

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 399**

21 Número de solicitud: 201931144

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

D04H 1/4334 (2012.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.12.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

22.06.2021

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE JAÉN (100.0%)
Campus Las Lagunillas, s/n
23071 Jaén (Jaén) ES

72 Inventor/es:

GIMÉNEZ MARTÍN, María Elena y
RODRÍGUEZ-BABÉ MARTÍN, Rocío

54 Título: **Procedimiento de obtención de un material textil portador de moléculas de interés farmacológico y material así obtenido**

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de un material textil portador de moléculas de interés farmacológico y material así obtenido.

La presente invención describe un procedimiento de obtención de un material textil que contiene en superficie moléculas de un fármaco con propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Se trata de una presentación en seco que permitiría una desorción tópica controlada del fármaco.

El material obtenido podría aplicarse en la fabricación de vendajes, gasas, apósitos y ropa, para su uso, entre otros, en tratamientos de fisioterapia y/o veterinaria.

ES 2 835 399 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de un material textil portador de moléculas de interés farmacológico y material así obtenido

5 **Campo de la invención**

La presente invención se encuadra en el área farmacéutica ya que el objetivo principal de esta invención es la obtención de un material textil cuyas fibras se hayan recubiertas con una sustancia antiinflamatoria que pueda ser posteriormente desorbida en condiciones naturales de pH y temperatura.

- 10 Para ello, se han interpretado los posibles mecanismos de interacción responsables del proceso de adsorción del fármaco sobre la fibra considerando los resultados del estudio electrocinético y termodinámico llevado a cabo, con objeto de optimizar el proceso seleccionando las condiciones experimentales más idóneas.

Estado de la técnica

- 15 Los polímeros naturales y sintéticos forman parte de las clases de materiales más estudiados y utilizados hoy en día. Convivimos con polímeros diariamente, desde la ropa y calzado, utensilios de cocina, piezas de nuestro vehículo, mobiliario hasta aplicaciones tecnológicas por ejemplo en biomedicina como implantes y biomateriales, entre otras. El interés de estos materiales viene dado por el amplio rango de propiedades físicas que presentan lo cual
20 permite su actuación en gran cantidad de campos.

Las fibras son un tipo particular de polímeros que son susceptibles de multitud de aplicaciones si tenemos en cuenta los procesos de adsorción que pueden llevarse a cabo en su superficie.

- Tradicionalmente, el grupo de investigación en el que se ha desarrollado el presente estudio ha enfocado su investigación hacia la mejora de procesos de tintado con la ayuda de
25 tensioactivos como potenciadores de los enlaces entre la fibra y el adsorbato final. En los últimos años nuestro esfuerzo se ha dirigido principalmente a la adsorción de fármacos con interés aplicado en el uso tópico externo analizando tanto las condiciones de adsorción como de desorción.

Veamos a continuación un breve resumen de los antecedentes sobre el estado de la técnica

que se propone en esta memoria.

1. Antecedentes (artículos científicos)

a. Estudios previos llevados a cabo por el grupo de investigación.

- 5 i. Giménez-Martín, E., et al. "Adsorption of chlorhexidine onto cellulosic fibers." *Cellulose* 16.3 (2009): 467-479.

En este trabajo se realiza un estudio de las características de adsorción del antiséptico Clorhexidina sobre fibras naturales así como de su posterior desorción en condiciones similares al suero salino para poder ser utilizado tópicamente como desinfectante tanto en humanos como en animales.

- 10 ii. Giménez-Martín, E., et al. "Polyamide fibers covered with chlorhexidine: Thermodynamic aspects." *Journal of Surface Engineered Materials and Advanced Technology* 5.04 (2015): 190.

15 En este segundo estudio se presenta una opción de adsorción del antiséptico Clorhexidina esta vez sobre fibras sintéticas como es la poliamida a través de la unión del antiséptico a un tinte reactivo que actúa entre la fibra y el compuesto, ya que directamente la unión entre la poliamida y la Clorhexidina no es posible.

- iii. Giménez-Martín, E., M. A. López-Andrade, and D. Campos. "Nylon fibers coated with diclofenac: adsorption properties." *The Journal of The Textile Institute* 110.4 (2019): 515-523.

20 En este trabajo, se plantea el estudio de las condiciones óptimas de adsorción de un antiinflamatorio no esteroideo, el Diclofenaco Sódico sobre fibras de poliamida, así como de su posible desorción en agua destilada.

b. Estudios previos no llevados a cabo por el grupo de investigación.

25 El artículo más relevante que relaciona las fibras de Nylon con un antiinflamatorio no esteroideo es:

- i. Labay, C., C. Canal, and M. J. García-Celma. "Influence of corona plasma treatment on polypropylene and polyamide 6.6 on the release of a model drug." *Plasma Chemistry and Plasma Processing* 30.6 (2010): 885-896.

En este trabajo el estado de la técnica que se presenta es diferente pues la fibra es sometida previamente a un tratamiento con plasma con objeto de mejorar la desorción controlada de medicamentos. En este trabajo la fibra elegida es Nylon y el antiinflamatorio utilizado es ketoprofeno y en nuestro trabajo el antiinflamatorio utilizado es Dexketoprofeno trometanol.

A parte del citado artículo existen otros trabajos en los que se relacionan fibras con desorción controlada de medicamentos pero utilizando diferentes fibras y diferentes medicamentos y distintos tratamientos del sistema fibra medicamento. Entre esto se puede citar

10 ii. McCarey, Bernard E., et al. "Corneal wound healing strength with topical antiinflammatory drugs." *Cornea* 14.3 (1995): 290-294.

En este trabajo se estudia la aplicación de suturas de Nylon en incisiones en la córnea tratadas previamente con diclofecaco prednisona y otros corticoides.

15 iii. Ostad, S. N., et al. "The blood pressure and dermal sensitivity effects of nylon hollow fiber releasing glycerin trinitrate in vivo." *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 10.3 (2002): 125-129.

En este caso se utiliza una fibra hueca de Nylon para la liberación controlada de Trinitrato de Glicerina utilizado para disminuir la presión sanguínea.

20 En el campo de aplicación de fibras inteligentes a biomedicina existen numerosos trabajos en los que se aúnan estudios de aplicaciones tecnológicas de biomateriales y fibras para fabricación de implantes, prótesis, tejidos, etc. (Park, S., & Jayaraman, S., 2010), así como aplicaciones de fármacos a partir de portadores específicos como pueden ser fibras o moléculas con intención de producir una desorción local gradual del fármaco. Cabe citar el trabajo:

25 iv. Ten Breteler, M. R., V. A. Nierstrasz, and M. M. C. G. Warmoeskerken. "Textile slowrelease systems with medical applications." *AUTEX research journal* 2.4 (2002): 175-189.

En este trabajo se hace una revisión general de la posibilidad de obtener desorción controlada de fármacos desde fibras proponiendo sus ventajas en contraposición con otras vías de administración de fármacos.

Otros trabajos relacionados con la liberación controlada de fármacos desde sustratos pueden ser, Dai, C., Wang, B., & Zhao, H., 2005; Liu, Z., et al., 2008; Dash et al., 2010; pero en ninguno de ellos se utiliza como soporte una fibra textil.

5 Cabe destacar que aparte de los estudios citados hasta la actualidad no hemos encontrado estudios sobre desorción controlada de antiinflamatorios y en concreto Dexketoprofeno desde fibras textiles secas como es el caso del sustrato utilizado en este estudio con objeto de fabricar vendajes, gasas o prendas de vestir.

