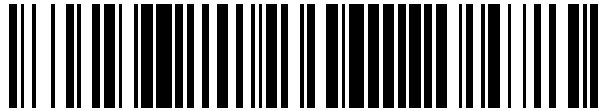


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 437**

51 Int. Cl.:

A61L 15/60 (2006.01)

A01N 25/02 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016 E 20172174 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2023 EP 3708193**

54 Título: **Apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes**

30 Prioridad:

24.07.2015 EP 15178270

24.07.2015 US 201514807989

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

03.07.2023

73 Titular/es:

**MÖLNLYCKE HEALTH CARE AB (100.0%)
Gamlestadsvägen 3 C
402 52 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**CARLSSON, ERIK y
HANSSON, DENNIS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 945 437 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

Apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes

Antecedentes de la invención

5 Los apósitos para heridas se han utilizado durante siglos para promover la cicatrización, para proteger el tejido dañado de la contaminación por suciedad y sustancias extrañas y para proteger contra la infección. Los estudios han demostrado que un entorno húmedo ayuda a promover la cicatrización de heridas. Esto ha impulsado el desarrollo de apósitos para heridas absorbentes que absorben y retienen el exudado. Con el fin de prevenir adicionalmente la infección y acelerar la cicatrización de heridas, sería deseable incluir agentes antimicrobianos en tales apósitos para heridas absorbentes. También sería deseable hacerlo de tal manera que los agentes antimicrobianos se distribuyeran uniformemente dentro del sustrato del apósito. También sería deseable que los agentes antimicrobianos se estabilizaran frente a la degradación a lo largo del tiempo.

10 El documento WO2015050682 da a conocer composiciones de recubrimiento que comprenden polímeros anfifílicos, agentes antimicrobianos, disolventes y opcionalmente agua.

15 El documento EP2055327 da a conocer composiciones de recubrimiento lubricantes que comprenden prepolímeros terminados en isocianato, polímeros hidrófilos, agentes antimicrobianos y etanol.

Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier contenido que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines de información únicamente.

20 La presente invención se deriva en parte del reconocimiento de que determinados agentes antimicrobianos (por ejemplo, agentes antimicrobianos a base de plata) sólo son solubles en disoluciones altamente acuosas, mientras que los polímeros útiles para la producción de apósitos para heridas absorbentes son incompatibles con disoluciones altamente acuosas porque gelifican en presencia de agua. La aplicación de un agente antimicrobiano que sólo es soluble en disoluciones altamente acuosas a un apósito para heridas absorbente que es incompatible con disoluciones altamente acuosas, plantea por tanto un desafío real que hasta ahora ha limitado el desarrollo de apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes.

25 La presente invención resuelve estos y otros problemas mezclando el agente antimicrobiano en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso y uno o más polímeros. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que el disolvente no acuoso evita o reduce la cantidad de absorción que tiene lugar durante la aplicación del agente antimicrobiano, mientras que se cree que el uno o más polímeros ayudan a dispersar el agente antimicrobiano y a evitar la sedimentación del mismo. Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar un apósito para heridas antimicrobiano absorbente que comprende las etapas de (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiano mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que incluye un disolvente no acuoso, en el que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos, en el que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 1-20% p/p de agua, (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiano de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes, en el que el sustrato de apósito para heridas comprende fibras absorbentes reticuladas, en el que las fibras absorbentes reticuladas pueden formar un gel coherente hinchado tras absorber un líquido, y (c) secar el producto de la etapa (b). La presente divulgación también proporciona apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes que incluyen los preparados mediante estos métodos así como composiciones de recubrimiento antimicrobiano y métodos de producción de composiciones de recubrimiento antimicrobiano.

30 Tal como se comenta a continuación, en algunas realizaciones, el uno o más polímeros en el recubrimiento antimicrobiano sobre el sustrato de apósito para heridas modulan la tasa a la que se libera el agente antimicrobiano del apósito para heridas resultante. Por tanto, en algunas realizaciones, la tasa de liberación del agente antimicrobiano del apósito para heridas puede ajustarse variando la cantidad del uno o más polímeros que se mezclan con el agente antimicrobiano y/o mediante el uso de diferentes polímeros, polímeros de diferentes pesos moleculares o diferentes combinaciones de polímeros. Aunque los métodos de la presente invención son particularmente útiles para agentes antimicrobianos que sólo son solubles en disoluciones altamente acuosas (por ejemplo, agentes antimicrobianos a base de plata) la capacidad para controlar la tasa de liberación de los agentes antimicrobianos significa que los métodos también pueden ser útiles con agentes antimicrobianos que son solubles en disolventes no acuosos (por ejemplo, PHMB). Una ventaja adicional de la presente invención es que, en algunas realizaciones, se ha demostrado que los apósitos para heridas preparados según los métodos descritos en el presente documento, particularmente los que implican agentes antimicrobianos a base de plata, experimentan menos decoloración a lo largo del tiempo en comparación con los apósitos para heridas antimicrobianos existentes. Otra ventaja de la presente invención es que las composiciones de recubrimiento antimicrobiano descritas en el presente documento también sirven para hidrofilar los sustratos de apósito para herida a los que se aplican, haciendo innecesaria una etapa de hidrofiliación independiente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa los efectos de cambiar la concentración de HPC sobre la cantidad de plata liberada de un apósito para heridas a lo largo del tiempo según algunas realizaciones de la presente invención.

5 La figura 2 representa las etapas en un procedimiento para proporcionar un apósito para heridas antimicrobiano (AM) según algunas realizaciones de la presente invención.

La figura 3 representa la distribución del tamaño de partícula (valores en μm) de partículas superabsorbentes (SAP) útiles en la preparación de apósitos para heridas según algunas realizaciones de la presente invención.

La figura 4 representa la decoloración del sustrato de apósito para heridas a lo largo del tiempo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

10 La figura 5A es una imagen de micrografía electrónica de barrido (detector LSEI a 1000x aumentos, presión de 30 Pa) de fibras de poli(alcohol vinílico) recubiertas con un recubrimiento de plata que incluye sulfato de plata e hidroxipropilcelulosa (HPC) (prototipo 7) según los métodos de la presente invención. En esta imagen, las partículas de plata se encapsulan mediante HPC en el recubrimiento de plata, y se observa claramente que el recubrimiento de plata está recubriendo las fibras, más evidentemente en las uniones donde las fibras se cruzan entre sí.

15 La figura 5B es una imagen de micrografía electrónica de barrido (detector BEC a 1000x aumentos, presión de 27 Pa) de fibras de poli(alcohol vinílico) recubiertas con un recubrimiento de plata que incluye sulfato de plata e hidroxipropilcelulosa (HPC) (prototipo 8) según los métodos de la presente invención. La imagen muestra una vista en sección transversal de las fibras, en la que partículas de plata se observan en blanco. Tal como puede observarse, no hay partículas de plata dentro de las fibras.

20 La figura 6A es una sección transversal de un apósito para heridas sencillo según una realización de la presente divulgación.

La figura 6B es una sección transversal de un apósito para heridas de tipo apósito de isla según una realización de la presente divulgación.

25 La figura 7A es una sección transversal de un apósito para heridas de tipo apósito de borde según una realización de la presente divulgación.

Figura 7B es una sección transversal de un apósito para heridas según una realización de la presente divulgación.

Descripción detallada de determinadas realizaciones

30 En general, la presente invención proporciona métodos para preparar apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes y composiciones de recubrimiento antimicrobiano usadas en estos métodos. Se dan a conocer apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes producidos mediante estos métodos.

I. Métodos para preparar un apósito para heridas antimicrobiano absorbente

35 En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar un apósito para heridas antimicrobiano absorbente que comprenden las etapas de (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiano mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso, en el que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos, en el que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 1-20% p/p de agua, (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiano de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes, en el que el sustrato de apósito para heridas comprende fibras absorbentes reticuladas, en el que las fibras absorbentes reticuladas pueden formar un gel coherente hinchado tras absorber un líquido, y (c) secar el producto de la etapa (b).

40 En algunas realizaciones, la etapa de puesta en contacto (b) se realiza usando recubrimiento por boquilla de ranura, por foulard o de contacto. En algunas realizaciones, la etapa de puesta en contacto (b) se realiza usando recubrimiento por boquilla de ranura. En algunas realizaciones, la etapa de puesta en contacto (b) se realiza usando recubrimiento foulard. En algunas realizaciones, la etapa de puesta en contacto (b) se realiza usando recubrimiento de contacto.

45 En algunas realizaciones, la etapa de secado (c) se realiza haciendo pasar el sustrato de apósito para heridas a través de un horno de convección de aire caliente o sobre placas calientes. En algunas realizaciones, la etapa de secado (c) se realiza haciendo pasar el sustrato de apósito para heridas a través de un horno de convección de aire caliente. En algunas realizaciones, la etapa de secado (c) se realiza haciendo pasar el sustrato de apósito para heridas sobre placas calientes.

En algunas realizaciones, el método comprende además una etapa de someter el sustrato de apósito para heridas a

esterilización con óxido de etileno después de haberse secado en la etapa (c). En algunas realizaciones, la esterilización con óxido de etileno se realiza según el método de las normas ISO 11135-1, ISO/TS 11135-2:2008 o ISO 11135:2014.

5 Los apósitos para heridas adecuados (incluyendo sustratos y fibras absorbentes o partículas absorbentes adecuados) así como los agentes antimicrobianos, polímeros y disolventes no acuosos adecuados incluyen los descritos a continuación.

A. Apósitos para heridas

Sustrato

10 El sustrato de apósito para heridas puede comprender fibras absorbentes, partículas absorbentes o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones de la invención, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 1 vez su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002 ("Capacidad de absorción sin hinchamiento"). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 3 veces su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 5 veces su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 10 veces su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 15 veces su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 20 veces su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad de absorción sin hinchamiento, correspondiente a la capacidad de absorción máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos 25 veces su propio peso tal como se mide mediante la norma EN 13726-1:2002. En algunas realizaciones, el sustrato comprende fibras absorbentes. En algunas realizaciones las fibras absorbentes están en forma de un material no tejido. En algunas realizaciones, el sustrato comprende partículas absorbentes. En algunas realizaciones, las partículas absorbentes se dispersan dentro de una espuma (por ejemplo, sin limitación, una espuma de poliuretano). En algunas realizaciones, el sustrato también incluye fibras no absorbentes. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes y/o las partículas absorbentes se depositan por aire mediante pulverización, punzonado o carda junto con fibras no absorbentes.

En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un polímero. Sin limitación, los polímeros adecuados incluyen poli(alcohol vinílico), polisacáridos, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), y copolímeros que comprenden dos o más monómeros seleccionados de alcohol vinílico, alcohol acrílico y alcohol metacrílico. En general, debe entenderse que cualquier referencia en el presente documento a un polímero o monómero también engloba sales de estos polímeros o monómeros. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden poli(alcohol vinílico). En algunas realizaciones, el sustrato comprende fibras absorbentes que comprende poli(alcohol vinílico). Por ejemplo, en algunas realizaciones las fibras absorbentes pueden comprender una pluralidad de fibras que comprenden poli(alcohol vinílico), tal como la pluralidad de fibras dadas a conocer en los documentos US 2013/0323195 y/o US 2013/0274415. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden poli(ácido acrílico). En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden poli(ácido metacrílico). En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un copolímero que comprende dos o más monómeros seleccionados de alcohol vinílico, alcohol acrílico y alcohol metacrílico. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden polisacáridos. En algunas realizaciones, los polisacáridos se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, alginatos, ácido alginico, amilopectinas, amilosas, beta-glucanos, carragenano, quitosanos, gomas gellan, gelatinas, ácido péctico, pectina y goma xantana. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un polímero celulósico. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden carboximetilcelulosa. En algunas realizaciones, las partículas absorbentes son partículas superabsorbentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "partículas superabsorbentes" indica partículas que pueden absorber al menos 10 veces su propio peso en agua destilada. En algunas realizaciones, las partículas superabsorbentes comprenden poli-N-vinilpirrolidona, poli(sulfonato de viniltolueno), poli(acrilato de sulfoetilo), poli(acrilato de 2-hidroxietilo), polivinilmetiloxazolidinona, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), o copolímeros o terpolímeros de polisacáridos, poli(ácido acrílico), poli(acrilamida) o poli(ácido metacrílico). En algunas realizaciones, las partículas superabsorbentes comprenden poli(ácido acrílico).

En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un polímero que está

reticulado. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden poli(alcohol vinílico) reticulado. En algunas realizaciones, el sustrato comprende fibras absorbentes que comprenden poli(alcohol vinílico) reticulado. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes se reticulan mediante tratamiento térmico o químico. En algunas realizaciones, las fibras absorbentes o partículas absorbentes se reticulan mediante calor. En alguna realización, el sustrato de apósito para heridas puede comprender fibras absorbentes reticuladas, en las que las fibras absorbentes reticuladas pueden formar un gel coherente hinchado tras absorber un líquido. De ese modo, el sustrato de apósito para heridas puede retirarse de manera coherente de una herida. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo que ha absorbido una cantidad máxima de solución salina acuosa al 0,9% en peso según el "Free swell absorptive capacity method" (método de capacidad de absorción sin hinchamiento) (norma EN 13726-1), tiene una resistencia a la tracción de al menos 0,2 N/2 cm tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992 (aplicado a una probeta para ensayos de 20 mm de ancho). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 0,4 N/2 cm tal como al menos 0,6 N/2 cm o al menos 0,8 N/2 cm o al menos 1,0 N/2 cm, tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 2 N/2 cm, por ejemplo al menos 2,5 N/2 cm, tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 3 N/2 cm, por ejemplo al menos 3,5 N/2 cm. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 4 N/2 cm, por ejemplo al menos 4,5 N/2 cm tal como al menos 5 N/2 cm o al menos 6 N/2 cm o al menos 7 N/2 cm o al menos 8 N/2 cm o al menos 9 N/2 cm, tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 10 N/2 cm, por ejemplo al menos 15 N/2 cm tal como al menos 20 N/2 cm o al menos 25 N/2 cm, tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de desde 0,2 hasta 15 N/2 cm tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de desde 0,2 hasta 10 N/2 cm tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de desde 0,2 hasta 5 N/2 cm tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. En algunas realizaciones, el sustrato de apósito para heridas en estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de desde 1 hasta 4 N/2 cm tal como se mide mediante la norma EN 29073-3:1992. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustrato de apósito para heridas en estado húmedo", debe entenderse como un sustrato de apósito para heridas que se ha humedecido hasta la capacidad de absorción máxima según la norma EN 13726-1:2002 (método "sin hinchamiento"). Por tanto, la resistencia a la tracción tal como se facilita en el presente documento se refiere a la resistencia a la tracción tal como se mide sobre tal sustrato de apósito para heridas húmedo.

35 *Otros componentes*

En las figuras 6A, 6B, 7A y 7B se representan determinados ejemplos no limitativos de apósitos para heridas según realizaciones de la presente divulgación. Tal como se describió generalmente antes, los apósitos para heridas de la presente divulgación comprenden un sustrato (por ejemplo 1 en la figura 6A, 5 en la figura 6B, 6 en la figura 7A y 10 en la figura 7B). En algunas realizaciones, el apósito para heridas comprende además una capa adhesiva (por ejemplo 2 en la figura 6A, 4 en la figura 6B, 9 en la figura 7A y 12 en la figura 7B) para la adhesión a la piel. En algunas realizaciones, la capa adhesiva está ubicada en la superficie inferior del sustrato. En algunas realizaciones, el apósito para heridas comprende además una capa de película perforada (por ejemplo 8 en la figura 7A, 11 en la figura 7B). En algunas realizaciones, la capa de película perforada está ubicada entre el sustrato y la capa adhesiva. En algunas realizaciones, el apósito para heridas comprende además una capa de soporte (por ejemplo 3 en la figura 6B, 7 en la figura 7A). En algunas realizaciones, los apósitos para heridas según la presente divulgación se usan en combinación con un apósito secundario que se aplica encima del apósito para heridas según la divulgación.

B. Composiciones de recubrimiento antimicrobiano

Tal como se describió generalmente antes, la presente invención proporciona una composición de recubrimiento antimicrobiano para recubrir un sustrato de apósito para heridas, comprendiendo dicha composición: un agente antimicrobiano, uno o más polímeros, en la que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos, un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso, en la que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 1-20% p/p de agua, y en la que el disolvente no acuoso comprende un disolvente prótico polar. En general, la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso. La presente divulgación también proporciona métodos para producir una composición de recubrimiento antimicrobiano para recubrir un sustrato de apósito para heridas que comprende la etapa de mezclar un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso.

60 El término "composición de recubrimiento antimicrobiano" tal como se usa en el presente documento se distingue del término "recubrimiento antimicrobiano" en que "recubrimiento antimicrobiano" se refiere a la mezcla del agente antimicrobiano y uno o más polímeros que se han aplicado al sustrato y se han secado. Por tanto, el recubrimiento

antimicrobiano puede considerarse como el residuo que permanece sobre el sustrato una vez que se ha aplicado la composición de recubrimiento antimicrobiano al sustrato y el sustrato se seca para retirar los disolventes.

Agente antimicrobiano

- 5 En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende plata. En algunas realizaciones, la plata es plata metálica. En algunas realizaciones, la plata es una sal de plata. En algunas realizaciones, la sal de plata es sulfato de plata, cloruro de plata, nitrato de plata, sulfadiazina de plata, carbonato de plata, fosfato de plata, lactato de plata, bromuro de plata, acetato de plata, citrato de plata, CMC de plata, óxido de plata. En algunas realizaciones, la sal de plata es sulfato de plata.
- 10 En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende yodo. En algunas realizaciones, el yodo es povidona yodada, cadexómero yodado, tricina o Iodozyme.
- En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende una monoguanida o biguanida. En algunas realizaciones la monoguanida o biguanida es digluconato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, polihexametilenbiguanida (PHMB) o una sal de la misma, o polihexametilenmonoguanida (PHMG) o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la biguanida es PHMB o una sal de la misma.
- 15 En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende un compuesto de amino cuaternario. En algunas realizaciones, el compuesto de amonio cuaternario es cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio o poli-DADMAC.
- En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende triclosán, hipoclorito de sodio, cobre, peróxido de hidrógeno, xilitol o miel.
- 20 En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 40% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 35% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 30% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 25% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 20% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 15% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 10% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 5% p/p.
- 25 En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 40% p/p. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 35%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 30%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 25%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 20%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 15%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 10%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 5%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 1%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 3%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 1% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 5% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 10% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 15% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 20% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 25% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 30% hasta el 40%. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 35% hasta el 40%.
- 30 En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 30 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

heridas está presente en una cantidad menor de 25 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 20 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 15 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 10 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 5 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 1 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad menor de 0,5 mg/cm².

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 30 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 35 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 30 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 25 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 20 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 15 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 10 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,01 mg/cm² hasta 5 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,05 mg/cm² hasta 3 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,05 mg/cm² hasta 1 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,1 mg/cm² hasta 1 mg/cm², por ejemplo, desde 0,1 mg/cm² hasta 0,5 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,1 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 0,5 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 1 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 5 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 10 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 15 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 20 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 25 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 30 mg/cm² hasta 40 mg/cm². En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de desde 35 mg/cm² hasta 40 mg/cm².

40 *Polímeros*

El uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento se seleccionan de polímeros celulósicos. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento son polímeros celulósicos seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento es hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, dos de los polímeros en la composición de recubrimiento son hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano es un éster de poli(met)acrilato neutro. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento es un copolímero de metacrilato de metilo/acrilato de etilo (por ejemplo, un polímero EUDRAGIT).

En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano es soluble en agua. Tal como se usa en el presente documento, un "polímero soluble en agua" es soluble en agua a 25 grados Celsius a una concentración de al menos 1 gramos por litro. Tal como se usa en el presente documento, "un polímero no soluble en agua" es soluble en agua a 25 grados Celsius a una concentración de no más de 1 gramos por litro. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano comprenden una mezcla de al menos uno polímero soluble en agua y al menos un polímero no soluble en agua.

En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 30% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 20% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 10% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 5% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 4% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 3% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 2% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad menor del 1% p/p.

En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 30% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 20% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 10% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 5% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 4% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 3% p/p. En algunas realizaciones, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de desde el 1% hasta el 2% p/p.

En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 50 – 1.500 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 300 – 1.500 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 500 – 1.500 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 800 – 1.500 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 800 - 900 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 800 – 1.000 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 800 – 1.200 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 1.000 – 1.200 kDa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano tienen un peso molecular promedio de desde 1.100 – 1.200 kDa.

Disolvente no acuoso

La composición de recubrimiento antimicrobiano comprende un disolvente no acuoso. El disolvente no acuoso comprende un disolvente prótico polar. En algunas realizaciones, el disolvente prótico polar comprende un alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente prótico polar comprende un alcohol alquílico C₁₋₄. En algunas realizaciones, el disolvente prótico polar comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, o s-butanol. En algunas realizaciones, el disolvente prótico polar comprende etanol.

La composición de recubrimiento antimicrobiano comprende desde el 1% hasta el 20% p/p de agua. En algunas realizaciones, la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende desde el 1% hasta el 10% p/p de agua. En algunas realizaciones, la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende desde el 10% hasta el 20% p/p de agua.

Métodos para preparar composiciones de recubrimiento antimicrobiano

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para producir una composición de recubrimiento antimicrobiano para recubrir un sustrato de apósito para heridas que comprende la etapa de mezclar un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso. Los agentes antimicrobianos, polímeros y disolventes no acuosos adecuados incluyen los descritos en realizaciones en el presente documento.

En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar una composición de recubrimiento antimicrobiano que comprende las etapas de: (1) añadir uno o más polímeros a un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso; y (2) añadir un agente antimicrobiano a la mezcla resultante de la etapa (1).

En algunas realizaciones, (1) se añade una mezcla del uno o más polímeros en agua a un disolvente no acuoso; y (2) se añade una mezcla del agente antimicrobiano en un disolvente no acuoso a la mezcla que resulta de la etapa

(1). En algunas realizaciones, se calienta el agua en la etapa (1). En algunas realizaciones, el agua en la etapa (1) se calienta de manera que la mezcla en la etapa (1) sea una suspensión del uno y más polímeros en agua. En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso en las etapas (1) y (2) es el mismo.

5 En algunas realizaciones, se añade una mezcla del uno o más polímeros y el agente antimicrobiano en agua al disolvente no acuoso. En algunas realizaciones, el agua se calienta de manera que la mezcla sea una suspensión.

En algunas realizaciones, el uno o más polímeros se añaden a una mezcla del agente antimicrobiano en el sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros se añaden a una mezcla del agente antimicrobiano en un disolvente no acuoso.

10 En algunas realizaciones, (1) el uno o más polímeros se añaden al disolvente no acuoso; y (2) el agente antimicrobiano se añade a la mezcla que resulta de la etapa (1).

En algunas realizaciones, se añade una mezcla del agente antimicrobiano en un disolvente no acuoso a una mezcla del uno o más polímeros en un disolvente no acuoso. En algunas realizaciones el disolvente no acuoso en ambas disoluciones es el mismo.

15 En algunas realizaciones, el agua en cualquiera de estos métodos se calienta hasta desde 40 hasta 70 grados Celsius. En algunas realizaciones, el agua se calienta hasta 60 grados Celsius.

20 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de dejar que la mezcla aumente en viscosidad. En algunas realizaciones, la viscosidad de la mezcla se aumenta mezclando durante al menos 10, 20, 30, 40, 50 ó 60 minutos. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición de recubrimiento es de al menos 100 mPa·s (100 centipoises) cuando se mide según el método de viscosidad dado a conocer a continuación (véase el ejemplo 7). En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición de recubrimiento es de desde 100 hasta 100000 mPa·s (desde 100 hasta 100000 centipoises), por ejemplo, desde 5000 hasta 50000 mPa·s (desde 5000 hasta 50000 centipoises), tal como desde 5000 hasta 30000 mPa·s (desde 5000 hasta 30000 centipoises) o desde 10000 hasta 20000 mPa·s (desde 10000 hasta 20000 centipoises), cuando se mide según el método de viscosidad dado a conocer a continuación (véase el ejemplo 7).

25 II. Apósito para heridas antimicrobiano absorbente

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un apósito para heridas antimicrobiano absorbente preparado mediante un método según la reivindicación 1 que comprende la etapas de (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiano mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso, en el que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos, en el que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 1-20% p/p de agua, (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiano de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes, y en el que el sustrato de apósito para heridas comprende fibras absorbentes reticuladas, en el que las fibras absorbentes reticuladas pueden formar un gel coherente hinchado tras absorber un líquido, (c) secar el producto de la etapa (b).

40 Aún en otro aspecto, la presente divulgación proporciona un apósito para heridas antimicrobiano absorbente que incluye un sustrato que comprende una fibra absorbente o partícula absorbente recubierta con un recubrimiento antimicrobiano que comprende un agente antimicrobiano y uno o más polímeros, en el que el uno o más polímeros se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "fibra absorbente o partícula absorbente recubierta con un recubrimiento antimicrobiano" indica una fibra absorbente o partícula absorbente que tiene alguna cantidad de un recubrimiento antimicrobiano asociado con al menos una parte de su superficie. No requiere un recubrimiento completo o uniforme de una fibra absorbente o partícula absorbente. De hecho, en algunas realizaciones, un sustrato de apósito para heridas de la presente divulgación puede incluir una mezcla de (a) fibras absorbentes (o partículas absorbentes) sin cantidad de recubrimiento antimicrobiano sobre su superficie y (b) fibras absorbentes (o partículas absorbentes) con partes de su superficie asociadas con un recubrimiento antimicrobiano. En las figuras 5A y 5B, se proporcionan imágenes de microscopio electrónico de barrido de algunos sustratos de apósito para herida a modo de ejemplo de la presente divulgación para ilustrar esto.

50 Tal como se muestra en la figura 5B, los agentes antimicrobianos de los apósitos para heridas de la presente divulgación, implementados en este caso por partículas de plata mostradas en blanco, no penetran dentro de las fibras del sustrato, sino que más bien se ubican únicamente sobre la superficie de las fibras.

Ejemplos

55 *Ejemplo 1. Preparación de la composición de recubrimiento antimicrobiano.*

Se añadió sulfato de plata (3,6 gramos; disponible comercialmente de Sigma-Aldrich) a etanol de 190 grados proof (de aproximadamente 100 gramos de total 300 gramos) en un vaso de precipitados, después de lo cual se agitó la mezcla a 11000 rpm durante 10 minutos con una mezcladora de rotor/estator. Se añadió agua (35 gramos, 10% p/p del peso total de la mezcla total) a 65 grados Celsius a hidroxipropilcelulosa (HPC, 4,3 gramos; disponible comercialmente de Ashland) en un vaso de precipitados y se agitó durante algunos segundos hasta que se obtuvo una mezcla uniforme. Se montó inmediatamente el vaso de precipitados bajo un agitador superior equipado con una paleta de disolución, después de lo cual se puso en marcha el agitador. Entonces se añadió cuidadosamente la mezcla de etanol/sulfato de plata al vaso de precipitados durante el mezclado. Se aclararon los residuos de sulfato de plata en el vaso de precipitados usando el resto del etanol (aproximadamente 200 gramos). Se mezcló la mezcla combinada de etanol/agua/sulfato de plata/HPC durante al menos 60 minutos, aumentando la velocidad de mezclado gradualmente desde 50 hasta 2000 rpm a medida que aumenta la viscosidad.

Ejemplo 2. Aplicación al sustrato y secado

Se recubre con la composición de recubrimiento antimicrobiano del ejemplo 1 un papel desprendible siliconado (POLI SLIK® disponible comercialmente de Loparex). Se presionó un sustrato de material no tejido (fibras de PVA reticuladas; 250 gsm) (Exufiber® disponible comercialmente de Molnlycke Health Care) contra el recubrimiento antimicrobiano sobre la capa desprendible usando un peso de rodillo (2,2 kg) de modo que el recubrimiento antimicrobiano se transfirió al sustrato no tejido. Después de esto, se retiró el sustrato no tejido del papel desprendible y se transfirió sobre una placa caliente (80°C) y se secó durante 2 minutos con el lado seco orientado hacia la placa caliente. Entonces se repitió el mismo procedimiento para el otro lado del sustrato no tejido de modo que el producto se recubriera por ambos lados.

