

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 855**

51 Int. Cl.:

A61L 15/26 (2006.01)

A61L 15/38 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2016 PCT/EP2016/061959**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16189113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2016 E 16725146 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3302585**

54 Título: **Apósito con actividad antimicrobiana**

30 Prioridad:

27.05.2015 GB 201509044

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.03.2021

73 Titular/es:

**SYSTAGENIX WOUND MANAGEMENT, LIMITED
(100.0%)**

**2 City Place,
Beehive Ring Road, Gatwick Airport, West Sussex
RH6 0PA, GB**

72 Inventor/es:

**CULLEN, BRED A MARY;
WAITE, ALEXANDER y
SILCOCK, DEREK WALTER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 810 855 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

Apósito con actividad antimicrobiana

La presente invención se refiere a un apósito con actividad antimicrobiana y propiedades curativas de heridas.

5 Las heridas infectadas generalmente producen sustancialmente más exudado que las heridas no infectadas. Hay una necesidad en desarrollo de apósitos mejorados que se dirijan tanto a la infección como al exudado. Aunque una gama de productos antimicrobianos están disponibles comercialmente, estos son en la mayor parte citotóxicos debido al modo no discriminatorio de acción por el cual las células huésped están afectadas junto con las células bacterianas.

10 El documento WO 2013/188497 A1 se refiere a un material antimicrobiano inteligente y un apósito para inhibir el crecimiento microbiano. El documento WO 2008/049578 A2 se refiere a un método para esterilizar miel cruda sin calentar mediante tratamiento con ozono usando un generador de ozono. El documento GB 2403146 A se refiere a un apósito que comprende una lámina de soporte y una capa de un material de hidrogel sintético recubierto en la lámina de soporte, en donde una enzima activa se dispersa en el material de hidrogel sintético. El documento EP 0541391 A1 se refiere a una espuma de poliuretano adecuada para el uso como una capa de contacto con la herida en un apósito.

15 Es un objeto de la invención proporcionar un apósito mejorado para el tratamiento de heridas.

En un aspecto, un apósito de espuma de poliuretano se proporciona según la reivindicación 1.

20 La espuma puede ser un "hidropolímero" que significa que es un polímero hinchable con agua. La espuma sirve para absorber exudado de la herida para evitar la maceración mientras se hincha para ajustarse a la base de la herida. Además, los exudados se retienen de manera que los niveles de humedad en la herida se mantienen para evitar el secado de la base de la herida.

25 La enzima y el sustrato se añaden durante la producción de la espuma, y se integran por lo tanto en la espuma. Esto significa que la enzima y el sustrato son componentes constituyentes de la espuma. Una de las ventajas del apósito de la invención es que esta integración significa que la enzima y el sustrato se retienen en la estructura de la espuma, en vez de limpiarse fácilmente por el exudado de la herida como ocurre cuando los componentes no se integran durante la fabricación. Por consiguiente el apósito es capaz de proporcionar la producción de peróxido de hidrógeno sostenido bajo condiciones de herida altamente exudativas.

En uso, cuando la espuma se hidrata, por ejemplo, por el exudado de la herida, la enzima integral es capaz de metabolizar el sustrato de la enzima integral que produce peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, la glucosa oxidasa metaboliza glucosa produciendo peróxido de hidrógeno.

30 Preferiblemente, el peróxido de hidrógeno se genera a niveles de por encima de 50 mg/l que incluye por encima de 100 mg/l, 200 mg/l, 300 mg/l, 500 mg/l o 1000 mg/l.

35 El peróxido de hidrógeno juega múltiples papeles en el curado de heridas, tanto en términos de defensa microbiana como en estimulación del curado. Durante el curado de heridas el peróxido de hidrógeno se libera por las células inflamatorias como parte de la respuesta inmune. También se sabe que bajos niveles de peróxido de hidrógeno modulan varios procesos clave que incluyen; migración, proliferación y angiogénesis celular. El apósito proporciona una fuente exógena de peróxido de hidrógeno que puede imitar la respuesta inmune del propio cuerpo. El peróxido de hidrógeno es también un compuesto antimicrobiano de amplio espectro que altera las células bacterianas y los procesos clave para el crecimiento y supervivencia. En este contexto el peróxido de hidrógeno altera la membrana externa de las bacterias y los procesos clave para la invasión tisular.

40 En una realización preferida, la enzima oxidorreductasa es glucosa oxidasa y el sustrato es glucosa. El sustrato de glucosa puede estar en forma de miel.