2. Antecedentes (documentos de patente)

- 10 i. Documento WO2016006996A1 del 14.01.2016, cuyo autor es (LAWR- I) VICTOR LAWRENCE A J V describe una cinta terapéutica cutánea para reducir el dolor y la irritación que posee una cinta de base de tejido flexible una capa adhesiva y un antiinflamatorio no esteroideo. La diferencia entre esta patente y nuestra propuesta es el hecho de que nuestra invención no lleva adhesivo.
- 15 ii. Documento US9192625B1 del 24.11.2015 y autores OSHI MANGALA [IN]; PURWAR ROLI [IN]; UDAKHE JAYANT SUBHASH [IN]; SREEDEVI RAJAGOPALAN describe a incorporación de agentes antibacterianos en fibras, filamentos y películas a través de nanoarcillas que sirven como vehículo para agentes como la clorhexidina. Este
- 20 trabajo parece basado en el estudio que publicamos en el 2009 sobre la adsorción de clorhexidina sobre fibras de celulosa, aunque en esta presentación se incorpora una sustancia intermedia, las nanoarcillas.

3. Estado de la técnica de la presente memoria

25 Todos estos trabajos citados anteriormente, tanto los desarrollados y publicados por nuestro grupo de investigación como los publicados por otros grupos tienen por finalidad el estudio de las propiedades físico químicas y la optimización del proceso de adsorción sobre un adsorbente adecuado y la posterior desorción controlada de un fármaco.

30 Los trabajos desarrollados por nuestro grupo incluyen la optimización de los procesos a partir de tratamiento de la fibra en distintas condiciones, pH, temperatura y fuerza iónica, y/o dependiendo del caso, con un agente previamente que actuará como unión entre la fibra y el producto final, tal es el caso de la adsorción de Clorhexidina sobre poliamida previamente

tratada.

En el estado de la técnica realizado en nuestro laboratorio la fibra no se somete a ningún proceso o tratamiento previo como realizan Labay y colaboradores en la publicación "Influence of corona plasma treatment on polypropylene and polyamide 6.6 on the release of a model drug." Plasma Chemistry and Plasma Processing 30.6 (2010): 885-896.

Esto tiene como consecuencia que el tratamiento de la fibra además de más sencillo y rápido es mucho más económico pues únicamente se lava inicialmente para garantizar que los grupos reactivos no están cubiertos por sustancias derivadas del proceso de fabricación.

La rutina de trabajo que se propone como estado de la técnica, obviamente no es novedosa, pues es la secuencia de experimentos llevados a cabo en la mayoría de los estudios de adsorción de compuestos sobre fibras.

Sin embargo, cabe destacar que la aplicación de estas técnicas al estudio de la adsorción y desorción de fármacos en disolución acuosa sobre floca de fibra textil no ha sido utilizada previamente o, al menos, no se pone de manifiesto en la literatura revisada hasta la fecha.

Uno de nuestros objetivos fundamentales es utilizar un método de experimentación sencillo en el que la fibra no debe someterse a tratamientos previos, planteando una solución a nivel aplicado, basada en la rapidez y la economía para la obtención del producto final.

En el trabajo de investigación desarrollado la atención se centra en la aplicación de las fibras textiles en el campo de la biotecnología como posible vía de suministro tópico de fármacos, en concreto un antiinflamatorio como es el Dexketoprofeno Trometanol, DXK.

La optimización de la cantidad adsorbida y por tanto la posterior obtención de un mayor rendimiento en la desorción, requiere de una correcta caracterización electrocinética y termodinámica de la interfase sólido-líquido. Estos fenómenos dependen del tipo de superficie así como de la energía libre involucrada en el proceso. No obstante, el estudio y caracterización de estas propiedades puede ser un trabajo difícil dado que tanto la estructura del adsorbato como la del adsorbente cambian según las condiciones de trabajo (temperatura, pH...), que hay que mantener controladas en cada momento.

La desorción es el proceso inverso, en el cual el adsorbato se despega del adsorbente al interaccionar más fuertemente con un disolvente diferente. En los trabajos previos publicados en la revista "The Journal of the Textile Institute" la desorción de Diclofenaco Sódico se lleva

a cabo únicamente con agua destilada mientras que en la propuesta actual, teniendo en cuenta que se pretende conseguir la aplicación tópica de un antiinflamatorio a través de la desorción del mismo desde la fibra en forma de gasa o venda, se ha utilizado como disolvente para la desorción suero fisiológico para estudiar si el compuesto antiinflamatorio se desprendería al contacto con la piel en condiciones de irrigación o por ejemplo de sudoración.

En trabajos previos se ha analizado la adsorción de un antiséptico, el Digluconato de Clorhexidina, con un alto grado de aplicación, principalmente en odontología tanto sobre fibras de celulosa (Giménez-Martín et al., 2009), como sobre fibras de poliamida (Giménez-Martín et al., 2015). En un estudio posterior, se analizó la adsorción de un antiinflamatorio, el Diclofenaco Sódico, sobre fibras de poliamida (Giménez-Martín, 2018).

Las diferencias principales respecto a este trabajo previo se podrían englobar en cinco aspectos fundamentales:

a) Respecto al pH del tratamiento:

- i) Con DXK, la fibra debe ser tratada a pH ácido, pH 3. Si el tratamiento se realiza a pH superior no se aprecia adsorción.
- ii) Con DCF la adsorción es nula a pH muy ácido. El pH del tratamiento debe ser superior a 5.6

b) Respecto al tipo de isoterma de adsorción:

- i) Con DXK las isotermas de adsorción en las condiciones de concentración del tratamiento no alcanzan saturación. Las isotermas de adsorción se ajustan al modelo teórico de FREUNDLICH que predice una adsorción en multicapa sin alcanzar saturación. Esto aporta mayor facilidad para controlar la concentración específica de compuesto adsorbido debido a que la fibra permite adsorber un amplio rango de concentración, lo que facilita poder obtener un rango mayor de posible tratamiento en una posterior fase de desorción.
- ii) Con DCF las isotermas de adsorción en las condiciones de concentración del tratamiento si alcanzan saturación. Las isotermas de adsorción se ajustan al modelo teórico de LANGMUIR que predice una adsorción en monocapa alcanzándose la saturación del adsorbente.

c) Respecto a la influencia de la temperatura:

- 5
- i) Con DXK la influencia de la temperatura en el proceso de adsorción es muy baja, no apreciándose prácticamente aumento de la adsorción con el aumento de la temperatura. Lo que permitiría un importante ahorro en el consumo energético, de gran valor en un hipotético proceso productivo a nivel industrial.
 - ii) Con DCF la influencia de la temperatura en el proceso de adsorción es notable apreciándose un aumento de la adsorción con el aumento de la temperatura.

10 d) Respecto a las cinéticas de reacción:

- 15
- i) Con DXK el proceso de adsorción es muy rápido y en pocos minutos la fibra adsorbe la máxima concentración del tratamiento, para una concentración inicial de 25 mg/L y 250 ml de disolución y 1 g de fibra el valor del tiempo medio de adsorción es menor a 3 minutos a la temperatura de 323 K se adsorbe un 75% del compuesto en disolución.
 - ii) Con DCF el proceso de adsorción es mucho más lento siendo el tiempo medio de adsorción unos 43 minutos en el caso de la temperatura más favorable, 323K.

e) Respecto al proceso de desorción:

- 20
- i) Con DXK la desorción se consigue mediante una disolución de NaCl similar al suero fisiológico. Lo que aporta interesantes posibilidades en aplicaciones en contacto con la piel, ya sea en condiciones de irrigación controlada o de sudoración.
 - ii) Con DCF la desorción se lleva a cabo con agua destilada.

