

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 753**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2012** **PCT/EP2012/057956**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013** **WO13164016**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2012** **E 12721787 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016** **EP 2844202**

54 Título: **Un laminado de apósito para heridas que comprende una capa impregnada con un agente antimicrobiano, un procedimiento de fabricación del laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas hechos de laminado de apósito para heridas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2017

73 Titular/es:

PHARMAPLAST SAE (100.0%)
Amria Free Zone
Alexandria 23512, EG

72 Inventor/es:

FARES, WASSIM y
AZIZ, DINA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 597 753 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un laminado de apósito para heridas que comprende una capa impregnada con un agente antimicrobiano, un procedimiento de fabricación del laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas hechos de laminado de apósito para heridas

La presente invención se refiere a un laminado de apósito para heridas de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una capa impregnada con un agente antimicrobiano, un procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 8 del laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas hechos de laminado de apósito para heridas.

Muchas heridas son muy susceptibles a las infecciones, y se ofrecen varios tipos de apósitos para heridas para minimizar dicho riesgo durante la cicatrización.

Algunas heridas producen exudados, caso en el que se puede ralentizar el proceso de cicatrización. En caso de infección de herida y/o edema, se incrementa la producción de exudado y las filtraciones de la herida. Las proteasas en los exudados digieren el tejido nuevo haciendo que el tratamiento lleve mucho tiempo y son responsables de la maceración dolorosa de la piel sana circundante. Algunas heridas exudativas pueden ser tan difíciles de tratar que se vuelven crónicas.

Un medio conocido por acelerar la cicatrización es succionar el exudado de la herida por medio de un apósito absorbente. Sin embargo, el control eficaz de los exudados que evite la maceración y la infección es una tarea difícil. Los exudados se deben absorber y retener por el apósito absorbente sin dejar de mantener la herida húmeda para promover la cicatrización, apósito que no debe convertirse en un medio de crecimiento para materia infecciosa. Para reducir el riesgo de infecciones, algunos apósitos para heridas incluyen un componente antimicrobiano, tal como plata o povidona yodada, que pasa a la herida cuando interacciona con los exudados. El componente antimicrobiano se puede empapar en un apósito de espuma o se puede aplicar en una gasa o tejido de punto. Sin embargo, una gran desventaja del apósito para heridas medicinado conocido es que con el tiempo se adhiere a la herida cuando se reducen los exudados. Después, se hace muy doloroso retirar los apósitos para heridas medicinados de la herida seca, y a menudo, el tejido nuevo vulnerable se disgrega.

Los ejemplos de apósitos para heridas de baja adherencia conocidos heridas exudativas incluyen, por ejemplo, Mepitel® y Inadine®.

Mepitel® es un apósito para heridas de baja adherencia poroso fabricado por Mölnlycke Health Care. El apósito para heridas tiene una capa en contacto con la herida de red de poliamida recubierta de silicona no absorbente flexible. El recubrimiento de silicona sirve para mantener unido Mepitel® al área periférica de la herida. Sin embargo, Mepitel® carece de medios para evitar la infección.

Un apósito para heridas alternativo configurado para evitar infecciones bacterianas, protozoicas y fúngicas es Inadine® fabricado por Johnson & Johnson Medical Ltd. Inadine® es un tejido viscoso de punto de baja adherencia impregnado con povidona yodada al 10 % en un polietilenglicol soluble en agua. La decoloración de naranja-marrón a blanco indica la pérdida gradual de las propiedades antisépticas hasta la completa reducción de la povidona yodada. El tejido de punto medicinado es una malla que tiene buenas propiedades de liberación de povidona yodada antimicrobiana y, en general, es de baja adherencia a la herida pero se adhiere a la herida tan pronto como se reducen los exudados. Es necesario que Inadine® se cubra con un apósito de esponja absorbente secundario separado que retenga los exudados. Esta estructura en capas se fija a la piel por medio de cinta y se cambia a menudo para evitar que la povidona yodada citotóxica del tejido esté en contacto directo con la herida y se acumule en el lecho de la herida. No se puede realizar un seguimiento de la reducción de los exudados para garantizar el reemplazo oportuno con el mismo u otro apósito, y para evitar que se pegue y evitar el crecimiento interno potencial de tejido nuevo en el tejido impregnado de punto.