Ejemplo 3. Prototipos para pruebas

Se prepararon varios prototipos, del 1 al 8 tal como se presenta en la tabla 1 a continuación. El prototipo 2 se preparó según el ejemplo 1 seguido por el ejemplo 2. El prototipo 3 se preparó según el ejemplo 1 y el ejemplo 2, pero con las excepciones de que se usaron diferentes concentraciones de HPC y/o sulfato de plata tal como se enumera en la tabla 1. El prototipo 1 que incluye un recubrimiento de plata sin HPC, se preparó preparando en primer lugar una composición de recubrimiento de plata según el ejemplo 1 pero sin HPC añadida, y posteriormente se sumergió el sustrato no tejido (igual que en el ejemplo 2) en la composición de recubrimiento de plata (que consiste en una suspensión de sulfato de plata en etanol), composición de recubrimiento de plata que se agitó de manera constante usando una espátula con el fin de evitar la sedimentación del sulfato de plata. Se secó el sustrato no tejido sobre una placa caliente (80°C) durante aproximadamente 10 minutos, hasta que se secó. Los prototipos 4, 5 y 6 se prepararon según el ejemplo 1 y el ejemplo 2, con las siguientes excepciones (presentadas en la tabla 1): (i) se usó un sustrato no tejido (40 gsm) (Fibrella® 2000 disponible comercialmente de Suominen Corporation, Helsinki, Finlandia) en la preparación del prototipo 5; y se usó un sustrato de espuma (grosor de 1,5 mm) (Mepilex® Transfer, disponible comercialmente de Molnlycke Health Care) en la preparación del prototipo 6; (ii) diferentes concentraciones de HPC y sulfato de plata; y (iii) la composición de recubrimiento de plata sólo se aplicó en un lado de los sustratos de los prototipos 4, 5 y 6 (el lado de espuma no adhesivo). En los prototipos 7 y 8, la composición de sulfato de plata del recubrimiento preparado según el ejemplo 1, con concentraciones de HPC y sulfato de plata tal como se especifica en la tabla 1, se aplicó sobre los sustratos usando recubrimiento por boquilla de ranura, y posteriormente se secó en un horno de convección de aire caliente. Debe indicarse que las concentraciones de HPC enumeradas en la tabla 1 se refieren a la concentración de HPC en la composición de recubrimiento preparada según el ejemplo 1, es decir no la concentración HPC real en el producto seco. La cantidad de plata (Ag⁺) por unidad de área tal como se facilita en la tabla 1, se calculó pesando el sustrato antes de aplicar la composición de recubrimiento de plata y posteriormente pesando el sustrato recubierto (antes del secado del mismo), por lo que puede calcularse la cantidad de composición de recubrimiento de plata recogida por el sustrato y puede determinarse la cantidad de plata (Ag⁺) por unidad de área dada una concentración de plata conocida.

Prototipo n.º	Concentración de HPC (% p/p)	Concentración de sulfato de plata (% p/p)	Cantidad de plata (Ag ⁺) (mg/cm ²)	Sustrato
1	0,00	1,00	0,12	Exufiber®
2	1,25	1,05	0,12	Exufiber®
3	2,25	1,04	0,12	Exufiber®
4	1,25	1,10	0,06	Exufiber®
5	1,25	1,10	0,06	Fibrella® 2000
6	1,25	1,10	0,06	Mepilex® Transfer
7	1,21	2,30	0,13	Exufiber®
8	1,21	2,30	0,23	Exufiber®

Tabla 1

Ejemplo 4. Liberación de sulfato de plata

Se midió la liberación de sulfato de plata de los prototipos 1 a 3 sumergiendo una probeta para ensayos circular

(radio de 10 cm²) en un recipiente de un baño USP que contenía agua desionizada (70 ml, 32°C). La velocidad de rotación de las paletas se fijó a 125 rpm y se extrajo una muestra de 1 ml después de 5 horas. Se analizó la concentración de sulfato de plata en las muestras extraídas usando espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). La plata se determina a las longitudes de onda de 328,068 nm y 338,289 nm en modo axial, donde se usa 328,068 para la cuantificación y se usa 338,289 nm para detectar interferencias. Cada muestra se mide tres veces. La figura 1 muestra la cantidad total de plata que se libera en 5 horas. Tal como puede observarse en la figura 1, un sustrato no tejido recubierto con una composición de recubrimiento de plata que tiene una mayor concentración de HPC (por ejemplo, el prototipo 3) tiene una liberación de plata total inferior en comparación con el prototipo 2 con menos HPC, o el prototipo 1 sin HPC. Por consiguiente, los resultados muestran que la liberación de plata puede controlarse ajustando la cantidad de HPC en la composición de recubrimiento.

Ejemplo 5. Decoloración reducida del sustrato de apósito para heridas

Se sometieron a prueba los prototipos 4 a 6 para determinar la decoloración debido a la presencia de sal de plata. Se sometieron los prototipos 4 a 6 (aproximadamente 100-150 cm²) a un entorno de prueba de 55°C y el 80% de HR (horno VC 0020 de Vötsch Industrietechnik), para acelerar de ese modo el proceso de envejecimiento. Se midió el color (en el lado recubierto de cada uno de los prototipos 4-6) en diferentes puntos de tiempo según la norma ASTM D 2244 - 11, y se calculó el cambio de color (dE) en comparación con muestras de referencia sin recubrir (no sometidas al entorno de prueba) correspondientes al sustrato respectivo de cada prototipo sometido a prueba pero sin recubrimiento de plata. La figura 4 muestra el cambio de color observado para los prototipos 4 a 6. Tal como puede observarse en la figura 4, el prototipo 4 que comprende un sustrato de PVA no tejido (Exufiber®) mostró un cambio de color mucho más reducido en comparación con el prototipo 5 (sustrato de Fibrella® 2000) y el prototipo 6 (sustrato de espuma de Mepilex® Transfer).

Ejemplo 6. Imágenes electrónicas de barrido del sustrato de apósito para heridas

Se obtuvieron imágenes de micrografía electrónica de barridos de los sustratos de apósito para herida usando un SEM de bajo vacío. Se usaron dos tipos de detector, un detector de electrones secundarios (SE) (llamado LSEI = imagen de electrones secundarios de bajo vacío) y un detector de electrones retrodispersados (BEC) (llamado BEC = composición de electrones retrodispersados). Las secciones transversales de las fibras mostradas en la figura 5B se producen impregnando al vacío una probeta para ensayos del prototipo 8 en resina epoxídica y produciendo entonces una superficie lisa mediante esmerilado y pulido iónico. En la imagen de la figura 5B, las sustancias pesadas, tales como la plata, se mostrarán en blanco.

Ejemplo 7. Método de medición de la viscosidad

La viscosidad de una mezcla de prueba, por ejemplo composición de recubrimiento antimicrobiano, se mide usando un instrumento viscosímetro Brookfield modelo LVF. En el caso de que se conozca el peso molecular del polímero, por ejemplo HPC, en la composición de recubrimiento antimicrobiano, la tabla 2 a continuación proporciona una guía sobre qué husillo de viscosímetro Brookfield y que rotación de husillo usar. La viscosidad de la mezcla de prueba (a 25° ± 0,2°C) se mide insertando el husillo de viscosímetro Brookfield apropiado en la mezcla de prueba y luego haciendo rotar el husillo. La mezcla de prueba se hace rotar durante 3 minutos, y el instrumento se detiene antes de tomar la lectura. La lectura se multiplicó por el factor (tal como se proporciona con el instrumento) correspondiente a la velocidad y el husillo usados. El resultado es la viscosidad de la mezcla de prueba en mPa·s (centipoises).