45 En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es fructosa oxidasa y el sustrato es fructosa. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es hexosa oxidasa y el sustrato es un azúcar hexosa. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es colesterol oxidasa y el sustrato es colesterol. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es galactosa oxidasa y el sustrato es galactosa. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es piranosa oxidasa y el sustrato es piranosa. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es colina oxidasa y el sustrato es colina. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es piruvato oxidasa y el sustrato es piruvato. En una realización más preferida, la enzima oxidorreductasa es glicolato oxidasa y el sustrato es glicolato.

50 También puede usarse una mezcla de enzimas oxidorreductasa y sus correspondientes sustratos. Por ejemplo, pueden usarse glucosa oxidasa, glucosa, fructosa oxidasa y fructosa.

La enzima puede estar presente en la espuma a una concentración de al menos 0,01 mg de enzima por gramo de espuma, por ejemplo, 0,01 mg a 1 mg o 0,1 mg a 1 mg de enzima por gramo de espuma.

ES 2 810 855 T3

- El sustrato puede añadirse a una concentración de al menos 1% (p/p), que incluye 1-20% (p/p) o al menos 5% (p/p), por ejemplo 5-20% (p/p).
- El apósito de espuma puede tener una densidad de al menos 0,28 g/cm³, o al menos 0,30 g/cm³, preferiblemente de 0,28 a 0,5 g/cm³, que incluye de 0,32 a 0,48 g/cm³, que contiene 0,01 a 1 mg de enzima por gramo de espuma y 1 a 20% (p/p) de sustrato.
- La espuma preferiblemente tiene un alargamiento a la ruptura de al menos 150%, preferiblemente al menos 300%, preferiblemente de 500% a 1000%. La espuma es hidrófila y absorbe fluidos acuosos tales como exudado de herida con hinchado.
- La espuma puede estar altamente reticulada.
- La espuma puede ser sustancialmente insoluble en agua.
- Preferiblemente, la espuma tiene una absorbencia de al menos 3 g de solución salina/g, preferiblemente al menos 5 g/g, preferiblemente de 8 a 20 g/g.
- Preferiblemente, la espuma tiene una capacidad de hinchado en agua (grado de hinchado en saturación completa con un medio acuoso) de al menos 50%, al menos 100% o al menos 200%, que incluye 400-800% (expresado en términos del aumento en volumen).
- La espuma puede contener menos de 1% en peso de alcoholes solubles en agua.
- La espuma puede ser como se describe en los documentos EP-A-0541391 o EP-A-0541390. Un ejemplo de la espuma está disponible bajo la marca comercial Tielle™, fabricada por Systagenix.
- La espuma puede tener una morfología de células abiertas. Las células pueden ser regulares en tamaño y forma, con bordes suaves a los poros en las paredes de las células. Típicamente, las células de la espuma tienen un diámetro promedio en el intervalo de 0,1 a 0,6 mm.
- La espuma puede obtenerse o es obtenible mezclando un prepolímero de poliuretano, agua, una enzima oxidoreductasa y un sustrato para la enzima, y después secando el producto.
- En una realización preferida, se añade un alcohol monohidroxilado cuando se hace la espuma. De forma alternativa, puede añadirse un alcohol dihidroxilado o polihidroxilado, tal como etilenglicol o glicerol.
- En una realización más preferida, se añade un caucho cuando se hace la espuma. El caucho puede ser natural o sintético, por ejemplo, caucho acrílico.
- En una realización preferida, un alcohol monohidroxilado y un caucho se añaden cuando se hace la espuma.
- Por consiguiente, la espuma puede hacerse mezclando un prepolímero de poliuretano, un alcohol monohidroxilado, agua, un caucho, una enzima oxidoreductasa y un sustrato para la enzima, y después secando el producto.
- El prepolímero usado para fabricar la espuma es preferiblemente hidrófilo, preferiblemente un polímero protegido con isocianato, tal como un copolímero de etilenoxi/propilenoxi. Por ejemplo, uno de los prepolímeros está disponible bajo la marca comercial HYPOL™ de Dow Chemical Company. El prepolímero puede tener de 0,5 a 4,8 meq de grupos NCO/g, preferiblemente 0,5 a 1,2 meq de grupos NCO/g o 0,5 a menos de 1,2 meq de grupos NCO/g.
- El prepolímero puede añadirse en una cantidad de 1 parte en peso.
- Pueden añadirse 0,4 a 1,0 partes que incluyen 0,5 a 1,0 y 0,6 a 0,9 partes en peso de agua. El agua puede añadirse en presencia de 0,05 a 0,4 partes en peso de un alcohol monohidroxilado que incluye 0,05 a 0,25, incluyendo 0,1 a 0,25, partes en peso de metanol o de 0,1 a 0,3 partes en peso de etanol.
- El alcohol usado para producir la espuma puede ser metanol, etanol o propanol, preferiblemente metanol.
- Una vez que se mezclan los componentes, el producto puede secarse de manera que la cantidad de alcohol soluble en agua que permanece en el producto es menos de 1% en peso, incluyendo menos de 0,1%.
- El caucho incluido en la espuma puede ser o natural o sintético y/o puede estar incluido en una proporción de hasta 30% en peso de la composición húmeda o de 0,03 a 0,3, incluyendo 0,05 a 0,2, partes en peso de caucho, incluyendo 0,05 a 0,15 partes en peso.
- El caucho puede añadirse en forma de un látex, es decir, una suspensión o emulsión del caucho en un medio acuoso. El látex comprenderá generalmente 40 a 70% de sólidos en peso, p.ej., 50 a 60% en peso.
- Se prefieren los cauchos con base acrílica, tal como una emulsión de polímero acrílico acuoso. Por ejemplo, caucho fabricado bajo el nombre PRIMAL™ de The Dow Chemical Company.

