



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112013018616-0 B1**



**(22) Data do Depósito: 23/01/2012**

**(45) Data de Concessão: 24/04/2019**

---

**(54) Título:** MÉTODO DE FORMAÇÃO DE UM ADESIVO CONTENDO DIGLUCONATO DE CLOREXIDINA, ADESIVO E PRODUTO MÉDICO

**(51) Int.Cl.:** A01N 47/44; F26B 3/12; F26B 5/06.

**(30) Prioridade Unionista:** 21/01/2011 US 61/434,991.

**(73) Titular(es):** AVERY DENNISON CORPORATION.

**(72) Inventor(es):** ANNE MARIE WIBAUX; VICKY VAN DE POL.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2012022162 de 23/01/2012

**(87) Publicação PCT:** WO 2012/100244 de 26/07/2012

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 19/07/2013

**(57) Resumo:** ADESIVO COM BASE EM SOLVENTE CONTENDO GLUCONATO DE CLOREXIDINA A presente invenção refere-se a métodos para incorporação de sais de clorexidina em adesivos com base em solvente são descritos. Os métodos envolvem liofilização de uma solução aquosa do sal de clorexidina e obtenção do sal de clorexidina em uma forma em partículas. O pó seco pode, então, ser dissolvido em um solvente adequado usado com o adesivo de interesse. Também são descritas partículas incluindo sais de clorexidina que são incorporadas em adesivos. Também são descritos vários produtos médicos que utilizam o adesivo e composto de clerexidina e métodos de uso relacionados.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO DE FORMAÇÃO DE UM ADESIVO CONTENDO DIGLUCONATO DE CLOREXIDINA, ADESIVO E PRODUTO MÉDICO"**.

Referência Remissiva a Pedidos Relacionados

5 O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório dos Estados Unidos N° 61/434.991 depositado em 21 de janeiro de 2011, o qual é aqui incorporado por referência na íntegra.

Campo da Invenção

10 A presente invenção refere-se a métodos para incorporação de sais de clorexidina e particularmente gluconato de clorexidina em um adesivo; adesivos contendo sais de clorexidina; e produtos que usam tal adesivo.

Antecedentes da Invenção

15 Uma grande variedade de produtos médicos usam adesivo para fixar o produto sobre a pele de um usuário. Conforme será apreciado, é desejável evitar ou pelo menos minimizar o crescimento ou reprodução microbiana ao longo da interface do adesivo e a pele, como tal, uma vez que isto pode levar facilmente à infecções e outras condições indesejáveis.

20 Consequentemente, aqueles versados na técnica têm incorporado uma grande variedade de agentes antimicrobianos em produtos ou materiais médicos. Embora um número limitado de tais agentes tenha sido incorporado em adesivos, incorporação efetiva em uma composição adesiva representa um desafio técnico formidável para numerosos outros agentes antimicrobianos. É difícil dispersar de forma eficiente tais agentes dentro do adesivo. Além disso, determinados agentes antimicrobianos sofrem uma  
25 perda na eficácia quando de incorporação.

Gluconato de clorexidina tem um amplo espectro antimicrobiano, é seguro e é bem aceito no mercado. No entanto, gluconato de clorexidina nunca foi incorporado em adesivos acrílicos com base em solvente, os quais são o padrão para aplicações cirúrgicas em virtude de seu baixo custo e boa  
30 adesão sobre a pele em condições secas e úmidas.

Consequentemente, seria desejável proporcionar um método para incorporação de gluconato de clorexidina em uma formulação adesiva, de tal modo que o composto seja efetivamente disperso e mantenha sua eficá-

cia quando residindo no adesivo.

### Sumário da Invenção

As dificuldades e deficiências associadas à composições, produtos e práticas previamente conhecidos são tratadas nos presentes métodos, composições adesivas, produtos que usam tais composições e métodos de uso.

Em um aspecto, a presente invenção proporciona um método de formação de clorexidina na forma sólida. O método compreende fornecimento de uma solução aquosa de pelo menos um sal de clorexidina. O método também compreende secagem ativamente da solução aquosa para, deste modo, obter pelo menos um sal de clorexidina na forma sólida.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um método de formação de um adesivo contendo clorexidina. O método compreende o fornecimento de uma solução aquosa de pelo menos um sal de clorexidina e secagem ativamente da solução aquosa para, deste modo, obter pelo menos um sal de clorexidina na forma sólida. O método compreende, adicionalmente, fornecimento de um componente adesivo e fornecimento de um solvente compatível com o componente adesivo. O método também compreende solubilização da clorexidina na forma sólida no solvente para formar uma solução de clorexidina. E o método compreende combinação da solução de clorexidina com o componente adesivo para, deste modo, formar um adesivo contendo clorexidina.

Em ainda outro aspecto, a invenção proporciona uma formulação adesiva incluindo clorexidina. A formulação adesiva compreende um adesivo e pelo menos um sal de clorexidina.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um produto médico tendo um adesivo com propriedades antimicrobianas. O produto médico compreende uma formulação adesiva incluindo clorexidina.

Conforme será percebido, a invenção é capaz de outras e diferentes modalidades e seus vários detalhes são susceptíveis de modificações em vários aspectos, tudo sem se afastar da invenção. Assim, a descrição deve ser considerada como ilustrativa e não restritiva.

### Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é um gráfico que ilustra a eficácia antimicrobiana de várias amostras de adesivo descrito aqui.

A Figura 2 é um gráfico que ilustra a eficácia antimicrobiana de várias amostras de adesivo descrito aqui.

