

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 878**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/44** (2006.01)

**A61L 15/46** (2006.01)

**A61L 15/58** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2022** **PCT/EP2022/059209**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2022** **WO2223305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2022** **E 22721071 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025** **EP 4326352**

54 Título: **Un producto para el cuidado de heridas que comprende un revestimiento antimicrobiano**

30 Prioridad:

**20.04.2021 EP 21169366**

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

**25.06.2025**

73 Titular/es:

**MÖLNLYCKE HEALTH CARE AB (100.00%)  
Box 6  
431 21 Mölndal, SE**

72 Inventor/es:

**HANSSON, DENNIS y  
LANÇON, OCÉANE**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 029 878 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

Un producto para el cuidado de heridas que comprende un revestimiento antimicrobiano

**Campo técnico**

- 5 La presente divulgación se refiere en general a un producto para el cuidado de heridas que comprende una capa de soporte y una capa adhesiva que tiene una superficie orientada hacia la piel, en el que al menos una parte de la superficie orientada hacia la piel de la capa adhesiva comprende un revestimiento antimicrobiano.

**Antecedentes**

- 10 La infección es un problema frecuente en las heridas crónicas y quirúrgicas. Una zona quirúrgica o una herida abierta es un entorno adecuado para que las bacterias se alojen y colonicen. Una infección bacteriana en la herida o en la piel que la rodea puede alterar el procedimiento normal de cicatrización de la herida y dar lugar a heridas crónicas que no cicatrizan.

En el tratamiento de heridas, se suelen utilizar agentes antimicrobianos para eliminar o reducir la infección de la herida. La incorporación de agentes antimicrobianos a los vendajes y apósitos puede favorecer la cicatrización y eliminar o reducir el riesgo de infección de la herida. Para ello, se han desarrollado diversos tipos de apósitos antimicrobianos.

- 15 En un entorno quirúrgico, pueden utilizarse los denominados paños de incisión para aislar el área quirúrgica de áreas no estériles que podrían aumentar el riesgo de infecciones del área quirúrgica. Un paño de incisión está diseñado para cortarse durante la cirugía.

Tanto en un entorno quirúrgico como en el tratamiento de heridas, es necesario evitar la infección causada por microorganismos contaminantes.

- 20 Para muchos productos de cuidado de heridas, es deseable una rápida administración de agentes antimicrobianos. La razón de ello es que una liberación lenta y gradual de agentes antimicrobianos puede hacer que las bacterias presentes en el lugar de la herida o en la piel se adapten a una concentración antimicrobiana generalmente baja.

- 25 Los productos para el cuidado de heridas, tales como apósitos y paños para incisiones, suelen incluir un adhesivo autoadhesivo, también conocido como adhesivo sensible a la presión (PSA), cuya finalidad es adherirse a la herida y/o a la piel que la rodea y, de este modo, fijar el apósito en una posición deseada. Pueden utilizarse diversos adhesivos para fijar los productos para el cuidado de heridas sobre la piel, siendo algunos de los más comunes los adhesivos acrílicos, los adhesivos a base de silicona y los adhesivos termofusibles. Durante el ensamblaje del producto para el cuidado de heridas, la capa adhesiva suele estar cubierta por un revestimiento de liberación para proteger la capa adhesiva y el producto de la contaminación antes de su uso. Los productos suelen esterilizarse antes de su uso en un entorno quirúrgico o antes de su aplicación sobre la piel o la herida de un paciente.

- 30 Para permitir una liberación rápida y, por tanto, un efecto rápido, la superficie de la capa adhesiva que da a la piel puede estar recubierta con una composición antimicrobiana.

- 35 Los apósitos antimicrobianos que comprenden revestimientos de sales de plata solubles en la superficie adhesiva son conocidos por ejemplo por EP 3 191 039A1 y EP 3 191 144B1. En estos apósitos, la plata se libera en forma de iones cargados positivamente al entrar en contacto con el líquido. Aunque la liberación de plata tiene un efecto antimicrobiano y puede reducir la concentración bacteriana en el lugar de la herida, su efecto contra los hongos, por ejemplo, *Candida albicans*, así como la prevención y eliminación de biopelículas bacterianas es restringido.

- 40 La clorhexidina es otro compuesto antimicrobiano, utilizado habitualmente como limpiador de heridas antes de la cirugía. La clorhexidina también se ha utilizado en aplicaciones orales, tales como enjuagues bucales, y también se ha aplicado a dispositivos médicos, como implantes dentales y catéteres. La clorhexidina se considera respetuosa con el medio ambiente y segura. Las sales de clorhexidina más utilizadas son el gluconato de clorhexidina y el acetato de clorhexidina, como se muestra, por ejemplo, en WO 2019/241391 A1.

Cuando se aplica un revestimiento antimicrobiano a la capa adhesiva de un producto para el cuidado de heridas, es importante que el revestimiento no perjudique las propiedades de adhesión o la "pegajosidad" de la capa adhesiva.

- 45 Además, es importante que el revestimiento antimicrobiano permanezca en la superficie adhesiva del producto para el cuidado de heridas cuando éste se vaya a aplicar sobre la piel o la herida de un paciente. Un problema asociado a los productos para el cuidado de heridas que incluyen revestimientos antimicrobianos es que, una vez que se retira el revestimiento de liberación del producto para el cuidado de heridas, la composición antimicrobiana se retira con el revestimiento de liberación y, por tanto, se desprende de la capa adhesiva. Como consecuencia, el efecto antimicrobiano del apósito se elimina o, al menos, se reduce significativamente.

- 50 Por tanto, es necesario superar los retos mencionados con productos antimicrobianos para el cuidado de heridas. Más particularmente, existe la necesidad de proporcionar un producto para el cuidado de heridas que proporcione un suministro rápido de un compuesto antimicrobiano, en el que el efecto permanezca en el producto para el cuidado de heridas incluso después de desmontar el producto; es decir, incluso después de retirar el revestimiento de liberación.

## Sumario

- En vista de los problemas mencionados anteriormente, es un objeto de la presente divulgación proporcionar mejoras con respecto a los productos antimicrobianos para el cuidado de heridas, particularmente con respecto a proporcionar un producto que comprenda un revestimiento antimicrobiano soluble, en el que tal revestimiento permanezca en la capa adhesiva después de que el revestimiento de liberación se haya retirado del producto.
- Según un primer aspecto, se proporciona un producto para el cuidado de heridas que comprende una capa de soporte y una capa adhesiva que tiene una superficie orientada hacia la piel, en el que al menos una parte de la superficie orientada hacia la piel de la capa adhesiva comprende un revestimiento antimicrobiano, en el que el revestimiento es soluble en un medio acuoso y en el que el revestimiento comprende fosfato de clorhexidina.
- El revestimiento antimicrobiano es soluble en un medio acuoso. Por consiguiente, en contacto con el exudado de la herida o con la piel húmeda, el revestimiento antimicrobiano se disuelve y permite una rápida liberación inicial de fosfato de clorhexidina, tal que las bacterias presentes en la herida o en la zona quirúrgica o en la piel que rodea la herida o la incisión pueden erradicarse. De este modo se evita el crecimiento de microorganismos infecciosos en la superficie de la capa adhesiva, lo que evita la colonización en el lugar de la herida y dentro del producto para el cuidado de heridas.
- La presente divulgación se basa en la constatación de que un revestimiento antimicrobiano que comprende fosfato de clorhexidina puede aplicarse fácilmente sobre la capa adhesiva de un producto para el cuidado de heridas, por ejemplo, mediante revestimiento por pulverización, sin perjudicar las propiedades adhesivas de la capa adhesiva. Y lo que es más importante, el revestimiento antimicrobiano de la presente divulgación tiene la capacidad de permanecer en la superficie de la capa adhesiva orientada hacia la piel incluso después de retirar el revestimiento de liberación.
- Aunque muchos compuestos antimicrobianos pueden proporcionarse como revestimientos sobre la capa adhesiva de contacto con la piel de un producto para el cuidado de heridas, y también pueden poseer una actividad antimicrobiana contra diversos tipos de bacterias, muchos revestimientos sufren problemas con la transferencia del revestimiento antimicrobiano de la superficie adhesiva al revestimiento de liberación. Como consecuencia, el efecto antimicrobiano se pierde dentro del apósito.
- La clorhexidina es un agente antimicrobiano seguro y potente. Los inventores han probado varios tipos de sales de clorhexidina, con la conclusión de que el fosfato de clorhexidina (CHP) tiene tanto la capacidad de permanecer en la capa adhesiva después de retirar el revestimiento de liberación, como además la capacidad de disolverse fácilmente en contacto con el exudado de la herida. El sorprendente hallazgo de que un revestimiento soluble que comprende fosfato de clorhexidina permanece en la capa adhesiva, es decir, dentro del producto para el cuidado de heridas, hace que el producto de la presente divulgación sea una solución comercialmente atractiva para evitar que se produzcan infecciones en heridas y en zonas quirúrgicas.
- Los presentes inventores también han comparado la actividad antimicrobiana del fosfato de clorhexidina (CHP) con otros agentes antimicrobianos conocidos en la técnica, con la conclusión de que el CHP es sorprendentemente eficaz contra bacterias gramnegativas y grampositivas, así como contra *Candida albicans*. Además, la CHP es eficaz contra las biopelículas bacterianas.
- En realizaciones, al menos el 60 %, preferentemente al menos el 80 % del revestimiento antimicrobiano está configurado para disolverse en las 3 horas siguientes a la exposición a un medio acuoso.
- Por consiguiente, puede establecerse un rápido efecto antimicrobiano en el lugar de la herida, y el revestimiento antimicrobiano se disuelve completamente en contacto con el exudado de la herida.
- En realizaciones, el producto para heridas comprende un revestimiento de liberación, en el que el revestimiento de liberación está acoplado de forma separable a la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel.
- La finalidad del revestimiento de liberación es proteger el apósito y la capa adhesiva de la contaminación. El revestimiento de liberación se aplica una vez fabricado el producto y se retira antes de aplicar el apósito sobre una superficie dérmica.
- El producto para el cuidado de heridas puede ser un apósito, tal como un apósito para heridas o un paño quirúrgico, preferentemente un paño para incisiones.
- Los apósitos suelen aplicarse sobre una herida abierta o una cicatriz que necesita tratamiento. Los paños de incisión se aplican durante la cirugía y están diseñados para cortarse. Para ambos tipos de productos, es deseable evitar la presencia de microorganismos infecciosos en el lugar de la herida o de la piel.
- En realizaciones en las que el producto para el cuidado de heridas es un paño para incisiones, la capa adhesiva puede comprender un adhesivo a base de poliácrlato.
- Sin embargo, es concebible que la capa adhesiva del paño comprenda otros tipos de adhesivos, tales como adhesivos a base de silicona.

En realizaciones en las que el producto para el cuidado de heridas es un apósito, la capa adhesiva comprende preferentemente un adhesivo a base de silicona.

Un adhesivo de este tipo es suave con la piel y permite retirar y volver a colocar el apósito sin dañar la piel.