Otros componentes pueden añadirse a la mezcla de reacción en el método, para dar las propiedades deseadas al producto.

5 Por ejemplo, componentes antimicrobianos adicionales (tales como yodo, PHMB, clorhexidina, plata, cobre, tensioactivos), componentes activos que promueven la curación (tal como celulosa regenerada oxidada, antioxidantes o anti-inflamatorios) o biopolímeros (tales como alginatos, carboximetilcelulosa, quitosano, gelatina, colágeno, ácido hialurónico).

10 Por ejemplo, además del alcohol monohidroxilado, otros alcoholes, particularmente polioles, pueden incluirse en la mezcla de reacción. Por ejemplo, puede usarse un poliol vendido por Bayer AG bajo la marca comercial Levagel™. Después de secar, las espumas preferiblemente contienen menos del 1% en peso de alcoholes solubles en agua, y preferiblemente menos que 0,1% en peso. Se prefiere que las espumas estén esencialmente libres de alcoholes solubles en agua (p.ej., menos del 0,01% en peso).

15 Después de mezclar el prepolímero, agua, enzima oxidorreductasa, sustrato para la enzima, y opcionalmente el alcohol monohidroxilado y caucho, el producto resultante se seca. El secado puede realizarse en un horno. Preferiblemente, el secado puede realizarse a entre 50°C y 80°C. El secado puede realizarse a por encima de 50°C, entre 50°C y 100°C, por encima de 60°C, entre 60°C y 100°C y por encima de 70°C, entre 70°C y 100°C. Una temperatura preferida está entre 60°C y 70°C, incluyendo 65°C.

El secado puede realizarse durante al menos 5 minutos, preferiblemente al menos 10 minutos incluyendo al menos 20 minutos.

20 Antes de la etapa de secado, puede realizarse una etapa de curado. La etapa de curado puede realizarse durante al menos 2, 5 o 10 minutos a temperatura ambiente, que puede ser aproximadamente 20°C a 25°C.

El apósito de espuma de poliuretano puede comprender glucosa oxidasa y glucosa como componentes constituyentes, la espuma producida por la mezcla de un prepolímero protegido con isocianato, metanol, agua, caucho, glucosa oxidasa y glucosa y secado de la mezcla.

25 El apósito incluye un apósito de espuma de poliuretano con una densidad de al menos 0,28 g/cm³, comprendiendo integralmente la espuma 0,1 mg a 1 mg de enzima oxidorreductasa por gramo de espuma y 5-20% (p/p) de sustrato para la enzima. La espuma puede obtenerse o puede ser obtenible mezclando un polímero protegido con isocianato que tiene 0,5 a 4,8 meq de grupos NCO/g en una cantidad de 1 parte en peso con 0,4 a 1,0 partes en peso de agua, 0,05 a 0,4 partes en peso de alcohol monohidroxilado y 0,03 a 0,3 partes en peso de caucho con la enzima y el sustrato y secando el producto resultante a por encima de 50°C y por debajo de 80°C durante al menos 5 minutos.