25 A la vista de que dicha línea de investigación en el caso de los estudios de adsorción con Clorhexidina y Digluconato Sódico permitía obtener resultados positivos de interés científico, como demuestra el hecho de haber sido publicados en revistas de reconocido prestigio (dos de ellas de primer cuartil), continuamos con experimentos similares, aplicando la misma técnica a la adsorción Dexketoprofeno Trometamol también sobre fibras de poliamida,

observándose las diferencias señaladas en el párrafo anterior. Así, el trabajo desarrollado para la obtención de esta invención se ha centrado en el estudio de adsorción del antiinflamatorio Dexketoprofeno Trometanol sobre fibras de poliamida, y su posterior desorción en suero fisiológico en condiciones normales de pH y temperatura.

- 5 La vía de administración más conocida del Dexketoprofeno es por vía oral, aunque también se presenta en solución inyectable o por vía tópica en forma de gel. Sin embargo, no existe en la actualidad una presentación en la que el medicamento se administre directamente desde materiales textiles mediante su uso en gasas, vendas e incluso prendas, con objeto de que el fármaco pueda desorberse en la zona afectada al estar en contacto con la piel, ayudando a
- 10 tratar inflamaciones y consiguiendo un efecto analgésico rápido.

La obtención del producto poliamida/Dexketoprofeno, PA6.6/DXK, pretende aunar los beneficios de un vendaje, una gasa, incluso ropa, con los de un fármaco con amplio uso en el tratamiento del dolor como es el Dexketoprofeno, de alto poder antiinflamatorio y analgésico. El objetivo es poder aplicar tópicamente el compuesto a partir del tejido en contacto con la

15 piel. Lo anterior, por una parte, aporta los beneficios de aislar o proteger tópicamente una zona mediante gasas, compresas, vendas y otros tejidos y, por otra, aporta un tratamiento tópico local con el fármaco.

Las ventajas de tener un tejido con una cantidad controlada del fármaco adsorbido en superficie podrían clasificarse en dos grupos teniendo en cuenta dos aspectos fundamentales,

20 a saber:

I. Beneficios derivados de la presentación del fármaco

- a) Al tratarse de una presentación en seco, el producto no necesita un embalaje especial.
- b) Igualmente no requiere de un almacenaje especial por ejemplo en frío ya que el
- 25 producto está directamente unido a la fibra sin necesidad de excipiente fluido.
- c) La aplicación del fármaco mediante una gasa, facilita el aislamiento de la zona y evita contaminaciones debido al roce con ropa o con el exterior.
- d) La cantidad de fármaco que aporta una unidad de fibra, medido en mg de Dexketoprofeno/g de fibra seca, está perfectamente controlada.

II. Beneficios derivados de la desorción del fármaco tópicamente en la zona de aplicación

a) Debido al punto anterior (Id), la dosis correspondiente a cada aplicación tópica a través de una gasa de un peso determinado está perfectamente controlada, evitando así los riesgos de aplicaciones a través de crema o gel en cantidades no correspondientes al tratamiento.

5

b) La desorción tópica y controlada del producto se produce en condiciones fisiológicas de pH y temperatura.

En cuanto al proceso de fabricación de fibras de poliamida con cantidades conocidas de Dexketoprofeno Trometanol, previamente adsorbido, es sencillo y de bajo coste. El tratamiento de la fibra con disoluciones de concentración conocida del fármaco a pH ácido permite obtener una adsorción cercana al 65% del fármaco sobre la fibra.

10

Además, el hecho de que el factor temperatura solamente influya ligeramente en el proceso redunda en el bajo coste de fabricación del producto y obviamente conduce a menor contaminación medioambiental.

15

La interacción fibra de poliamida, molécula de Dexketoprofeno sigue el modelo de adsorción de Freundlich. Este hecho facilita dos situaciones fundamentales:

- En primer lugar indica una interacción de naturaleza física, lo cual va a facilitar posteriormente el proceso de desorción que es la etapa que rige el objetivo de este trabajo.
- En segundo lugar, el hecho de que la fibra no alcance una saturación a alta concentración de tratamiento, es indicativo de una adsorción en multicapa, lo cual permite aumentar la concentración de fármaco por unidad de fibra y por tanto obtener una gama de tratamiento con concentraciones diferentes según su posterior aplicación.

20

El proceso de adsorción es rápido alcanzándose la saturación a una temperatura de tratamiento de 323K en un tiempo aproximado de 50 minutos. Este hecho permite fabricar gran cantidad de fibra tratada en poco tiempo.

25

Los experimentos de desorción a pH natural en una disolución de NaCl (0,9% p/v) similar al suero salino fisiológico, en la fase actual de experimentación han dado lugar a una desorción aproximada del 15% del producto en los primeros 180 minutos. Este dato debe optimizarse para obtener rendimientos mayores.

No obstante lo anterior expuesto, la presentación de poliamida/Dexketoprofeno, PA6.6/DXK, no ha sido aún probada sobre piel. En nuestra opinión es muy posible que la interacción positiva entre los grupos reactivos carbonilo y carboxílico de la molécula de Dexketoprofeno, y los grupos aminos de la superficie de la piel de lugar a que en un medio adecuado como es el suero fisiológico, las moléculas adsorbidas sobre la fibra pasen a la piel en una mayor concentración que la observada en los experimentos de desorción.

El producto detallado en la presente invención ha sido desarrollado a escala de laboratorio y forma parte de un grupo de experimentos en los que se han utilizado diferentes sustratos textiles como portadores de moléculas de interés farmacológico.

Bibliografía

- Dai, C., Wang, B., & Zhao, H. (2005). Microencapsulation peptide and protein drugs delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 41(2-3), 117-120. Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217-23.
- Giménez-Martín, E., López-Andrade, M. A., & Campos, D. (2018). Nylon fibers coated with diclofenac: adsorption properties. *The Journal of The Textile Institute*, 1-9.
- Giménez-Martín, E., López-Andrade, M., Moleón-Baca, J. A., López, M. A., & Ontiveros-Ortega, A. (2015). Polyamide Fibers Covered with Chlorhexidine: Thermodynamic Aspects. *Journal of Surface Engineered Materials and Advanced Technology*, 5(04), 190.
- Giménez-Martín, E., López-Andrade, M., Ontiveros-Ortega, A., & Espinosa-Jiménez, M. (2009). Adsorption of chlorhexidine onto cellulosic fibers. *Cellulose*, 16(3), 467-479.
- Labay, C., C. Canal, and M. J. García-Celma. "Influence of corona plasma treatment on polypropylene and polyamide 6.6 on the release of a model drug." *Plasma Chemistry and Plasma Processing* 30.6 (2010): 885-896.
- Liu, Z., Robinson, J. T., Sun, X., & Dai, H. (2008). PEGylated nanographene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs. *Journal of the American Chemical Society*, 130(33), 10876-10877.
- McCarey, Bernard E., et al. "Corneal wound healing strength with topical

antiinflammatory drugs." *Cornea* 14.3 (1995): 290-294.

- M.R. ten Breteler, V.A. Nierstrasz and M.M.C.G. Warmoeskerken (2002). Textile slow-release systems with medical applications. *Autex Research Journal*, . 2 (4), 175-189
- Ostad, S. N., et al. "The blood pressure and dermal sensitivity effects of nylon hollow fiber releasing glycerin trinitrate in vivo." *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 10.3 (2002): 125-129.
- Park, S., & Jayaraman, S. (2010). Smart textile-based wearable biomedical systems: a transition plan for research to reality. *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, 14(1), 86-92.