5 En realizaciones, el revestimiento antimicrobiano es un revestimiento discontinuo en la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel.

Por consiguiente, el revestimiento antimicrobiano no cubre totalmente la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel. Esto es beneficioso para evitar perjudicar la adhesión a la piel que ofrece la capa adhesiva. Este revestimiento discontinuo puede obtenerse, por ejemplo, mediante pulverización.

10 Un revestimiento discontinuo permite un buen equilibrio entre una liberación suficiente de fosfato de clorhexidina y el mantenimiento de las propiedades adhesivas de la capa adhesiva.

En realizaciones, la concentración de fosfato de clorhexidina en el revestimiento es de 5 a 1000 µg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 10 a 500 µg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 20 a 200 µg/cm<sup>2</sup>.

15 En consecuencia, se permite una liberación suficiente del antimicrobiano; es decir, del fosfato de clorhexidina, cuando el revestimiento se disuelve en contacto con el fluido de la herida o la humedad de la piel. Además, este intervalo proporciona un buen equilibrio entre una liberación suficiente de fosfato de clorhexidina, así como el mantenimiento de las propiedades adhesivas de la capa adhesiva.

Un apósito de la presente divulgación puede ser absorbente o no absorbente.

20 En realizaciones en las que el apósito no es absorbente, el apósito comprende una capa de soporte y una capa adhesiva de contacto con la piel. Un apósito de este tipo puede ser útil en diversas aplicaciones. Por ejemplo, las personas que padecen epidermolísis bullosa, una enfermedad (o grupo de enfermedades) caracterizada por la fragilidad mecánica de la piel y las mucosas, pueden tratarse aplicando apósitos adhesivos a base de silicona. La prevención de infecciones es un elemento importante del tratamiento.

En realizaciones alternativas, el producto para el cuidado de heridas es un apósito absorbente. En tales realizaciones, el apósito comprende además una almohadilla absorbente dispuesta entre la capa de soporte y la capa adhesiva.

25 Dado que muchas heridas, en particular las infectadas, pueden exudar grandes cantidades de exudado, suele ser necesario utilizar un apósito que incluya una almohadilla absorbente. La almohadilla absorbente puede estar compuesta por cualquier material absorbente, tal como fibras absorbentes, geles, espumas, etc. Preferentemente, la almohadilla absorbente comprende una espuma hidrófila, por ejemplo, una espuma de poliuretano hidrófilo. La almohadilla absorbente puede comprender una o más capas de formación de almohadilla.

30 El apósito de la presente divulgación puede utilizarse en todos los escenarios de cuidado de heridas en los que se desee un efecto antimicrobiano. El apósito puede utilizarse, por ejemplo, en aplicaciones de terapia de heridas por presión negativa (NPWT). En estos casos, el apósito está conectado a una fuente de presión negativa, por ejemplo, una bomba, que aplica una presión negativa, por ejemplo, vacío, a través del apósito. El apósito, cuando se utiliza en la terapia de heridas por presión negativa, puede ser absorbente o no absorbente. En este último caso, el apósito puede actuar como  
35 apósito secundario y suele utilizarse junto con un relleno de heridas, por ejemplo, una gasa o una espuma que se aplica primero a la herida de cavidad abierta.

Para potenciar el efecto antimicrobiano del apósito, la almohadilla absorbente puede comprender al menos un segundo compuesto antimicrobiano.

40 La provisión de un segundo compuesto antimicrobiano en la almohadilla se asocia típicamente con una liberación más lenta y gradual del antimicrobiano en comparación con la liberación más rápida proporcionada por el revestimiento antimicrobiano soluble. Para diversas aplicaciones, puede ser conveniente diseñar el producto de modo que se consiga un rápido revestimiento que elimine las bacterias y una liberación más lenta gracias al antimicrobiano presente en la almohadilla absorbente.

45 En realizaciones, la capa adhesiva comprende al menos un tercer compuesto antimicrobiano. En otras palabras, la capa adhesiva del apósito o del paño de incisión puede contener un compuesto antimicrobiano. La provisión de un antimicrobiano en la capa adhesiva se asocia a una liberación más lenta y se combina ventajosamente con la liberación rápida que implica el revestimiento antimicrobiano soluble. Pueden ser necesarios excipientes adicionales dentro de la capa adhesiva para facilitar la liberación del tercer compuesto antimicrobiano de la capa adhesiva.

50 El segundo y el tercer compuesto antimicrobiano pueden ser iguales o diferentes. Los al menos un segundo y tercer compuestos antimicrobianos pueden ser fosfato de clorhexidina.

Según otro aspecto, se proporciona un procedimiento de fabricación de un producto para el cuidado de heridas que comprende:

a) proporcionar un producto para el cuidado de heridas que comprenda una capa de soporte y una capa adhesiva con una superficie orientada hacia la piel, en el que el producto para el cuidado de heridas comprenda opcionalmente una almohadilla absorbente dispuesta entre la capa de soporte y la capa adhesiva,

b) proporcionar una solución acuosa de fosfato de clorhexidina disolviendo clorhexidina en ácido fosfórico y agua,

5 c) aplicar la solución acuosa sobre al menos una parte de la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel,

d) secado de la solución acuosa sobre la superficie de la capa adhesiva orientada hacia la piel.

El procedimiento de la presente divulgación permite un método sencillo pero eficaz para fabricar un producto antimicrobiano para el cuidado de heridas.

10 La solución acuosa se obtiene disolviendo clorhexidina en ácido fosfórico y agua. En consecuencia, se obtiene una solución disuelta de fosfato de clorhexidina.

Durante la etapa de secado, se elimina la fase acuosa del revestimiento. Sin embargo, en contacto con la humedad de la piel o el líquido de la herida, el revestimiento seco se disuelve y el fosfato de clorhexidina puede liberarse en la herida y en la piel que la rodea.

En realizaciones, el pH de la solución acuosa de fosfato de clorhexidina es de 4 a 6.

15 Las bacterias infecciosas suelen proliferar a valores de pH más altos, tal como entre 7,5 y 8,5. Por lo tanto, el pH bajo de la solución de revestimiento puede crear un entorno inadecuado para el crecimiento y la colonización de bacterias infecciosas, y también puede hacer que las bacterias sean más sensibles al efecto antimicrobiano proporcionado por el fosfato de clorhexidina.

20 La solución acuosa puede aplicarse sobre al menos una parte de la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel por cualquier medio conocido por el experto.

Preferentemente, la solución acuosa se aplica sobre al menos una parte de la superficie de la capa adhesiva orientada hacia la piel mediante revestimiento por pulverización.

25 El revestimiento por pulverización es un procedimiento de revestimiento sencillo asociado a diversas ventajas. Por ejemplo, el hecho de que la solución pueda pulverizarse sobre la superficie adhesiva permite una aplicación más controlada del revestimiento. Es posible concentrar la aplicación en áreas particulares del apósito y controlar el tamaño de las gotas en la superficie que mira a la piel.

Además, la solución puede aplicarse de manera que no afecte negativamente a las propiedades adhesivas de la capa adhesiva.

30 En realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de e) aplicar un revestimiento de liberación a la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel.

El revestimiento de liberación está configurado para acoplarse de forma desmontable a la capa adhesiva (y al revestimiento) y está configurado para retirarse antes de la aplicación del apósito sobre la piel o la herida de un paciente.

Otras características y ventajas de la presente divulgación se pondrán de manifiesto al estudiar las reivindicaciones adjuntas y la siguiente descripción.

### 35 Descripción breve de los dibujos

Los varios aspectos de la presente divulgación, incluidas sus características y ventajas particulares, se comprenderán fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada y de los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1 ilustra conceptualmente el problema asociado a los apósitos de la técnica anterior.

La Figura 2 ilustra una vista dividida de un apósito según una realización ejemplar de la presente divulgación.

40 La Figura 3 ilustra una vista esquemática en perspectiva de un apósito según una realización ejemplar de la presente divulgación, en el que el apósito comprende una pluralidad de capas formadoras de almohadillas.

La Figura 4a ilustra esquemáticamente un paño de incisión según una realización ejemplar de la presente divulgación.

La Figura 4b ilustra una vista transversal del paño de incisión de la figura 4a.

45 La Figura 5 describe esquemáticamente las etapas del procedimiento según una realización ejemplar de la presente divulgación.

La Figura 6a es una imagen de microscopía óptica de la superficie de contacto con la piel de una capa de contacto con la herida que comprende un revestimiento antimicrobiano de fosfato de clorhexidina (CHP) después de la esterilización y tras la retirada del revestimiento de liberación.

La Figura 6b es una imagen de microscopía óptica que ilustra el revestimiento de liberación retirado de la capa de contacto con la herida de la figura 6a.

La Figura 6c es una imagen de microscopía óptica de la superficie de contacto con la piel de una capa de contacto con la herida que comprende un revestimiento antimicrobiano de gluconato de clorhexidina (CHG) después de la esterilización y tras la retirada del revestimiento de liberación.

La Figura 6d es una imagen de microscopía óptica que ilustra el revestimiento de liberación retirado de la capa de contacto con la herida de la figura 6c.

La Figura 7 es una imagen de microscopía óptica de la superficie que mira hacia la piel de un paño de incisión con un revestimiento antimicrobiano de fosfato de clorhexidina (CHP) tras la esterilización y la retirada del revestimiento de liberación.

La Figura 8a ilustra el efecto antimicrobiano sobre *P.aeruginosa* (PaO1) con muestras que comprenden una espuma de poliuretano y una capa de contacto con la herida con y sin un revestimiento antimicrobiano que comprende fosfato de clorhexidina, así como con y sin plata en la espuma de poliuretano.

La Figura 8b ilustra el efecto antimicrobiano sobre *S.aureus* (ATCC6538) con muestras que comprenden una espuma de poliuretano y una capa de contacto con la herida con y sin un revestimiento antimicrobiano que comprende fosfato de clorhexidina, así como con y sin plata en la espuma de poliuretano.

## Descripción detallada

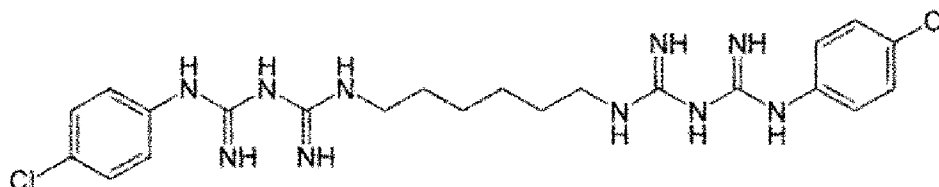
La presente divulgación se describirá más detalladamente en lo sucesivo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran realizaciones actualmente preferentes de la presente divulgación. No obstante, la presente divulgación puede materializarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse que se limita a las realizaciones expuestas en la presente memoria; más bien, estas realizaciones se proporcionan para que sean exhaustivas y completas, y transmiten plenamente el alcance de la presente divulgación al experto.