30 La espuma puede ser una espuma de poliuretano o poliéter de célula abierta, reticulado, que permite la buena permeabilidad de los fluidos de la herida. Un material de espuma que se ha usado es el apósito Granufoam™ V.A.C.® disponible de Kinetic Concepts, Inc. (KCI) de San Antonio, TX. Los poros reticulados del material de Apósito Granufoam™ están en el intervalo de aproximadamente 400 a 600 micras. Un material con una densidad mayor o menor (menor tamaño de poro) que el material de Apósito Granufoam® puede ser deseable en algunas situaciones.

35 El material de la espuma podría ser también una combinación o acumulación de materiales; por ejemplo, una primera capa de espuma hidrófila podría disponerse adyacente a una segunda capa de espuma hidrófoba para formar la espuma. La espuma puede también ser una espuma reticulada que se cubre con fieltro más tarde a un espesor de menos de aproximadamente la mitad de su espesor original.

40 La espuma puede usarse en cualquier apósito que necesite una capa absorbente y puede estar en conjunto con un apósito secundario o como una parte constituyente de un apósito.

45 La espuma es generalmente la capa de contacto con la herida. Los apósitos por consiguiente pueden tener una capa adicional entre la lámina de contacto con la herida como se define en la presente memoria y la superficie de la herida. Por ejemplo, puede haber una capa o gel adicional, o una red de hidrogel que contacta con la herida para ayudar a la eliminación del apósito de la superficie de la herida y para proporciona una superficie de contacto más respetuosa con la herida.

50 Los apósitos pueden comprender además una capa de soporte situada en el lado de la capa absorbente contraria a la capa de contacto con la herida. La capa de soporte es sustancialmente impermeable al líquido para evitar la filtración del exudado de la herida de la capa absorbente. Por ejemplo, la capa de soporte puede estar formada de película de poliuretano permeable al vapor de agua y gas, impermeable al agua y los microbios de la clase usada de forma convencional para apósitos adhesivos. La capa de soporte puede unirse a la capa de absorbente por calor o adhesivo. Una capa de adhesivo sensible a la presión en grado médico, puede extenderse sobre toda la superficie interna de la capa de soporte para unir la capa de soporte a la espuma de poliuretano. El adhesivo también modifica la permeabilidad al aire y al agua de la capa de soporte para darle las características deseadas.

55 La capa de soporte puede extenderse más allá de los bordes de la espuma de poliuretano para formar un borde, y se proporciona adhesivo en el borde para asegurar el borde de la capa de soporte a la piel del paciente alrededor de una

herida. La misma capa de adhesivo puede extenderse sobre toda la superficie interna de la capa de soporte, por las razones dadas anteriormente.

5 La espuma puede incluir medicamentos tópicos y antisépticos, tales como sulfadiazina de plata, povidona yodada, acetato de clorhexidina y gluconato de clorhexidina, además de otros aditivos terapéuticamente útiles tales como factores de crecimiento y enzimas polipeptídicos.

El apósito puede ser como se describe en los documentos EP-A-0875222, WO00/56256 y WO02/026180, usándose la espuma de poliuretano descrita en la presente memoria como la capa absorbente.

Los apósitos estarán empaquetados en envases estériles, y se esterilizarán usando métodos rutinarios, tal como por radiación gamma.

10 El apósito puede usarse en una amplia variedad de tipos de heridas. La herida puede no estar infectada, en cuyo caso el apósito evita la infección. De forma alternativa, la herida puede estar infectada y el apósito trata o reduce la infección. El apósito puede usarse también para tratar una variedad de infecciones microbianas, que incluyen infecciones bacterianas y fúngicas. Las infecciones bacterianas pueden estar provocadas por unas especies de bacterias gram negativas o unas especies de bacterias gram positivas. Las bacterias pueden seleccionarse del grupo que consiste
15 en *Pseudomonas*, *Streptococci*, *Salmonella*, *Staphylococci*, *Enterococci*, *Klebsiella*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Escherichia*, *Proteus*, *Shigella*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Aeromonas* y *Acinetobacter*. Las infecciones fúngicas pueden estar provocadas por *Trichophyton*, *Aspergillus* o *Candida*.

Un aspecto adicional se refiere a un método para producir el apósito de espuma de poliuretano según la reivindicación 6.

20 En una realización preferida, se añade un alcohol monohidroxilado cuando se produce la espuma.

En una realización más preferida, se añade un caucho cuando se produce la espuma.