### Descrição Detalhada das Modalidades

10 Acredita-se que a inclusão de gluconato de clorexidina (Chlorhexidine Gluconate - CHG) em base de solvente adesivos ainda não foi alcançado devido a certas propriedades físicas e químicas de gluconato de clorexidina. Por exemplo, gluconato de clorexidina é altamente hidrofílico e é solúvel apenas em metanol e acetona. Além disso, gluconato de clorexidina está, tipicamente, disponível comercialmente como uma formulação aquosa a 20% ou 40% em peso. Composições aquosas não podem ser facilmente combinadas com adesivos com base em solvente. Gluconato de clorexidina é sensível à altas temperaturas, deste modo, limitando seu subsequente processamento conforme provavelmente seria, de outro modo, necessário em qualquer incorporação em adesivo. E, quando seco por evaporação, o composto não dispersa prontamente em solvente. Isto representa outra dificuldade na tentativa de incorporar este composto em um adesivo com base em solvente.

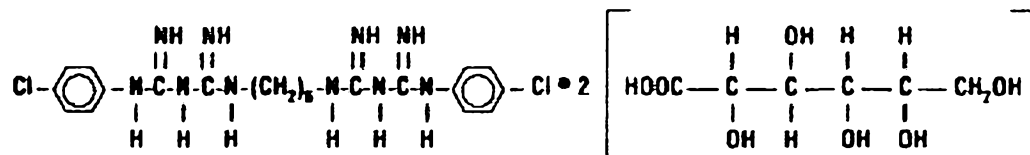
20 A presente invenção proporciona uma estratégia única para incorporação de gluconato de clorexidina em um adesivo com base em solvente, tais como adesivos acrílicos com base em solvente os quais são amplamente usados em aplicações médicas e cirúrgicas. O novo método incorpora gluconato de clorexidina em um adesivo com base em solvente por meio de uma operação de secagem ativa e, de preferência, por meio de liofilização ou secagem por pulverização de gluconato de clorexidina para obter um pó. O pó é, então, dissolvido em um solvente que é compatível com o adesivo de interesse, tal como um adesivo acrílico. Um exemplo de um solvente adequado para um adesivo acrílico típico é metanol.

### Clorexidina

A clorexidina é um produto químico anti-séptico e geralmente

usado como um agente antimicrobiano. Ela é eficaz sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, embora seja menos eficaz com algumas bactérias Gram-negativas. Ela tem mecanismos de ação bactericida e bacteriostático, o mecanismo de ação sendo ruptura da membrana e não inativação de ATPase como se pensava anteriormente. Ela também é útil contra fungos e vírus com envelope, embora isto não tenha sido extensivamente estudado. Produtos que contêm clorexidina em altas concentrações devem ser mantidos longe dos olhos e ouvidos em virtude do risco de danos a estes órgãos. No entanto, a clorexidina é usada de forma segura em concentrações muito baixas, por exemplo, em algumas soluções para lentes de contato.

Gluconato de clorexidina (também conhecido como digluconato de clorexidina) é um sal de clorexidina e ácido glucônico. A fórmula estrutural de gluconato de clorexidina é:



Embora este composto seja na verdade um composto de digluconato, ele é comumente referido como o gluconato de clorexidina.

Assim, o termo gluconato de clorexidina, conforme usado aqui, abrange o composto digluconato. Além disso, os termos "gluconato de clorexidina" e "digluconato de clorexidina" são usados aqui alternadamente.

Sais de clorexidina farmacologicamente aceitáveis que podem ser usados como agentes antimicrobianos de acordo com a invenção incluem, porém sem limitações, palmitato de clorexidina, difosfanilato de clorexidina, dicloridrato de clorexidina, diacetato de clorexidina e digluconato de clorexidina. Base livre de clorexidina é um outro exemplo de um agente antimicrobiano.

Assim, a presente invenção proporciona métodos para incorporação de um ou mais sais de clorexidina e particularmente gluconato de clorexidina em um adesivo com base em solvente, tal como um adesivo acríli-

co. Embora a presente invenção seja particularmente dirigida à incorporação de gluconato de clorexidina, a invenção é aplicável a outros sais de clorexidina e compostos relacionados. Em geral, qualquer sal de clorexidina que é genericamente fornecido ou produzido em uma forma líquida ou aquosa é um candidato para os vários aspectos preferidos da invenção, conforme descrito aqui.

#### Secagem Ativa

Água e/ou quaisquer outros solventes ou líquidos são removidos e separados do(s) sal(is) de clorexidina por uma ou mais operações de secagem ativa. O termo "secagem ativa" refere-se a uma operação na qual líquido e, tipicamente, água é retirada e separada do(s) sal(is) de clorexidina, além de evaporação passiva do líquido. Evaporação passiva refere-se à evaporação do(s) componente(s) líquido(s) em temperatura ambiente sem quaisquer correntes de ar em movimento ou outras correntes que fluem para auxiliar na remoção e separação do(s) componente(s) líquido(s) do(s) sal(is) de clorexidina.

Assim, o termo secagem ativa, conforme usado aqui, refere-se a uma grande variedade de técnicas de remoção de líquido tais como, porém sem limitações, evaporação agressiva usando fluxos de ar sobre o líquido, também conhecida como secagem pneumática, evaporação promovida por aquecimento na qual energia térmica é fornecida ao líquido, também conhecida como secagem com ar quente, secagem por exposição à radiação eletromagnética, tal como energia de micro-ondas, liofilização e secagem por pulverização, por exemplo. Combinações destas e outras estratégias de secagem podem ser utilizadas. De preferência, a secagem ativa é realizada por meio de liofilização ou secagem por pulverização.

Liofilização é um processo de desidratação usado, tipicamente, para preservar um material perecível ou tornar o material mais conveniente para transporte. Liofilização é, tipicamente, realizada por meio de congelamento do material e, então, redução da pressão ambiente e adição de calor suficiente para permitir que a água congelada no material sublime diretamente da fase sólida para a fase gasosa.

Um método preferido de acordo com a presente invenção consiste em liofilização de uma solução de gluconato de clorexidina a 20% (todos os percentuais são percentuais em peso, salvo indicação em contrário). Liofilização pode ser realizada quase de qualquer forma. Em uma modalidade da invenção, a solução mencionada de gluconato de clorexidina a 20% e 80% de água é completamente congelada submetendo a solução a uma temperatura de cerca de -20°C e uma pressão de cerca de 18 kPa (0,180 bar), durante um período de tempo de cerca de 24 horas. Será apreciado que estes valores de temperatura, pressão e tempo são meramente representativos. A invenção inclui um série de condições de liofilização significativamente mais ampla. Tipicamente, as temperaturas estão dentro de uma faixa de cerca de -80°C (ou menos) a cerca de 10°C (ou mais) e, de preferência, de cerca de -50°C a cerca de 0°C. Tipicamente, as pressões estão dentro de uma faixa de cerca de 1 kPa (0,01 bar) a cerca de 95 kPa (0,95 bar) e, de preferência, de cerca de 10 kPa (0,10 bar) a cerca de 50 kPa (0,50 bar). Períodos de tempo típicos variam de alguns segundos até vários dias.

A solução aquosa de gluconato de clorexidina é, de preferência, colocada em um recipiente que aumenta a área de superfície da solução. Conforme será apreciado, aumento da área de superfície da solução promove a transferência de calor e, assim, reduz o período de tempo necessário para congelar a solução aquosa de gluconato de clorexidina. Aumento da área de superfície também promove a migração e sublimação de água da massa congelada para, deste modo, deixar uma componente restante de gluconato de clorexidina.

Embora métodos preferidos descritos aqui utilizem uma solução de gluconato de clorexidina a 20% a qual é, então, liofilizada, será entendido que a invenção não está limitada à mesma. Conforme observado anteriormente, o gluconato de clorexidina também está, tipicamente, disponível como uma solução aquosa a 40% e, assim, pode ser liofilizado conforme descrito aqui. Considera-se que uma série de soluções aquosas com concentrações entre cerca de 1% até o limite de solubilidade do composto podem ser usadas. Tipicamente, para muitos sais de clorexidina, eles estão disponíveis

comercialmente em solução aquosa e em uma concentração de cerca de 1% a cerca de 60%.

5 Durante liofilização, após congelamento inicial da solução aquosa para formar um sólido, pelo menos uma parte da água é removida do sólido por sublimação. A presente invenção inclui operações nas quais o componente aquoso é parcialmente removido por meio de outras técnicas ou práticas, além de liofilização. No entanto, de preferência, pelo menos uma maioria e, mais preferivelmente, toda a água é removida através de liofilização.

10 Outra técnica de secagem ativa preferida é secagem de pulverização. Secagem por pulverização é um método de produção de um pó seco a partir de um líquido ou suspensão por meio de secagem rápida com um gás quente. Este é o método preferido de secagem de diversos materiais sensíveis ao calor, tais como alimentos e produtos farmacêuticos. Uma distribuição de tamanho de partícula consistente é um motivo para secagem por pulverização de alguns produtos industriais, tais como catalisadores. Ar é, tipicamente, o meio de secagem aquecido. No entanto, se o líquido é um solvente inflamável ou o produto é sensível ao oxigênio, então, nitrogênio pode ser usado.

20 Todos os secadores de pulverização usam algum tipo de atomizador ou bico de pulverização para dispersar o líquido ou suspensão em uma pulverização com tamanho de gota controlado. Os mais comuns deles são bicos rotativos e bicos de redemoinho por pressão para fluidos individuais. Alternativamente, para algumas aplicações, são usados bicos para dois fluidos ou ultra-sônicos. Dependendo dos requisitos de processo, tamanhos de gota de 10 a 500 micrômetros podem ser obtidos com seleção do bocal apropriado. Os tamanhos de gota mais comuns estão na faixa de diâmetro de 100 a 200 micrômetros. O pó seco resultante é, muitas vezes, de fluxo livre.

30 O gás quente de secagem pode ser passado como um fluxo co-corrente ou contra-corrente em direção ao atomizador. Um fluxo co-corrente permite que as partículas tenham um menor tempo de residência no interior



do sistema e o separador de partículas (tipicamente, um dispositivo de ciclone) opera de maneira mais eficiente. O método de fluxo contracorrente permite um maior tempo de residência das partículas na câmara e é usualmente combinado com um sistema de leito fluidizado.

- 5                    Técnicas adicionais e/ou operações de secagem ativa, alternativas podem incluir, por exemplo, combinações de secagem por pulverização e liofilização.

#### Incorporação de Clorexidina em Adesivo

- 10                    Após formação de um pó de gluconato de clorexidina ou outro sal de clorexidina por meio de uma ou mais operações de secagem ativa, incluindo opcionalmente uma ou mais operações para redução de tamanho, o pó pode ser facilmente solubilizado mediante a adição do gluconato de clorexidina na forma de partículas a um ou mais solventes adequados, tal como metanol. O gluconato de clorexidina é adicionado ao solvente em uma
- 15                    quantidade tal que o composto dissolve prontamente no solvente. Para uso de metanol como solvente, uma concentração de gluconato de clorexidina em uma faixa de cerca de 15% a cerca de 20% foi considerada aceitável. No entanto, será apreciado que a invenção inclui o uso de concentrações maiores e menores do que estes valores.

- 20                    Após dissolução do pó de gluconato de clorexidina (ou outro sal de clorexidina) em um solvente apropriado, a solução de gluconato de clorexidina é incorporada em um adesivo com base em solvente. Tipicamente, isto é realizado mediante a adição ou de outro modo incorporação, diretamente à solução, de um componente adesivo ou uma formulação adesiva.

- 25                    O adesivo contendo sal de clorexidina é, então, incorporado em um produto ou usado conforme desejado. Por exemplo, operações convencionais de revestimento e secagem podem ser realizadas de modo a formar uma camada adesiva sobre um produto médico. Exemplos não limitativos representativos de tais produtos médicos incluem artigos cirúrgicos, tais como filmes de incisão e produtos de fixação de dispositivo; produtos para tratamento de feridas; e bolsas de ostomia.
- 30                    Em determinadas modalidades, o adesivo pode ser coberto com

um veículo, de preferência, um filme de poliuretano ou qualquer material alternativo.

### Adesivos

Os métodos da invenção podem ser usados para incorporar sais de clorexidina, tal como gluconato de clorexidina, em uma grande variedade de adesivos e, de preferência, um adesivo com base em solvente. Adesivos não limitativos incluem adesivos acrílicos, adesivos de borracha, adesivos de silicone, adesivos de poliuretano e variantes e combinações dos mesmos. Geralmente, o sal de clorexidina resultante o qual é, de preferência, gluconato de clorexidina, pode ser incorporado em praticamente qualquer adesivo não aquoso. De preferência, o adesivo é um adesivo com base em solvente. Mais preferivelmente, o adesivo é um adesivo acrílico com base em solvente.

A presente invenção também inclui combinação de pó de clorexidina produzido por meio dos métodos descritos aqui com um componente adesivo, tal como um ingrediente de adesivo e/ou uma pré-mistura adesiva. Esta estratégia constitui uma abordagem alternativa para subsequente formação de um adesivo contendo clorexidina.

Considera-se também que um ou mais sais de clorexidina podem ser incorporados em um adesivo mediante combinação de uma solução líquida, mistura ou dispersão que contém sal(is) de clorexidina em uma formulação adesiva ou um intermediário adesivo e, então, sujeição da mistura resultante a uma ou mais operações de secagem para, deste modo, remover o(s) componente(s) líquido(s) da mistura de adesivo e sal(is) de clorexidina.

Para modalidades nas quais a clorexidina está em uma forma de partícula, uma vantagem resulta quando as partículas são incorporadas em uma matriz adesiva hidrofóbica. Em virtude de suas propriedades hidrofílicas, clorexidina e, particularmente, gluconato de clorexidina, serão facilmente liberados de uma matriz adesiva hidrofóbica.

### Aditivos Adicionais

Um ou mais aditivos adicionais podem ser incorporados no adesivo e formulação de clorexidina. De preferência, os aditivos adicionais in-

cluem compostos medicinais. Tais compostos medicinais incluem, porém sem limitações, agentes antimicrobianos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirais, agentes antitrombogênicos, anestésicos, agentes anti-inflamatórios, analgésicos, agentes anticancerígenos, substâncias vasodiladoras, agentes de cicatrização de feridas, agentes angiogênicos, agentes angiostáticos, agentes de reforço imune, fatores de crescimento e outros agentes biológicos. Agentes antimicrobianos adequados incluem, porém sem limitações, compostos de biguanida; triclosan; penicilinas, tetraciclina, aminoglicosídeos, tais como gentamicina e Tobramycin™; polimixinas; rifampicinas; bacitracinas; eritromicinas; vancomicinas; neomicinas; cloranfenicol; miconazola; quinolonas, tais como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin e ciprofloxacina; sulfonamidas; nonoxinol 9; ácido fusídico; cefalosporinas; e combinações destes compostos e compostos similares. Os compostos antimicrobianos adicionais conferem atividade antimicrobiana intensificada.

Em determinadas aplicações, a composição adesiva pode compreender um ou mais absorventes. Um exemplo de um absorvente adequado é um agente hidrocolóide. O hidrocolóide pode ser linear ou reticulado. Hidrocolóides adequados incluem hidrocolóides sintéticos, tal como carbóxi metil celulose de sódio, e produtos naturais, tais como pectina, gelatina, goma guar, goma de alfarroba, goma de tragacanto, goma de karaya, amidos, goma arábica, ácido algínico e seus sais de sódio e/ou sais de cálcio. Outros hidrocolóides sintéticos, tais como álcool polivinílico, acetato de polivinila, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, acrilatos de poli-hidróxi alquila, poliacrilamidas, polietileno glicóis de elevado peso molecular e polipropileno glicóis são úteis. Outros hidrocolóides incluem celulose reticulada ou carbóxi metil celulose de sódio cristalina, dextrana reticulada e copolímero de enxertia de amido-acrilonitrilo.

### Exemplos

Uma série de ensaios foram conduzidos para avaliar adesivos que contêm agentes de clorexidina, sua processabilidade e eficácia antimicrobiana das composições resultantes. As composições adesivas incluíam um

componente adesivo, um agente absorvente e um agente antimicrobiano.

Uma listagem das matérias-primas é apresentada abaixo na Tabela 1.

Tabela 1 - Matérias-primas

Componente	Designação	Fonte
Adesivo	1807	Avery Dennison
	AVC-12363	Avery Dennison
Absorbente	A800 (carbóxi metil celulose)	Aqualon
Antimicrobiano	CHG USP/EurPh	Medichem
Forro	BG684	Avery Dennison
Veículo	Med5575A	Avery Dennison

5 O adesivo 1807 é um adesivo acrílico disponível comercialmente da Avery Dennison. O adesivo AVC-12363 também está disponível da Avery Dennison e é um adesivo acrílico com base em solvente adequado para aplicações médicas, tal como para curativos adesivos, dispositivos de fixação, filmes para incisão, etc.

10 Amostras da composição foram preparadas como segue. Solução aquosa de clorexidina a 20% foi liofilizada. Adesivo úmido foi pesado e adicionado em um cortador. Carbóxi metil celulose A800 (tamanho de partícula menor do que 75  $\mu\text{m}$ ) foi adicionada diretamente à mistura adesiva a 800 rpm.

15 O pó de gluconato de clorexidina liofilizado foi dissolvido em metanol em uma concentração de 15%. A solução de gluconato de clorexidina foi, então, adicionada ao adesivo sob agitação a 800 rpm.

O adesivo contendo carbóxi metil celulose e gluconato de clorexidina permaneceu sob agitação durante 30 minutos a 800 rpm.

20 Os adesivos foram, então, revestidos a 100 gsm sobre um forro de liberação BG684. A velocidade de revestimento usada foi de 4 m/min.

Os revestimentos foram secos em um forno a 95°C durante 15 minutos.

25 Med5575A foi laminado manualmente por cima do revestimento como suporte.

Os métodos de teste a seguir foram usados para avaliar protótipos com múltiplas camadas, conforme observado na Tabela 2 a seguir:

Tabela 2 - Métodos de Teste

Teste	Norma
Delaminação PE a 90°	T04/095
Aderência	T04/001
Transmissão de vapor de água	T06/022
Absorção estática	T06/022
Capacidade de Manipulação de Fluido (Fluid Handling Capacity - FHC)	T06/022
Eficácia antimicrobiana	ASTM2180

- Em relação aos procedimentos de ensaio, o procedimento T06/022  
 5 corresponde à EN13726. Detalhes tanto do T04/001 quanto T04/095 são como segue:

T04/001 - Aderência Fina sobre Vidro

- Definição:* A propriedade de aderência de um material sensível à pressão é a força necessária para separar uma malha de material que tenha  
 10 sido mantido em contato com uma área especificada de uma superfície padrão instantaneamente (ou substancialmente) sem usar qualquer pressão externa para assegurar um contato mais completo.

*Valor:* A aderência é uma medida da capacidade de uma fita de aderir imediatamente com um mínimo de pressão.

- 15 *Espécime de teste:* Os espécimes de teste tinham uma largura de 25 mm e um comprimento de 150 mm. O espécime de teste foi cortado com um cortador adequado, normalmente na direção da máquina.

- Equipamento:* Uma placa de vidro "Float Process" plana, com uma espessura mínima de 3,0 mm, foi usada. Uma cavilha de metal foi pre-  
 20 sa ao centro da placa. As dimensões da cavilha devem ser tais que a cavilha possa ser fixada nas garras de um testador de adesão. Filme de poliéster de 37 microns é usado.

*Método de teste:* Antes de testagem, os painéis de vidro foram limpos. Para determinar a aderência, o lado do vidro que não será testado foi

coberto com filme de poliéster de 37 microns. As tiras de teste tinham 25 mm de largura e 150 mm de comprimento. Os cortes deverão ser claros e em linha reta. O papel de base de cada tira foi retirado imediatamente antes do teste que está sendo realizado. As amostras de teste foram posicionadas como segue. As duas extremidades da amostra foram seguradas e transformadas em uma alça, com a superfície adesiva dirigida para fora, aproximando as duas pontas. As extremidades livres foram cobertas com poliéster para proteger as garras do dispositivo de teste de aderência do revestimento adesivo. As extremidades da amostra protegidas com poliéster foram colocadas entre as garras, de tal modo que uma alça de 150 mm fosse formada. O aparelho de teste foi iniciado e a alça foi colocada em contato com a placa de vidro em uma velocidade de 300 mm por minuto. Quando contato total sobre a placa de vidro foi obtido (25 x 25 mm), a direção do dispositivo de teste foi imediatamente invertida, deste modo, permitindo que separação ocorresse em uma velocidade de 300 mm por minuto. É importante que a demora na reversão de direção seja mantida em um mínimo. A força máxima necessária para separar completamente a alça da placa de vidro foi registrada.

*Relatório:* O relatório de aderência inclui o valor de aderência em Newton por largura em metro (N/m). Se outras larguras que não 25 mm são testadas, valores de Newton por metro são obtidos dividindo-se o valor observado pela largura da amostra. Relatório sobre qual lado da fita os valores representam (laminação ou montagem) e se o valor é obtido a partir de uma largura de teste de desvio, então, esta largura específica deve também ser mencionada. A rigidez da amostra afeta os resultados e deve ser considerada quando de comparação de diferentes adesivos sobre diferentes suportes. Reportar o valor de aderência em Newton por largura em metro (N/m).

**T04/095** - Adesão à Delaminação a 90° sobre Polietileno Mattflex em CD (4,5 libras, pausa de 20 minutos), usado para todos os produtos revestidos com adesivos acrílicos

*Definição:* Adesão à delaminação em polietileno é a força (média) necessária para remover uma fita sensível à pressão de um painel de teste em um ângulo e velocidade especificados usando uma pressão definida para

estabelecer contato.

*Equipamento:* O equipamento a seguir foi usado para esta avaliação:

- 5 Dispositivo de teste de adesão
- Painel de alumínio (15 cm x 15 cm)
- Fita DC
- Rolo de 2,050 g (4,5 libras) ASTM D1000
- Folha de polietileno (25  $\mu$ m) (lado de testagem de PE padrão é, tipicamente, uma face interior do rolo)
- 10 Fornecedor ACE
- Ref 7660, lado fêmea pré-tratado
- Tira de papel de 25 x 230 mm
- Papel (sem verniz)

- Preparo de Amostras:* Material de teste e substratos de teste de polietileno foram condicionados durante 24 horas em uma temperatura de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  e a uma umidade relativa nesta temperatura de  $50 \pm 2\%$ . Uma fita DC foi laminada sobre o painel de alumínio. O lado não tratado da folha de polietileno foi laminado sobre o painel de alumínio auto-adesivo com um rolo de borracha dura. A folha de polietileno foi protegida com um papel sem verniz
- 15
- 20 limpo. Os espécimes de teste tinham uma largura de 25 mm e um comprimento de aproximadamente 150 mm. Os espécimes de teste foram cortados com um cortador apropriado na direção da máquina. Na borda, uma tira de papel foi laminada com sobreposição de  $\pm 1$  cm.

- Medição:* O forro da amostra de teste foi removido e a amostra de teste foi laminada na direção transversal sobre a folha de polietileno. A amostra foi laminada com o rolo ASTM com uma velocidade constante de 150 cm/min. Após uma espera durante 20 minutos, medição com o aparelho de teste de adesão foi iniciada. A extremidade da tira de papel foi presa na garra superior e o painel de alumínio foi preso na garra inferior. O ângulo de teste entre a tira de papel e o painel de alumínio foi de  $90^\circ$ .
- 25
- 30

*Relatório:* Delaminação a  $90^\circ$  é a força média necessária para remover a amostra de teste do substrato de teste (N/25 mm).

Protótipos foram preparados com base em dois adesivos. 1807 foi escolhido por sua aplicação bem conhecida em terapia de feridas por pressão negativa (Negative Pressure Wound Therapy - NPWT) (aplicação de longo prazo sobre a pele). AVC12363 foi selecionado por sua estrutura polimérica. AVC-12363 não contém quaisquer grupos funcionais -COOH.

As Tabelas 3 e 4 resumem o desempenho e as características de conjuntos em múltiplas camadas formados usando as composições adesivas descritas aqui. A designação "FD CHG" na coluna "Antimicrobiano" refere-se ao gluconato de clorexidina liofilizado, conforme descrito aqui. O termo "AMX" refere-se à eficácia antimicrobiana. O termo "PAPE" refere-se à adesão sobre polietileno. O termo "FHC" refere-se à capacidade de manipulação de fluido. E, a referência "NT" refere-se a não testado.



Tabela 3 - Conjuntos com Múltiplas Camadas Usando Adesivo 1807

ID Amostra	Peso do revestimento(g/m <sup>2</sup> )	Adesivo	% A800 (peso/peso)	Antimicrobiano	Concentração AMX % (peso/peso)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Aderência T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	Absorção estática T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	MVTR T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)
1	85	1807	0	FDCHG	9	2,75	18,0	NT	NT	324
2	85	1807	0	FDCHG	9	3,36	18,1	NT	NT	334
3	85	1807	0	FDCHG	9	2,95	17,6	NT	NT	347
4	96	1807	0	FDCHG	3	3,50	26,8	NT	NT	315
5	96	1807	0	FDCHG	3	3,61	26,0	NT	NT	327
6	96	1807	0	FDCHG	3	3,56	26,1	NT	NT	330
7	96	1807	0	Nenhum	0	3,59	30,5	NT	NT	308
8	96	1807	0	Nenhum	0	3,28	32,7	NT	NT	321
9	96	1807	0	Nenhum	0	3,79	33,3	NT	NT	306
10	100	1807	20	FDCHG	9	1,44	0,5	2090	1400	690
11	100	1807	20	FDCHG	9	1,50	1,7	2290	1600	690
12	100	1807	20	FDCHG	9	1,57	0,9	2820	2110	710
13	92	1807	20	Nenhum	0	1,45	/	2320	1160	1160
14	92	1807	20	Nenhum	0	1,48	12,7	2310	1140	1170
15	92	1807	20	Nenhum	0	1,19	13,7	2160	1040	1120
16	110	1807	40	FDCHG	3	0,62	0,7	3480	2800	680
17	110	1807	40	FDCHG	3	0,93	1,2	3150	2460	680
18	110	1807	40	FDCHG	3	0,63	0,6	3380	2550	830
19	106	1807	20	FDCHG	5	1,65	7,6	1640	900	740
20	106	1807	20	FDCHG	5	2,93	7,9	1850	1080	770

ID Amostra	Peso do reves- timento(g/m <sup>2</sup> )	Adesivo	% A800 (peso/peso)	Antimicrobiano	Concentração AMX % (peso/peso)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Aderência T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	Absorção estáti- caT06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	MVTR T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)
21	106	1807	20	FDCHG	5	1,86	10,1	1810	990	820
22	105	1807	20	FDCHG	3	2,16	13,5	1710	1040	670
23	105	1807	20	FDCHG	3	1,96	12,5	1510	870	640
24	105	1807	20	FDCHG	3	1,63	10,9	1690	950	740
25	116	1807	40	FDCHG	5	0,85	0,1	1470	750	720
26	116	1807	40	FDCHG	5	0,65	0,1	1550	840	710
27	116	1807	40	FDCHG	5	0,61	0,2	1740	840	900
28	112	1807	30	FDCHG	3	1,27	4,6	2130	1470	660
29	112	1807	30	FDCHG	3	8,85	4,0	2270	1590	680
30	112	1807	30	FDCHG	3	1,53	5,6	2260	1500	760
31	112	1807	20	Nenhum	0	1,94	17,5	1900	1300	600
32	112	1807	20	Nenhum	0	2,07	15,8	1860	1300	530
33	112	1807	20	Nenhum	0	1,88	14,3	2030	1320	710
34	104	1807	30	FDCHG	5	1,10	1,3	2710	2100	610
35	104	1807	30	FDCHG	5	1,25	2,2	2630	1990	640
36	104	1807	30	FDCHG	5	0,78	3,0	2690	1970	720
37	73	1807	0	FDCHG	5	3,03	20,0	590	160	430
38	73	1807	0	FDCHG	5	2,93	16,2	590	80	450
39	73	1807	0	FDCHG	5	2,91	14,8	510	80	430
40	84	1807	0	FDCHG	3	3,77	20,5	420	80	340
41	84	1807	0	FDCHG	3	2,92	21,8	490	110	380

ID Amostra	Peso do revestimento(g/m <sup>2</sup> )	Adesivo	% A800 (peso/peso)	Antimicrobiano	Concentração AMX % (peso/peso)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Aderência T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	Absorção estática T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	MVTR T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)
42	84	1807	0	FDCHG	3	3,41	20,5	460	50	410
43	72	1807	0	FDCHG	5	3,64	20,2	550	90	460
44	72	1807	0	FDCHG	5	3,11	20,7	510	90	420
45	72	1807	0	FDCHG	5	2,94	19,6	600	70	530
46	95	1807	40	FDCHG	7	1,03	0,8	2250	1570	680
47	95	1807	40	FDCHG	7	1,18	0,8	2310	1520	790
48	95	1807	40	FDCHG	7	0,97	0,7	2270	1500	770
49	101	1807	30	FDCHG	2	0,74	3,2	2320	1550	770
50	101	1807	30	FDCHG	2	0,98	3,2	2310	1640	680
51	101	1807	30	FDCHG	2	0,96	3,0	2300	1190	1110
52	39	1807	0	FDCHG	2	2,58	32,6	620	130	490
53	39	1807	0	FDCHG	2	2,44	35,5	650	160	490
54	39	1807	0	FDCHG	2	2,82	32,9	720	220	500
55	96	1807	0	FDCHG	2	3,98	33,9	600	180	420
56	96	1807	0	FDCHG	2	3,92	40,3	450	90	360
57	96	1807	0	FDCHG	2	3,00	31,7	670	210	460
58	109	1807	30	FDCHG	2	0,76	10,9	1910	1230	680
59	109	1807	30	FDCHG	2	1,71	9,6	2480	1850	630
60	109	1807	30	FDCHG	2	1,13	11,3	2100	1440	660

Tabela 4 - Conjuntos com Múltiplas Camadas Usando Adesivo AVC-12363

ID Amostra	Peso do revestimento(g/m <sup>2</sup> )	Adesivo	% A800 (peso/peso)	Antimicrobiano	Concentração AMX % (peso/peso)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Aderência T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	Absorção estática T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)	MVTR T06/022 (g/m <sup>2</sup> /24 h)
1	90	AVC-12363	0	FDCHG	9	5,29	22,5	NT	NT	704
2	90	AVC-12363	0	FDCHG	9	4,95	21,8	NT	NT	768
3	90	AVC-12363	0	FDCHG	9	5,42	23,2	NT	NT	
4	97	AVC-12363	0	FDCHG	3	6,18	35,7	NT	NT	717
5	97	AVC-12363	0	FDCHG	3	5,68	32,7	NT	NT	800
6	97	AVC-12363	0	FDCHG	3	6,70	35,5	NT	NT	733
7	91	AVC-12363	0	Nenhum	0	6,26	47,0	NT	NT	684
8	91	AVC-12363	0	Nenhum	0	6,74	43,7	NT	NT	742
9	91	AVC-12363	0	Nenhum	0	6,57	43,3	NT	NT	NT
10	106	AVC-12363	20	FDCHG	9	4,39	17,9	2060	610	1450
11	106	AVC-12363	20	FDCHG	9	4,37	17,6	1960	460	1500
12	106	AVC-12363	20	FDCHG	9	3,61	17,2	2010	550	1460
13	110	AVC-12363	20	Nenhum	0	3,28	17,0	1960	450	1510
14	110	AVC-12363	20	Nenhum	0	3,18	16,0	2020	520	1500
15	110	AVC-12363	20	Nenhum	0	2,98	16,2	2120	510	1610

Determinou-se que, em todas as amostras avaliadas, a incorporação de gluconato de clorexidina no adesivo não teve um impacto significativo sobre as propriedades adesivas.

Avaliação de eficácia antimicrobiana também foi realizada.

5                   Avaliação de eficácia antimicrobiana foi realizada de acordo com a norma ASTM 2180, inicialmente sobre as amostras de adesivo com e sem carbóxi metil celulose. A razão para esta escolha foi com base no seguinte. 1807, com sua alta concentração de grupos funcionais -COOH, poderia inibir a liberação de gluconato de clorexidina positivamente carregado. E car-  
10                   bóxi metil celulose é um polímero aniônico e poderia reter o gluconato de clorexidina.

Dois níveis de concentração de clorexidina foram testados. Altos níveis de gluconato de clorexidina (CHG a 9% em 100 gsm de adesivo) foram avaliados. Esta alta concentração foi escolhida para avaliar se seria  
15                   possível obter eficácia antimicrobiana. Níveis médios de base de clorexidina também foram testados (base de clorexidina a 5% em 45 gsm e 100 gsm). Base de clorexidina exibiu uma baixa solubilidade em água e, portanto, representava o pior caso.

A eficácia antimicrobiana das diversas amostras é ilustrada nas  
20                   Figuras 1 e 2. Os dados nas figuras mencionadas são com base em todos os adesivos revestidos a 100 gsm. A Figura 1 representa a eficácia antimicrobiana de acordo com a norma ASTM2180 sem re-inoculação. A Figura 2 representa a eficácia antimicrobiana de acordo com a norma ASTM2180.

Em conclusão, em relação à eficácia antimicrobiana, os protóti-  
25                   pos feitos com 1807 ou AVC-12363 com ou sem carbóxi metil celulose (A800) exibiram eficácia antimicrobiana similar (vide Figuras 1 e 2) em alta concentração de gluconato de clorexidina. Nem a carbóxi metil celulose ou o grupo funcional -COOH do adesivo 1807 pareceu inibir a eficácia antimicrobiana.

30                   Detalhes e aspectos adicionais de adesivos, agentes para incorporação nos adesivos, configurações e outros componentes para estruturas com múltiplas camadas são fornecidos no documento US 2010/0322996.

Muitos outros benefícios, sem dúvida, se tornarão evidentes a partir de aplicação e futuro desenvolvimento desta tecnologia.

Todas as patentes, pedidos publicados e artigos mencionados são aqui incorporados por referência na íntegra.

5                Deverá ser entendido que qualquer uma ou mais das características ou componentes de uma modalidade descrita aqui podem ser combinados com uma ou mais de outras características ou componentes de outra modalidade. Assim, a presente invenção inclui todas e quaisquer combinações de componentes ou elementos das modalidades descritas aqui.

10              Conforme descrito acima, a presente invenção resolve muitos dos problemas associados aos tipos de produtos, adesivos e práticas anteriores. No entanto, será apreciado que várias alterações nos detalhes, materiais e configurações de componentes e operações, os quais foram descritos aqui e ilustrados de modo a explicar a natureza da invenção, podem ser feitas por aqueles versados na técnica sem se afastar do princípio e âmbito da  
15              invenção, conforme expresso nas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de formação de um adesivo contendo digluconato de clorexidina, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 fornecimento de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina;

secagem ativa da solução aquosa para, deste modo, obter digluconato de clorexidina na forma sólida;

fornecimento de um componente adesivo;

10 fornecimento de um solvente compatível com o componente adesivo;

solubilização do digluconato de clorexidina na forma sólida no solvente para formar uma solução de digluconato de clorexidina;

15 combinação da solução de digluconato de clorexidina com o componente adesivo para, deste modo, formar um adesivo contendo digluconato de clorexidina.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a solução aquosa contém o digluconato de clorexidina em uma concentração em peso total de cerca de 1% até o limite de solubilidade do digluconato de clorexidina.

20 3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a concentração de digluconato de clorexidina na solução aquosa é uma de 20% e 40%.

25 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a secagem ativa inclui pelo menos um de liofilização e secagem por pulverização.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a liofilização é realizada em uma temperatura dentro de uma faixa de -80°C a 10°C.

30 6. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a liofilização é realizada em uma pressão dentro de uma faixa de 1 kPa (0,01 bar) a 95 kPa (0,95 bar).

7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que a forma sólida é uma forma em camadas ou uma forma em partículas.

8. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a liofilização inclui pulverização da solução aquosa de digluconato de clorexidina.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o componente adesivo é selecionado do grupo que consiste em (i) um ingrediente adesivo, (ii) uma pré-mistura adesiva e (iii) uma formulação adesiva.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o componente adesivo é uma formulação adesiva selecionada do grupo que consiste em adesivos acrílicos, adesivos de borracha, adesivos de silicone, adesivos de poliuretano e combinações dos mesmos.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o solvente é metanol.

12. Adesivo, caracterizado pelo fato de que contém digluconato de clorexidina e é produzido por meio do método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

13. Produto médico com uma substância adesiva com propriedades antimicrobianas, caracterizado pelo fato de que compreende:

o adesivo contendo digluconato de clorexidina como definido na reivindicação 12.



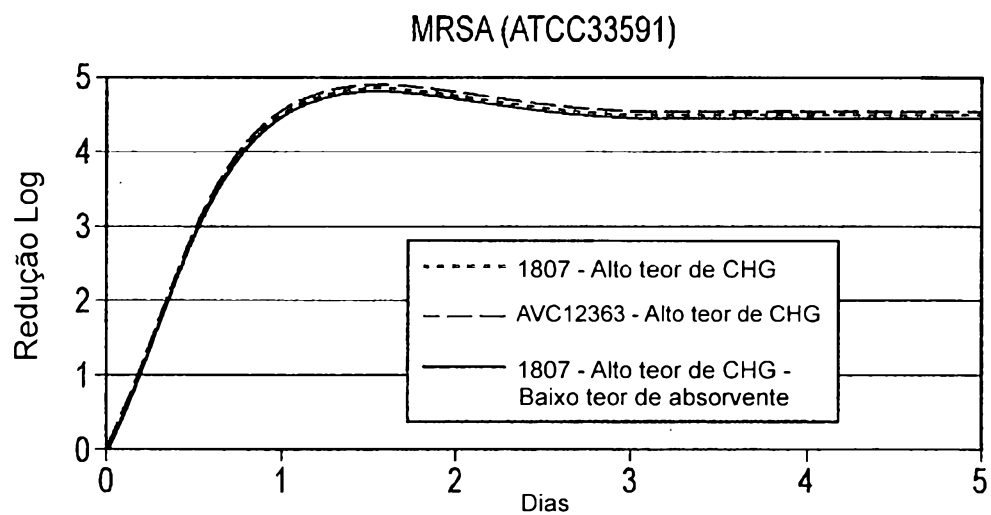


FIG. 1

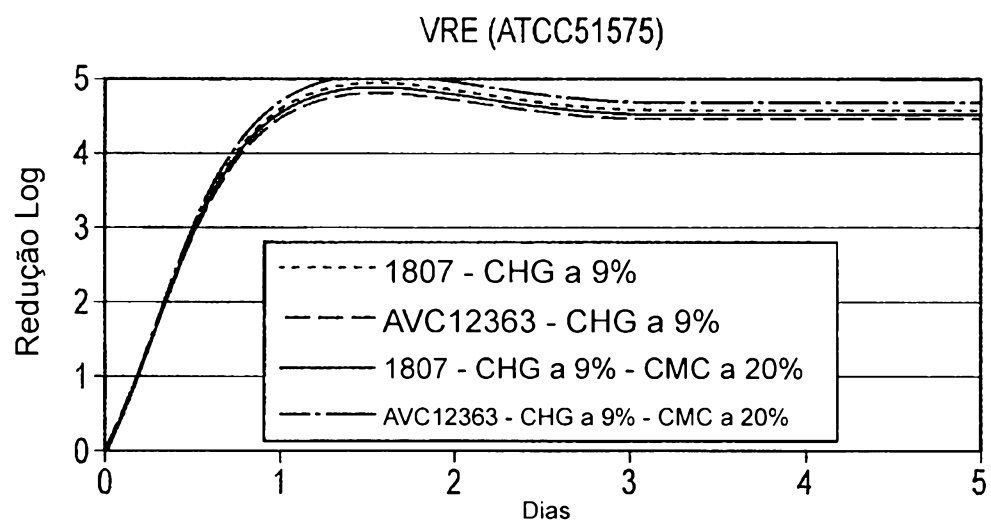


FIG. 2