



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 806**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

A61L 15/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05784255 .1**

96 Fecha de presentación : **11.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1784232**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Artículos adhesivos biológicamente activos y métodos de fabricación.**

30 Prioridad: **12.08.2004 US 917102**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2010

73 Titular/es: **3M Innovative Properties Company**
3M Center, P.O. Box 33427
St. Paul, Minnesota 55133-3427, US

72 Inventor/es: **Ylitalo, Caroline M.;**
Tokie, Jeffrey H.;
Scholz, Matthew T.;
Rao, Prabhakara S.;
Krampe, Stephen E.;
Hendrickson, Mark J.;
Elliott, Peter T. y
Burton, Scott A.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 334 806 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

Artículos adhesivos biológicamente activos y métodos de fabricación.

Los artículos para el tratamiento de heridas, tales como vendas y apósitos para heridas, están disponibles en una diversidad de diseños para proteger heridas de las condiciones ambientales durante el proceso de cicatrización. Corrientemente se usan capas de adhesivo sensible a la presión (PSA) para adherir los artículos para el tratamiento de heridas a la piel de los pacientes. De forma típica, las capas de PSA están revestidas sobre sustratos de respaldo, pudiendo ser los sustratos de respaldo una diversidad de materiales tales como películas flexibles, espumas, materiales tejidos, materiales no tejidos o gasa.

En general, las heridas cicatrizan de forma más eficaz en ambientes húmedos. Sin embargo, tales ambientes también aumentan el riesgo de infección bacteriana. Para reducir este riesgo, muchos artículos para el tratamiento de heridas se diseñan para que liberen ingredientes activos biológicos, tales como antimicrobianos, para prevenir o tratar infecciones bacterianas. Como tales, el uso de ingredientes activos biológicos con capas de PSA permite que los artículos para el tratamiento de heridas mantengan el contacto con un sitio de herida y también que liberen los ingredientes activos biológicos en la piel con el fin de reducir el riesgo de infecciones.

El documento US 2003/0054025 describe un procedimiento de revestimiento de una capa adhesiva sobre un artículo con adhesivo sensible a la presión, comprendiendo el procedimiento: deposición sin contacto mediante impresión por chorro de tinta de una solución fluida sobre la capa adhesiva, comprendiendo la solución fluida un ingrediente activo biológico (que contiene sal de plata y amonio). El documento US 2003/0175333 describe un procedimiento de revestimiento de una capa adhesiva sobre un artículo con adhesivo sensible a la presión, comprendiendo el procedimiento: deposición por pulverización de una solución fluida sobre la capa adhesiva, comprendiendo la solución fluida un ingrediente activo biológico (que contiene sal de plata y amonio). Estos documentos de la técnica anterior citaban la difusión del ingrediente activo biológico en el adhesivo.

No obstante, los ingredientes activos biológicos aplicados sobre artículos para el tratamiento de heridas afectan de forma típica las propiedades físicas de las capas de PSA. Por ejemplo, de ingredientes activos biológicos de revestimiento sobre capas de PSA pueden actuar como plastificantes que reducen la resistencia del adhesivo de las capas de PSA. En consecuencia, esto reduce la eficacia del artículo para el tratamiento de heridas. Como tal, existe una necesidad de artículos adhesivos preparados con ingredientes activos biológicos, en los que las capas adhesivas retengan buenas propiedades físicas.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de revestimiento de capa adhesiva, incluyendo el procedimiento depositar sin contacto una solución fluida sobre la capa adhesiva, comprendiendo la solución fluida un ingrediente activo biológico, y en el que la solución fluida presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand de al menos 3,7 MegaPascasles^{1/2} mayor que un parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva. La solución fluida se deja secar a continuación sustancialmente.

La presente invención se refiere además a un procedimiento de revestimiento de una capa adhesiva, incluyendo el procedimiento combinar un compuesto que contiene plata, un compuesto que contiene amonio y un disolvente acuoso, formando de este modo una solución fluida que presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand de al menos 3,7 MegaPascasles^{1/2} mayor que un parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva. La solución fluida se deposita sin contacto sobre la capa adhesiva y se deja secar sustancialmente.

La presente invención se refiere además a un artículo que comprende una capa adhesiva y un ingrediente activo biológico depositado sobre la capa adhesiva mediante deposición sin contacto de una solución fluida que comprende el ingrediente activo biológico. La solución fluida presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand de al menos 3,7 MegaPascasles^{1/2} mayor que un parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en sección de un apósito para heridas de la presente invención.

Aunque la Fig. 1 representa solo una realización de la invención, también se contemplan otras realizaciones, como se indica en la descripción. La figura puede no estar dibujada a escala.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un procedimiento para aplicar un ingrediente activo biológico a un artículo adhesivo (representado en sección en la Fig. 1 como el artículo 10) mediante deposición sin contacto. Como se muestra en la Fig. 1, el artículo 10 incluye una capa adhesiva 12 dispuesta sobre un sustrato de respaldo 14, donde la capa adhesiva incluye una superficie 16. El procedimiento de la presente invención proporciona una solución fluida 18 que contiene uno o más ingredientes activos biológicos y, que presenta baja solubilidad con la capa adhesiva 12. La solución fluida 18 se aplica sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 mediante deposición sin contacto y se deja

secar sustancialmente. Debido a que la solución fluida 18 presenta una baja solubilidad con la capa adhesiva 12, la solución fluida 18 no se difunde de forma significativa en la masa de la capa adhesiva 12. Como tal, el ingrediente activo biológico permanece concentrado sobre, o cerca de la superficie 16 de la capa adhesiva 12 cuando la solución fluida 18 se seca sustancialmente.

Debido a que el ingrediente activo biológico permanece concentrado sobre, o cerca de la superficie 16, el artículo 19 puede incorporar bajas concentraciones del ingrediente activo biológico, presentando todavía niveles eficaces de actividad antimicrobiana, como se mide por el Ensayo de la Zona de Inhibición descrito más adelante. La actividad antimicrobiana eficaz incluye zonas primarias de inhibición sobre el artículo revestido de 8 mm, más preferentemente 10 mm e incluso más preferentemente 12 mm.

Las bajas concentraciones del ingrediente activo biológico reducen las interacciones entre el ingrediente activo biológico y la capa adhesiva 12. Esto permite que la capa adhesiva 12 retenga propiedades físicas deseables (por ejemplo buena resistencia adhesiva, bajo desgaste, alta transmisión de vapor de agua, valores preferidos del módulo, transparencia y absorbencia) a pesar de la presencia del ingrediente activo biológico. Esto es particularmente útil cuando el artículo 10 es un artículo apósito de heridas de PSA. El artículo 10 retiene una buena adherencia a la piel del paciente durante el uso y libera el ingrediente activo biológico en el sitio de la herida para reducir el riesgo de infecciones.

La solución fluida 18 de la presente invención puede incluir una diversidad de ingredientes activos biológicos diferentes, tales como antimicrobianos, antibióticos, antifúngicos, antivirales y antisépticos (descritos con más detalle más adelante). Debido a que el ingrediente activo biológico permanece concentrado sobre, o cerca de la superficie 16, no es necesario que el ingrediente activo biológico se difunda a través de la masa de la capa adhesiva 12 y el sustrato de respaldo 14 antes de su liberación. Como tal, cuando se aplica el artículo 10 sobre el sitio de una herida, el ingrediente activo biológico puede liberarse rápidamente desde la capa adhesiva 12 para proteger contra las infecciones.

Una forma adecuada de medir la solubilidad de la solución fluida 18 y la capa adhesiva 12 es mediante los parámetros de solubilidad de Hildebrand (δ). El parámetro de solubilidad de Hildebrand, tal como se usa en el presente documento, representa la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva de un material, y se representa por la siguiente ecuación:

$$\delta = \sqrt{\frac{(\Delta H - RT)}{V}}$$

en la que ΔH es la entalpía de vaporización molar del material, R es la constante universal de los gases, T es la temperatura absoluta y V es el volumen molar de la solución. Los parámetros de solubilidad de Hildebrand se proporcionan en general en unidades convencionales de (calorías/centímetro³)^{1/2} ((cal/cm³)^{1/2}) y en unidades del SI de MegaPascuales^{1/2} (MPa^{1/2}).

El nivel de solubilidad entre sustancias (por ejemplo, entre la solución fluida y la capa adhesiva) se basa en la diferencia en los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las sustancias. En general, cuanto más se aproximan los parámetros de solubilidad de Hildebrand entre dos sustancias, más solubles y compatibles son éstas. Por el contrario, cuando más se alejan los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las dos sustancias, menos solubles son las sustancias.

Los procedimientos para calcular el parámetro de solubilidad basados en efectos de contribución de grupos que usan la estructura para estimar la densidad de energía de cohesión se describen en D.W. Van Krevelen's Properties of Polymers. Elsevier Science, 3ª Ed. 1 de noviembre de 1997; y D.H. Kaelble's Computer-Aided Design of Polymer and Composites. Marcel Dekker, Inc. 1985. Ejemplos de parámetros de solubilidad de Hildebrand para diversos disolventes y polímeros están tabulados en Barton, A. F. M., Handbook of Solubility and Other Cohesion Parameters, 2ª Ed., CRC Press, Boca Raton, Fla. (1991); Barton, A. F. M., Handbook of Polymer-Liquid Interaction Parameters and Solubility Parameters, CRC Press, Boca Raton, Fla. (1990); Polymer Handbook, 3ª Ed., J. Brandrup & E. H. Immergut, Eds. John Wiley, NY, páginas 519-557 (1989); y Applied Polymer Science, Eds. J. Kenneth Carver & Roy M. Tess, Organic Coatings and Plastics Chemistry, ACS Publication 1975 (Nº de control de la biblioteca del congreso: 75-23010); La Tabla 1 proporciona ejemplos de parámetros de solubilidad de Hildebrand para diversos disolventes y polímeros adhesivos con base acrílica.

ES 2 334 806 T3

TABLA 1

Componente	Parámetro de solubilidad de Hildebrand (cal/cm^3) ^{1/2}	Parámetro de solubilidad de Hildebrand (MPa) ^{1/2}
Agua	23,4	47,9
Monooleato de glicerol	21,1	43,2
Etilenglicol	16,3	33,3
Propilenglicol	14,8	30,3
Metanol	14,5	29,7
Etanol	12,7	26,0
Isopropanol	11,5	23,5
Ácido acrílico	12,0	24,5
Poli(acrilato de metilo)	9,7	19,8
Poli(metacrilato de metilo)	9,4	19,2
Acrilato de tetrahidrofurfurilo	9,3	19,0
Poli(acrilato de etilo)	9,2	18,8
Acrilato de isobornilo	9,2	18,8
Poli(metacrilato de etilo)	9,0	18,4
Acrilato de etoxi-etoxietilo	9,0	18,4
Poli(acrilato de n-butilo)	8,7	17,8
Poli(metacrilato de n-butilo)	8,7	17,8
Diacrilato de hexadieno	7,9	16,2
Acrilato de isooctilo	7,8	16,0
Polidimetilsiloxano	7,6	15,5
Tetraclorosilano	7,4	15,1

Como se muestra en la Tabla 1, los parámetros de solubilidad de Hildebrand de los disolventes proporcionados son sustancialmente diferentes de los polímeros adhesivos con base acrílica típicos. Como tal, existe poca interacción entre ellos, en especial con disolventes tales como el agua.