En una realización preferida, se añaden un alcohol monohidroxilado y un caucho cuando se produce la espuma.

Por consiguiente, en una realización, un método para producir el apósito de espuma de poliuretano comprende mezclar un prepolímero de poliuretano,

25 un alcohol monohidroxilado,

agua,

un caucho,

una enzima oxidorreductasa y

un sustrato para la enzima;

30 y después secar y esterilizar el producto.

El apósito puede obtenerse o ser obtenible según un método descrito en la presente memoria.

Un aspecto adicional se refiere al apósito de espuma de poliuretano definido en la presente memoria para el uso en el tratamiento de una herida, que incluye una herida infectada.

35 El apósito de espuma de la invención puede usarse en un método de tratamiento de una herida que comprende aplicar el apósito de espuma de poliuretano definido en la presente memoria a un sitio de herida.

Las características del segundo y posteriores aspectos pueden ser como para el primer aspecto *mutatis mutandis*.

Figuras

40 El apósito se describirá ahora adicionalmente por medio de la referencia a los siguientes ejemplos y figuras que se proporcionan solo por propósitos de ilustración y no se van a construir como limitantes. Se hace referencia a un número de figuras en que:

Figura 1: tres muestras de espuma; A. solo espuma de poliuretano, B. espuma de poliuretano con miel, C. espuma de poliuretano con miel y glucosa oxidasa. Solo la muestra (C) que contenía tanto enzima como sustrato provocó un cambio de color en las tiras de prueba de peróxido de hidrógeno. Las demás muestras no provocaron un cambio de color.

45 Figura 2: el cambio de color provocado por la muestra (C) indicó niveles de peróxido de hidrógeno generados para ser aproximadamente 1000 mg/l.

Figura 3: análisis de la generación de peróxido de hidrógeno mediante muestras de prueba de espuma de poliuretano. A. Muestras de la invención (superior) y de control (inferior) antes de la hidratación. B. Muestra de la invención (superior) y muestras de control (inferior) después de la hidratación. C. Evaluación inicial de la generación de peróxido de hidrógeno a partir de la muestra de la invención (superior) y el control (inferior) inmediatamente después de la hidratación indica que todas las muestras están generando >100 mg/l de peróxido de hidrógeno. D. Escala usada para evaluar los niveles de peróxido de hidrógeno. E. Evaluación con la tira de prueba de las muestras de la invención en el punto temporal de 60 minutos que muestra la generación de 3-10 mg/l de peróxido de hidrógeno. F. Evaluación de la tira de prueba de las muestras de control en el punto temporal de 60 minutos que muestra que no hay generación de peróxido de hidrógeno.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

Método

Se generaron tres espumas de poliuretano prototipo: A solo espuma, B espuma con 5% (p/p) de miel y C espuma con 5% de miel y glucosa oxidasa (5 mg en 50 g de mezcla de espuma), como sigue:

15 La mezcla y extensión de la espuma se realizó en una vitrina de extracción. Dos pedazos de papel colado se colocaron en la superficie de la placa de vidrio (o superficie dura perfectamente plana alternativa) y la barra extensora se ajustó a la altura deseada (típicamente ~2,00 mm) y se puso en los papeles colados. Se mezcló agua des-ionizada 16,03 g, Primal 5,97 g y metanol 3,0 g en un vaso de precipitados desechable. Esta fase acuosa se añadió a Hypol 25,0 g y se mezcló. La mezcla se vertió entonces inmediatamente entre dos pedazos de papel colado y se extendió al espesor deseado. La espuma se dejó curar entonces durante 2-5 minutos y se consideró curada cuando no se rompió al tacto. 20 La espuma se secó en una incubadora asistida por un ventilador ajustada a 65°C durante 20 minutos para expulsar el exceso de agua.

Para generar espuma con 5% de miel, se mezclaron 2,5 g de miel con el agua des-ionizada, Primal y metanol.

25 Para generar la espuma capaz de generar peróxido de hidrógeno, se mezclaron 100 µl de disolución de glucosa oxidasa hecha combinando 100 µl de disolución de glucosa oxidasa (dH₂O con 5 mg de glucosa oxidasa) con 13,53 g de agua des-ionizada, 2,5 g de miel, Primal 5,97 g, y metanol 3,0 g en un vaso de precipitados desechable. Esta fase acuosa se añadió a Hypol 25,0 g, como se describe anteriormente. La fase acuosa se añade a la fase de Hypol y se mezcla y la mezcla resultante se trató después como anteriormente (es decir, se vertió y se extendió al espesor deseado, se curó y se secó).