10 **Breve descripción de la invención**

La presente invención muestra un producto con capacidad para adsorber moléculas de interés farmacológico, concretamente Dexketoprofeno Trometanol, DXK, para el tratamiento en procesos que cursen dolor o inflamación, tanto en humanos como en animales.

El principio activo utilizado es Dexketoprofeno, cuyo nombre genérico es Dexketoprofeno Trometanol y es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-bonzoilfenil) propiónico, es un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) derivados del ácido propiónico. Está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso. Se administra principalmente por vía oral en forma de cápsulas y parental como ampollas o como gel para uso tópico.

Por otro lado, la utilización de diversas fibras de origen artificial y sintético como la viscosa y el rayón o el poliéster, la poliamida, fibras acrílicas, elastómeros, etc., para el uso de material con aplicaciones de uso farmacológico como son gasas, vendas apósitos es cada vez más extendido. Esto es así debido a sus propiedades técnicas, entre las que cabe destacar gran capacidad de absorción (más o menos el doble que el algodón), gran resistencia a los lavados frecuentes, resistencia a altas temperaturas, hasta 95°C, lo que las hace sumamente higiénicas. Los tejidos de microfibra no se deforman, tienen un alto poder aislante y atraen la suciedad y la humedad reteniéndolas evitando, por tanto, que pasen al interior. Estas características aportan muchas ventajas que hacen que su aplicación sea cada vez más común y en muchos casos sustituyen las fibras de origen natural como la celulosa y el algodón.

El resultado del procedimiento que se presenta en esta memoria es aunar los beneficios de la utilización de una fibra sintética como es la poliamida para fines médicos o incluso veterinarios (apósitos, gasas, vendajes) con los beneficios que puede aportar una desorción tópica controlada del antiinflamatorio Dexketoprofeno.

- 5 La presentación será entonces un material textil seco portador de una concentración conocida de Dexketoprofeno con capacidad para desorberse en contacto con la piel del sujeto a tratar, en condiciones normales de pH y temperatura.

La invención ha implicado la selección del sustrato adsorbente adecuado para favorecer la mayor adsorción del compuesto, así como del estudio de las condiciones de experimentación
10 que permiten optimizar el proceso.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento para la obtención de un material con capacidad para portar moléculas de interés farmacológico que comprende las siguientes etapas:

- 15 a) En primer lugar las fibras se sumergen totalmente en una disolución acuosa de Dexketoprofeno en condiciones controladas de concentración, comprendida entre 5 y 15 mg/L, y pH 3.
- b) A continuación, se introducen en un baño termostatzado con suave agitación durante 48h, tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio de adsorción. La temperatura del baño variará en los diferentes experimentos entre 283 y 313K.
- 20 c) Trascurrido dicho tiempo se determina espectrofotométricamente la cantidad de compuesto adsorbido sobre la fibra para cada concentración inicial de tratamiento, a partir de la concentración leída en el sobrenadante, de esta forma se determina el rendimiento del proceso para cada concentración y temperatura.
- d) Se extrae el tapón fibroso de la disolución y se seca totalmente en una estufa a una
25 temperatura de 50°C.
- e) Los tapones secos se guardan en frascos de plástico herméticamente cerrados protegidos de la luz y la humedad.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del material textil obtenido en elaboración de vendas, compresas y prendas de vestir.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del material textil obtenido en tratamiento de procesos dolorosos y antiinflamatorio en humanos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del material textil obtenido en tratamiento de procesos dolorosos y antiinflamatorio en animales.

5 **Descripción detallada de la invención**

El producto detallado en la presente invención ha sido desarrollado a escala de laboratorio y forma parte de un grupo de experimentos en los que se han utilizado diferentes sustratos textiles como portadores de moléculas de interés farmacológico.

Los pasos específicos seguidos para la obtención de la invención han sido los siguientes:

10 *Primera fase: selección de la fibra*

Se utiliza un pellet de 1 g de diferentes fibras que se sumergen en disolución de DXK de concentración fija, 25 mg/L (concentración adecuada para seguir fácilmente su valor mediante medidas espectrofotométricas), y a tres pH de tratamiento diferentes. Teniendo en cuenta que el pH de la disolución es 5.45, se seleccionan un pH más ácido y uno básico. Esta primera
15 fase se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Medimos la concentración del sobrenadante a intervalos regulares de tiempo y observamos que solamente hay adsorción sobre la fibra de poliamida y que este valor se duplica si el pH es más ácido.

Segunda fase: determinación de las condiciones preferentes del proceso de adsorción.

20 *Análisis de las interacciones implicadas en el proceso*

Una vez seleccionada la fibra, se realiza un estudio de adsorción variando el pH en un rango de 0,2 unidades hasta fijar el óptimo que resulta ser pH 3.

Se determina la influencia de la fuerza iónica con disoluciones de NaCl de diferente concentración observándose que la mayor adsorción tiene lugar en medio acuoso.

25 A partir de aquí se valora la influencia de la concentración del tratamiento analizando en primer lugar la evolución del valor del potencial zeta de la fibra en función de la concentración del tratamiento.

El hecho de que el valor absoluto de este parámetro cambie de signo desde su valor inicialmente positivo +20 mV para PA6.6 a pH 3 y sin tratamiento de DXK, hasta valores negativos con un máximo de -25 mV para una concentración de 5 mg/L a partir del cual se mantiene prácticamente constante, -17 mV, a concentraciones de tratamiento con DXK crecientes, es indicativo de la presencia del compuesto aniónico sobre la fibra. El potencial zeta se analiza con un equipo Electrokinetic Analyzer, EKA, Anton Paar KG.

Una vez constatado que existe adsorción a cualquier concentración, se analiza la influencia de la temperatura mediante estudios de isothermas de adsorción así como la influencia de este parámetro en el tiempo de reacción mediante estudios cinéticos.

10 Se constata una adsorción creciente a mayor concentración sin observarse una saturación en ninguna de las temperaturas analizadas. Además la influencia de la temperatura es prácticamente inapreciable en la cantidad adsorbida, como se observa en la figura 1. El rendimiento obtenido en el proceso es aproximadamente de un 65 %. Este dato es susceptible de mejora.

15 Al analizar los datos de las cinéticas de adsorción, figura 3, que hemos presentado a su vez en la tabla 1, sí puede observarse que el proceso es más rápido a mayor temperatura. Basándonos en este dato hemos seleccionado como condiciones óptimas del tratamiento en el rango estudiado, pH 3, y temperatura 323K.

Los tratamientos de adsorción, se llevan a cabo siguiendo el siguiente esquema:

20 1. Se sumergen tapones fibrosos de 1g en 100 ml de disolución acuosa de distinta concentración en el intervalo de 5 a 25 mg/L y a un pH fijo de 3 unidades. Este tratamiento se realiza a diferentes temperaturas que varían entre 283-323 K. Todas las experiencias de adsorción se llevan a cabo en frasco herméticamente cerrados Pirex.

25 2. Las muestras se colocan en un baño termostatzado con agitación continua (WMB Memmbert) durante 48 h.

3. Posteriormente se retira el sobrenadante y los tapones fibrosos se secan en una estufa a 50°C.

30 4. La concentración adsorbida sobre la fibra se determina a partir de la medida de la concentración del sobrenadante la cual valora espectrofotométricamente a una

longitud de onda de 260 nm mediante un espectrofotómetro Agilent Cary 60 UV-Vis.