Peso molecular (kDa) del polímero	Configuración de Brookfield	
	rpm	Husillo n.º
< 87,500	30	2
87.500-117.500	30	1
117.501-255.000	60	2
255.001-610.000	60	2
610.001-1.000.000	60	4
> 1.000.000	30	3

Tabla 2

REIVINDICACIONES

1. Una composición de recubrimiento antimicrobiano para recubrir un sustrato de apósito para heridas, comprendiendo dicha composición:
 - un agente antimicrobiano,
- 5
 - uno o más polímeros, en la que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos,
 - un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso,
- 10 en la que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 1-20% p/p de agua, y en la que el disolvente no acuoso comprende un disolvente prótico polar.
2. La composición de recubrimiento antimicrobiano según la reivindicación 1, en la que
 - (i) el agente antimicrobiano comprende plata, en el que la plata es preferiblemente plata metálica o una sal de plata, en el que la sal de plata es preferiblemente sulfato de plata, cloruro de plata, nitrato de plata, sulfadiazina de plata, carbonato de plata, fosfato de plata, lactato de plata, bromuro de plata, acetato de plata, citrato de plata, CMC de plata u óxido de plata, o
 - 15 (ii) el agente antimicrobiano comprende yodo, en el que el yodo es preferiblemente povidona yodada, cadexómero yodado o Iodozyme, o
 - (iii) el agente antimicrobiano comprende una monoguanida o biguanida, en el que la monoguanida o biguanida es digluconato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, polihexametilenbiguanida (PHMB) o una sal de la misma, o polihexametilenmonoguanida (PHMG) o una sal de la misma, o
 - 20 (iv) el agente antimicrobiano comprende un compuesto de amino cuaternario, en el que el compuesto de amonio cuaternario es preferiblemente cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio o poli-DADMAC, o
 - 25 (v) el agente antimicrobiano comprende triclosán, hipoclorito de sodio, cobre, peróxido de hidrógeno, xilitol o miel.
3. La composición de recubrimiento antimicrobiano según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el agente microbiano está presente en una cantidad de menos del 40% p/p.
- 30 4. La composición de recubrimiento antimicrobiano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano está presente en una cantidad de menos del 30% p/p.
5. La composición de recubrimiento antimicrobiano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente prótico polar comprende un alcohol, preferiblemente un alcohol C₁₋₄, más preferiblemente metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *s*-butanol, incluso más preferiblemente etanol.
- 35 6. La composición de recubrimiento antimicrobiano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano son polímeros celulósicos seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC) y etilcelulosa (EC), preferiblemente hidroxipropilcelulosa (HPC).
- 40 7. La composición de recubrimiento antimicrobiano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 10-20% p/p de agua.
8. Un método de preparación de un apósito para heridas antimicrobiano absorbente que comprende:
 - (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiano mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso, en el que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos, en el que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 1-20% p/p de agua;
 - 45
 - 50

(b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiano de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes, en el que el sustrato de apósito para heridas comprende fibras absorbentes reticuladas, en el que las fibras absorbentes reticuladas pueden formar un gel coherente hinchado tras absorber un líquido; y

5 (c) secar el producto de la etapa (b).

9. El método según la reivindicación 8, en el que el agente antimicrobiano comprende plata, preferiblemente óxido de plata o una sal de plata.

10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que el disolvente no acuoso comprende un disolvente prótico polar, preferiblemente un alcohol, en el que el alcohol comprende preferiblemente un alcohol alquílico C₁₋₄, más preferiblemente metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *s*-butanol, incluso más preferiblemente etanol.

11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiano son polímeros celulósicos seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC) y etilcelulosa (EC), preferiblemente hidroxipropilcelulosa (HPC).

12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en el que la composición de recubrimiento antimicrobiano comprende el 10-20% p/p de agua.

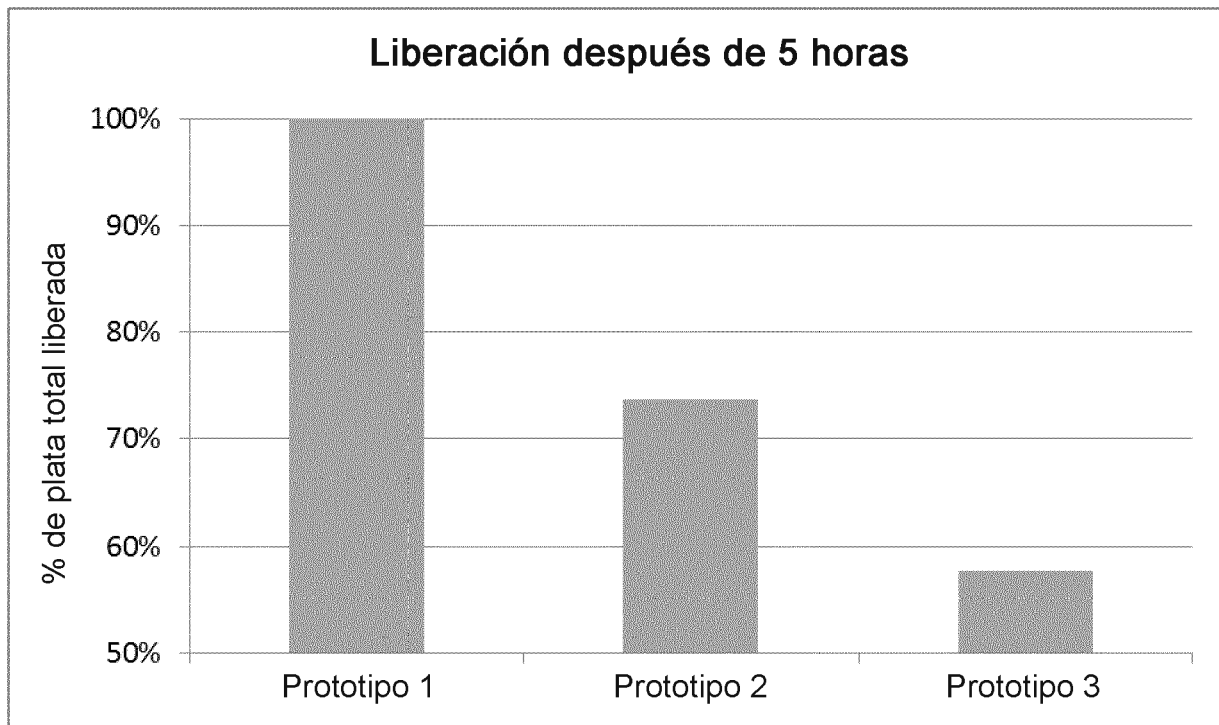


Figura 1

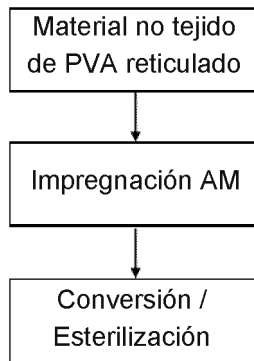


Figura 2

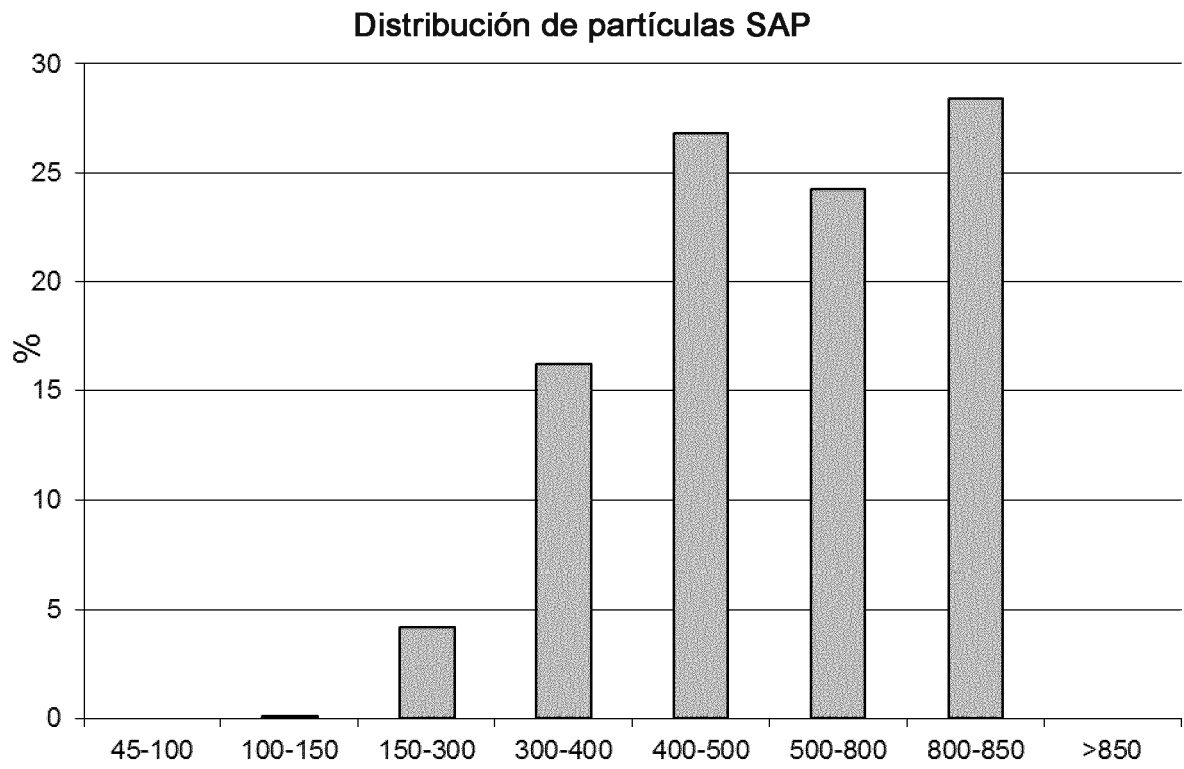


Figura 3

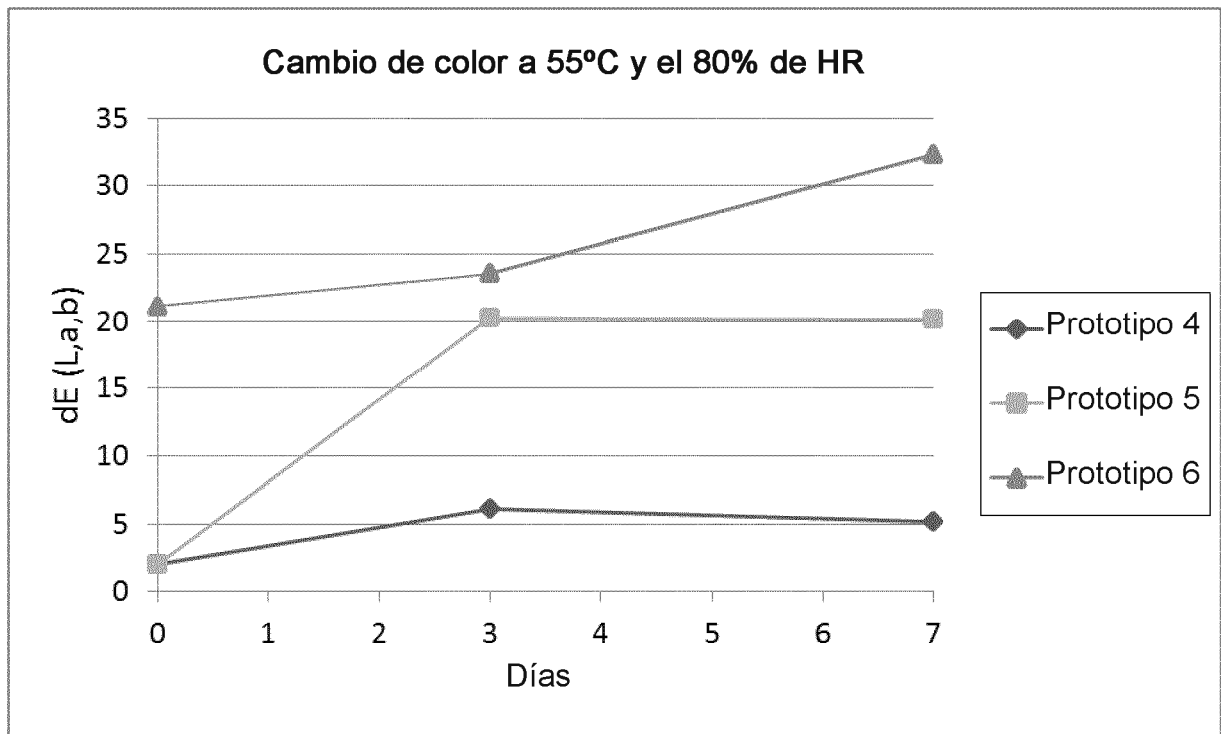


Figura 4

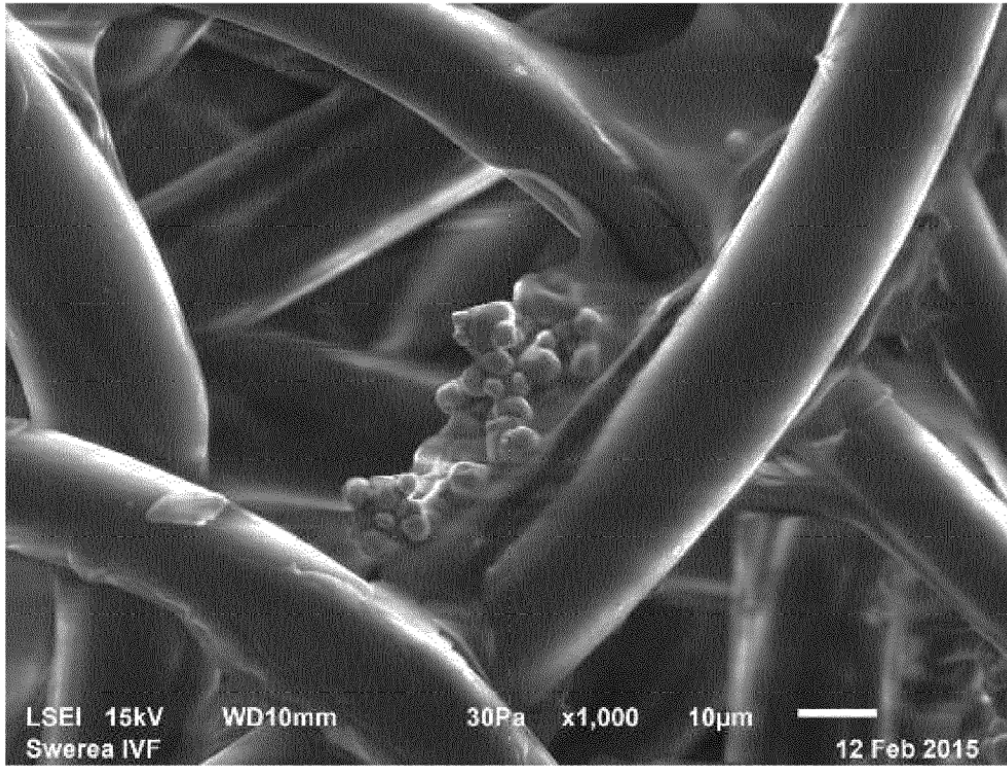


Figura 5A

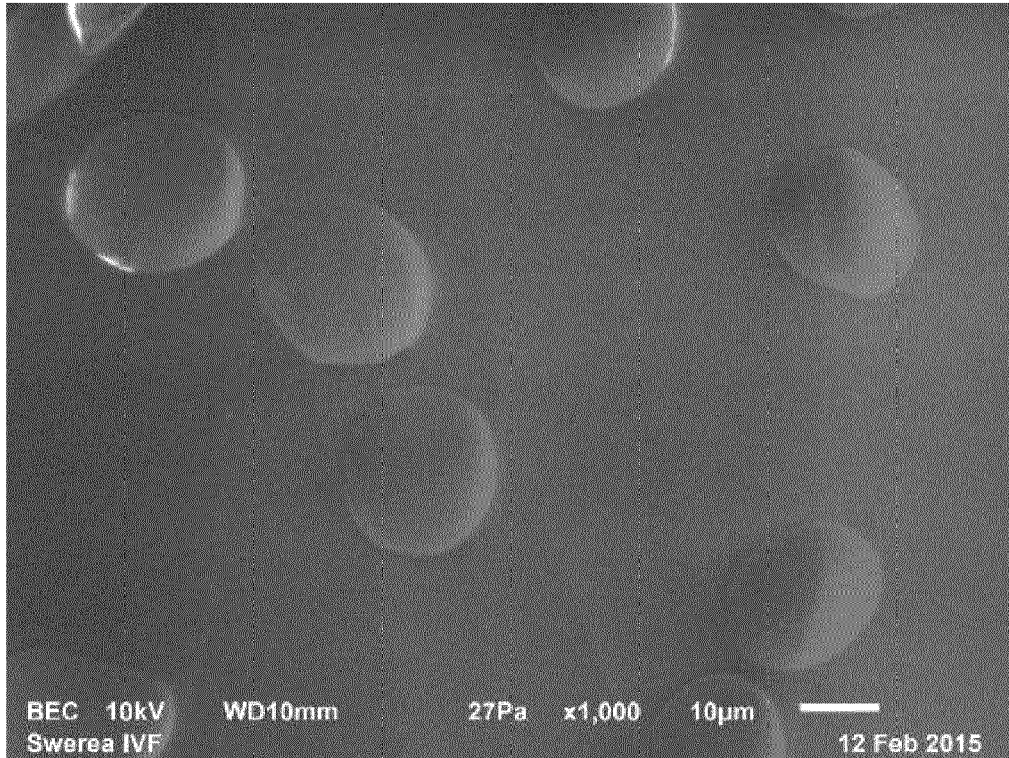


Figura 5B

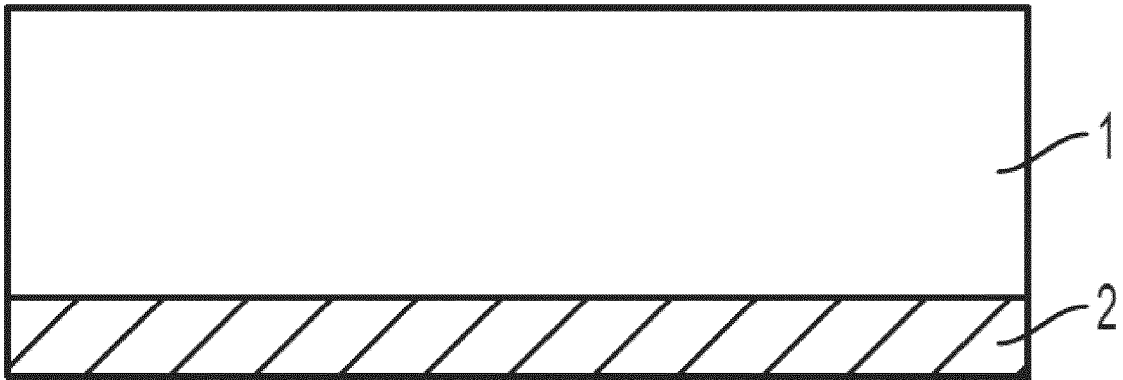


Figura 6A

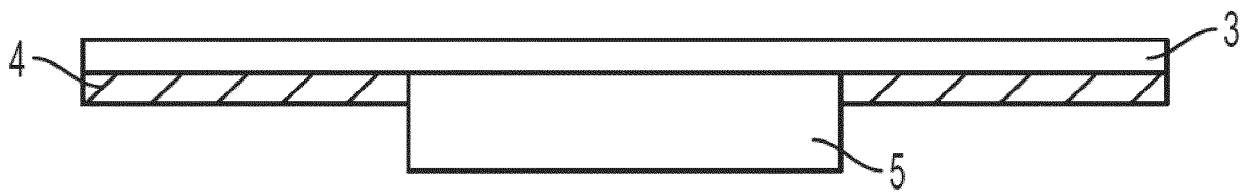


Figura 6B

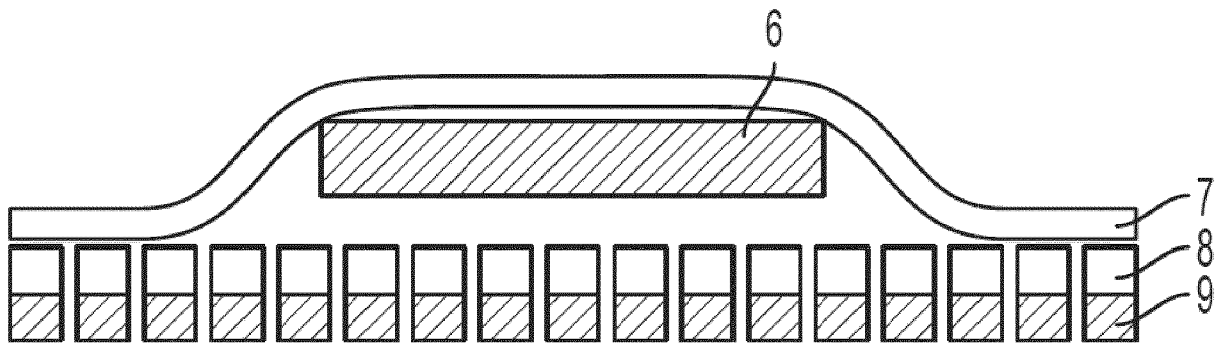


Figura 7A

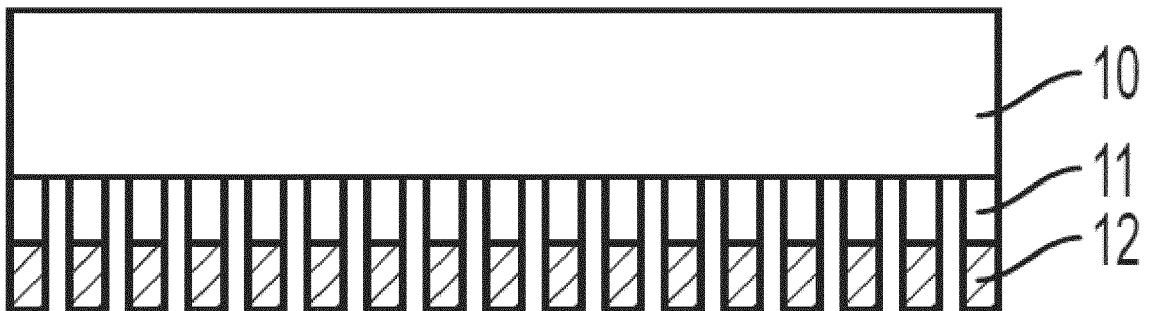


Figura 7B