30 Prueba de la espuma

Los prototipos de espuma (muestras de 2x2 cm) se hidrataron con 2 ml de dH₂O y se incubaron durante 2 minutos para permitir que se absorba el fluido. Después de la incubación las tiras de prueba de peróxido de hidrógeno (Peroxide 1000, Quantofix®) se expusieron a cada muestra durante 15 segundos. Las tiras de prueba de peróxido de hidrógeno se compararon con la carta de color de Peroxide 1000 indicando el nivel de peróxido de hidrógeno presente.

35 Resultados

Solo la muestra que contenía tanto enzima como sustrato (C) provocó un cambio de color en las tiras de texto de peróxido de hidrógeno (véase la Figura 1). El cambio de color indicó que los niveles de peróxido de hidrógeno generado por la espuma prototipo C eran aproximadamente 1000 mg/l (véase la Figura 2).

40 Fue sorprendente que la enzima estuviera aún activa después del proceso de fabricación. También fue sorprendente que la enzima fuera capaz de formar un complejo con el sustrato y por lo tanto metabolizar el sustrato, a pesar de que la enzima y el sustrato estuvieran integrados en la estructura de la espuma.

Ejemplo 2

45 Se realizó una evaluación adicional en una muestra de prueba es decir, espuma de poliuretano que contenía miel y glucosa oxidasa incorporada durante la producción (producida como se describe en el Ejemplo 1) comparada con una espuma de poliuretano de control donde no se había incorporado miel y glucosa oxidasa durante la producción, aunque se aplicaron a la superficie de la espuma.

50 Se tomaron tres muestras (cuadrados de 3x3 cm) de cada una de las espumas. Estas muestras se hidrataron inicialmente; la invención con 3 ml de dH₂O solo y el control con 3 ml de dH₂O que contenía glucosa oxidasa y miel (cantidades de enzima y sustrato de acuerdo con la invención). Las muestras se dejaron hidratar durante un periodo de 2 minutos. Todas las muestras se evaluaron entonces durante un periodo de 60 minutos con las espumas enjuagadas cada 10 minutos (50 ml de dH₂O durante 1 minuto). Los niveles de peróxido de hidrógeno se evaluaron inicialmente después de la hidratación y después cada 10 minutos después de cada enjuague usando tiras de prueba (QUANTOFIX® Peroxide 100).

Resultados

Las muestras de control e invención se hidrataron ambas con éxito absorbiendo los 3 ml de fluido aplicado. La evaluación inicial de ambas muestras indicó generación de peróxido de hidrógeno a >100 mg/l (véase la Figura 3C).

5 El enjuague repetido de las muestras de control dio por resultado la disminución de los niveles de peróxido de hidrógeno. Los niveles de peróxido de hidrógeno se mantuvieron durante los primeros 20 minutos, sin embargo se vio que estos cayeron en el punto temporal de 30 minutos. Para los 60 minutos no se generó peróxido de hidrógeno (véase la Figura 3F).

10 La generación de peróxido de hidrógeno por las muestras de la invención fue significativamente mayor después de 60 minutos en comparación con las muestras de control (véase las Figuras 3E y 3F). La reducción en los niveles de peróxido de hidrógeno generado por las muestras de la invención no se observó hasta los puntos temporales de 40-50 minutos y para la evaluación a los 60 minutos las muestras de la invención estaban aún generando peróxido de hidrógeno a 3-10 mg/l (véase la Figura 3E).

15 Esta evaluación resalta los beneficios de la inclusión de sustrato y enzima relevantes para la generación de peróxido de hidrógeno directamente en la espuma, al contrario que la adición de estos elementos después de la fabricación. La inclusión en la estructura no impidió la generación de peróxido de hidrógeno y se mostró que proporciona beneficios con respecto a la producción prolongada a pesar de la exposición a altos niveles de fluido.