5. Finalmente se almacenan en frasco individuales tapados para evitar posible contaminación.

El producto obtenido es un material textil que presenta moléculas de Dexketoprofeno adsorbidas en la superficie en una proporción que varía según la concentración del tratamiento. El porcentaje de compuesto adsorbido sobre la fibra aparentemente no depende de la concentración del tratamiento inicial ni de la temperatura, manteniéndose en todos los casos en el rango de 60 a 65%.

Los estudios llevados a cabo para conocer las características que gobiernan este proceso de adsorción de Dexketoprofeno sobre fibra de poliamida se detallan a continuación. Los resultados de cantidad de DXK adsorbida por la fibra se exponen en las isotermas de adsorción (figura 1), que es la representación de la cantidad de DXK adsorbida por la fibra frente a la concentración en disolución en el equilibrio, llevadas a cabo a distintas temperaturas y a pH 3. Se observa que la cantidad adsorbida por la fibra aumenta con la concentración de la disolución sin alcanzar la saturación. Esto indica que probablemente la adsorción sea de tipo multicapa. La influencia de la temperatura es positiva pero no muy notable, siendo muy similar aunque levemente superior la cantidad adsorbida a 323K y 313K. Hablamos de una adsorción prácticamente independiente de la temperatura aunque, como se ha dicho antes, influye positivamente si la comparamos con una temperatura más baja como 283K.

Como puede observarse en las figuras 1 y 2, los resultados de las isotermas de adsorción ajustan al modelo de Freundlich ya que el coeficiente de correlación es muy cercano a 1. Este hecho refuerza la tendencia que se había podido observar en la figura 1 y es que la adsorción posiblemente es de tipo multicapa, razón por la cual no se ha observado saturación. Estamos frente a una adsorción de tipo físico (fisorción), por tanto, aparentemente no se forma un enlace químico entre el adsorbato y el adsorbente sino que hay una interacción más débil.

Tras el estudio de adsorción se hace un estudio cinético del proceso. Se procede entonces a la realización de las cinéticas de manera manual: se mide cada 0,5 minutos durante 32 minutos, a continuación, cada 1 minuto hasta los 60 minutos y cada 2 minutos hasta el minuto 90 a partir del cual, hasta el minuto 200 se mide cada 5 minutos. Se presentan los resultados en la figura 3.

Los datos de las cinéticas de adsorción a distintas temperaturas de la figura 3 se han ajustado a los modelos teóricos de pseudo-primer y pseudo-segundo orden. Aunque en los dos casos los coeficientes de correlación son altos, el hecho de que la $q_{e,mod}$ teórica y la $q_{e,exp}$ experimental para el modelo de pseudo-segundo orden sean muy similares predice que la adsorción debe ser descrita según este modelo (Y.S. Ho and G. Mckay, 1999). Similares resultados se han observado trabajando con grafeno (Giménez-Martin, 2018).

Llegados a este punto se calculan las constantes cinéticas correspondientes al modelo cinético de adsorción de pseudo-segundo orden. Dichas constantes son la concentración final en el equilibrio, tanto teórica como experimental, $q_{e, mod}$; $q_{e,exp}$, la constante cinética de reacción, k_2 y el tiempo medio de reacción, $t_{1/2}$. Los resultados obtenidos a las diferentes temperaturas del ensayo se muestran en la siguiente tabla.

Constantes Cinéticas	283 K	298 K	313 K	323 K
$q_{e,exp}$ (mg/g)	2.29	2.61	3.48	3.63
$q_{e,mod}$ (mg/g)	2.80	2.72	3.58	3.69
k_2 (g/mg · min)	139×10^{-4}	166×10^{-4}	473×10^{-4}	1036×10^{-4}
$t_{1/2}$ (min)	25.96	22.15	5.91	2.62
R^2	0.98252	0.99592	0.99958	0.99981

Tabla 1. Constantes cinéticas calculadas a partir de la cinética de pseudo-segundo orden.

Presentamos esta tabla porque uno de los resultados más relevantes de la experimentación es que aunque la temperatura del tratamiento influye levemente en la cantidad adsorbida, sí es muy relevante a la hora de analizar el tiempo que tarda la fibra en alcanzar el equilibrio de adsorción, de forma que el aumento de la temperatura aumenta mucho la velocidad del proceso.

Un aspecto que aporta especial relevancia a la invención que aquí presentamos es la posibilidad de desorción en condiciones naturales de pH y temperatura del compuesto adsorbido. Para ello se realiza la cinética de desorción de la fibra previamente tratada con una disolución de 50 mg/L de DXK a 323K y pH 3 durante 48h, donde la fibra adsorbe una cantidad

de DXK en el equilibrio de 6.5 mg/g. Posteriormente se realiza la cinética de desorción en suero fisiológico a temperatura ambiente, 298 K y pH 5.9, natural de la disolución.

En la figura 5 se observa que existe una cantidad de DXK desorbido, es decir, el fármaco se está sintiendo atraído por el nuevo disolvente, NaCl (0,9% (p/v)), y se observa que la cantidad desorbida aumenta progresivamente con el tiempo, es decir, se desorbe poco a poco sin alcanzar un valor constante. En los 180 minutos que dura el experimento aproximadamente se desorbe un 15 % de la cantidad de DXK presente en el tapón. Es posible que la primera capa de adsorbente se vea más atraída a la superficie de la PA 6.6. y lo que se desorba sean las capas superiores que permanecen unidas con menos atracción. En próximos trabajos nos proponemos optimizar y mejorar este proceso.

Finalmente, en las figuras 7 y 8 se aprecian los conglomerados de partículas que corroboran la adsorción en multicapa justificada por un mecanismo físico predominando las interacciones de naturaleza electrostática y ácido-base. Esta interacción es la que se revierte fácilmente en procesos de desorción con Cloruro Sódico.

15 **Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 muestra las isotermas de adsorción a diferentes temperaturas, en función de la concentración inicial del tratamiento.

La Fig. 2 muestra el ajuste lineal de la isoterma de Freundlich.

La Fig. 3 muestra las cinéticas de adsorción a diferentes temperaturas.

20 La Fig. 4 muestra el ajuste de las cinéticas a pseudo-segundo orden.

La Fig. 5 muestra la isoterma de desorción.

La Fig. 6 SEM poliamida limpia. Imagen obtenida mediante Microscopía Electrónica de Barrido, antes de someterla al procedimiento.

La Fig. 7 SEM Poliamida tratada con DXK. Imagen obtenida mediante Microscopía Electrónica de Barrido después de someter a la poliamida al procedimiento, en la que se evidencia del recubrimiento de la fibra con partículas de DXK.

La Fig. 8 SEM Poliamida tratada con DXK ampliada.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la elaboración de un material textil portador de moléculas de interés farmacológico que comprende las siguientes etapas:
 - a) Sumergir las fibras poliméricas en una disolución acuosa de concentración conocida de Dexketoprofeno.
 - b) Mantener a temperatura constante y en agitación durante 48h.
 - c) Retirar el sobrenadante y secar las fibras.
2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la fibra polimérica es poliamida.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la disolución comprende un contenido de Dexketoprofeno entre 5-25 mg/L.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la disolución se realiza a pH entre 3.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la temperatura de la disolución se mantiene constante entre 283-323 K.
6. Material textil obtenido por el procedimiento definido en alguna de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Material textil obtenido, caracterizado por que presenta en superficie una cantidad de Dexketoprofeno entre 50-85 % de la concentración de la disolución inicial.
8. Uso del material textil según cualquiera de las reivindicaciones 6-7 en vendas, gasas y apósitos.
9. Uso del material textil según cualquiera de las reivindicaciones 6-7 en prendas de vestir.
10. Uso del material textil según cualquiera de las reivindicaciones 6-7 en tratamientos analgésicos y antiinflamatorios en humanos.
11. Uso del material textil según cualquiera de las reivindicaciones 6-7 en tratamientos

analgésicos y antiinflamatorios en animales.