La patente de EE. UU. N.º 5.147.338 se refiere a un apósito laminado de baja adherencia medicinado que comprende una capa de película orientada hacia la herida con orificios elastómera conformable, una capa de espuma hidrófila absorbente medicinada conformable intermedia que actúa como una esponja, y una capa externa que es una película conformable que transmite vapor de humedad continua. La capa de película orientada hacia la herida tiene que ser elásticamente extensible para adaptarse a los cambios dimensionales cuando la capa de espuma absorbente se expande en la absorción de exudado. El medicamento de la capa de espuma puede ser, por ejemplo, povidona yodada, que se incorpora antes de la espumación de los componentes de la capa absorbente o se aplica empapando la capa de espuma en una solución de medicamento. Al empapar la capa de espuma hace que se expanda de modo que se reduce la capacidad de absorción. Este apósito conocido no permite que las fibras superabsorbentes y/o polvos superabsorbentes se incorporen en la capa de espuma absorbente debido a que su propiedad absorbente no se puede restablecer de forma satisfactoria después de que se empape en una solución de medicamento o de sobrevivir a la

espumación. Otra desventaja es que medicamento puede filtrarse considerablemente de la espuma medicada tan pronto como la capa de espuma empiece a absorber el exudado o materia líquida en general.

De la patente de EE. UU. N.º US 6.471.982 se conoce un apósito de lámina absorbente que comprende una mezcla de fibras textiles, fibras formadoras de gel y agente antimicrobiano. Todos los componentes se combinan en la misma capa por cardado o depósito al aire. Este apósito para heridas conocido aborda el problema de que cuando se forma tejido nuevo como parte del proceso de cicatrización, engulle las fibras de un apósito para heridas que contiene fibras, y se rompe cuando se retira el apósito, provocando de este modo una lesión en la herida. La falta de adherencia de este apósito para heridas conocido se basa únicamente en que cuando el apósito para heridas se pone en contacto con la herida, las fibras formadoras de gel absorberán el exudado provocando que estas fibras formadoras de gel se hinchen y formen un gel. El gel hace que el apósito para heridas sea suficientemente resbaladizo para evitar la adherencia del apósito al tejido recién formado. Este apósito conocido pone el agente antimicrobiano en contacto directo con la herida, lo que no siempre es aceptable debido a la citotoxicidad. Además, con el tiempo la herida se seca y existe un riesgo considerable de que el tejido nuevo crezca en la lámina de fibra en especial durante las etapas finales de la cicatrización. La solicitud de patente de EE. UU. N.º 2011/0171284 describe el tratamiento de heridas por el uso de un apósito médico que comprende povidona yodada y sacarosa. La solución de povidona yodada y sacarosa se gelifica usando un agente gelificante, tal como gomas, polisacáridos, hidrocoloides y alginatos para crear una composición con un incremento en su viscosidad. La composición mantiene la sacarosa posicionada en la solución de povidona yodada gelificada de manera biológicamente activa. El gel se impregna en un apósito para heridas fibroso o se puede usar directamente en la herida para una dosificación estandarizada. Este apósito tiene solo una capacidad absorbente escasa. Otra desventaja es que el gel se disgrega gradualmente y los residuos de gel se acumulan en el lecho de la herida para prolongar la cicatrización.

Otros apósitos para heridas se describen, por ejemplo, en los documentos US20110208101, WO2008005532, GB2462678, y WO03033401. Las desventajas anteriores y los defectos de la técnica anterior han inspirado a los inventores de la presente invención a nuevas soluciones.

En un primer aspecto, se proporciona un laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas de la clase mencionada en el párrafo inicial para usarse en el control de heridas, en particular, heridas exudativas, para evitar o inhibir la infección y el crecimiento de microorganismos en una herida.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas de la clase mencionada en el párrafo inicial, que no crece en la herida, no se pega ni se adhiere a una herida exudativa incluso cuando se reduce el exudado, o simplemente se pega o se adhiere a una herida reducida de este tipo en un grado despreciable que permite la retirada del apósito sin dolor y sin disgregación de tejido nuevo.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas de la clase mencionada en el párrafo inicial que eliminan, o al menos reducen, el contacto directo entre medicamento y la herida, y alejan los exudados de la herida.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas de la clase mencionada en el párrafo inicial como alternativas a los laminados de apósitos para heridas y apósitos para heridas conocidos.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas que hacen que el exudado o la materia infecciosa no vuelva de nuevo al lecho de la herida.