El problema subyacente a la presente divulgación se ilustra esquemáticamente en la figura 1. La Figura 1 ilustra un apósito 100 según la técnica anterior que comprende una capa 101 adhesiva de contacto con la piel y un forro 102 de liberación. El revestimiento de liberación ilustrado en la figura 1 comprende tres porciones 102a-c liberables, y está acoplado a la capa 101 adhesiva de contacto con la piel del apósito. La capa 101 adhesiva de contacto con la piel comprende inicialmente un revestimiento antimicrobiano en la superficie que mira hacia la piel. Cuando se retira una primera porción 102a de revestimiento de liberación, el revestimiento antimicrobiano se retira de la capa 101 adhesiva de contacto con la piel (ilustrada por la flecha en la figura 1), y se transfiere a la superficie de la porción de revestimiento de liberación (véase 103). En consecuencia, se elimina el efecto antimicrobiano del apósito.

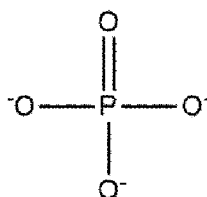
En la figura 2 se ilustra conceptualmente un producto para el cuidado de heridas según una realización ejemplar. El producto para el cuidado de heridas es un apósito 200 que comprende una capa 201 de soporte y una capa 202 adhesiva que tiene una superficie 203 orientada hacia la piel, en el que al menos una parte de la superficie 203 orientada hacia la piel de la capa 202 adhesiva comprende un revestimiento 204 antimicrobiano, en el que el revestimiento 204 antimicrobiano es soluble en un medio acuoso y en el que el revestimiento 204 comprende fosfato de clorhexidina.

La capa adhesiva tiene una superficie opuesta (no mostrada) a la capa 201 de soporte.

La clorhexidina tiene la siguiente estructura química:



El contraión fosfato y tiene la siguiente estructura química:



- En la realización ilustrada en la figura 2, el apósito 200 comprende una almohadilla 205 absorbente dispuesta entre la capa 201 de soporte y la capa 202 adhesiva. Por consiguiente, el apósito 200 es absorbente. La capa 202 adhesiva puede por ejemplo estar revestida sobre la almohadilla 205 absorbente o puede estar adherida o laminada a la almohadilla 205 absorbente.
- La capa adhesiva comprende un revestimiento 204 soluble que comprende fosfato de clorhexidina en la superficie 203 que mira hacia la piel.
- Preferentemente, al menos el 60 %, por ejemplo, al menos el 80 % de la superficie de la capa adhesiva que da a la piel contiene un revestimiento antimicrobiano.
- Cuando el revestimiento 204 antimicrobiano se expone al exudado de la herida, se disuelve y el fosfato de clorhexidina se libera en la zona de la herida. De este modo se consigue un rápido efecto antimicrobiano.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "soluble en un medio acuoso" significa que el revestimiento se disuelve en contacto con un medio acuoso. La solución acuosa puede ser agua. Por consiguiente, el revestimiento antimicrobiano se disuelve rápidamente en contacto con el exudado de la herida o la humedad de la piel. Incluso cantidades bajas de humedad de la piel o exudado de la herida inducirán la disolución del revestimiento antimicrobiano. El revestimiento se aplica inicialmente como una solución acuosa a la superficie de la capa adhesiva, y posteriormente se seca. En contacto con el exudado de la herida o con un medio acuoso, el revestimiento seco se disolverá y se desprenderá de la capa adhesiva.
- En realizaciones, al menos el 60 %, preferentemente al menos el 80 % del revestimiento (204) antimicrobiano está configurado para disolverse en un plazo de 3 horas de exposición a un medio acuoso.
- En realizaciones, al menos el 90 %, por ejemplo, el 100 % del revestimiento (204) antimicrobiano está configurado para disolverse en 3 horas de exposición a un medio acuoso.
- En consecuencia, el revestimiento antimicrobiano de la presente divulgación permite una rápida liberación del agente antimicrobiano activo (CHP) y un rápido efecto antimicrobiano.
- El revestimiento antimicrobiano de la presente divulgación comprende una sal de fosfato de clorhexidina disuelta. En otras palabras, cuando se aplica el revestimiento, normalmente en forma de solución acuosa, prácticamente no hay partículas de CHP sin disolver. Esto permite una rápida disolución (y un rápido efecto) en contacto con el exudado de la herida.
- Los presentes inventores han descubierto que el fosfato de clorhexidina no sólo es eficaz para eliminar bacterias grampositivas y gramnegativas, sino que también es eficaz contra *Candida albicans* (véase el Ejemplo 1). En consecuencia, el producto para el cuidado de heridas de la presente divulgación representa un producto antimicrobiano prometedor y comercialmente viable que puede utilizarse contra varias especies microbianas. El producto para el cuidado de heridas también satisface los requisitos (gubernamentales) más estrictos que deben cumplir los productos antimicrobianos para el cuidado de heridas cuando se comercializan.
- Además, los inventores han descubierto que, en comparación con otras sales de clorhexidina disponibles en el mercado (y otros agentes antimicrobianos), un revestimiento que comprende fosfato de clorhexidina tiene la capacidad de permanecer en la superficie 203 orientada hacia la piel de la capa 202 adhesiva del apósito incluso cuando el revestimiento de liberación se retira del apósito. Por consiguiente, el efecto antimicrobiano permanece dentro del apósito una vez retirado el revestimiento de liberación.
- El revestimiento de liberación de la figura 2 comprende dos porciones 206a y 206b de revestimiento de liberación. La primera porción 206a de revestimiento de liberación está dispuesta por encima de la segunda porción 206b de revestimiento de liberación. La segunda porción 206b de revestimiento de liberación se pliega sobre sí misma y la primera porción 206a de revestimiento de liberación se solapa y se extiende más allá del borde plegado de la segunda porción 206b de revestimiento de liberación. En consecuencia, se forman una primera y una segunda lengüeta, que el cuidador o el paciente pueden agarrar para retirar el revestimiento de liberación de manera facilitada.
- Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la naturaleza menos higroscópica del fosfato de clorhexidina en comparación con, por ejemplo, el gluconato de clorhexidina es un factor que contribuye a la transferencia sustancialmente menor de fosfato de clorhexidina de la capa adhesiva al revestimiento de liberación.

- La almohadilla 205 absorbente no se limitan a un material específico, sino que puede utilizarse cualquier material absorbente. Preferentemente, la almohadilla 205 absorbente comprende una espuma, tal como una espuma de poliuretano.
- 5 Un apósito compuesto por una almohadilla de espuma de poliuretano es capaz de absorber grandes cantidades de exudado de la herida. Una herida infectada normalmente exuda grandes cantidades de exudado, y el apósito debe ser capaz de manejar adecuadamente dicho exudado.
- La espuma de poliuretano puede producirse, por ejemplo, a partir de una composición que comprenda un prepolímero en base a diisocianato de hexametileno (HDI), diisocianato de tolueno (TDI) o diisocianato de metileno difenilo (MDI).
- 10 La capa adhesiva también se puede referir a una "capa de contacto con la herida" o una "capa de contacto con la piel". Preferentemente, la capa adhesiva del apósito comprende un adhesivo a base de silicona. Tal adhesivo utilizado es adecuado para la piel y permite la retirada del apósito sin provocar daños a la piel. La capa adhesiva tiene una superficie orientada hacia la piel y una superficie opuesta. La superficie opuesta está orientada hacia la capa de soporte del apósito. La superficie opuesta puede estar dispuesta en contacto con la capa de soporte o la almohadilla absorbente, en su caso.
- 15 El revestimiento 206 antiadherente puede estar formado por una o más porciones de revestimiento de liberación. En la figura 2, el revestimiento de liberación comprende dos porciones 206a-b de revestimiento de liberación.
- En el contexto de un apósito, el revestimiento de liberación puede comprender un material seleccionado de polietileno, poliéster, polipropileno y papel recubierto de silicona. Por ejemplo, el revestimiento de liberación puede ser una película de polietileno que tiene un grosor en el intervalo de 30 a 300  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, de 50 a 150  $\mu\text{m}$ .
- 20 El revestimiento antimicrobiano puede proporcionarse como un revestimiento discontinuo o continuo en al menos una parte de la superficie 203 de la capa 202 adhesiva que mira hacia la piel.
- Dependiendo del modo de aplicación del revestimiento, éste puede ser discontinuo, es decir, no cubrir totalmente la superficie de la capa adhesiva que da a la piel, o continuo.
- Puede proporcionarse un revestimiento continuo sumergiendo o empapando la capa adhesiva en una solución acuosa que contenga fosfato de clorhexidina.
- 25 En general, es preferente un revestimiento 204 discontinuo para no perjudicar la adherencia a la piel que ofrece la capa 202 adhesiva.
- La concentración de fosfato de clorhexidina en el revestimiento 204 antimicrobiano puede ser de 5 a 1000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , por ejemplo, de 10 a 500  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , por ejemplo, de 20 a 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . En realizaciones, la concentración de fosfato de clorhexidina en el revestimiento 204 antimicrobiano es de 50 a 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , por ejemplo, de 10 a 130  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , por ejemplo, de 20 a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .
- 30 Esto asegura la liberación de fosfato de clorhexidina en una cantidad suficiente para producir un efecto antimicrobiano en el lugar de la herida.
- En la figura 3, se ilustra el denominado "aderezo de borde". El apósito 300 puede comprender una capa 301 de soporte, una capa 302 adhesiva y una almohadilla 303 absorbente dispuesta entre la capa 301 de soporte y la capa 302 adhesiva.
- 35 La capa 301 de soporte y la capa 302 adhesiva están configuradas para extenderse más allá del contorno de la almohadilla 303 absorbente para formar una porción 304 de borde.
- La almohadilla absorbente puede estar formada por una sola capa o por una pluralidad de capas formadoras de almohadillas. La almohadilla absorbente no se limita a un material particular, pero normalmente comprende una espuma absorbente o un gel. También puede comprender un material superabsorbente, por ejemplo, polímeros superabsorbentes (PSA) o fibras superabsorbentes (FSA).
- 40 En realizaciones ejemplares, la almohadilla absorbente comprende dos o más capas que tienen propiedades diferentes laminadas juntas.
- Como se ilustra en la figura 3, la almohadilla 303 absorbente puede comprender una primera capa 305 absorbente, una capa 306 distribuidora de líquido y una segunda capa 307 absorbente. Típicamente, la capa 306 distribuidora de líquido está dispuesta entre la primera 305 capa absorbente y la segunda 307 capa absorbente, en el que la primera capa 305 absorbente es la capa más inferior de la almohadilla absorbente.
- 45 La primera capa 305 absorbente puede comprender una espuma. Los materiales de espuma adecuados para su uso en la primera capa 305 absorbente incluyen, pero no se limitan a espumas de poliuretano.
- La segunda capa 307 absorbente puede ser una capa superabsorbente. Por consiguiente, la segunda capa absorbente puede comprender polímeros superabsorbentes (SAP) o fibras superabsorbentes (SAF).
- 50 La capa 306 distribuidora de líquido puede comprender cualquier material que tenga la capacidad de distribuir el exudado de manera eficiente. Por ejemplo, la capa 306 de distribución de líquido puede comprender un material no tejido. Una tela

no tejida imparte una rigidez adecuadamente equilibrada a la capa y al apósito como tal. También puede distribuir y esparcir eficazmente el líquido absorbido por la capa 305 absorbente de forma que pueda evaporarse a través de la capa 301 de soporte sobre una gran superficie. Por ejemplo, el no tejido puede estar compuesto de viscosa, poliéster o mezclas de los mismos.