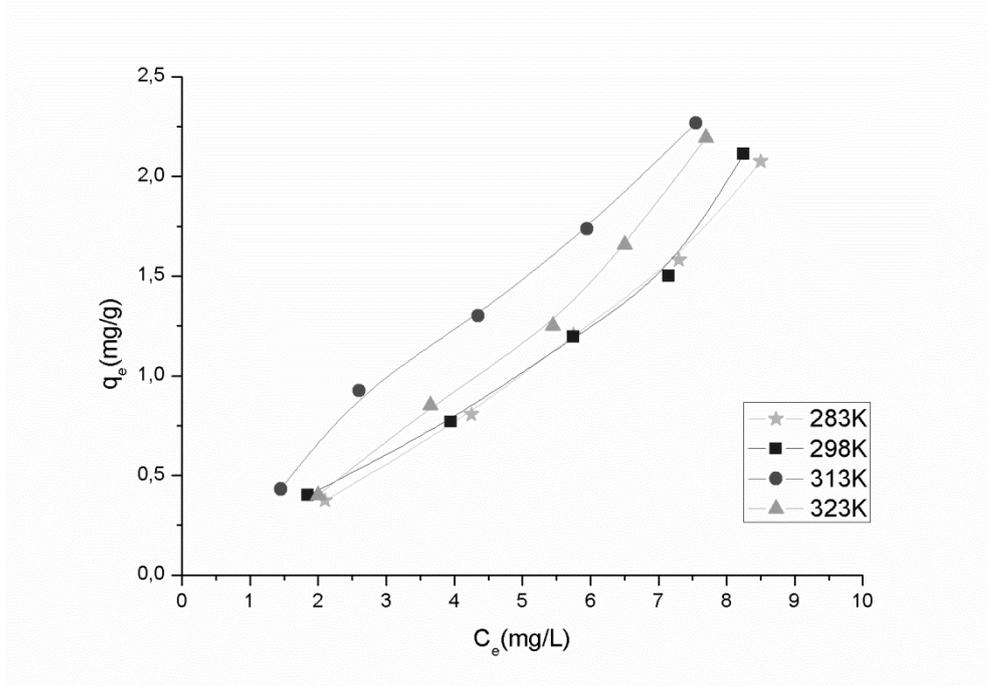


Figura 1

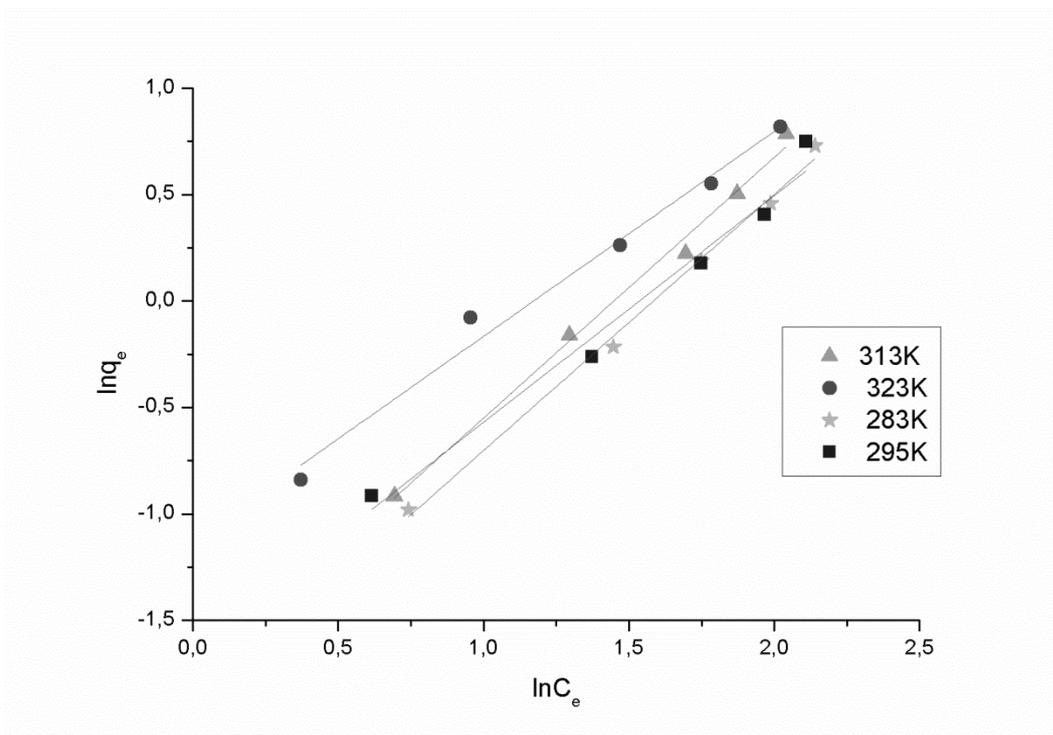


Figura 2

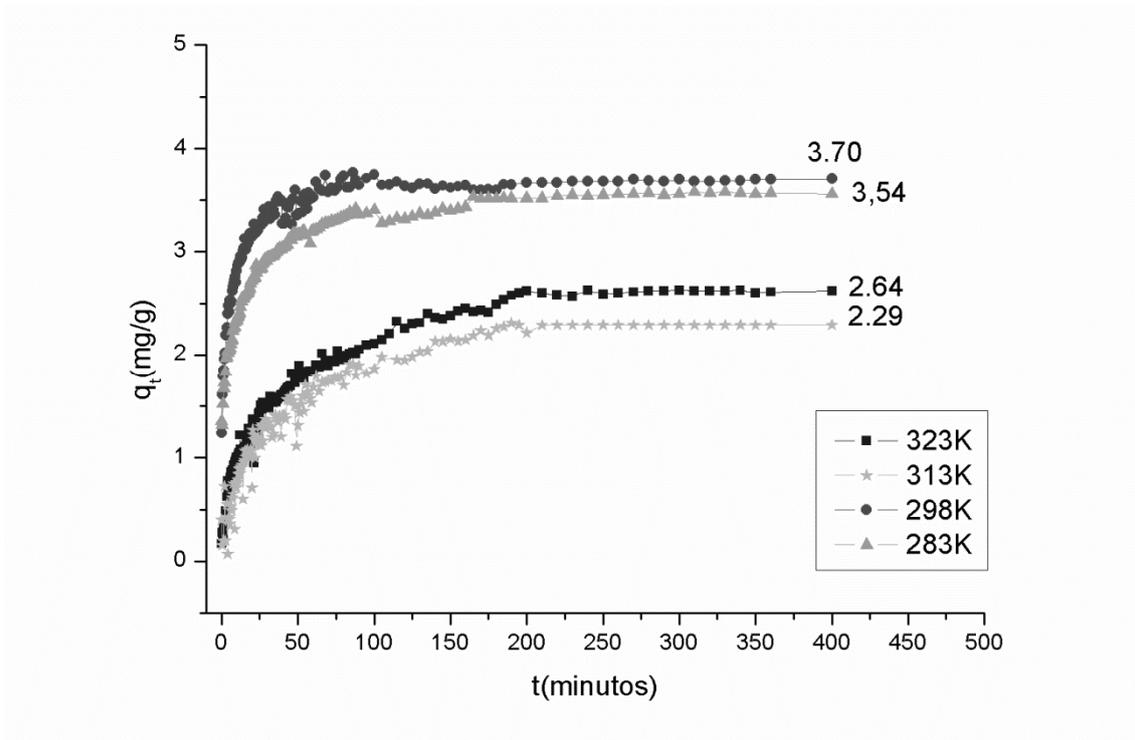


Figura 3

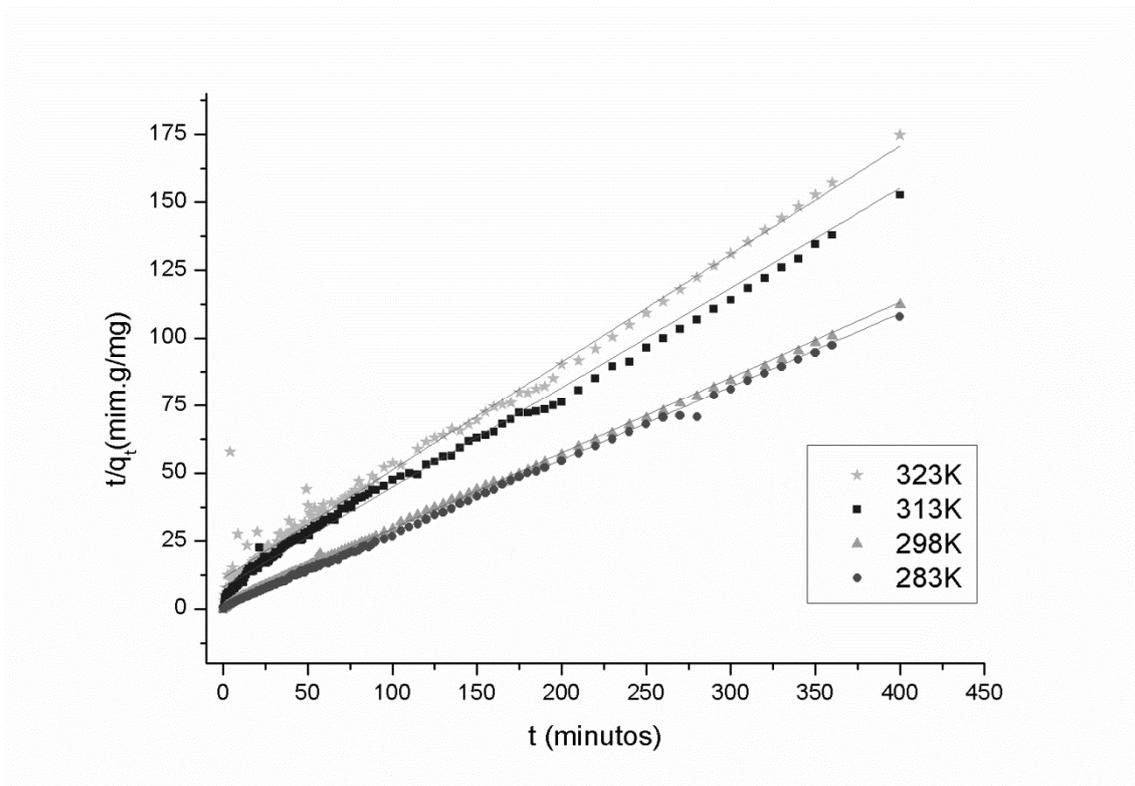


Figura 4

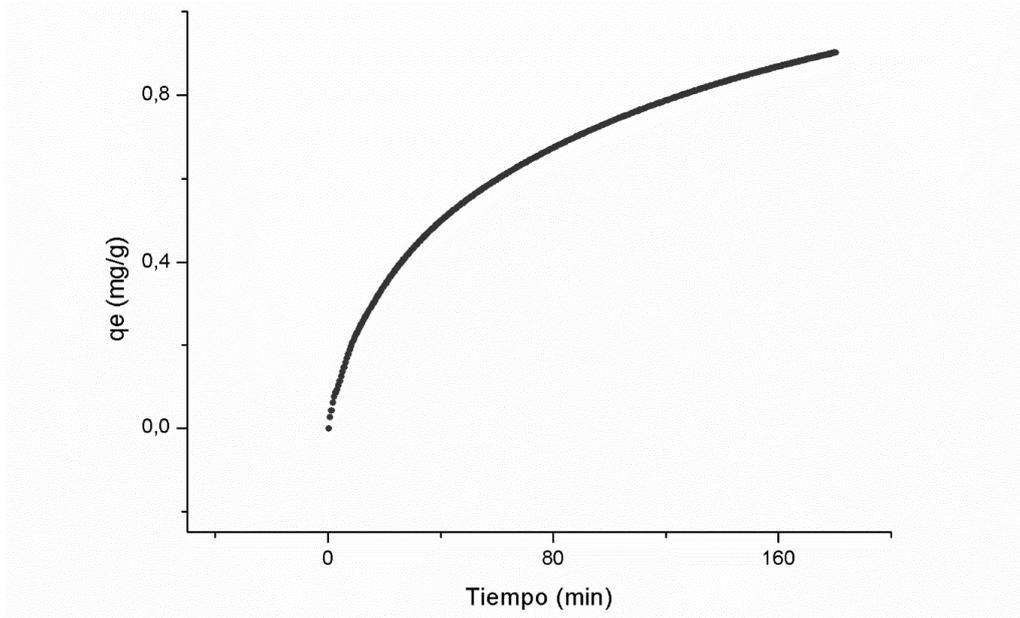


Figura 5

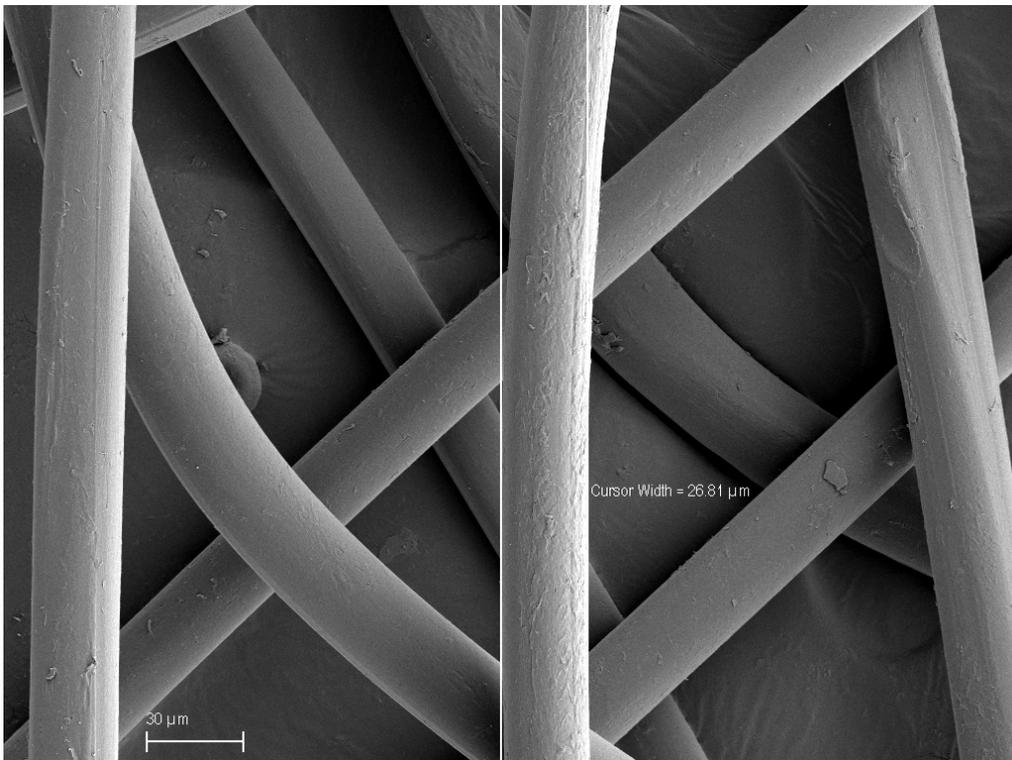


Figura 6

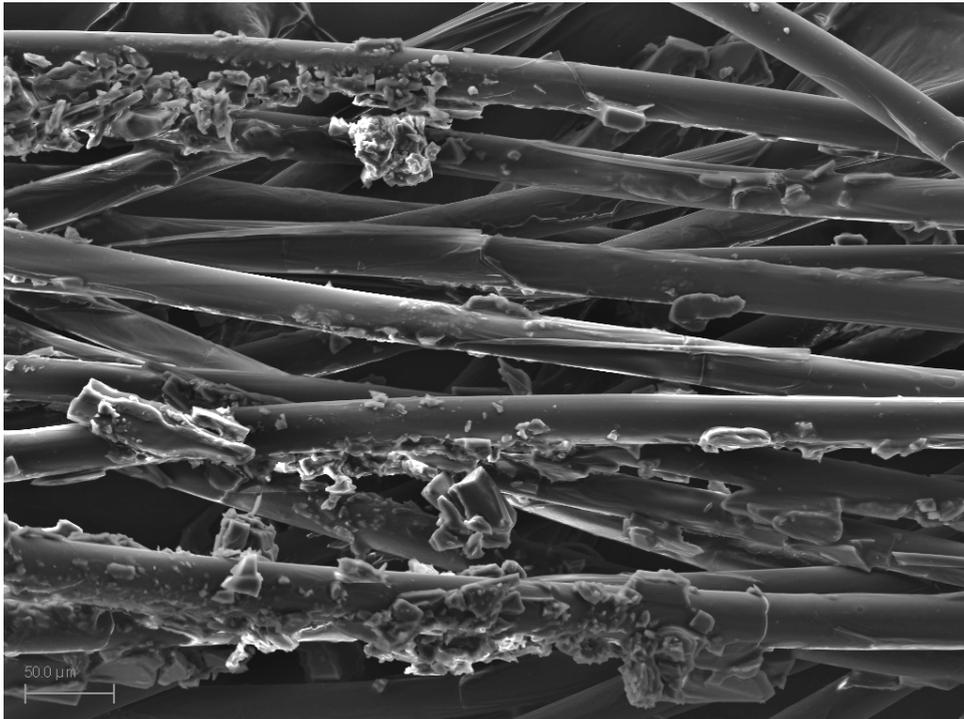


Figura 7

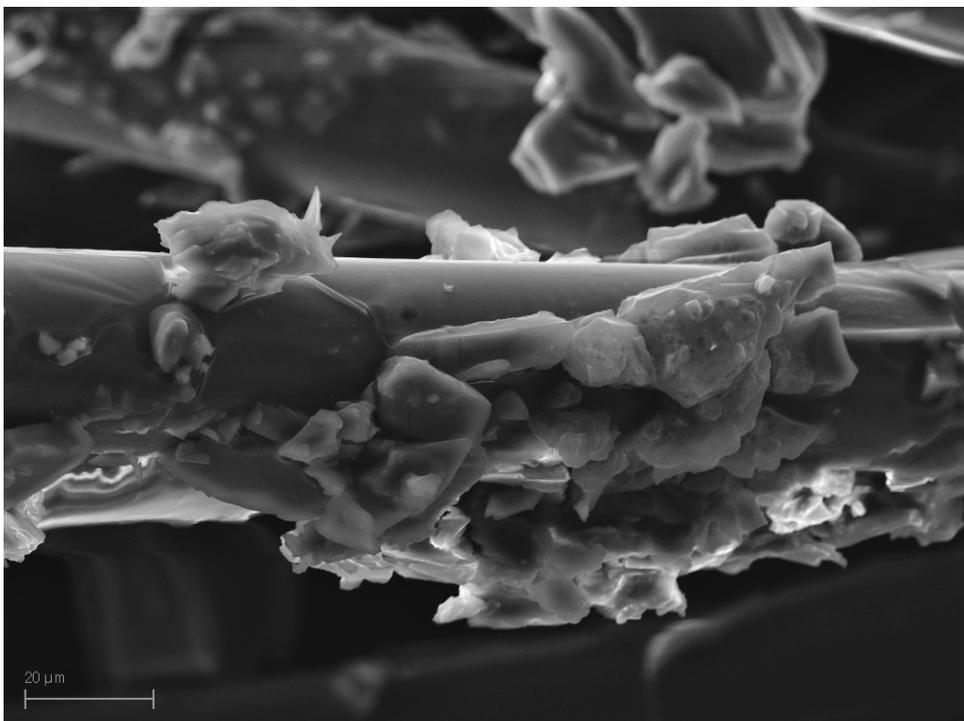


Figura 8



- ① N.º solicitud: 201931144
② Fecha de presentación de la solicitud: 20.12.2019
③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GIMENEZ-MARTÍN E. , CAMPOS D LOPEZ-ANDRADE M A. Nylon fibers coated with diclofenac: adsorption properties, Journal of the Textile Institute, 03.04.2019, Vol. 110, N° 4, páginas 515 – 523, ISSN 0040-5000 (print), ISSN 1754-2340 (electronic) doi:10.1080/00405000.2018.1491785 Todo el documento, en especial resumen; página 516, epígrafe "Sorption experiments".	1,2, 6 y 8-11