5 Tal como se usa en el presente documento, el parámetro de solubilidad de Hildebrand de una mezcla de varias sustancias se basa en la media ponderada de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las sustancias individuales, en base al peso total de la mezcla. Ejemplos de solubilidades adecuadas para la solución fluida de la presente invención incluyen parámetros de solubilidad de Hildebrand de al menos $3,7 \text{ MPa}^{1/2}$ ($1,8 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$) mayores que el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva 12 que se está revistiendo. Solubilidades particularmente adecuadas para la solución fluida de la presente invención incluyen parámetros de solubilidad de Hildebrand de al menos $8,0 \text{ MPa}^{1/2}$ ($3,9 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$) mayores que el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva que se está revistiendo. Solubilidades incluso más particularmente adecuadas para la solución fluida de la presente invención incluyen parámetros de solubilidad de Hildebrand de al menos $15,0 \text{ MPa}^{1/2}$ ($7,3 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$) mayores que el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva que se está revistiendo. Tales diferencias en los parámetros de solubilidad de Hildebrand proporcionan bajas solubilidades entre la solución fluida de la presente invención y la capa adhesiva que se está revistiendo.

Otra forma adecuada de medir la solubilidad de la solución fluida 18 y la capa adhesiva 12 es con tensiones superficiales críticas, que están relacionadas con las energías libres superficiales termodinámicas de las sustancias. En general, la tensión superficial crítica de una sustancia es directamente proporcional al parámetro de solubilidad de Hildebrand de la sustancia. Como tal, sustancias de tensiones superficiales críticas similares son solubles e interaccionan y sustancias con tensiones superficiales críticas diferentes no son solubles y no interaccionan. Sin embargo, anomalías de dispersión, polaridad e interacciones de enlaces de hidrógeno se caracterizan de forma diferente con la tensión superficial crítica y el parámetro de solubilidad de Hildebrand. Ejemplos de tensiones superficiales críticas para diversos disolventes y polímeros, y los parámetros de solubilidad de Hildebrand que se correlacionan, están tabulados en Ed. I. Skeist & V. N. Reinhold, Handbook of Adhesives, 3ª Ed. (1990), que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Técnicas de deposición sin contacto adecuadas para la presente invención son en general independientes de la superficie a revestir (por ejemplo, la superficie 16 de la capa adhesiva 12). Como tales, un mecanismo de deposición sin contacto puede desplazarse en dirección transversal a la superficie 16 que se está revistiendo, sin impartir sustancialmente fuerza transversal a la superficie 16. Al contrario que las técnicas de revestimiento con contacto, la deposición sin contacto permite usar el mismo equipo de procesamiento para revestir una diversidad de diferentes superficies 16 sin necesidad de cambios en la formulación o parámetros de proceso. Ejemplos de técnicas de deposición sin contacto adecuadas incluyen impresión por chorro de tinta, deposición mediante pulverización por atomización, deposición electrostática, microdispensación y deposición a escala mesométrica. Técnicas de deposición sin contacto particularmente adecuadas incluyen la impresión por chorro de tinta y la deposición mediante pulverización por atomización.

La impresión por chorro de tinta opera expulsando la solución fluida 18 sobre la capa adhesiva 12 en patrones controlados de gotitas de fluido. Ejemplos de procedimientos de impresión por chorro de tinta incluyen chorro de tinta térmico, chorro de tinta continuo, chorro de tinta con cabezal piezoeléctrico, chorro de tinta por burbujas, chorro de tinta de goteo según se demanda y chorro de tinta con emisión acústica. Los cabezales de impresión para tales procedimientos de impresión están disponibles de forma comercial de Hewlett-Packard Corporation, Palo Alto, CA y Lexmark International, Lexington, KY (chorro de tinta térmica); Domino Printing Sciences, Cambridge, UK (chorro de tinta continuo); y Trident International, Brookfield, CT, Epson, Torrance, CA, Hitachi Data Systems Corporation, Santa Clara, CA, Xaar PLC, Cambridge, UK, Spectra, Lebanon, NH, y Idanit Technologies, Ltd., Rishon Le Zion, Israel (chorro de tinta de cabezal piezoeléctrico).

Ejemplos de modelos de cabezales de impresión por chorro de tinta adecuados incluyen la serie NOVA tales como el cabezal de impresión NOVA-Q disponible comercialmente de Spectra Inc., y la serie XJ 128 tal como el cabezal de impresión XJ128-200 disponible comercialmente de Xaar PLC. Cuando se usa el cabezal de impresión XJ128-200, la solución fluida 18 puede revestirse sobre la capa adhesiva 12 por accionamiento piezoeléctrico del cabezal de impresión a 1,25 kilohertz (kHz) y 35 volts (V), con una resolución de impresión de 300x300 puntos por pulgada (dpi). Esto genera gotas con volúmenes nominales de aproximadamente 70 picolitros (pl).

En base a la resolución de impresión, el porcentaje de superficie 16 cubierta (es decir, la cobertura de píxeles) y la concentración del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18, se puede determinar como sigue la concentración de ingrediente activo biológico ($\text{Concentración}_{IAB}$) aplicado sobre la capa adhesiva 12:

$$\text{Concentración}_{IAB} = \left(\frac{n^{\circ} \text{ gotas}}{(\text{pulgada})^2} \right) \left(\frac{\% \text{ Cobertura}}{100} \right) \left(\frac{\text{Volumen}}{\text{gota}} \right) (\text{Densidad}_{SF}) \left(\frac{\% \text{ Peso}_{IAB}}{100} \right)$$

El (n° de gotas/Pulgada²) es el número de píxeles impresos en una pulgada cuadrada del sustrato y se base en la resolución de impresión seleccionada y el ($\% \text{ cobertura}/100$) es la fracción de la superficie 16 sobre la que se ha

ES 2 334 806 T3

impreso. Por ejemplo, con una resolución de impresión de 300x300 dpi y una cobertura superficial de 100% de la superficie 16, se depositan un total de 90.000 gotas de la solución fluida 18 por pulgada cuadrada de la capa adhesiva 12. Mediante esta definición, la cobertura porcentual puede ser mayor que 100%, cuando una fracción de los píxeles se imprimen dos veces puesto que el cabezal de impresión ejecuta varias pasadas sobre el artículo. Por ejemplo, con una resolución de impresión de 300x300 dpi y una cobertura superficial de 200% de la superficie 16, se depositan un total de 180.000 gotas de la solución fluida por pulgada cuadrada de la superficie 16, depositándose 90.000 gotas en la primera pasada del cabezal de impresión y depositándose otras 90.000 gotas sobre el primer conjunto de gotas en una segunda pasada.

El (Volumen/Gota) es el volumen nominal de las gotas generadas por un cabezal de impresión seleccionado (por ejemplo 70 pl es el volumen de gota generado típicamente por el cabezal de impresión XJ 128-200). La ($Densidad_{SF}$) es la densidad media de la solución fluida 18 y ($\%Peso_{I.A.B.}/100$) es la concentración porcentual en peso del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18 antes de la impresión por chorro de tinta.

La cobertura superficial porcentual del chorro de tinta de la solución fluida 18 impresa sobre la superficie 16 puede variar en función de las necesidades individuales. El porcentaje requerido depende generalmente de la composición de la solución fluida 18, incluyendo el ingrediente activo biológico, el nivel de actividad del ingrediente activo biológico seleccionado y el nivel de actividad biológica seleccionada. Ejemplos de coberturas superficiales porcentuales del chorro de tinta de solución fluida 18 impreso sobre la superficie 16 varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 500%.

En base a una resolución de impresión de 300x300 dpi, una solución fluida 18 que contiene 1,0% de óxido de plata como ingrediente activo biológico, que se imprime por chorro de tinta a una cobertura superficial del 100% sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 proporciona aproximadamente 0,06 miligramos/pulgada² (mg/pulgada²) (aproximadamente 93 miligramos/metro²) del óxido de plata. Esta concentración de óxido de plata es significativamente menor que concentraciones de óxido de plata de las que se informa en artículos antimicrobianos convencionales. Sin embargo, a pesar de la baja concentración, el artículo 10 presenta actividad antimicrobiana eficaz para reducir el riesgo de infecciones.

La impresión por chorro de tinta permite también la creación de indicios y gráficos sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12. Como tal, el patrón que se imprime por chorro de tinta de la solución fluida 18 sobre la superficie 16 también puede tener mensajes textuales y gráficos. En una realización, el mensaje puede ser visualmente observable mediante el uso de pigmentos o colorantes contenidos en la solución fluida 18, que permanece concentrada sobre, o cerca de la superficie 16 cuando la solución fluida 18 se ha secado sustancialmente. Preferentemente, sin embargo, el propio ingrediente activo biológico proporciona coloración para los mensajes sobre la superficie 16. Por ejemplo, compuestos que contienen plata, tales como óxido de plata, son transparentes cuando están en la solución fluida, pero viran a color marrón oscuro cuando se secan. Esto evita la necesidad de colorantes adicionales para hacer el patrón impreso de chorro de tinta visualmente observable. Ejemplos de mensajes adecuados incluyen logotipos de las empresas, instrucciones para el uso del artículo, nombres comerciales y diseños para apariencia estética.

La deposición mediante pulverización por atomización opera emitiendo la solución fluida 18 a través de una tobera de choque por aire o tobera de desprendimiento de aire para atomizar la solución fluida 18 en un grado determinado. La solución fluida 18 atomizada se dirige sobre la capa adhesiva 12. Aunque Fig. 1 muestra las gotitas de la solución fluida 18 como dispuestas en un patrón generalmente uniforme sobre la superficie 16 (que es típico de la impresión por chorro de tinta), la deposición mediante pulverización por atomización proporciona en general un patrón de gotitas más aleatorio.

Un ejemplo de sistemas de deposición mediante pulverización por atomización adecuados incluyen cabezales y cuerpos de pulverización disponibles de forma comercial, tales como los de Spraying Systems Co., Wheaton, IL. Los cabezales de pulverización también pueden incluir adaptadores de pulverización con ventiladores para soplar sobre las fuentes de atomización primarias para crear patrones elípticos. Condiciones de operación adecuadas incluyen pulverizar la solución fluida sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 con un caudal volumétrico de aproximadamente 5 mililitros/minuto (ml/min), una velocidad de la banda de aproximadamente 15 pies/minuto (aproximadamente 4,6 metros/minuto), una boquilla atomizadora reglada a aproximadamente 23 libras/pulgada² (psi) (aproximadamente 159 kiloPascales (kPa)), y una boquilla de soplado reglada a aproximadamente 20 psi (aproximadamente 138 kPa).

Los cabezales de pulverización generan gotitas con diámetros que varían de 2 micrómetros a 20 micrómetros. Después de secarse la solución fluida 18; las gotitas secas que quedan sobre la capa adhesiva 12 presentan diámetros que varían hasta 30 micrómetros debido a la aglomeración de gotitas. En base a la concentración del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18, la concentración del ingrediente activo biológico ($Concentración_{I.A.B.}$) pulverizado sobre la capa adhesiva 12 se puede determinar como sigue:

$$Concentración_{I.A.B.} = (\%Area\ de\ la\ Superficie_{SF}) \left(\frac{Volumen}{Área} \right) (Densidad_{SF}) \left(\frac{\%Peso_{I.A.B.}}{100} \right)$$

El área de la superficie porcentual de la solución fluida 18 (%Área de la Superficie_{S.F.}) es la relación de superficie total de las gotitas de solución fluida 18 respecto al área de la superficie de la superficie 16, como se observa físicamente por microscopía digital. Las gotitas de la solución fluida 18 se muestran digitalmente como gotas oscuras sobre un fondo claro. Como tales, el área total de las regiones oscuras y el área total de las regiones claras se pueden comparar proporcionando la relación. Usando las condiciones de operación descritas antes, la cobertura del área porcentual de las moléculas de ingrediente activo biológico varía de forma típica de 4,9% a 6,5% de la superficie 16.

El (Volumen/Área) es una conversión del área de la superficie de las gotitas de la solución fluida 18 al volumen de las gotitas de la solución fluida 18. La (Densidad_{S.F.}) es la densidad media de la solución fluida 18 y el (%Peso_{O.I.A.B.}/100) es la concentración porcentual en peso del ingrediente activo biológico en a solución fluida 18 antes de la pulverización.

La solución fluida 18 también se puede depositar sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 por medio de sistemas de deposición sin contacto separados, tales como una pluralidad de sistemas por impresión por chorro de tinta. Por ejemplo, un sistema de impresión por chorro de tinta puede imprimir una primera solución fluida 18 que contiene un primer ingrediente activo biológico y, de forma simultánea o subsiguiente un segundo sistema de impresión por chorro de tinta puede imprimir una segunda solución fluida 18 que contiene un segundo ingrediente activo biológico. Esto es particularmente útil para revestir varios ingredientes activos biológicos sobre la misma superficie 16, cuando los ingredientes activos biológicos son incompatibles en una única solución fluida 18. Los pequeños tamaños de gota y el secado rápido de las soluciones fluidas 18 que pueden obtenerse por deposición sin contacto reducen el riesgo de interacciones adversas entre el primer y el segundo ingrediente activo biológico.

La suspensión fluida 18 también se puede depositar mediante deposición sin contacto en un gradiente de concentración con varias pasadas del sistema de deposición sin contacto. Por ejemplo, una primera pasada podría contener una concentración elevada del ingrediente activo biológico, y una pasada subsiguiente podría contener una baja concentración del mismo o diferente ingrediente activo biológico. Esto es beneficioso para controlar la liberación del ingrediente activo biológico. Por otro lado, la solución fluida se puede depositar de una forma tal que el ingrediente activo biológico esté concentrado en ciertas áreas de la superficie 16. Por ejemplo, la concentración del ingrediente activo biológico puede ser mayor en la región central de la superficie 16 del artículo 10 y menor en la periferia. Esto permite el uso de menores concentraciones de ingredientes activos biológicos costosos.

La solución fluida 18 de la presente invención presenta de forma deseable una viscosidad suficientemente baja para ser revestida por deposición sin contacto. La viscosidad deseada dependerá en general de la técnica de deposición usada. Por ejemplo, para impresión por chorro de tinta, la solución fluida 18 presenta de forma deseable una viscosidad por debajo de 30 centipoise (es decir, 30 miliPascal-segundo), de preferencia por debajo de 25 centipoise y, más preferentemente por debajo de 20 centipoise a la temperatura de inyección del chorro de tinta deseada (de forma típica de 25°C a 65°C). Sin embargo, las características de viscosidad óptima para la solución fluida 18 dependerán fundamentalmente de la temperatura de inyección del chorro de tinta y del tipo de sistema de chorro de tinta usado. Para aplicaciones de chorro de tinta piezoeléctricas, viscosidades adecuadas para la solución fluida 18 varían de 3 a 30 centipoise, preferentemente de 10 a 16 centipoise, a temperaturas que varían de 25°C a 65°C.

Después de aplicar la solución fluida 18 sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12, se deja secar sustancialmente la solución fluida 18. La solución fluida 18 puede dejarse secar de una diversidad de formas, y puede depender de la composición de la solución fluida 18 y de la técnica de deposición sin contacto usada. En general, un secado rápido reduce aun más el grado de difusión de la solución fluida 18 en la capa adhesiva 12.

Las técnicas de deposición sin contacto descritas antes depositan pequeños volúmenes de gotas de la solución fluida 18 sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 (por ejemplo, 70 pl para impresión por chorro de tinta). Como tal, las gotas presentan en general grandes áreas de la superficie, que permiten que la solución fluida 18 se seque rápidamente tras la aplicación. Después de la deposición sin contacto, el artículo 10 se puede mantener a temperatura ambiente (25°C) durante un período de tiempo que permita que la solución fluida 18 se seque sustancialmente. El período de tiempo dependerá de la cantidad de solución fluida 18 aplicada sobre la superficie 16 y la composición de la solución fluida 18 (por ejemplo, de 30 minutos a 48 horas). La velocidad de secado puede aumentarse de forma alternativa manteniendo el artículo 10 a una temperatura elevada (por ejemplo, en un horno a 150°C) durante un período de tiempo que permita que la solución fluida 18 se seque sustancialmente (por ejemplo, de 5 a 10 minutos). También se puede usar el secado en línea y es particularmente útil para operaciones de revestimiento en línea de bandas. Tras el secado, el ingrediente activo biológico y otros componentes de la solución fluida 18 que no se volatilizan siguen concentrados sobre, o cerca de la superficie 16 de la capa adhesiva 12. Una diversidad de factores, tales como la volatilidad de la solución fluida 18, la volatilidad del ingrediente activo biológico, la estabilidad térmica del ingrediente activo biológico, el tipo de horno de secado, el volumen del flujo de aire y el grado de impacto pueden influir en el tiempo de secado y la temperatura requerida para evaporar la solución fluida 18.).

Después de secar, concentraciones adecuadas del ingrediente activo biológico sobre la capa adhesiva 12 incluyen concentraciones menores que 1,0 mg/pulgada² (1,55 gramos/metro²), preferentemente menores que 0,5 mg/pulgada² (0,78 gramos/metro²) y, más preferentemente, menores que 0,1 mg/pulgada² (0,16 gramos/metro²). Como se ha descrito antes, la baja concentración del ingrediente activo biológico permite que la capa adhesiva 12 retenga propiedades físicas y niveles de actividad antimicrobiana deseables. Como tal, el artículo 19 puede liberar niveles eficaces de ingredientes activos biológicos al mismo tiempo que retiene propiedades adhesivas durante su uso. Después de preparar

ES 2 334 806 T3

el artículo 10 de acuerdo con la presente invención, la capa adhesiva 12 presenta de forma deseable una resistencia al pelado que es al menos 70%, preferentemente al menos 80% y, más preferentemente al menos 90% la resistencia al pelado sin revestir de la capa adhesiva 12. Tal como se usa en el presente documento, la resistencia al pelado se determina de conformidad con la norma ASTM D3330 usando un aparato de ensayo de tracción Thwing-Albert Tensile Tester, disponible comercialmente de Thwing-Albert Instrument Co., Philadelphia, PA, con una superficie de ensayo constituida por una superficie templada de acero inoxidable AISI n° 302.

La baja concentración del ingrediente activo biológico sobre, o cerca de la superficie 16 también permite el uso de una baja concentración del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18. Esto proporciona un beneficio económico reduciendo los costes de material requeridos para preparar el artículo 10.

Materiales adecuados

Además del ingrediente activo biológico, la solución fluida 18 de la presente invención también puede incluir un disolvente vehículo, estando el ingrediente activo biológico sustancialmente disuelto o dispersado en el disolvente vehículo para obtener una viscosidad adecuada para la deposición sin contacto. Ejemplos de disolventes vehículo adecuados incluyen disolventes acuosos y no acuosos tales como agua, propilenglicol, etilenglicol, glicerol, metanol, etanol, isopropanol y sus combinaciones. Aunque se hace referencia como una “solución”, la solución fluida 18 puede ser una dispersión, una emulsión, una solución y sus combinaciones.

La solución fluida 18 también puede incluir una diversidad de otros materiales para potenciar las propiedades de la solución fluida 18 y/o el ingrediente activo biológico. Ejemplos de otros materiales adecuados incluyen plastificantes, ligantes, excipientes, colorantes, pigmentos, tensioactivos, potenciadores y sus combinaciones.

Tensioactivos adecuados para usar en la solución fluida 18 son preferentemente no iónicos y pueden incluir tensioactivos disponibles de forma comercial con el nombre comercial “PLURONICS” de BASF, Spartanburg, SC; tensioactivos disponibles de forma comercial con el nombre comercial “brim” de Imperial Chemical Industries PLC, Londres, RU; copolímeros de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); polioxietilen estearil éteres; polioxietilen lauril éteres; dioctil sulfosuccinatos sódicos; alquilpoliglucósidos; poligliceril ésteres; dioctilsulfosuccinatos; y combinaciones de los anteriores. Ejemplos de concentraciones adecuadas de los tensioactivos en la solución fluida varían de 1,0% a 20,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

Se pueden usar potenciadores para aumentar la actividad biológica de ciertos ingredientes activos biológicos (por ejemplo, monoésteres de ácidos grasos, ácidos grasos y compuestos fenólicos halogenados como triclosán). Ejemplos de potenciadores adecuados incluyen agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético (AEDT) y sus sales; ácidos orgánicos tales como ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido mandélico, ácido acético, ácido sórbico, ácido benzoico y ácido salicílico; alcoholes tales como etanol, isopropanol y alcoholes de cadena larga como alcohol octílico y alcohol decílico; y combinaciones de los anteriores. Ejemplos de concentraciones adecuadas de los potenciadores en la solución fluida varían de 1,0% a 20,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

Como se ha descrito antes, la solución fluida 18 de la presente invención puede incluir una diversidad de ingredientes activos biológicos diferentes, tales como antimicrobianos, antibióticos, antifúngicos, antivirales y antisépticos. La concentración del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18 es, de forma deseable, tal que la concentración del ingrediente activo biológico aplicado sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 sea terapéuticamente eficaz. Como tal, la concentración del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18 variará dependiendo de una diversidad de factores, tales como el tipo de ingrediente activo biológico usado, el diseño del artículo 10, el estado patológico a tratar y el período de tiempo que se usará el artículo 19. En general, la concentración del ingrediente activo biológico en la solución fluida 18 varía de 0,01% a 50,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

Ejemplos de ingredientes activos biológicos adecuados en la solución fluida 18 incluyen compuestos formadores de iones metálicos (por ejemplo, compuestos que contienen plata, compuestos que contienen zinc, compuestos que contienen cobre, compuestos que contienen oro, compuestos que contienen platino), monoésteres de ácidos grasos, polihexametilenbiguanida, clorhexidina, triclosán, peróxidos, yodos y sus complejos (por ejemplo, yodóforos), sus derivados y sus combinaciones. Otros ingredientes activos biológicos que son adecuados para usar con la presente invención incluyen ingredientes medicinales revelados en Cantor *et al.*, solicitud de patente de Estados Unidos n° 10/242,065, titulada “Non-Contact Printing Method for Making a Medical Pressure Sensitive Adhesive Article”.

Los compuestos que contiene plata adecuados para el ingrediente activo biológico incluyen compuestos que son solubles en disolventes acuosos (por ejemplo, nitrato de plata) y compuestos que contienen plata muy poco solubles (SSSC), que se revelan en la solicitud de patente presentada de forma concurrente, número de expediente 59862US002, titulada. “Silver-Releasing Articles and Methods of Manufacture” (a la que se hace referencia en el presente documento como “la solicitud 59862US002”). Los compuestos que contienen plata imparten actividad antimicrobiana a una superficie con un riesgo mínimo de desarrollar resistencia bacteriana. La actividad antimicrobiana de la plata se cree que es debida a iones o radicales plata libres, en los que los iones plata destruyen los microbios bloqueando la vía de la respiración celular, uniéndose al ADN celular y previniendo la replicación, y rompiendo la membrana celular.

Además, los iones plata se asocian en raras ocasiones con resistencia microbiana y no presentan efectos negativos significativos sobre las células humanas. Como tal, el uso sistemático de compuestos que contienen plata generalmente no genera problemas en el campo médico con respecto a bacterias resistentes a los antibióticos.

Los compuestos que contienen plata adecuados para el ingrediente activo biológico proporcionan actividad antimicrobiana mediante una liberación sostenida de iones plata desde la capa adhesiva 12 cuando está en contacto con ambientes húmedos, tales como el lecho de una herida. Ejemplos de compuestos que contienen plata adecuados incluyen óxido de plata, sulfato de plata, acetato de plata, cloruro de plata, lactato de plata, fosfato de plata, estearato de plata, tiocianato de plata, proteinato de plata, carbonato de plata, nitrato de plata, sulfadiazina de plata, alginato de plata y sus combinaciones. Un ejemplo de compuestos que contienen plata particularmente adecuados incluyen los óxidos de plata, carbonatos de plata y acetatos de plata. Ejemplos de concentraciones adecuadas de los compuestos que contienen plata en la solución fluida 18 varían de 0,1% a 15,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18. Ejemplos de concentraciones particularmente adecuadas de los compuestos que contienen plata en la solución fluida 18 varían de 1,0% a 5,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

Con respecto al óxido de plata, se pueden usar una diversidad de estados de valencia del óxido de plata (por ejemplo, cuando el estado de oxidación es óxido de plata (II) u óxido de plata (III)). El estado de valencia del óxido de plata concentrado sobre, o cerca de la superficie 16 de la capa adhesiva 12 se puede determinar depositando un óxido de plata de un estado de valencia dado (por ejemplo, Ag_2O , AgO , Ag_2O_3 , Ag_2O_4). De forma alternativa, el estado de valencia del óxido de plata puede aumentarse incluyendo un agente oxidante en la solución fluida de la presente invención, o aplicando un agente oxidante a la capa adhesiva 12 después de aplicar la solución fluida 18 sobre la superficie 16 por deposición sin contacto. Ejemplos de agentes oxidantes adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, persulfatos de metales alcalinos, permanganatos, hipocloritos, percloratos, ácido nítrico y sus combinaciones. Un ejemplo de un persulfato de metal alcalino adecuado incluye persulfato sódico como se describe en Antelman, patente de Estados Unidos n° 6,436,420.

Los compuestos SSSC, tales como óxidos de plata y sales de plata seleccionados, presentan una solubilidad baja en disolventes vehículo acuosos. Como tales, los compuestos SSSC son difíciles de dispersar directamente o disolver en soluciones. Aunque esto presenta un problema para obtener la solución fluida 18 con compuestos SSSC, la baja solubilidad hace que los compuestos SSSC sean excelentes fuentes para la liberación lenta y sostenida de iones plata.

Para acomodar la baja solubilidad de los compuestos SSSC, la solución fluida 18 puede incluir también compuestos que contienen amonio. Los compuestos que contienen amonio se complejan con los compuestos SSSC para disolver sustancialmente los compuestos SSSC en un disolvente vehículo acuoso. Esto permite que la solución fluida 18 incluya compuestos SSSC, presentando al mismo tiempo viscosidades adecuadas para la deposición sin contacto. Dependiendo del compuesto SSSC usado, el compuesto SSSC puede disolverse fácilmente en el disolvente vehículo acuoso a temperatura ambiente cuando se mezcla con el compuesto que contiene amonio. Si no ocurre esto, puede ser necesaria acción mecánica tal como agitación durante un tiempo y/o calor para ayudar en la disolución.

Ejemplos de compuestos que contienen amonio adecuados incluyen sales de amonio tales como pentaborato amónico, acetato amónico, carbonato amónico, cloruro amónico, peroxiborato amónico, tetraborato amónico, citrato triamónico, carbamato amónico, bicarbonato amónico, malato amónico, nitrato amónico, nitrito amónico, succinato amónico, sulfato amónico, tartarato amónico y sus combinaciones. La concentración del compuesto que contiene amonio en la solución fluida 18 es, de forma deseable, la mínima requerida para disolver el compuesto SSSC usado. Ejemplos de concentraciones adecuadas de los compuestos que contienen amonio en la solución fluida 18 varían de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 25% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

Los compuestos que contienen plata, una vez aplicado sobre la capa adhesiva 12, se desea que sean estables a al menos uno de los siguientes tipos de radiación: Luz visible, luz ultravioleta, haz de electrones, y esterilización por rayos gamma. En ciertas realizaciones, los compuestos que contienen plata son estables a la luz visible, tal que los compuestos que contienen plata no se oscurecen tras exponerse a la luz visible. Tales compuestos que contienen plata son útiles en artículos médicos, en particular en apósitos para heridas y materiales para el taponamiento de heridas, aunque una amplia diversidad de otros artículos se pueden revestir con los compuestos que contienen plata.

Un ejemplo de materiales particularmente adecuados para la solución fluida 18 de la presente invención incluye óxido de plata, carbonato amónico y un disolvente vehículo acuoso tal como agua. Sin pretender quedar limitado por ninguna teoría, se cree que el óxido de plata y carbonato amónico se complejan para disolver el óxido de plata en el disolvente vehículo acuoso. La complejación crea un compuesto de plata y carbonato amónico. La solución fluida 18 se aplica entonces sobre la superficie 16 de la capa adhesiva 12 por deposición sin contacto. Durante la deposición sin contacto, una porción del carbonato amónico se evapora fácilmente debido a la gran área de la superficie de la solución fluida 18 depositada.

Debido a que la solución fluida 18 presenta una baja solubilidad con la capa adhesiva 12, la solución fluida se difunde mínimamente en la capa adhesiva 12 y permanece sobre, o cerca de la superficie 16. Por otro lado, cuando la solución fluida 18 se seca, el óxido de plata se vuelve a formar sobre la capa adhesiva 12. Se cree que esto se debe a la descomplejación del compuesto de plata y carbonato amónico en óxido de plata, amoniaco, dióxido de carbono y agua. El amoniaco, el dióxido de carbono y el agua se evaporan a continuación. La descomplejación del óxido de plata puede observarse por un cambio de color. Antes de secar, la solución fluida 18 es sustancialmente incolora. Sin

ES 2 334 806 T3

embargo, después de secar, la porción residual de la solución fluida 18 vira a color oscuro, que es una característica típica del óxido de plata. Como tal, después de la deposición sin contacto, el carbonato amónico y el agua se eliminan, dejando el óxido de plata concentrado sobre, o cerca de la superficie 16 de la capa adhesiva 12.

5 El acetato de plata también presenta baja solubilidad con disolventes vehículo acuosos, lo cual también presenta un problema para aplicar el acetato de plata sobre la capa adhesiva 12 mediante deposición sin contacto. En consecuencia, la solución fluida 18 también puede incluir un dispersante para complejarse con el acetato de plata. Ejemplos de dispersantes adecuados son los mismos materiales que los tensioactivos adecuados descritos antes. El componente acetato del compuesto de acetato de plata existe como ion contrario en asociación con el aducto plata-dispersante. Esto
10 crea una dispersión estable del acetato de plata en el disolvente vehículo acuoso que presenta una baja solubilidad permitiendo la aplicación mediante deposición sin contacto. Además, también se puede usar un compuesto que contiene amonio con el dispersante para complejarse con el acetato de plata del mismo modo que se ha descrito antes para el óxido de plata. Esto aumenta aun más la solubilidad del acetato de plata en el disolvente vehículo acuoso.

15 Monoésteres de ácidos grasos adecuados para el ingrediente activo biológico son deseablemente considerados con calidad alimentaria y reconocidos como seguros (GRAS) por la Agencia de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Tales monoésteres de ácidos grasos pueden derivarse de ácidos grasos C_8 a C_{12} tales como monoésteres de glicerol de ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico; monoésteres de propilenglicol de ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico; ácidos grasos; y combinaciones de los anteriores. Ejemplos de monoésteres de ácidos grasos
20 adecuados incluyen monolaurato de glicerol disponible comercialmente con el nombre comercial "LAURICIDIN" de Med-Chem Laboratories, East Lansing, MI; monocaprilato de glicerol disponible comercialmente con el nombre comercial "POEM M-100" de Riken Vitamin Ltd., Tokyo, Japón; monocaprato de glicerol disponible comercialmente con el nombre comercial "POEM M-200" de Riken Vitamin Ltd.; monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol y monocaprato de propilenglicol, todos disponibles comercialmente de Uniquema International, Chicago, IL; y combinaciones de los anteriores.

Ejemplos de concentraciones adecuadas de los compuestos que contienen ácidos grasos en la solución fluida 18 varían de 1,0% a 30,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18. Ejemplos de concentraciones particularmente adecuadas de los compuestos que contienen ácidos grasos en la solución fluida 18 varían de 5,0% a 20,0%
30 en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

La solución fluida 18 también puede incluir un potenciador y un tensioactivo para usar con los monoésteres de ácidos grasos, como se describe en Andrews *et al.*, solicitud PCT n°. WO00/71183, titulada "Antimicrobial Articles", y en Andrews *et al.*, solicitud PCT n° WO01/43549, titulada "Fruit, Vegetable, and Seed Disinfectants". Ejemplos de
35 potenciadores y tensioactivos adecuados para usar con los monoésteres de ácidos grasos incluyen los potenciadores adecuados y los tensioactivos adecuados para uso en la solución fluida 18 que se han descrito antes. Preferentemente, el monoéster de ácido graso, el potenciador y el tensioactivo se disuelven sustancialmente en un disolvente vehículo acuoso o no acuoso para la deposición sin contacto.

40 Una combinación particularmente adecuada de ingredientes activos biológicos para uso con la presente invención incluye un compuesto SSSC, tal como óxido de plata y un monoéster de ácido graso. El monoéster de ácido graso se libera rápidamente tras la exposición a humedad desde el lecho de una herida, lo cual proporciona una rápida actividad antimicrobiana para prevenir infecciones bacterianas. Como contraste, la baja solubilidad del compuesto SSSC con la humedad causa que los iones plata se liberen a una velocidad más lenta. Esto proporciona una actividad antimicrobiana
45 más lenta y sostenida sobre el sitio de la herida con respecto al monoéster de ácido graso. Como tal, el uso combinado del compuesto SSSC y el monoéster de ácido graso proporciona una actividad antimicrobiana sinérgica en dos fases.

En general, sin embargo, los monoésteres de ácido graso y los compuestos SSSC tales como óxidos de plata son incompatibles en una solución fluida simple. Como tal, los monoésteres de ácido graso y los compuestos SSSC
50 no pueden aplicarse en general a la capa adhesiva 12 mediante una técnica de deposición sin contacto sencilla. No obstante, como se ha descrito antes, se pueden usar varios sistemas de deposición sin contacto para depositar de forma simultánea o secuencial dos soluciones fluidas 18 sobre la capa adhesiva 12. Una solución fluida 18 puede contener el monoéster de ácido graso y la otra solución fluida 18 puede contener el compuesto SSSC. Por ejemplo, se pueden imprimir por chorro de tinta un monoéster de ácido graso y un óxido de plata sobre la capa adhesiva 12 con cabezales
55 de impresión por chorro de tinta separados antes de la etapa de secado. De forma alternativa, se puede usar un sistema de chorro de tinta para depositar el compuesto SSSC y se puede usar un sistema de pulverización para depositar el monoéster de ácido graso (o viceversa). Esto permite que tanto el monoéster de ácido graso como el óxido de plata permanezcan concentrados sobre, o cerca de la capa adhesiva 12, con mínimas interacciones entre los dos ingredientes activos biológicos.

60 Ejemplos de materiales de clorhexidina adecuados para el ingrediente activo biológico incluyen clorhexidina, derivados salinos de clorhexidina tales como digluconato de clorhexidina (de forma típica denominado gluconato de clorhexidina o CHG) y acetato de clorhexidina y sus combinaciones. Ejemplos de concentraciones adecuadas de los materiales de clorhexidina en la solución fluida 18 varían de 1,0% a 40,0% en peso, en base al peso total de la
65 solución fluida 18. Ejemplos de concentraciones particularmente adecuadas de los materiales de clorhexidina en la solución fluida 18 varían de 5,0% a 20,0% en peso, en base al peso total de la solución fluida 18.

Artículos adhesivos

El artículo representa un artículo adecuado que se puede preparar con un ingrediente activo biológico de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, los artículos (por ejemplo, el artículo 10) son artículos médicos adhesivos, tales como apósitos para heridas adhesivos. Ejemplos de artículos médicos adhesivos adecuados incluyen apósitos para heridas adhesivos con el nombre comercial Apósitos "TEGADERM", que están disponibles comercialmente de 3M Corporation, St. Paul, MN.

Como se muestra en Fig. 1, el sustrato de respaldo 14 del artículo 10 define en general la masa del artículo 10 (por ejemplo, una venda de gasa para un apósito para herida). La capa adhesiva 12 es una capa de un material adhesivo dispuesta sobre el sustrato de respaldo 14 para adherir el artículo 10 a una superficie, tal como la piel de un paciente.

Ejemplos de materiales adecuados para el sustrato de respaldo 14 incluyen telas, bandas poliméricas no tejidas o tejidas, tejido de punto, películas poliméricas, hidrocoloides, espumas, láminas metálicas, papel, gasa, fibras naturales o sintéticas, algodón, rayón, lana, cáñamo, yute, nailon, poliésteres, poliacetatos, poliacrílicos, alginatos, cauchos etileno-propileno-dieno, caucho natural, poliésteres, poliisobutilenos, poliolefinas (por ejemplo, polipropileno, polietileno, copolímeros de etileno y propileno y copolímeros de etileno y butileno), poliuretanos (incluyendo espumas de poliuretano), vinilos incluyendo poli(cloruro de vinilo) y etileno-acetato de vinilo, poliamidas, poliestirenos, fibra de vidrio, fibras cerámicas, elastómeros, polímeros termoplásticos y sus combinaciones. Tales materiales se usan típicamente como sustratos de respaldo en una diversidad de productos médicos convencionales.

La capa adhesiva 12 es preferiblemente un PSA. Ejemplos de materiales adecuados para la capa adhesiva 12 incluyen PSA basados en acrilatos, poliuretanos, siliconas, adhesivos a base de caucho (incluyendo caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno y caucho de butilo) y sus combinaciones. Ejemplos de acrilatos adecuados incluyen polímeros de monómeros de acrilato de alquilo tales como metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de n-butilo, acrilato de iso-octilo, acrilato de iso-nonilo, acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de decilo, acrilato de dodecilo, acrilato de n-butilo, acrilato de hexilo y sus combinaciones.

Como se ha descrito antes, para prevenir que el ingrediente activo biológico se difunda en la capa adhesiva 12, la solución fluida 18 y la capa adhesiva 12 del artículo 10 presentan bajas solubilidades. De forma típica, los materiales de la capa adhesiva 12 presentan parámetros de solubilidad de Hildebrand de aproximadamente 20,0 MPa^{1/2} (aproximadamente 9,8 (calorías/cm³)^{1/2}) o menores. Esto permite que el ingrediente activo biológico permanezca concentrado sobre o cerca de la superficie 16 de la capa adhesiva 12 después de que la solución fluida 18 se ha aplicado mediante deposición sin contacto.

Un ejemplo de materiales particularmente adecuados para la capa adhesiva 12 incluye adhesivos a base de silicona, que presentan varias propiedades beneficiosas con respecto a los PSA tradicionales usados en aplicaciones de tratamiento de heridas. Por ejemplo, adhesivos a base de silicona se pueden formular para que ofrezcan buenas características de adhesión a la piel, ofrezcan una excelente conformabilidad, y proporcionen un desprendimiento suave desde la piel y sitio de la herida. De forma típica, los adhesivos a base de silicona se forman a partir de la reacción de un caucho de polisiloxano y una resina como un sistema de dos componentes, un componente impedido estéricamente para evitar la reacción prematura, o incluso como un sistema de fusión en estado fundido. Ejemplos de adhesivos a base de silicona adecuados incluyen adhesivos a base de polidiorganosiloxano; adhesivos disponibles comercialmente con el nombre comercial "SILASTIC 7-6860" Adhesivo de Calidad Biomédica de Dow Corning Corp., Midland, MI; adhesivos revelados en Sherman *et al.*, patente de Estados Unidos n° 6,407,195; y combinaciones de los anteriores.

El artículo 10 también puede incluir un revestimiento protector (no mostrado) que se dispone sobre la capa adhesiva 12 y el ingrediente activo biológico, opuesto al sustrato de respaldo 14, para proteger la capa adhesiva 12 antes de usar. Revestimientos protectores que son adecuados para usar con el artículo 10 pueden estar realizados en materiales tales como papel kraft, polietileno, poliéster y sus combinaciones. Los revestimientos protectores se revisten preferentemente con composiciones que contienen agentes de desprendimiento, tales como compuestos fluoroquímicos polimerizados o siliconas. La baja energía superficial del revestimiento protector proporciona una fácil retirada de la superficie 16 de la capa adhesiva 12 sin afectar sustancialmente al ingrediente activo biológico que está concentrado sobre o cerca de la superficie 16.

Análisis de las propiedades y procedimientos de caracterización

Se dispone de diversas técnicas analíticas para caracterizar los materiales sellantes de la presente invención. En la presente memoria se emplean varias técnicas analíticas. Sigue una explicación de estas técnicas analíticas.

Ensayo de solubilidad

Las solubilidades entre las soluciones fluidas de la presente invención y las capas adhesivas de los artículos que se están revistiendo se determinaron cuantitativamente usando parámetros de solubilidad de Hildebrand. Para una muestra dada, el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la solución fluida se comparó con el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva correspondiente sobre la cual se aplicó la solución fluida. Cuanto más próximos son

ES 2 334 806 T3

los parámetros de solubilidad de Hildebrand entre la solución fluida y la capa adhesiva, más solubles y compatibles eran estas. Por el contrario, cuando más se alejan los parámetros de solubilidad de Hildebrand entre la solución fluida y la capa adhesiva, menos solubles eran estas.

El parámetro de solubilidad de Hildebrand de una mezcla de varias sustancias se basaba en la media ponderada de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las sustancias individuales, en base al peso total de la mezcla. Por ejemplo, una solución fluida de 1,0% de óxido de plata (I) y carbonato amónico al 5,0% en agua está constituida fundamentalmente por agua (es decir, 94% de agua. Como tal, el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la solución fluida será comparable al parámetro de solubilidad de Hildebrand del agua (es decir, $47,9 \text{ MPa}^{1/2}$ o $(23,4 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$).

Ensayo de la zona de inhibición

El comportamiento antimicrobiano se determinó de forma cuantitativa para artículos adhesivos preparados de acuerdo con la presente invención usando un ensayo de zona de inhibición, que se llevó a cabo por el siguiente procedimiento. Se preparó una solución de *staphylococcus aureus* (A.T.C.C. 25923) a una concentración de 1×10^9 unidades formadoras de colonia por mililitro (ml) en solución salina tamponada con fosfato usando un patrón de turbidez equivalente de McFarland de 0,5. Se prepararon céspedes bacterianos empapando un aplicador de algodón estéril en la solución y frotando una superficie seca de una placa de agar de soja triptica en tres direcciones diferentes. Para cada muestra se colocaron tres discos de 7 milímetros (mm) de diámetro sobre la placa y se presionó firmemente contra el agar con fórceps estériles para garantizar un contacto completo con el agar.

La placa se mantuvo en un frigorífico a 4°C durante tres horas y luego se incubó a $36^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Se realizó una medida del diámetro del área alrededor de cada muestra (incluyendo el área del disco de muestra de 7 mm de diámetro) en la que se observaba crecimiento inhibido y/o ausencia de crecimiento. La zona de inhibición se midió usando zonas de inhibición primaria y/o secundaria. La zona de inhibición primaria se definió como el diámetro del área en la que no se observa crecimiento (incluyendo el área en el disco de muestra de 7 mm de diámetro). La zona de inhibición secundaria se definió como el diámetro del área en la que se observaba crecimiento inhibido (incluyendo el área de la zona de inhibición primaria).

Ensayo de resistencia al pelado

Las resistencias adhesivas de los artículos adhesivos preparados de acuerdo con la presente invención se determinaron de forma cuantitativa de acuerdo con la norma ASTM D3330 usando un aparato de ensayo de tensión Thwing-Albert Tensile Tester, disponible comercialmente de Thwing-Albert Instrument Co., Philadelphia, PA. La superficie de ensayo consistía en una superficie templada de acero inoxidable n° 302 AISI que se limpió con una mezcla 50/50 de isopropanol y heptano. Las muestras se arrancaron a un ángulo de 180° con una velocidad de cabezal de 300 ml/minuto y una longitud de gasa de 125 mm. La resistencia adhesiva registrada fue la media de seis medidas.

Ensayo de pegajosidad al dedo

Las resistencias adhesivas de los artículos adhesivos preparados de acuerdo con la presente invención se determinaron de forma cualitativa para ver sus características de adhesión a la piel aplicando una presión con el dedo moderada a los artículos adhesivos y retirando el dedo. Esta técnica proporciona una buena selección inicial para la calidad de la adhesión y sensación de la adhesión. Resistencias adhesivas que son demasiado altas no son deseables ya que éstas pueden dificultar la retirada del sitio de una herida sin agravar la herida y causar dolor al paciente. De igual modo, resistencias adhesivas que son demasiado bajas tampoco son deseables ya que los artículos adhesivos pueden no permanecer adheridos al sitio de la herida. La adhesividad al dedo se consideró “buena” si el artículo adhesivo proporcionaba un nivel confortable de adhesión al dedo y podía retirarse fácilmente sin una fuerza significativa.

Ejemplos

La presente invención se describe más específicamente en los siguientes ejemplos que están concebidos únicamente como ilustraciones, ya que numerosas modificaciones y variaciones dentro del alcance de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia. A menos que se indique de otra manera, todas las partes, porcentajes y relaciones publicados en los siguientes ejemplos se expresan en peso, y todos los reactivos utilizados en los ejemplos se obtuvieron, o están disponibles, de los proveedores de productos químicos descritos más adelante, o se pueden sintetizar por técnicas convencionales.

ES 2 334 806 T3

Las siguientes abreviaturas de composición se utilizan en los Ejemplos siguientes:

5	“Óxido de plata (I)”:	Un óxido de plata (Ag_2O) con un peso fórmula de 231,7, disponible de forma comercial de Alfa Aesar, Ward Hill, MA.
	“Óxido de plata (II)”:	Un óxido de plata (AgO) con un peso fórmula de 123,9, disponible de forma comercial de Alfa Aesar, Ward Hill, MA.
10	“Acetato de plata”:	Un acetato de plata (AgCH_3CO_2) con un peso fórmula de 166,9, disponible de forma comercial de Matheson, Coleman, and Bell Co., Norwood, OH.
	“Sulfato de plata”:	Un sulfato de plata (Ag_2SO_4) con un peso fórmula de 311,8, disponible de forma comercial de Mallinckrodt Chemical, St. Louis, MO.
15	“Nitrato de plata”:	Un nitrato de plata (AgNO_3) con un peso fórmula de 169,9, disponible de forma comercial de Alfa Aesar, Ward Hill, MA.
20	“CHG”:	Gluconato de clorhexidina al 20% en peso en agua disponible de forma comercial de Xttrium Laboratories, Inc., Chicago, IL (los porcentajes en peso de CHG listados en los Ejemplos siguientes se basan en el peso de sólido de la CHG, y no incluyen el agua).
25	“Lauricidina”:	Un monoéster de ácido graso de monolaurato de glicerol disponible de forma comercial con el nombre comercial “LAURICIDIN” de Med-Chem Laboratories, East Lansing, MI.
	“Carbonato amónico”:	Un carbonato amónico ($(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$) con un peso fórmula de 96,1, disponible de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.
30	“Acetato amónico”:	Un acetato amónico ($\text{NH}_4\text{CH}_3\text{CO}_2$) con un peso fórmula de 77,1, disponible de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.
35	“amoniaco”:	amoniaco al 28% (NH_3) con un peso fórmula de 17,0 en agua, disponible de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.
	“Brij 700”:	Un polioxietilen estearil éter, disponible de forma comercial con el nombre comercial “BRIJ 700” de Imperial Chemical Industries PLC, Londres, RU.
40	“Jeffamine T-403”:	Un agente de curado epoxídico de poliéter triamina disponible de forma comercial con el nombre comercial “JEFFAMINE T-403”, de Huntsman Corporation, Houston, TX.
45	“Tensioactivo DOSS”:	Un tensioactivo de dioctil sulfosuccinato (DOSS), disponible de forma comercial de Alfa Aesar, Ward Hill, MA.
	“Ácido salicílico”:	Un ácido 2-hidroxibenzoico ($\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$) con un peso fórmula de 138,1, disponible de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.
50	“Polímero ligante”:	Polímero ligante al 15% en agua, donde el polímero ligante consiste en metacrilato de dimetilaminoetilo (oxidado)/metacrilato de metilo/metacrilato de isobutilo/metacrilato de estearilo 50/20/20/10, todos disponibles de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.
55	“Isopropanol”:	Un 2-propanol ($(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$) con un peso fórmula de 60,1, disponible de forma comercial de EM Science, Gibbstown, NJ.
60	“Tegaderm”:	Un producto para el tratamiento de heridas con un respaldo de poliuretano y una capa adhesiva sensible a la presión, disponible de forma comercial con el nombre comercial “TEGADERM” Dressing de 3M Corporation, St. Paul, MN.
65	“Tegaderm con respaldo de papel”:	Un producto para el tratamiento de heridas con un respaldo de papel y una capa adhesiva sensible a la presión, disponible de forma comercial con el nombre comercial “TEGADERM” Dressing de 3M Corporation, St. Paul, MN.

ES 2 334 806 T3

“Tegaderm HP”:
Un producto para el tratamiento de heridas con un respaldo de poliuretano y una capa adhesiva sensible a la presión con alta transmisión de vapor de agua, disponible de forma comercial con el nombre comercial “TEGADERM HP” Dressing de 3M Corporation, St. Paul, MN.

“Acticoat 7”:
Un apósito para heridas que libera plata disponible de forma comercial con el nombre comercial “ACTICOAT 7”, de Westaim Biomedical Corporation, Wakefield, MA. Se cree que el apósito para heridas incluye aproximadamente 3 miligramos/pulgada² de plata en una malla de polietileno de alta densidad.

“Acrilato de isooctilo”:
Un monómero de acrilato de isooctilo, disponible de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.

“Acrilamida”:
Un monómero de acrilamida, disponible de forma comercial de Sigma-Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MO.

“Poliuretano”:
Un poliuretano, disponible de forma comercial con el nombre comercial “ESTATE 58309-022” de Noveon, Inc., Cleveland, OH.

“Adhesivo silástico”:
Un adhesivo sensible a la presión de silicona disponible de forma comercial con el nombre comercial “SILASTIC 7-6860” (Componentes A y B) Adhesivo de Calidad Biomédica de Dow Corning Corp., Midland, MI.

Ejemplo 1

Se preparó una solución fluida de óxido de plata (I) al 1% y carbonato amónico al 5,0% en agua calentando la mezcla hasta 60°C y agitando hasta que se disolvió el óxido de plata (I). La solución fluida se imprimió por chorro de tinta a una cobertura superficial de 100% sobre la superficie adhesiva de Tegaderm con un cabezal de impresión “XAAR XJ128-200”. El cabezal de impresión se operó de forma piezoeléctrica a 1,25 kHz y 35 V, con una resolución de impresión de 300x300 dpi. Esto generó gotas de la solución fluida con volúmenes nominales de aproximadamente 70 pl. La muestra se secó entonces en horno a 150°C durante 10 minutos.

Ejemplo 2

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 1 a una cobertura superficial de 200% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 1 a una cobertura superficial de 100% sobre la superficie adhesiva de Tegaderm, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 4

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 1 a una cobertura superficial de 100% sobre la capa adhesiva de Tegaderm HP y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 1 a una cobertura superficial de 100% sobre la superficie adhesiva de Tegaderm HP, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

ES 2 334 806 T3

Ejemplo 6

Se preparó una solución fluida de óxido de plata (I) al 2,0% y carbonato amónico al 10,0% en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el óxido de plata (I). Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 100% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 7

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 6 a una cobertura superficial de 200% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 8

Se preparó una solución fluida de óxido de plata (II) al 3,0% y carbonato amónico al 5,0% en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el óxido de plata (II). Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 50% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 8 a una cobertura superficial de 80% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 10

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 8 a una cobertura superficial de 100% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 11

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 1 a una cobertura superficial de 120% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 12

Se preparó una solución fluida de óxido de plata (I) al 2,0% y carbonato amónico al 5,0% en agua calentando la mezcla hasta 60°C y agitando hasta que se disolvió el óxido de plata (I). Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 120% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 13

Se preparó una solución fluida de óxido de plata (II) al 1,0% y carbonato amónico al 5,0% en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el óxido de plata (II). Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 120% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 14

Se preparó una solución fluida de óxido de plata (II) al 2,0% y carbonato amónico al 5,0% en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el óxido de plata (II). Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 120% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

ES 2 334 806 T3

Ejemplo 15

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 8 a una cobertura superficial de 120% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 16

Se preparó una solución fluida de acetato de plata al 1%, carbonato amónico al 5,0% y amoníaco al 1,5% en agua calentando la mezcla hasta 60°C y agitando hasta que se disolvió el acetato de plata. Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 160% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 17

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 16 a una cobertura superficial de 160% sobre la superficie adhesiva de Tegaderm, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 18

Se preparó una solución fluida de sulfato de plata al 1% y acetato amónico al 5,0% en agua calentando la mezcla hasta 70°C y agitando hasta que se disolvió el sulfato de plata. Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 160% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 19

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 18 a una cobertura superficial de 160% sobre la superficie adhesiva de Tegaderm, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 20

Se preparó una solución fluida de acetato de plata al 1,5%, Brij 700 al 4,0% y Jeffamine T-403 al 4,0% en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el acetato de plata. Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 100% sobre la capa adhesiva de Tegaderm y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1.

Tras la mezcla, la solución fluida del Ejemplo 20 era transparente con un ligero tono pardusco, que viró a marrón más oscuro con el tiempo. Sin embargo, después de dos meses a 25°C, no se observó deposición del compuesto de plata y la solución fluida seguía transparente.

Ejemplo 21

Se imprimió por chorro de tinta una solución fluida de gluconato de clorhexidina (CHG) al 20% en agua a diversas coberturas superficiales sobre una capa adhesiva de un artículo y se secó, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1. Las diferentes coberturas superficiales incluyeron 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1,0%, 2,0%, 5,0% y 10,0%.

El artículo revestido presentaba una superficie de impresión de 2,5 cm x 15,0 cm para cada porcentaje de revestimiento y contenía la capa adhesiva en una concentración de 25 gramos/metro² en un sustrato de respaldo de poliuretano de 20 micrómetros de espesor. La capa adhesiva consistía en un copolímero de acrilato de isooctilo/acrilamida 97/3.

Ejemplo 22

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 8 a una cobertura superficial de 100% sobre una superficie adhesiva de un artículo de adhesivo sensible a la presión (PSA) de silicona, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó en un horno a 150°C durante 5 minutos.

ES 2 334 806 T3

La capa de PSA de silicona se preparó mezclando 30 gramos del Componente A y 30 gramos de Componente B de un adhesivo Silastic. El adhesivo Silastic mezclado se revistió sobre una película de poliéster de 50 micrómetros de espesor a un huelgo de 50 micrómetros mediante revestimiento con cuchilla. El artículo de PSA de silicona se curó entonces a 100°C durante 15 minutos para que reaccionaran el caucho de silicona y la resina para formar la capa de PSA de silicona.

Ejemplo 23

Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida del Ejemplo 8 a una cobertura superficial de 100% sobre la superficie adhesiva del artículo de PSA de silicona del Ejemplo 22, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 24

Se preparó una solución fluida de Lauricidina al 20,0%, ácido salicílico al 10,0% y tensioactivo DOSS al 10,0% en isopropanol agitando la mezcla hasta que se disolvió la Lauricidina. Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 200% sobre la superficie adhesiva del artículo de PSA de silicona del Ejemplo 22 y se secó de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 25

Se imprimió por chorro de tinta una solución fluida de CHG al 20,0% en agua a una cobertura superficial de 100% sobre la superficie adhesiva del artículo de PSA de silicona del Ejemplo 22, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 26

Se preparó una solución fluida de CHG al 8,0% y solución de polímero ligante al 40% (15,0% de polímero ligante en agua) en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el CHG. Se imprimió por chorro de tinta la solución fluida a una cobertura superficial de 100% sobre la superficie adhesiva del artículo de PSA de silicona del Ejemplo 22, de acuerdo con el procedimiento de impresión por chorro de tinta descrito en el Ejemplo 1, salvo porque la muestra revestida se secó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas.

Ejemplo 27

Se depositó la solución fluida del Ejemplo 8 mediante deposición mediante pulverización por atomización a 20 ml/min sobre la superficie adhesiva de Tegaderm con respaldo de papel con un cabezal pulverizador "Coolnozzle 45" con una adaptación para pulverización con soplado, disponible de 3M Corporation, St. Paul, MN, y un cuerpo de 1/8VUA-SS, disponible comercialmente de Spraying Systems Co., Wheaton, IL. El reglaje de la boquilla atomizadora fue de 23 psi (159 kpa) y el reglaje de la boquilla de soplado fue de 20 psi (138 kpa). El cabezal de pulverización generó gotitas con diámetros que varían de 2 micrómetros a 20 micrómetros. La muestra revestida se secó entonces en horno a 150°C durante 10 minutos.

Ejemplo 28

Se preparó una solución fluida de nitrato de plata al 1,0% en agua agitando la mezcla hasta que se disolvió el nitrato de plata. La solución fluida se pulverizó sobre la superficie adhesiva de Tegaderm usando un cabezal pulverizador "Coolnozzle 45" con una adaptación para pulverización con soplado, disponible de 3M Corporation, St. Paul, MN, y un cuerpo 1/8VUA-SS, disponible comercialmente de Spraying Systems Co., Wheaton, IL. La solución fluida se dispensó a 10 psi (69 kpa), el reglaje de la boquilla atomizadora fue de 21 psi (145 kpa), el reglaje de la boquilla de soplado fue de 5 psi (34 kpa), el disparo de pulverización fue de 12 milisegundos y el cabezal pulverizador se dispuso 26 centímetros por encima de la capa adhesiva de la muestra.

Ensayo de solubilidad para los Ejemplos 1-28

Se compararon los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las soluciones fluidas y las capas adhesivas correspondientes de los Ejemplos 1-28 de acuerdo con el procedimiento descrito antes y titulado "Ensayo de solubilidad". Las soluciones fluidas de los Ejemplos 1-23 y 25-28 consistían principalmente en agua (variando de 80% a 99% de

ES 2 334 806 T3

agua), que presentaba un parámetro de solubilidad de Hildebrand de $47,9 \text{ MPa}^{1/2}$ ($(23,4 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$). Como tal, las soluciones fluidas de los Ejemplos 1-23 y 25-28 presentaron parámetros de solubilidad de Hildebrand altos. La solución fluida del Ejemplo 24 consistía en isopropanol al 60%, que presentaba un parámetro de solubilidad de Hildebrand de $23,5 \text{ MPa}^{1/2}$ ($(11,5 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$).

Las soluciones fluidas de los Ejemplos 1-20, 27 y 28 se aplicaron a capas adhesivas de Tegaderm, Tegaderm con respaldo de papel o Tegaderm HP. Las capas adhesivas de Tegaderm y Tegaderm con respaldo de papel presentaron un parámetro de solubilidad de Hildebrand de aproximadamente $16,0 \text{ MPa}^{1/2}$ ($(7,8 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$). La capa adhesiva de Tegaderm HP presentó un parámetro de solubilidad de Hildebrand de aproximadamente $18,4 \text{ MPa}^{1/2}$ ($(9,0 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$). Estos valores son sustancialmente menores que los parámetros de solubilidad de Hildebrand para las soluciones fluidas de los Ejemplos 1-20, 27 y 28.

La solución fluida del Ejemplo 21 se aplicó sobre una capa adhesiva consistente en una mezcla 97/3 de acrilato de isooctilo/acrilamida. Debido a la concentración relativamente alta del acrilato de isooctilo, la capa adhesiva usada para la muestra revestida del Ejemplo 21 presentó un parámetro de solubilidad de Hildebrand de aproximadamente $16,0 \text{ MPa}^{1/2}$ ($(7,8 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$). Este es sustancialmente menor que el parámetro de solubilidad de Hildebrand para la solución fluida del Ejemplo 21.

Las soluciones fluidas de los Ejemplos 22-26 se aplicaron a una capa de PSA de silicona. La capa de PSA de silicona se obtiene de caucho de silicona similar a polidimetilsiloxano, que presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand de aproximadamente $15,5 \text{ MPa}^{1/2}$ ($(7,6 \text{ cal/cm}^3)^{1/2}$). Este es sustancialmente menor que el parámetro de solubilidad de Hildebrand para la solución fluida de los Ejemplos 22-26.

Como se muestra, las soluciones fluidas de los Ejemplos 1-28 presentan baja solubilidad con respecto a las capas adhesivas correspondientes. Como tal, las soluciones fluidas de los Ejemplos 1-28 se difunden mínimamente en las capas adhesivas, permitiendo que los ingredientes activos biológicos permanezcan sobre, o cerca de las superficies de las capas adhesivas.

Ensayo de la zona de inhibición para los Ejemplos 1, 2, 4-16, 18 y 22-27

Se llevó a cabo un ensayo de la zona de inhibición sobre las muestras revestidas de los Ejemplos 1, 2, 4-16, 18 y 22-27 y sobre Acticoat 7 (Ejemplo comparativo A), de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito titulado "Ensayo de la zona de inhibición". La Tabla 2 proporciona los resultados de la zona de inhibición (ZOI) primaria y secundaria (ZOI) para las muestras revestidas de los Ejemplos 1, 2, 4-16, 18 y 22-27 y el Ejemplo comparativo A.

TABLA 2

Ejemplo	Porcentaje en peso de Ingrediente Activo Biológico*	Cobertura superficial porcentual	ZOI primaria (mm)	ZOI secundaria (mm)
Ejemplo 1	1,0% de Ag_2O	100%	10	12
Ejemplo 2	1,0% de Ag_2O	200%	10	12
Ejemplo 4	1,0% de Ag_2O	100%	11	13
Ejemplo 6	2,0% de Ag_2O	100%	10	11

ES 2 334 806 T3

Ejemplo	Porcentaje en peso de Ingrediente Activo Biológico*	Cobertura superficial porcentual	ZOI primaria (mm)	ZOI secundaria (mm)
Ejemplo 7	2,0% de Ag ₂ O	200%	11	13
Ejemplo 8	3,0% de AgO	50%	10	Nada
Ejemplo 9	3,0% de AgO	80%	11	Nada
Ejemplo 10	3,0% de AgO	100%	11	12
Ejemplo 11	1,0% de Ag ₂ O	120%	10	12
Ejemplo 12	2,0% de Ag ₂ O	120%	11	13
Ejemplo 13	1,0% de AgO	120%	8 **	11
Ejemplo 14	2,0% de AgO	120%	11	14
Ejemplo 15	3,0% de AgO	120%	12	15
Ejemplo 16	1,0% de AgCH ₃ CO ₂	160%	10	13
Ejemplo 18	1,0% de Ag ₂ SO ₃	160%	10	14
Ejemplo 22	3,0% de Ag ₂ O	100%	9	15
Ejemplo 23	3,0% de Ag ₂ O	100%	10	12
Ejemplo 24	20,0% de Lauricidina	200%	13	Nada
Ejemplo 25	20,0% de CHG	100%	21	Nada
Ejemplo 26	8,0% de CHG	100%	19	Nada
Ejemplo 27	3,0% de AgO	100% ***	9	Nada
Ejemplo Comparativo A	----	----	11	12

(*) Basado en el peso total de la solución fluida

(**) Se observaron indicios de crecimiento bajo el disco de muestra.

(***) La muestra para el Ejemplo 27 se revistió mediante deposición por pulverización atómica en lugar de mediante impresión por chorro de tinta.

Los datos proporcionados en la tabla 2 ilustran la actividad antimicrobiana presentada por las muestras revestidas preparadas de acuerdo con la presente invención. Las muestras revestidas de casi todos los Ejemplos presentaron niveles antimicrobianos similares a Acticoat 7 (Ejemplo comparativo A), que contenía 3 mg/pulgada² de plata. En base a los cálculos de concentración descritos antes para la impresión por chorro de tinta, las muestras revestidas para los Ejemplos 1-23 contenían 0,06 mg/pulgada² a 0,20 mg/pulgada² de plata, que es sustancialmente menor que la concentración de Acticoat 7. Como tal, las muestras revestidas de los Ejemplos 1-23 presentan niveles eficaces de actividad antimicrobiana con bajas concentraciones de plata.

ES 2 334 806 T3

Los datos de la Tabla 2 también ilustran que las muestras revestidas con concentraciones mayores de plata presentaron, de la misma manera, mayores zonas de inhibición. Esto se puede apreciar de dos formas. Primero, las muestras revestidas de los Ejemplos 8-10 se imprimieron con una solución fluida que contenía óxido de plata (II) al 3,0%. Sin embargo, las coberturas superficiales porcentuales variaban (es decir, 50%, 80% y 100%, respectivamente). Como se ha descrito antes, la concentración de plata sobre las muestras revestidas es proporcional a la cobertura superficial porcentual. Por tanto, la muestra revestida del Ejemplo 10 contenía la mayor cantidad de plata y la muestra revestida del Ejemplo 8 contenía la menor cantidad de plata. Como se muestra en la Tabla 2, las zonas de inhibición siguen, de la misma manera, esta tendencia de mayor concentración de plata.

De igual modo, las muestras revestidas de los Ejemplos 11-15 se imprimieron con la misma cobertura superficial porcentual (es decir, 120%), pero con concentraciones variables de plata. Las muestras revestidas de los Ejemplos 11 y 12 se imprimieron con soluciones fluidas que contenían 1,0% y 2,0% de óxido de plata (I), respectivamente, y los Ejemplos 13-15 se imprimieron con soluciones fluidas que contenían 1,0%, 2,0% y 3,0% de óxido de plata (II), respectivamente. Como se muestra en la Tabla 2, las concentraciones crecientes de los óxidos de plata respectivos se corresponden con zonas de inhibición crecientes.

Las muestras revestidas de los Ejemplos 25 y 26, que incluyen 20% y 8% de CHG, respectivamente, presentaron las mayores zonas de inhibición. Esto puede atribuirse a la mayor solubilidad de CHG en el agar húmedo comparada con los compuestos SSSC en el agar húmedo.

Ensayo de resistencia al pelado para los Ejemplos 1-20 y 27

Se llevaron a cabo ensayos de resistencia al pelado en muestras revestidas de los Ejemplos 1-20 y 27, y en Tegaderm (Ejemplo comparativo B), Tegaderm HP (Ejemplo comparativo C) y Tegaderm con respaldo de papel (Ejemplo comparativo D), de acuerdo con el procedimiento descrito antes titulado "Ensayo de resistencia al pelado". La Tabla 3 proporciona los resultados de resistencia al pelado para las muestras revestidas de los Ejemplos 1-7 en comparación con los Ejemplos comparativos B y C. La Tabla 4 proporciona los resultados de resistencia al pelado para las muestras revestidas de los Ejemplos 8-20 en comparación con el Ejemplo comparativo D. La Tabla 5 proporciona los resultados de resistencia al pelado para la muestra revestida del Ejemplo 27 en comparación con el Ejemplo comparativo D.

TABLA 3

Ejemplo	Porcentaje en peso de Ingrediente Activo Biológico*	Cobertura superficial porcentual	Adhesión (gramos/cm)	Desviación típica (gramos/cm)
Ejemplo 1	1,0% de Ag ₂ O	100%	149,8	11,7
Ejemplo 2	1,0% de Ag ₂ O	200%	135,3	13,5
Ejemplo 3	1,0% de Ag ₂ O	100%	123,4	9,4
Ejemplo 4	1,0% de Ag ₂ O	100%	185,9	12,1
Ejemplo 5	1,0% de Ag ₂ O	100%	159,3	26,3
Ejemplo 6	2,0% de Ag ₂ O	100%	143,5	9,6
Ejemplo 7	2,0% de Ag ₂ O	200%	145,4	11,6
Ejemplo Comparativo B	---	----	121,8	12,6
Ejemplo Comparativo C	----	----	208,9	16,2

(*) Basado en el peso total de la solución fluida.

TABLA 4

Ejemplo	Porcentaje en peso de Ingrediente Activo Biológico*	Cobertura superficial porcentual	Adhesión (gramos/cm)	Desviación típica (gramos/cm)
Ejemplo 8	3,0% de AgO	50%	155,8	6,8
Ejemplo 9	3,0% de AgO	80%	165,5	22,1
Ejemplo 10	3,0% de AgO	100%	172,2	9,2
Ejemplo 11	1,0% de Ag ₂ O	120%	212,4	19,1
Ejemplo 12	2,0% de Ag ₂ O	120%	181,7	16,2
Ejemplo 13	1,0% de AgO	120%	162,1	12,9
Ejemplo 14	2,0% de AgO	120%	169,1	7,5
Ejemplo 15	3,0% de AgO	120%	161,8	13,4
Ejemplo 16	1,0% de Ag ₂ CH ₃ CO ₃	160%	133,8	11,7
Ejemplo 17	1,0% de Ag ₂ CH ₃ CO ₂	160%	152,6	12,2
Ejemplo 18	1,0% de Ag ₂ SO ₄	160%	170,3	8,4
Ejemplo 19	1,0% de Ag ₂ SO ₄	160%	151,2	12,8
Ejemplo 20	1,0% de Ag ₂ CH ₃ CO ₂	100%	165,0	18,2
Ejemplo Comparativo D	---	--	179,1	17,7

(*) Basado en el peso total de la solución fluida.

TABLA 5

Ejemplo	Porcentaje en peso de Ingrediente Activo Biológico*	Cobertura superficial porcentual	Adhesión (gramos/cm)	Desviación típica (gramos/cm)
Ejemplo 27	3,0% de AgO	100% **	259,6	13,4
Ejemplo Comparativo D	---	---	340,4	54,7

(*) Basado en el peso total de la solución fluida.

(**) La muestra para el Ejemplo 27 se revistió mediante deposición por pulverización atómica en lugar de mediante impresión por chorro de tinta.

Los datos proporcionados en las Tablas 3-5 ilustran las buenas resistencias de adhesión retenidas por las muestras revestidas de los Ejemplos 1-20 y 27. Como se muestra, las capas adhesivas retienen las resistencias al pelado que varían de 75% hasta mayor que 100% de las resistencias de adhesión antes de revestir. Por ejemplo, las muestras revestidas de los Ejemplos 1-3, 6 y 7, que se imprimieron por chorro de tinta sobre la capa adhesiva de Tegaderm, presentaron mayores resistencias al pelado que las presentadas por la muestra del Ejemplo comparativo B (Tegaderm sin revestir). De igual modo, las muestras revestidas de los Ejemplos 4 y 5, que se imprimieron por chorro de tinta sobre la capa adhesiva de Tegaderm HP, presentaron resistencias al pelado que variaron de 76% a 89% las presentadas por la muestra del Ejemplo comparativo C (Tegaderm HP sin revestir).

Las resistencias de adhesión de las capas adhesivas en general no fueron proporcionales a la concentración de los ingredientes activos biológicos aplicados. Las muestras revestidas de los Ejemplos 11-15 no presentaron diferencias sustanciales en las resistencias al pelado a pesar de las diferentes concentraciones de plata aplicadas. Sin embargo, con respecto a las muestras revestidas de los Ejemplos 8-10, las muestras revestidas con mayores concentraciones de plata presentaron realmente mayores resistencias al pelado que las muestras revestidas con menores concentraciones de plata.

En general, la mayoría de las muestras revestidas de los Ejemplos 1-20 y 27 presentaron caídas en la resistencia al pelado de aproximadamente 10% o menores, al compararlas con las muestras sin revestir de los Ejemplos comparativos B-D. Como tales, a pesar de los ingredientes activos biológicos concentrados sobre, o cerca de las superficies, las capas adhesivas de las muestras revestidas de los Ejemplos 1-20 y 27 no se ven sustancialmente afectadas por la presencia del ingrediente activo biológico y, por tanto, retienen una buena resistencia de adhesión para su uso.

Ensayo de pegajosidad al dedo para los Ejemplos 21-26 y 28

Se llevaron a cabo ensayos de pegajosidad al dedo sobre las muestras revestidas de los Ejemplos 21-26 y 28, de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito titulado "Ensayo de pegajosidad al dedo". Las muestras revestidas del Ejemplo 21, que tenían coberturas superficiales variables de CHG, presentaron todos buenos niveles de pegajosidad al dedo. De igual modo, las muestras revestidas de los Ejemplos 22-26, que usaron PSA a base de silicona, también presentaron buenos niveles de pegajosidad al dedo. Las muestras revestidas presentaron buena adhesión permitiendo que éstas permanecieran adheridas a los sitios de herida, presentando al mismo tiempo buena capacidad de desprendimiento. Esto se cumple particularmente para las muestras revestidas de los Ejemplos 22-26 debido al uso de PSA a base de silicona. Como se ha descrito antes, los PSA a base de silicona ofrecen buenas características de adhesión a la piel, ofrecen una excelente conformabilidad y proporcionan un desprendimiento suave desde la piel y sitio de la herida. Por consiguiente, las muestras revestidas de los Ejemplos 21-26 son adecuadas para uso como artículos de PSA, tales como apósitos para heridas de PSA.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de revestimiento de una capa adhesiva, comprendiendo el procedimiento:

depositar sin contacto una solución fluida sobre la capa adhesiva, comprendiendo la solución fluida un ingrediente activo biológico, donde la solución fluida presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand de al menos 3,7 MegaPascuales^{1/2} mayor que un parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva; y

dejar secar la solución fluida.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo biológico se selecciona de un grupo consistente en un compuesto que forma un ion metálico, un compuesto que contiene plata, un monoéster de ácido graso, gluconato de clorhexidina, triclosán, un peróxido, yodo, sus complejos, sus derivados y sus combinaciones.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ingrediente activo biológico es monoéster de ácido graso y la solución fluida comprende además un potenciador seleccionado de un grupo consistente en agentes quelantes, ácidos orgánicos, alcoholes, sus sales y sus combinaciones.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva se obtiene de un material adhesivo seleccionado de un grupo consistente en acrilatos, poliuretanos, siliconas, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, caucho de butilo y sus combinaciones.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que después de que la solución fluida se seca sustancialmente, la capa adhesiva presente una resistencia al pelado que es al menos 70% de la resistencia al pelado antes de la deposición sin contacto presentada por la capa adhesiva, determinándose la resistencia al pelado de acuerdo con la norma ASTM D3330.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la deposición sin contacto comprende impresión por chorro de tinta.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la deposición sin contacto comprende deposición mediante pulverización por atomización.

9. Un artículo que comprende:

una capa adhesiva; y

un ingrediente activo biológico depositado sobre la capa adhesiva por deposición sin contacto de una solución fluida que comprende el ingrediente activo biológico, presentando la solución fluida un parámetro de solubilidad de Hildebrand de al menos 3,7 MegaPascuales^{1/2} mayor que un parámetro de solubilidad de Hildebrand de la capa adhesiva.

10. El artículo de la reivindicación 9, en el que después de que se seca sustancialmente la solución fluida, el ingrediente activo biológico se concentra sobre la capa adhesiva a menos de 0,78 gramos/metro².

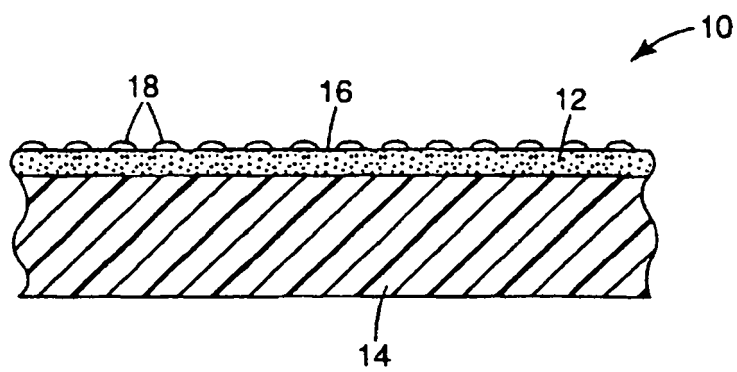


Fig. 1