- 5 Las capas pueden unirse por adhesión, laminación, utilizando por ejemplo presión y calor.

La almohadilla absorbente puede comprender capas adicionales, tales como capas de transporte de líquidos, varias combinaciones de espuma y capas no tejidas laminadas entre sí.

Refiriéndose a la figura 3, la capa 305 puede ser una espuma absorbente, la capa 306 puede ser una capa de adquisición de líquidos y la capa 307 puede ser una capa superabsorbente.

- 10 Tal constructo de almohadilla en capas evita la acumulación de líquidos corporales cerca de la piel y mejora el manejo de líquidos del apósito. La mayoría de las heridas contendrán algo de exudado, pero el nivel de exudado puede variar. En una herida crónica, la producción de exudado puede ser muy grande debido a una inflamación continua. Un apósito que tiene el constructo explicado anteriormente es adecuado para manejar grandes cantidades de exudado y para evitar la maceración de la piel que rodea la herida. Así, el apósito es particularmente adecuado para evitar infecciones.

- 15 La capa 302 adhesiva puede ser un laminado que comprenda al menos una película polimérica y una capa adhesiva de silicona, en el que la capa adhesiva de silicona está dispuesta para entrar en contacto con la piel o la herida.

La película polimérica simplifica el procedimiento de fabricación y proporciona estabilidad e integridad a la capa 302 adhesiva.

- 20 La película polimérica es preferentemente una película transpirable y puede comprender, por ejemplo, polietileno, poliamida, poliéster o poliuretano. Preferentemente, la película polimérica comprende poliuretano. El espesor de la película de poliuretano puede ser de 15 a 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, de 20 a 80  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 20 a 60  $\mu\text{m}$ .

- 25 Ejemplos de geles de silicona adecuados para su uso en la capa de silicona adhesiva de la capa 302 adhesiva y/o en la capa 202 adhesiva descritos con respecto a la figura 2 incluyen los sistemas RTV de dos componentes, tales como Liveo MG-7-9960 (DuPont), y SilGel 612 (Wacker Chemie AG) mencionados en la presente memoria, así como los elastómeros de silicona NuSil. En realizaciones de la invención el adhesivo puede comprender un gel de silicona blando que tiene una blandura (penetración) de 8 a 22 mm, por ejemplo, de 12 a 17 mm, medida por un procedimiento en base a ASTM D 937 y DIN 51580, describiéndose el procedimiento en Solicitud de Patente Europea No 14194054.4. El grosor de la capa adhesiva suele ser de al menos 20  $\mu\text{m}$ . El grosor de la capa adhesiva puede ser de 30 a 200  $\mu\text{m}$ .

- 30 Como se ilustra en la figura 3, la capa 302 adhesiva puede comprender una pluralidad de aberturas 308. Las aberturas 308 se extienden a través de la capa 302 adhesiva de contacto con la piel. Las aberturas 308 permiten una rápida absorción en la almohadilla 303 sin comprometer el ajuste ceñido a la piel que proporciona la capa 302 adhesiva. La capa 302 adhesiva de contacto con la piel comprende una pluralidad de aberturas 308 en el área subyacente a la almohadilla 303 absorbente, pero carece de aberturas en el área que forma la porción 304 de borde. La ausencia de aberturas en la porción del borde del apósito es beneficiosa para mejorar la adherencia en la porción 304 del borde del apósito y mejorar así la capacidad de permanencia del apósito.

- 35 Las aberturas 308 pueden tener diferentes formas y densidades a lo largo de diversas regiones de la capa 302 adhesiva de contacto con la piel, y pueden estar dispuestas en un patrón regular o irregular.

- 40 El revestimiento antimicrobiano soluble que comprende fosfato de clorhexidina suele proporcionarse en las partes no perforadas de la superficie que mira a la piel de la capa adhesiva (no mostrada). Preferentemente, el revestimiento antimicrobiano se proporciona al menos en el área de la capa adhesiva subyacente a la almohadilla 303 absorbente.

- 45 En las varias realizaciones descritas anteriormente, la capa de soporte puede ser una película fina, una lámina o una membrana permeable al vapor. Los ejemplos de materiales adecuados para la capa de soporte incluyen, pero no se limitan a, películas de poliuretano, polietileno o poliamida, películas de silicona, materiales no tejidos a base de poliéster, y laminados de materiales no tejidos a base de poliéster y películas de poliuretano. De manera adecuada, la capa de soporte es una película de poliuretano que tiene un grosor a partir de 5 a 40  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, a partir de 15 a 25  $\mu\text{m}$ .

Para potenciar el efecto antimicrobiano, las capas o componentes adicionales del apósito pueden comprender un compuesto antimicrobiano. Por ejemplo, en realizaciones, la almohadilla 303 absorbente comprende al menos un segundo compuesto antimicrobiano. Alternativamente, al menos una de las capas que forman la almohadilla 303 absorbente comprende al menos un segundo compuesto antimicrobiano.

- 50 Alternativamente, o, además, la capa 302 adhesiva comprende al menos un tercer compuesto antimicrobiano.

El segundo y el tercer compuesto antimicrobiano pueden ser iguales o diferentes.

Puede utilizarse cualquier compuesto antimicrobiano adecuado para su incorporación en la almohadilla o en la capa adhesiva. En realizaciones, el segundo y/o tercer compuesto antimicrobiano puede seleccionarse del grupo que

comprende una sal de plata, una sal de clorhexidina, biguaninde de polihexametileno, cloruro de bencetonio, cloruro de polidialildimetilamonio, etc.

En realizaciones, el segundo y/o tercer compuesto antimicrobiano es una sal de plata, por ejemplo, sulfato.

En realizaciones, el segundo y/o tercer compuesto antimicrobiano es fosfato de clorhexidina.

- 5 En realizaciones, el al menos un segundo compuesto antimicrobiano está incorporado en la almohadilla absorbente o en una capa formadora de la almohadilla. Por ejemplo, el al menos un segundo compuesto antimicrobiano puede incorporarse a una capa de espuma de la almohadilla absorbente de la figura 3 o a la almohadilla de espuma ilustrada en la figura 2. Al menos un segundo compuesto antimicrobiano puede, por ejemplo, estar unido químicamente a la estructura o superficie interna, tal como los poros, de la espuma. El segundo compuesto antimicrobiano puede, por ejemplo, estar unido a una superficie interna cargada de la espuma.

También es concebible que el segundo compuesto antimicrobiano se incorpore a la espuma añadiendo el segundo compuesto antimicrobiano al prepolímero antes de la etapa del procedimiento de espumado. De este modo, el compuesto antimicrobiano puede integrarse en la espuma y unirse a sus paredes celulares.

- 15 Alternativamente, el al menos un segundo compuesto antimicrobiano se proporciona como revestimiento sobre una capa de la almohadilla absorbente, opcionalmente antes de la unión o laminación con una o más capas formadoras de la almohadilla u otras capas de la almohadilla.

- Alternativamente, la espuma se impregna con al menos un segundo compuesto antimicrobiano. De este modo, puede proporcionarse un revestimiento del segundo compuesto antimicrobiano sobre una superficie de la espuma. Este modo de aplicación también puede proporcionar un revestimiento del segundo compuesto antimicrobiano en las superficies de los poros internos de la espuma.

En realizaciones, al menos un tercer compuesto antimicrobiano está integrado en la capa adhesiva de contacto con la piel. En este caso, el tercer compuesto antimicrobiano puede añadirse a una mezcla no curada de adhesivo de gel de silicona, y la mezcla adhesiva se cura posteriormente. También pueden añadirse excipientes adicionales configurados para facilitar la liberación del al menos un tercer compuesto antimicrobiano.

- 25 La concentración del segundo y/o tercer compuesto antimicrobiano suele ser superior a la concentración de fosfato de clorhexidina en el revestimiento antimicrobiano. El segundo y/o tercer compuesto antimicrobiano puede tener un perfil de liberación más lento y proporcionar así un efecto antimicrobiano a más largo plazo.

- En las figuras 4a y 4b se ilustra conceptualmente un producto para el cuidado de heridas según una realización ejemplar. El producto para el cuidado de heridas es, en la figura 4, un paño 400 de incisión, y el área 406 ilustra esquemáticamente el lugar por el que se va a cortar el paño durante una intervención quirúrgica.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "paño de incisión" se refiere a un paño quirúrgico utilizado durante la cirugía y que está diseñado para cortarse. El paño de incisión, que también puede referirse como "paño de incisión quirúrgica", se acopla a la piel del paciente y aísla la zona quirúrgica de áreas no estériles que podrían aumentar el riesgo de infecciones en la zona quirúrgica.

- 35 Como se ilustra en la figura 4b, el paño 400 de incisión comprende una capa 401 de soporte y una capa 402 adhesiva que tiene una superficie 403 de contacto con la piel, en el que al menos una parte de la superficie 403 de contacto con la piel de la capa 402 adhesiva comprende un revestimiento antimicrobiano (no mostrado), en el que el revestimiento antimicrobiano es soluble en un medio acuoso y en el que el revestimiento antimicrobiano comprende fosfato de clorhexidina.

- 40 El revestimiento antimicrobiano se utiliza ventajosamente en un paño de incisión y durante la cirugía para evitar y combatir que los microorganismos contaminantes infecten el lugar de la incisión.

El término "capa de soporte", tal como se utiliza en el contexto de un paño quirúrgico, por ejemplo, un paño de incisión significa en la presente memoria la capa superior del producto para el cuidado de heridas, es decir, la capa que queda alejada de la piel del paciente. La capa posterior del paño puede ser, por ejemplo, de poliuretano, poliéster o polipropileno.

- 45 La capa 402 adhesiva puede comprender cualquier adhesivo adecuado y no se limita en modo alguno a un tipo particular de adhesivo. Normalmente, el adhesivo utilizado es un adhesivo a base de silicona o un adhesivo a base de poliacrilato. Preferentemente, en el caso de un paño de incisión, la capa 402 adhesiva comprende un adhesivo de poliacrilato.

Los materiales de la capa 401 de soporte y de la capa 402 adhesiva están adaptados para facilitar el corte a través de cada una de las capas del paño.

- 50 Como se ilustra en la figura 4, el paño de incisión comprende un revestimiento 404 de liberación configurado para retirarse antes de la aplicación del paño. El revestimiento 404 de liberación está unido de forma separable a la capa adhesiva. En la figura 4, el revestimiento 404 de liberación tiene la misma sección transversal que la capa 401 de soporte. También es

concebible que el revestimiento 404 de liberación tenga un área de sección transversal mayor con el fin de facilitar la retirada de la tela antes de su uso.