REIVINDICACIONES

1. Un apósito de espuma de poliuretano estéril, comprendiendo la espuma íntegramente una enzima oxidoreductasa y un sustrato para la enzima.
- 5 2. El apósito de espuma según la reivindicación 1, en donde la enzima oxidoreductasa es glucosa oxidasa y el sustrato es glucosa, la enzima oxidoreductasa es fructosa oxidasa y el sustrato es fructosa, la enzima oxidoreductasa es hexosa oxidasa y el sustrato es un azúcar hexosa, la enzima oxidoreductasa es colesterol oxidasa y el sustrato es colesterol, la enzima oxidoreductasa es galactosa oxidasa y el sustrato es galactosa, la enzima oxidoreductasa es piranosa oxidasa y el sustrato es piranosa, la enzima oxidoreductasa es colina oxidasa y el sustrato es colina, la enzima oxidoreductasa es piruvato oxidasa y el sustrato es piruvato y/o la enzima oxidoreductasa es glicolato oxidasa y el sustrato es glicolato.
- 10 3. El apósito de espuma según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la espuma tiene una densidad de al menos 0,28 g/cm³ y comprende al menos 0,1 mg de enzima por gramo de espuma, opcionalmente de 0,1 mg a 1 mg por gramo de espuma y al menos el 1% (p/p) de sustrato, opcionalmente el 5-20% (p/p) de sustrato.
- 15 4. El apósito de espuma según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la espuma se produce mezclando un polímero de poliuretano, agua, una enzima oxidoreductasa y un sustrato para la enzima; y secando el producto resultante.
5. El apósito de espuma según la reivindicación 4, en donde se añade un alcohol monohidroxilado y/o un caucho cuando se produce la espuma.
6. Un método de producción de un apósito de espuma de poliuretano que comprende mezclar
 - 20 un polímero de poliuretano,
 - agua,
 - una enzima oxidoreductasa y
 - un sustrato para la enzima; y secar y esterilizar el producto resultante.
7. El método según la reivindicación 6, en donde se añade un alcohol monohidroxilado cuando se produce la espuma.
- 25 8. El método según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el polímero de poliuretano es un prepolímero protegido con isocianato.
9. El método según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde el alcohol monohidroxilado es metanol.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde se añade un caucho, opcionalmente una emulsión de polímero acrílico acuosa, cuando se produce la espuma.
- 30 11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en donde la enzima oxidoreductasa es glucosa oxidasa y el sustrato es glucosa, la enzima oxidoreductasa es fructosa oxidasa y el sustrato es fructosa, la enzima oxidoreductasa es hexosa oxidasa y el sustrato es un azúcar hexosa, la enzima oxidoreductasa es colesterol oxidasa y el sustrato es colesterol, la enzima oxidoreductasa es galactosa oxidasa y el sustrato es galactosa, la enzima oxidoreductasa es piranosa oxidasa y el sustrato es piranosa, la enzima oxidoreductasa es colina oxidasa y el
 - 35 sustrato es colina, la enzima oxidoreductasa es piruvato oxidasa y el sustrato es piruvato y/o la enzima oxidoreductasa es glicolato oxidasa y el sustrato es glicolato.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde el secado se lleva a cabo a por encima de 50°C y por debajo de 100°C, incluyendo entre 60°C y 80°C.
- 40 13. Un apósito de espuma de poliuretano obtenido u obtenible según el método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-12.
14. El apósito de espuma según la reivindicación 4, en donde la enzima oxidoreductasa es glucosa oxidasa y el sustrato para la enzima es glucosa, y en donde la espuma se produce mezclando un prepolímero protegido con isocianato, agua, metanol y una emulsión de polímero acrílico acuosa y secando la mezcla a entre 60°C y 100°C durante al menos 5 minutos.
- 45 15. El apósito de espuma de poliuretano según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 13 o 14 para su uso en el tratamiento de una herida.