A	GIMENEZ-MARTIN E et al. Adsorption of chlorhexidine onto cellulosic fibers. Cellulose JUN 2009. , 31/05/2009, Vol. 16, Páginas 467-479, ISSN 0969-0239(print) ISSN 1572-882X(electronic), <DOI: doi:10.1007/s10570-009-9281-5>. Todo el documento.	1-11
A	WO 9523596 A1 (BOOTS CO PLC et al.) 08/09/1995, Reivindicaciones 1-2.	1-11
A	KENAWY E-R et al. Processing of polymer nanofibers through electrospinning as drug delivery systems. Materials Chemistry and Physics 20090115 Elsevier Ltd; The Boulevard gb. , 15/01/2009, Vol. 113, Páginas 296 - 302, ISSN 0254-0584 (print), <DOI: doi:10.1016/j.matchemphys.2008.07.081>. Todo el documento.	1-11
A	LABAY C et al. Influence of corona plasma treatment on polypropylene and polyamide 6.6 on the release of a model drug. Plasma Chemistry and Plasma Processing December 2010 Springer New York usa. , 30/11/2010, Vol. 30, Páginas 885 - 896, ISSN 0272-4324 (print), <DOI: doi:10.1007/s11090-010-9255-2>. Todo el documento.	1-11
A	OSTAD SEYED NASER et al. The blood pressure and dermal sensitivity effects of nylon hollow fibre releasing glycerin trinitrate in vivo.. Daru 2002. , 30/11/2001, Vol. 10, Páginas 125-129, ISSN 1560-8115 (ISSN print). Todo el documento.	1-11
A	WO 2016006996 A1 (VICTOR LAWRENCE ABRAHAM JOEL VICTOR) 14/01/2016, Reivindicaciones 1 a 3	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

22.05.2020

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L15/44 (2006.01)

D04H1/4334 (2012.01)

A61K31/19 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, D04H, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL