conforme a la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** el alginato se elige del grupo de alginatos solubles en agua.
5. Preparado conforme a la reivindicación 1 ó 4, **que se**
20 **caracteriza porque** el alginato se elige del grupo que engloba alginatos de calcio y alginatos de zinc.
6. Preparado conforme a una de las reivindicaciones, **que se caracteriza porque** la sustancia de acción antiséptica es soluble en agua.
- 25 7. Preparado conforme a la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** la sal de la sustancia de acción antiséptica se elige del grupo compuesto por clorhidrato de biguanida de polihexametileno, diclorhidrato de octenidina y

octenidina-disacarina.

8. Preparado conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza porque** la sustancia de acción antiséptica se encuentra en el preparado en una cantidad de
5 0,1 hasta 40% en peso, preferiblemente de 0,5 al 10% en peso, respecto al peso en seco del preparado de alginato.

9. Preparado conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza porque** el preparado incluye además de las fibras de alginato impregnadas con solución
10 antiséptica, materiales que se eligen del grupo compuesto por materiales a base de colágeno, pectina, celulosa y derivados de celulosa, en particular, carboximetilcelulosa, fibras sintéticas y/o superabsorbentes, preferiblemente los poliacrilatos.

15 10. Preparado conforme a la reivindicación 9, **que se caracteriza porque** el porcentaje de material adicional oscila entre el 5 y el 50% en peso, preferiblemente el 10 y el 40% en peso y en particular el 20 y el 30% en peso, respecto al peso de componentes de acción antiséptica del
20 preparado.

11. Preparado conforme a la reivindicación 9, **que se caracteriza porque** el porcentaje de material adicional oscila entre el 50 y el 95% en peso, preferiblemente el 60 y el 90% en peso y en particular el 70 y el 80% en peso,
25 respecto al peso de componentes de acción antiséptica del preparado.

12. Preparado conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza porque** se presenta en forma

en forma de fibras, preferiblemente de fibras sueltas, de un haz de fibras, preferiblemente de un haz de fibras sueltas, de un preparado textil, preferiblemente como un material tejido, de punto, velo o guata, de una solución, de un gel o
5 de un liofilizado.

13. Método para fabricar un preparado antiséptico de alginato, **que se caracteriza porque**

- las fibras de alginato se impregnan de una sustancia de acción antiséptica, que se elige del grupo compuesto por biguanida de polihexametileno, sales de biguanida
10 de polihexametileno, octenidina, sales de octenidina y taurolidina, de manera que
- las fibras de alginato o los productos fabricados a base de fibras de alginato se rocían o sumergen en una
15 solución de acción antiséptica; o bien
- las fibras de alginato se sumergen en un baño de precipitados que contiene una sustancia de acción antiséptica; y luego se secan, o bien
- se añade una solución de alginato con una sustancia de
20 acción antiséptica como mínimo.

14. Método conforme a la reivindicación 13, **que se caracteriza porque** la sal de la sustancia de acción antiséptica se elige del grupo compuesto por clorhidrato de biguanida de polihexametileno, diclorhidrato de octenidina y
25 octenidina-disacarina.

15. Método conforme a una de las reivindicaciones anteriores 13 ó 14, **que se caracteriza porque** el secado se realiza por medio de un secado por frío.

16. Uso de un preparado conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de apósitos y material para vendajes.

17. Apósito antiséptico que incluye un preparado o se basa
5 en un preparado conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 12.