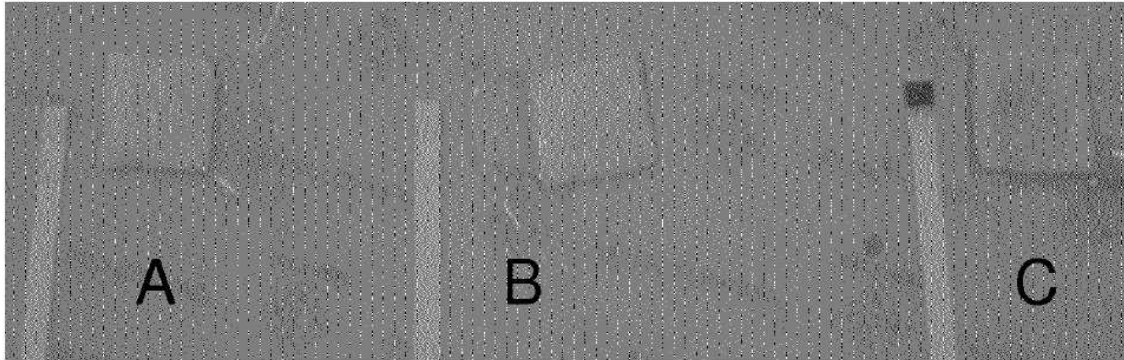


FIGURA 1

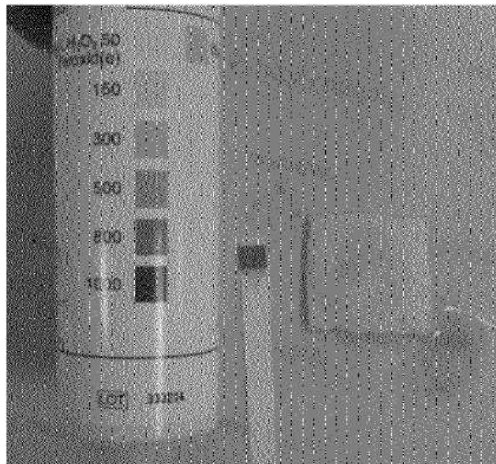


FIGURA 2

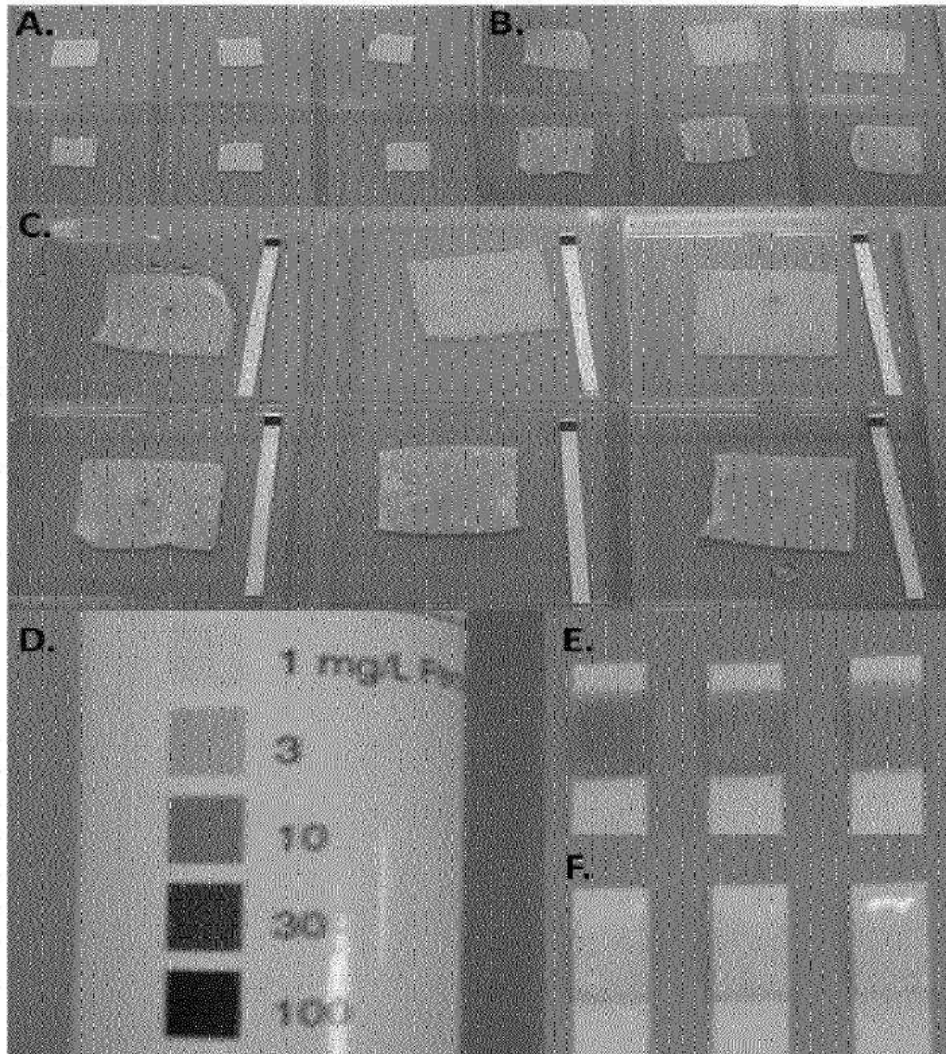


FIGURA 3