Como se ilustra en la figura 4a, los márgenes de la capa 402 adhesiva pueden formar porciones 405a-b de asa que los cuidadores pueden agarrar para retirar el revestimiento 404 de liberación de la capa 402 adhesiva. Un paño quirúrgico suele tener un tamaño relativamente grande y a menudo requiere la ayuda de dos cuidadores para manejarlo. Un cuidador puede agarrar la primera porción 405a de asa del paño, mientras que el otro cuidador puede agarrar la segunda porción 405b de asa y retirar el revestimiento de liberación gradualmente de la capa adhesiva, exponiendo así la superficie adhesiva. A continuación, se aplica al paciente el paño de incisión y posteriormente se alisa para evitar la formación de arrugas. Las porciones 405a-b de asa pueden estar formadas de cualquier material. Por ejemplo, puede utilizarse una película polimérica, tal como el polietileno. El revestimiento 404 de liberación no está acoplado adhesivamente a las porciones 405a-b del mango. Esto facilita el revestimiento 404 de liberación de la capa 402 adhesiva.

El revestimiento 404 de liberación no se limita a un material particular, sino que puede utilizarse cualquier material conocido por el experto. En realizaciones, el revestimiento de liberación comprende papel recubierto de silicona o revestimientos de poliéster.

El revestimiento antimicrobiano evita que los microorganismos contaminantes migren al lugar de la incisión o herida. Antes de la aplicación, la piel suele limpiarse para evitar la contaminación; sin embargo, los poros pueden seguir conteniendo bacterias, que pueden migrar al lugar de la incisión. Por consiguiente, el revestimiento antimicrobiano evita la contaminación de la zona quirúrgica.

Con referencia a la figura 5, se ilustra esquemáticamente un segundo aspecto de la presente divulgación, que abarca un procedimiento para fabricar un producto para el cuidado de heridas.

El procedimiento comprende:

a) proporcionar un producto para el cuidado de heridas que comprenda una capa de soporte y una capa adhesiva con una superficie orientada hacia la piel, en el que el producto para el cuidado de heridas comprenda opcionalmente una almohadilla absorbente dispuesta entre la capa de soporte y la capa adhesiva (etapa 501),

b) proporcionar una solución acuosa de fosfato de clorhexidina disolviendo clorhexidina en ácido fosfórico y agua (etapa 502),

c) aplicar la solución acuosa sobre al menos una parte de la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel (etapa 503),

d) secado de la solución acuosa sobre la superficie de la capa adhesiva orientada hacia la piel (etapa 504).

El producto para el cuidado de heridas puede suministrarse por medios conocidos por el experto. El ensamblaje de la capa de soporte, la capa adhesiva y la almohadilla absorbente, en su caso, no se limita a un procedimiento particular, sino que puede utilizarse cualquier medio (por ejemplo, enlace adhesivo, laminación, etc.).

La solución acuosa de fosfato de clorhexidina se obtiene disolviendo clorhexidina en ácido fosfórico y agua. La solución puede mezclarse y, opcionalmente, agitarse para asegurar la disolución completa de la sal.

La etapa de aplicación de la solución acuosa sobre al menos una parte de la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel puede realizarse con cualquier técnica de revestimiento.

Preferentemente, la solución acuosa se aplica sobre al menos una parte de la superficie de la capa adhesiva orientada hacia la piel mediante revestimiento por pulverización.

Esta técnica de revestimiento es beneficiosa ya que permite flexibilidad dependiendo del apósito o sustrato a utilizar y dependiendo del tipo de herida a tratar. También es un medio sencillo de aplicar el revestimiento. Se pueden revestir áreas seleccionadas de la capa adhesiva y controlar el tamaño de las gotas en la superficie para evitar interferir con las propiedades adhesivas de la capa adhesiva de contacto con la piel.

El secado se realiza por medios bien conocidos por el experto. Por ejemplo, el revestimiento puede calentarse para mejorar la evaporación del líquido del revestimiento.

El pH de la solución acuosa de fosfato de clorhexidina puede ser de 4 a 6.

Un pH en este intervalo constituye un entorno desfavorable para el crecimiento y la colonización de microorganismos infecciosos.

La relación molar de clorhexidina: fosfato en la solución acuosa puede ser de 1:1 a 1:3, preferentemente 1:2

Por consiguiente, la sal está completamente disuelta en la solución acuosa, sin prácticamente partículas sin disolver. Si la relación es demasiado baja, la solubilidad disminuirá. Por el contrario, si la relación es demasiado alta, la solución aplicada puede no contener suficiente agente activo.

El procedimiento puede comprender además la etapa de: e) aplicar un revestimiento de liberación a la superficie de la capa adhesiva que mira hacia la piel (etapa 505).

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Efecto antimicrobiano de la CHP

- 5 Organismos de prueba: *P. aeruginosa* ATCC 9027 (bacteria), *S. aureus* ATCC 6538 (bacteria), *C. albicans* ATCC 10231 (hongo), *P. aeruginosa* ATCC PAO1 (bacteria, ejemplo 1b).

Tiempo de la prueba: 24h para bacterias y 48h para hongos

Inicie el inóculo:  $1 \times 10^6$  UFC/ml para bacterias,  $4 \times 10^6$  UFC/ml para hongos.

#### Ejemplo 1a: Concentración mínima necesaria para eliminar el microorganismo en la solución

- 10 Se realizaron pruebas en solución para comparar la potencia del sulfato de plata, el fosfato de clorhexidina y el gluconato de clorhexidina, utilizando líquido de herida simulado, SWF (suero bovino fetal (FBS) y Agua de Peptona (PW) mezclados en proporciones iguales, que corresponden a la concentración de proteínas y electrolitos de los exudados de herida (Emiko Aiba-Kojima, MD et al Wound Rep Reg (2007) 15 511-520; Trengove, N et al Wound Rep Reg (1996) 4 1067-1927) como medio de prueba. El objetivo era definir la concentración más baja de un agente antimicrobiano necesaria para eliminar
- 15 el microorganismo específico. Los microorganismos de prueba se suspendieron en SWF, en el que se añadieron sustancias antimicrobianas a diferentes concentraciones antes del subcultivo en placas de microtitulación de pocillos. Se utilizaron controles positivos y negativos para demostrar un crecimiento microbiano adecuado a lo largo del período de incubación y la esterilidad del medio.

- 20 Los resultados mostraron que se necesitaba hasta 190 veces más plata que fosfato de clorhexidina para eliminar *Candida albicans*. El fosfato de clorhexidina (CHP) fue el antimicrobiano más eficaz, en comparación con el sulfato de plata y el gluconato de clorhexidina (CHG) (véase la tabla 1 siguiente).

Tabla 1: Comparación MBC

| Microorganismo                   | Concentración bactericida mínima (MBC) en $\mu\text{M}$ |     |     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------|-----|-----|
|                                  | Sulfato de plata                                        | CHP | CHG |
| <i>S. aureus</i>                 | 310                                                     | 7   | 30  |
| <i>P. aeruginosa</i> (ATCC 9027) | 160                                                     | 26  | 520 |
| <i>Candida albicans</i>          | 5000                                                    | 26  | 60  |

#### Ejemplo 1b: Reducción del recuento de biopelículas en contacto con la solución CHP

- 25 Se realizaron pruebas en solución para evaluar la potencia del fosfato de clorhexidina (CHP) contra biopelículas cultivadas en una matriz de colágeno, utilizando SWF como medio de prueba.

- El objetivo era definir si las concentraciones de CHP que se pueden pulverizar sobre la superficie de la capa de contacto de silicona tendrían un impacto sobre las biopelículas. El microorganismo de prueba fue *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, suspendido en una solución de SWF, y colocado sobre una matriz de colágeno en pocillos de placas de 24 pocillos. Las
- 30 placas de pocillos se incubaron a 37 °C y 95 % de humedad relativa durante 24h para inducir la formación de biopelículas. Tras la incubación y la formación de biopelículas, se añadió la sustancia antimicrobiana CHP sobre las biopelículas a diferentes concentraciones por triplicado y se incubaron durante otras 24h a 37 °C, 95 % de humedad relativa. Se utilizaron controles positivos y negativos para demostrar un crecimiento adecuado de la biopelícula a lo largo del período de incubación y la esterilidad del medio. El número de recuentos viables se determinó mediante la siembra en placas de
- 35 Petri.

- Los resultados, ilustrados en la tabla 2 siguiente, muestran que las concentraciones de soluciones de CHP de 37  $\mu\text{M}$ , 75  $\mu\text{M}$ , 150  $\mu\text{M}$ , que son concentraciones que pueden alcanzarse rociando la capa de contacto de silicona, redujeron la cantidad de biopelículas, y mostraron una reducción logarítmica superior al requisito de la FDA de reducción 4. En consecuencia, el fosfato de clorhexidina (CHP) es una sustancia antimicrobiana eficaz contra las biopelículas bacterianas, especialmente en comparación con, por ejemplo, el sulfato de plata, que tiene una baja potencia contra las biopelículas.
- 40

Tabla 2: Reducción de la biopelícula a distintas concentraciones de CHP

| Muestra                                                                | Control | 1   | 2   | 3   |
|------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-----|-----|
| Concentración de CHP (uM)                                              | 0       | 37  | 75  | 150 |
| Concentración equivalente si se pulveriza sobre la superficie (ug/cm2) | 0       | 18  | 36  | 73  |
| Recuento Log                                                           | 10,0    | 4,4 | 3,9 | 4,1 |
| Reducción Log                                                          | n/a     | 5,5 | 6,1 | 5,9 |
| Desviación estándar                                                    | 0,0     | 1,1 | 0,5 | 0,5 |

**Ejemplo 1c: Efecto antimicrobiano del CHP pulverizado sobre una superficie de silicona**

5 Se realizaron pruebas en capas de contacto con heridas recubiertas y esterilizadas con el fin de comparar la potencia de los prototipos recubiertos con 75 µg/cm<sup>2</sup> de sulfato de plata con los prototipos recubiertos con 45 µg/cm<sup>2</sup> y 75 µg/cm<sup>2</sup> de fosfato de clorhexidina. Los prototipos se perforaron en discos de 7 cm<sup>2</sup> y se colocaron en un pocillo en contacto con 2 ml de SWF que contenían una solución de microorganismo en suspensión (los mismos microorganismos que se utilizaron en el Ejemplo 1a).

10 La capa de contacto con la herida utilizada en las pruebas consistía en una película de poliuretano recubierta con 200 gsm de un adhesivo de silicona.

El sulfato de plata y el revestimiento de CHP se aplicaron a la superficie de silicona mediante recubrimiento por pulverización (Boquilla ultrasónica (120 kHz) de Sono-Tek).

15 Se utilizaron controles positivos y negativos para demostrar un crecimiento microbiano adecuado a lo largo del período de incubación y la esterilidad del medio. Se evaluó el crecimiento de microorganismos en la capa de silicona, es decir, en la superficie orientada hacia la piel, y en suspensión en el líquido.

Los prototipos de fosfato de clorhexidina pulverizados a una concentración de 45 µg/cm<sup>2</sup> y 75 µg/cm<sup>2</sup> presentaron una eliminación completa de todos los microorganismos tanto en la superficie de silicona como en la solución. Como el sulfato de plata ni siquiera consiguió una reducción log 4 del tamaño del inóculo frente a *Staphylococcus aureus*, no se siguió evaluando frente a otros microorganismos.

**Ejemplo 2: Transferencia del agente antimicrobiano al revestimiento de liberación**

Se realizaron pruebas en capas de contacto con la herida recubiertas y esterilizadas para comparar la transferencia del antimicrobiano al revestimiento de liberación.

La capa de contacto con la herida utilizada en las pruebas consistía en una película de poliuretano recubierta con 200 gsm de un adhesivo de silicona.

25 La comparación se realizó entre prototipos revestidos con una solución antimicrobiana de fosfato de clorhexidina (0,56 % en peso) y prototipos rociados con la solución antimicrobiana de gluconato de clorhexidina (0,56 % en peso). La pulverización se realizó con los mismos parámetros y con el mismo equipo que el descrito en el Ejemplo 1. Tras la pulverización, las muestras se enviaron a esterilización en el lugar de producción para someterlas al ciclo de esterilización típico requerido para los productos antimicrobianos.

30 Tras la esterilización, las muestras esterilizadas se observaron mediante microscopía óptica (microscopio estereoscópico de alta gama Olympus Zoom SZH). Los resultados mostraron que sólo se observó una transferencia menor de fosfato de clorhexidina (CHP) desde la superficie de silicona de la capa de contacto con la herida al revestimiento de liberación (véanse las figuras 6a-6b). Sin embargo, en el caso de la capa de contacto con la herida recubierta con gluconato de clorhexidina (CHG), la mayor parte del revestimiento de CHG se transfirió al revestimiento de liberación, con algunas áreas de la superficie que mira hacia la piel mostrando una transferencia casi completa, dejando grandes partes del área de silicona desprovistas de CHG antimicrobiano (véanse las figuras 6c-6d).

40 Para comprender mejor la transferencia del antimicrobiano, las muestras esterilizadas se perforaron en discos de 7 cm<sup>2</sup>. Se separaron triplicados de películas recubiertas de silicona (capas de contacto con la herida) y revestimientos de liberación y se colocaron en pocillos en contacto con 2 ml de solución de agua durante un periodo de tiempo evaluado para permitir la disolución completa de las partículas antimicrobianas de CHP y CHG. Tras calibrar el equipo con las soluciones de interés, se evaluó la concentración de CHP y CHG en los diferentes pocillos mediante cromatografía líquida-

espectrometría de masas para cuantificar la cantidad de agente antimicrobiano presente en la silicona y la cantidad que se transfirió al revestimiento de liberación.

Los resultados mostraron que, tras la esterilización, más del 66 % del CHP pulverizado recubierto en la capa de contacto con la herida estaba presente en la superficie de silicona y, por tanto, disponible para la actividad antimicrobiana. Menos del 36 % del CHG pulverizado permaneció en la silicona, y la mayor parte del CHG (más del 64 %) se transfirió al revestimiento de liberación. Por consiguiente, el efecto antimicrobiano se perdía significativamente cuando se retiraba el revestimiento de liberación.

### Ejemplo 3: Presencia de CHP en el paño de incisión observada en microscopía óptica

También se realizaron pruebas con paños de incisión (921014-00 BNS Incise Drape de Mölnlycke Health Care) recubiertos por pulverización con CHP para identificar la posible transferencia del antimicrobiano al revestimiento de liberación. En las pruebas se utilizó un prototipo, y la superficie adhesiva (que comprende un adhesivo a base de poliacrilato) del paño de incisión se roció con una solución de CHP (0,56 % en peso) utilizando el mismo equipo de rociado y pulverización descrito en los Ejemplos 1-2 anteriores. Tras el secado, la muestra se observó en microscopio óptico (microscopio estereoscópico de gama alta Olympus Zoom SZH). Los resultados mostraron que había una alta concentración de CHP en la superficie del paño de incisión cuando se había retirado el revestimiento de liberación (véase la figura 7).

### Ejemplo 4: Tasa de disolución del revestimiento antimicrobiano

Se realizaron pruebas en capas de contacto de heridas recubiertas y esterilizadas para evaluar la tasa de disolución del revestimiento antimicrobiano; es decir, la liberación del compuesto antimicrobiano. La comparación se realizó entre prototipos recubiertos por pulverización con una solución antimicrobiana de fosfato de clorhexidina (0,56 % en peso) y prototipos recubiertos por pulverización con una solución antimicrobiana de acetato de clorhexidina (0,68 % en peso). El revestimiento por pulverización se realizó con los mismos parámetros y en el mismo equipo que los descritos en los Ejemplos 1 y 2 anteriores. Tras la pulverización, las muestras se enviaron a esterilización en el lugar de producción para someterlas al ciclo de esterilización típico requerido para los productos antimicrobianos.

Tras la esterilización, los prototipos se perforaron en discos de 7 cm<sup>2</sup>. Se separaron triplicados de recubrimientos peliculares de silicona (capas de contacto con la herida) y revestimientos de liberación y se colocaron en pocillos en contacto con 2 ml de solución de agua durante 3 horas, después se retiraron y se colocaron en un nuevo pocillo durante 24 horas para evaluar la disolución instantánea (> 3h) y a corto plazo (>24h).

Tras calibrar el equipo con las soluciones de interés, se evaluó la concentración de CHP y CHAc en los distintos pocillos mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas para cuantificar la cantidad de revestimiento antimicrobiano que era capaz de disolverse instantáneamente o en breve.

La CHP tiene una disolución instantánea, es decir, se desprende al instante de la superficie de silicona. El 100 % del CHP se disolvió a las 3 horas, mientras que sólo el 28 % del CHAc se disolvió a las 3 horas, y menos del 40 % se disolvió a las 24h.

Tabla 3: Liberación de revestimientos antimicrobianos CHP y CHAc

|      | Disolución instantánea % Liberado de la silicona tras 3h | Disolución a corto plazo % Adicional liberado de la silicona tras 21h adicionales. | Total liberado en 24 h |
|------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| CHP  | 100 %                                                    | -                                                                                  | 100 %                  |
| CHAc | 28 %                                                     | 11 %                                                                               | 39 %                   |

Estas pruebas demuestran que la CHP tiene una rápida tasa de disolución y, por tanto, permite una rápida liberación y un rápido efecto antimicrobiano, en comparación con, por ejemplo, el CHAc, que tiene una tasa de disolución más lenta.

### Ejemplo 5: Prueba de desgaste / pegajosidad

Se realizaron pruebas para evaluar el impacto sobre la pegajosidad de las muestras rociadas con fosfato de clorhexidina (CHP). La adherencia o pegajosidad es la propiedad de un material que le permite adherirse a una superficie inmediatamente después del contacto. Se utilizó la prueba de adherencia con bola rodante (ASTM D 3121-06) para evaluar la adherencia. En esta prueba se mide el desplazamiento de una bola metálica sobre la superficie de silicona.

La prueba de la bola rodante adhesiva se realizó sobre capas de contacto de heridas esterilizadas (tal como se ha descrito anteriormente) rociadas con fosfato de clorhexidina a 15, 45 y 75 µg/cm<sup>2</sup>, respectivamente.

Como se ilustra en la tabla 4 siguiente, no se observó ningún efecto significativo sobre la adhesividad, ni siquiera con las concentraciones más altas de fosfato de clorhexidina (CHP). Como control se utilizó una capa de contacto con la herida esterilizada sin revestimiento.

Tabla 4: Efecto de la pegajosidad de la capa de contacto de la herida en diferentes concentraciones de CHP

| Prototipo (estéril)                         | Control       | CHP        | CHP        | CHP        |
|---------------------------------------------|---------------|------------|------------|------------|
| Concentración teórica (ug/cm <sup>2</sup> ) | ninguno       | 15         | 45         | 75         |
| Pegajosidad (desplazamiento en mm)          | 11,2 +/- 22 % | 13 +/- 4 % | 15 +/- 0 % | 16 +/- 5 % |

5

#### Ejemplo 6: Transferencia de CHP del revestimiento de liberación

Se realizaron pruebas adicionales para seguir evaluando la transferencia de fosfato de clorhexidina de la capa de contacto con la herida al revestimiento de liberación.

La capa de contacto con la herida utilizada en las pruebas consistía en una película de poliuretano recubierta con 50 gsm de un adhesivo de silicona.

10

Las pruebas se realizaron como se describe en el Ejemplo 2 con algunas desviaciones: el revestimiento CHP se aplicó a 50 gsm de un adhesivo de silicona mediante revestimiento por pulverización (Boquilla Atomizadora de Aire de Sprayin System Co.) seguido de una fase de secado en línea bajo campana. Además, el tamaño de la muestra de cada espécimen era de 3.1 cm<sup>2</sup> y la prueba se realizó en 4 especímenes. La capa de contacto con la herida y su revestimiento de liberación se separaron y se colocaron en pocillos con 1 ml de agua durante 24h.

15

Como en el ejemplo 2, se utilizó cromatografía líquida-espectrofotómetro de masas (LCMS) para cuantificar la cantidad de agente antimicrobiano (CHP) presente en la capa de contacto con la herida; es decir, en el adhesivo de silicona, así como la cantidad de CHP transferida al revestimiento de liberación.

Como se ilustra en la tabla 5, prácticamente todos los CHP permanecen en la capa de contacto con la herida tras la esterilización. Se transfirió muy poca o ninguna CHP al revestimiento de liberación cuando la concentración superficial de CHP en la capa de contacto con la herida estaba en el intervalo entre 28-92 µg/cm<sup>2</sup>.

20

Tabla 5: Presencia de CHP en la capa de contacto con la herida y en el revestimiento de liberación, respectivamente.

| Concentración superficial de CHP en la capa adhesiva de silicona [µg/cm <sup>2</sup> ] | CHP en revestimiento de liberación [µg/cm <sup>2</sup> ] | Cantidad de CHP presente en la capa adhesiva de silicona tras la extracción [%] | CHP transferida [%] |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 28                                                                                     | <LOD (límite de detección)                               | 100                                                                             | 0%                  |
| 43                                                                                     | <LOD                                                     | 100                                                                             | 0%                  |
| 44                                                                                     | <LOD                                                     | 100                                                                             | 0%                  |
| 92                                                                                     | 2                                                        | 98                                                                              | 2%                  |

#### Ejemplo 7: Efecto antimicrobiano para muestras que comprenden un revestimiento de CHP y una espuma de poliuretano que contiene plata

25

Se prepararon suspensiones de 10<sup>6</sup> UFC/ml de *P. aeruginosa* (PaO1) y *S. aureus* (ATCC6838) respectivamente, en SWF inactivado por calor y se inocularon en una placa de pocillos en un volumen de 145 µl. Tres réplicas de cada muestra con un tamaño de 2.5 cm<sup>2</sup>, se aplicaron encima de cada inóculo con la capa de contacto con la herida orientada hacia el inóculo y se incubaron a 35 °C durante 24h.

Cada una de las muestras probadas comprendía una espuma de poliuretano y una capa de contacto con la herida que contenía una película de poliuretano provista de una capa adhesiva de silicona. La capa de contacto con la herida se acopló adhesivamente a la espuma de poliuretano. En algunas de las muestras, la espuma de poliuretano contenía plata en una cantidad de aproximadamente 1,2 mg/cm<sup>2</sup> (muestras A y B, como se explica a continuación). El revestimiento de CHP se aplicó a la capa de contacto con la herida; es decir, la capa adhesiva de silicona, mediante recubrimiento por

30

pulverización con una concentración de aproximadamente 45 µg/cm<sup>2</sup>. El revestimiento por pulverización se realizó con los mismos parámetros y en el mismo equipo que los descritos en el Ejemplo 6 anterior.

Se evaluó el crecimiento de microorganismos en toda la muestra, es decir, en la capa de contacto con la herida y en la espuma que contenía plata.

- 5 La muestra A comprendía una espuma de poliuretano que contenía plata provista de una capa adhesiva de contacto con la herida que comprendía un revestimiento de CHP.

La muestra B contenía una espuma de poliuretano con plata provista de una capa adhesiva de contacto con la herida sin revestimiento antimicrobiano.

- 10 La muestra C comprendía una espuma de poliuretano sin ningún antimicrobiano, provista de una capa adhesiva de contacto con la herida sin revestimiento antimicrobiano.

Como se ilustra en la figura 8a, se observó una eliminación completa de *P. aeruginosa* en las muestras que contenían plata en la espuma de poliuretano y CHP revestida en la capa de contacto con la herida (muestra A). En consecuencia, se observó un efecto combinado al tener plata en la espuma y CHP en el revestimiento. Con estas condiciones de prueba, la concentración bacteriana se mantuvo en el tamaño del inóculo para las muestras que contenían plata en la espuma de poliuretano y sin CHP en la capa de contacto con la herida (muestra B). En consecuencia, la presencia de plata en la espuma inhibió la proliferación de *P. aeruginosa*, sin embargo, no consiguió reducir el número bacteriano como la muestra A. Las muestras de control sin antimicrobianos (muestra C) alcanzaron un recuento bacteriano de aproximadamente Log 8, lo que supone un aumento de dos Log respecto al inóculo inicial.

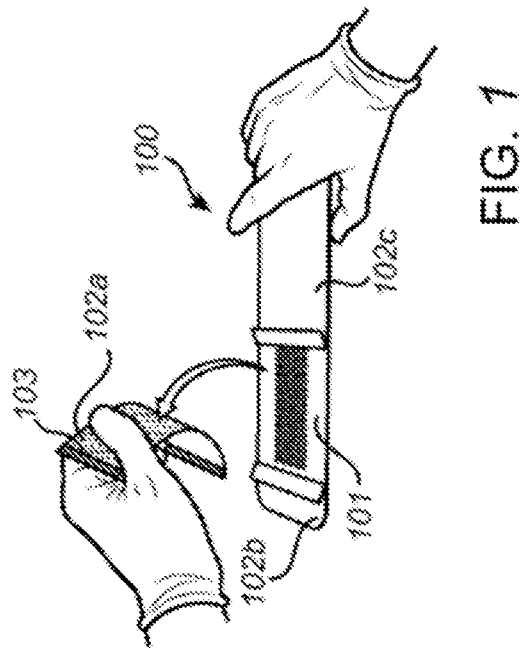
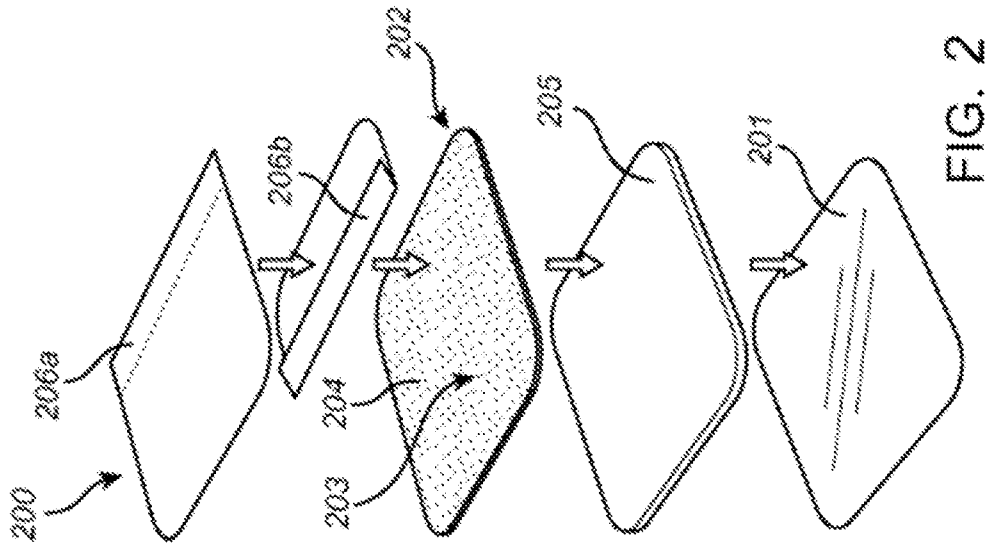
15

Se observó un efecto combinado similar para *S.aureus* (véase la figura 8b).

REIVINDICACIONES

1. Un producto (200;300;400) para el cuidado de heridas que comprende una capa (201;301;401) de soporte y una capa (202;302;402) adhesiva que tiene una superficie (203;403) orientada hacia la piel, en el que al menos una parte de dicha superficie (203;403) orientada hacia la piel de dicha capa (202;302;402) adhesiva comprende un revestimiento (204) antimicrobiano, **caracterizado porque** dicho revestimiento (204) antimicrobiano es soluble en un medio acuoso y **porque** dicho revestimiento (204) comprende fosfato de clorhexidina.
2. El producto para el cuidado de heridas según la reivindicación 1, en el que al menos el 60 %, preferentemente al menos el 80 % de dicho revestimiento (204) antimicrobiano está configurado para disolverse en 3 horas de exposición a un medio acuoso.
3. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho producto para el cuidado de heridas comprende un revestimiento (206;404) de liberación, en el que dicho revestimiento (206;404) de liberación está acoplado de forma desmontable a dicha superficie (203;403) orientada hacia la piel de dicha capa (202;302;402) adhesiva.
4. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho producto (200;300;400) para el cuidado de heridas es un apósito (200;300) o un paño quirúrgico, preferentemente un paño (400) para incisiones.
5. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según la reivindicación 4, en el que dicho producto para el cuidado de heridas es un paño (400) para incisiones y en el que dicha capa (402) adhesiva comprende un adhesivo a base de poliacrílico.
6. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho producto (200;300;400) para el cuidado de heridas es un apósito (200;300) y en el que dicha capa (202;302) adhesiva comprende un adhesivo a base de silicona.
7. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho revestimiento (204) antimicrobiano es un revestimiento discontinuo sobre dicha superficie (203;403) orientada hacia la piel de dicha capa (202;302;402) adhesiva.
8. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración de fosfato de clorhexidina en dicho revestimiento (204) antimicrobiano es de 5 a 1000 µg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 10 a 500 µg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 20 a 200 µg/cm<sup>2</sup>.
9. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 6-8, en el que dicho producto para heridas es un apósito (200;300) y en el que dicho apósito (200;300) comprende además una almohadilla (205; 303) absorbente dispuesta entre dicha capa (201;301;401) de soporte y dicha capa (202;302;402) adhesiva.
10. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según la reivindicación 9, en el que dicha almohadilla (205; 303) absorbente comprende al menos un segundo compuesto antimicrobiano.
11. El producto (200;300;400) para el cuidado de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha capa (202;302;402) adhesiva comprende al menos un tercer compuesto antimicrobiano.
12. Un procedimiento de fabricación de un producto (200;300;400) para el cuidado de heridas que comprende:
  - a) proporcionar un producto (200;300;400) para el cuidado de heridas que comprende una capa (201;301;401) de soporte y una capa (202;302;402) adhesiva con una superficie (203;403) que mira hacia la piel, en el que dicho producto (200;300;400) para el cuidado de heridas comprende opcionalmente una almohadilla (205; 303) absorbente dispuesta entre dicha capa (201;301;401) de soporte y dicha capa (202;302;402) adhesiva,
  - b) proporcionar una solución acuosa de fosfato de clorhexidina disolviendo clorhexidina en ácido fosfórico y agua,
  - c) aplicar dicha solución acuosa sobre al menos una porción de dicha superficie (203;403) orientada hacia la piel de dicha capa (202;302;402) adhesiva,
  - d) secado de dicha solución acuosa sobre dicha superficie de la capa (202;302;402) adhesiva orientada hacia la piel.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el pH de dicha solución acuosa de fosfato de clorhexidina es de 4 a 6.
14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación molar clorhexidina:fosfato en dicha solución acuosa es de 1:1 a 1:3, preferentemente 1:2.

15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que dicha solución acuosa se aplica sobre al menos una porción de dicha superficie (203;403) orientada hacia la piel de dicha capa (202;302;402) adhesiva mediante revestimiento por pulverización.
- 5 16. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en el que dicho procedimiento comprende además la etapa de: e) aplicar un revestimiento (206;404) de liberación a dicha superficie (203;403) orientada hacia la piel de dicha capa (202;302;402) adhesiva.



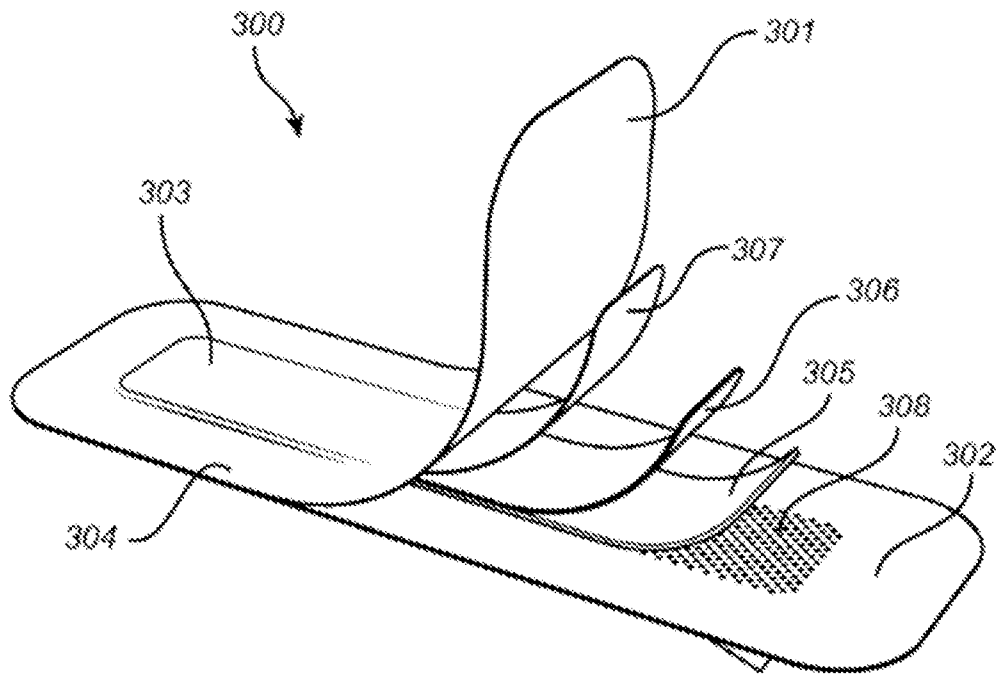


FIG. 3

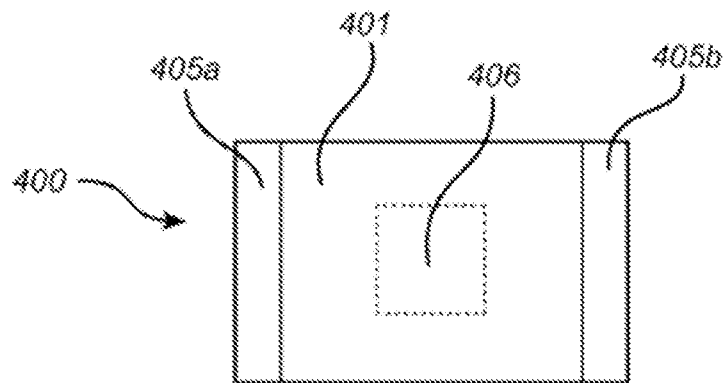


FIG. 4A

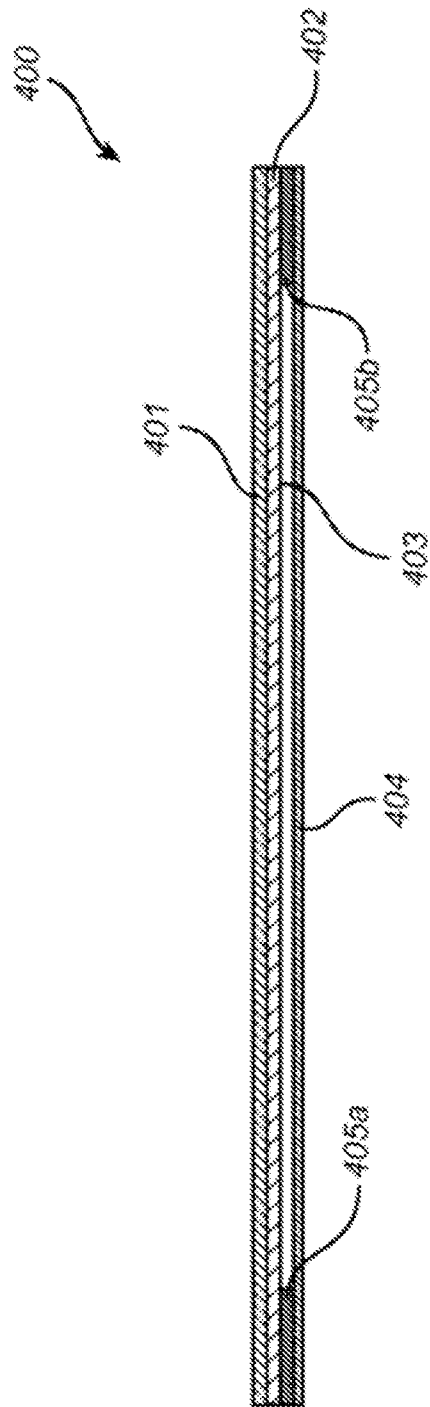


FIG. 4B

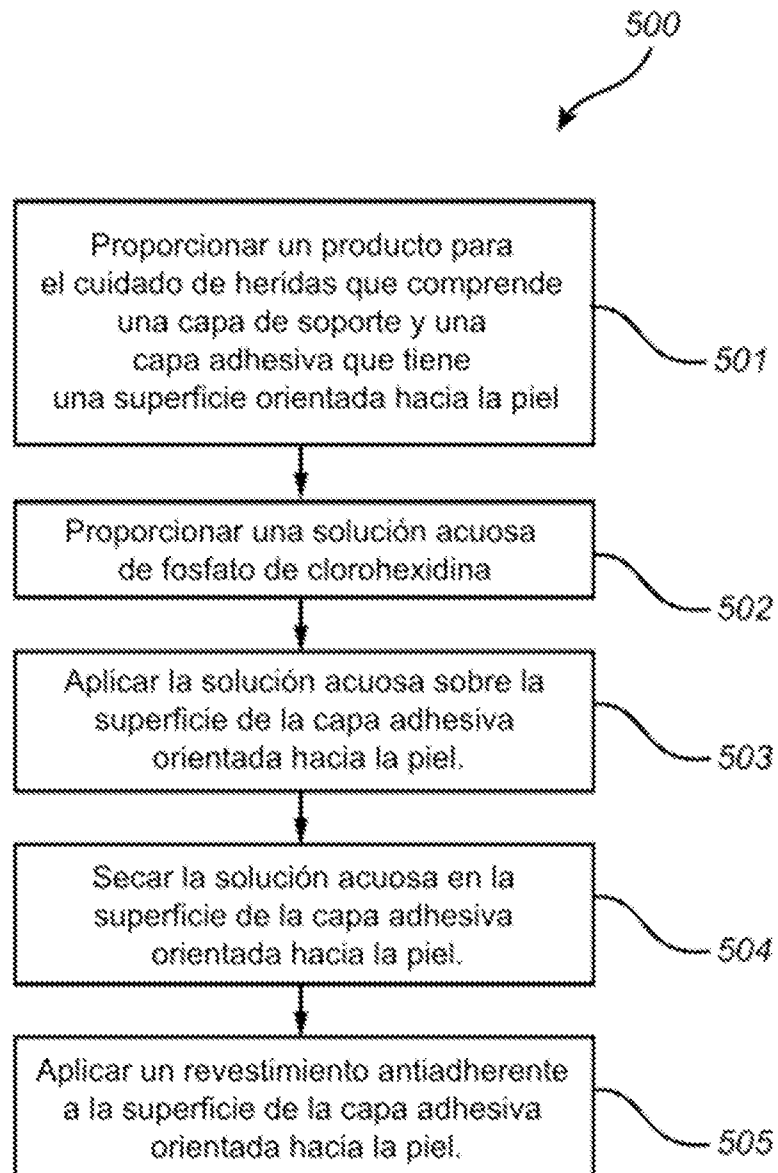


FIG. 5

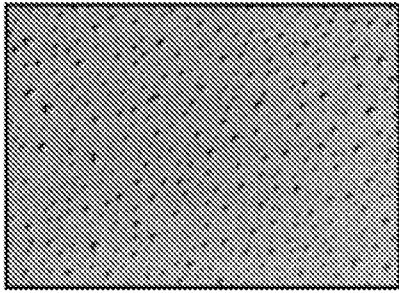


FIG. 6A

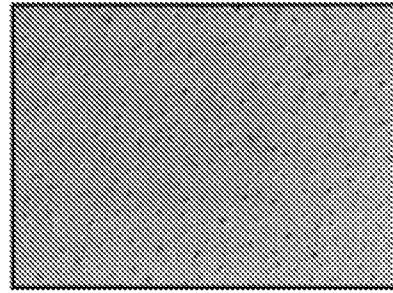


FIG. 6B

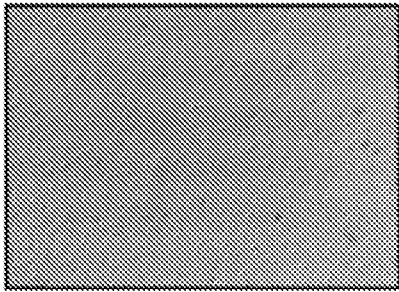


FIG. 6C

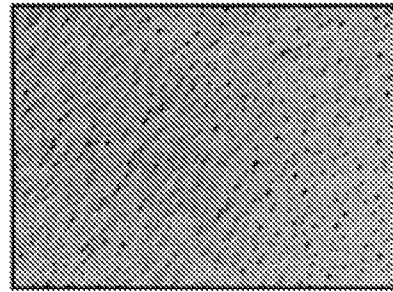


FIG. 6D

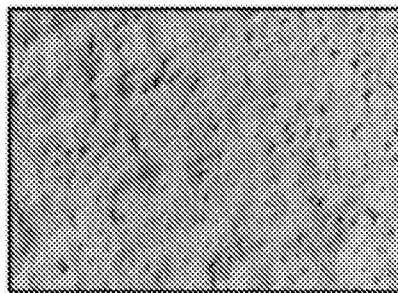


FIG. 7

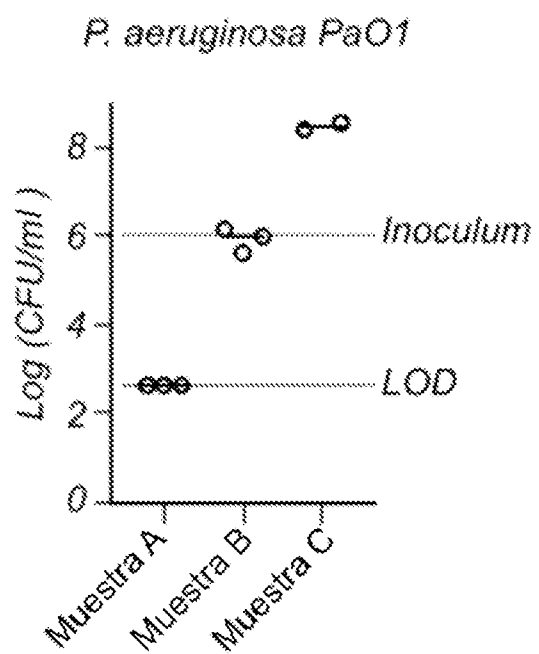


FIG. 8a

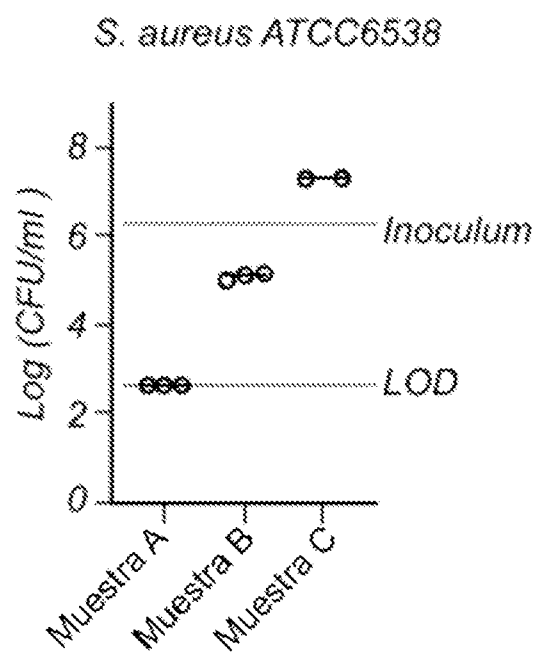


FIG. 8b