En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un laminado de apósito para heridas y apósitos para heridas que no permiten que el fluido se disperse a través de la superficie de los apósitos de modo que el fluido afecte al tejido sano y provoque maceración.

Lo novedoso y único por lo que estos y otros aspectos se logran de acuerdo con la presente invención consiste en que dicha capa impregnada se inserta entre una capa en contacto con la herida con orificios y una capa no tejida absorbente.

Dentro del alcance de la presente invención, una "capa no tejida" se debe entender como una capa de fibras hechas coherentemente por un procedimiento que no implique tejido o tricotado.

El término "laminado" se usa para estructuras en capas hechas por unión de dos o más capas de materiales firmemente entre sí, por ejemplo, por encolado o tratamiento mecánico.

El término "con orificios" quiere decir cualquier conducto, canal o abertura pasante a través del que se permite el paso de un agente antimicrobiano a la herida.

En el presente contexto, el término "no adherente" quiere decir "no se adhiere, se pega o se sujeta a una superficie subyacente", en particular, una superficie tal como una herida o lecho de la herida, más en particular, que no se pegue a las secreciones secas de una herida o al propio lecho de la herida o quede engullido por el tejido nuevo, al menos más de un grado inferior e indoloro tras la retirada del apósito hecho del laminado de apósito para heridas.

El término "agente antimicrobiano" se usa para una sustancia química que evita y/o inhibe el crecimiento y la reproducción de microorganismos. Los antibióticos y desinfectantes se excluyen como agentes antimicrobianos dentro del alcance de la presente invención.

La adherencia de vendajes para heridas y apósitos para heridas al tejido subyacente constituye un problema clínico particular, en particular cuando se reduce el exudado y la herida se seca. Este problema se vuelve más preocupante cuando los apósitos para heridas son del tipo que incluye medicamentos, por ejemplo, medicamentos para facilitar la prevención o inhibición de la infección y el crecimiento de microorganismos, medicamentos que a menudo son citotóxicos. Las concentraciones altas de medicamento en un contacto con la herida directo no son deseadas. De acuerdo con la presente invención, una capa en contacto con la herida con orificios y una capa no tejida absorbente se unen por laminación a los lados opuestos de una capa impregnada con un agente antimicrobiano.

Al seleccionar una capa en contacto con la herida con orificios sustancial o completamente no adherente apropiada para unirse con la capa impregnada con agente antimicrobiano, se puede evitar la adherencia a la herida y la capa impregnada con agente antimicrobiano se puede mantener separada de la herida, mientras que se libera todavía el agente antimicrobiano para que actúe como antiséptico. El agente antimicrobiano se disuelve en presencia de exudados.

La capa no tejida absorbente absorbe los exudados de manera controlada permitiendo que la herida se mantenga húmeda. El agente antimicrobiano que contiene laminado de apósito para heridas de acuerdo con la presente invención induce una cicatrización muy rápida, no necesita cambiarse tan a menudo como los apósitos para heridas convencionales, y es fácil de retirar de manera indolora de la herida curada o parcialmente curada.

El agente antimicrobiano es povidona yodada. Se libera yodo elemental de la povidona yodada, y a continuación el yodo se separa por filtración del apósito por medio de la capa en contacto con la herida con orificios para alcanzar el lecho de la herida para realizar su acción antimicrobiana.

Se debe hacer hincapié en que los agentes antimicrobianos pueden ser sensibles al calor, y que cualquier etapa de laminación que use o bien que produzca calor puede perjudicar las propiedades antisépticas. En particular, la povidona yodada es sensible al calor, de modo que las dificultades y complicaciones técnicas relacionadas con la fabricación de apósitos laminados con capas que contienen povidona yodada, sin destruir las propiedades deseables solicitadas del medicamento, hasta ahora no han animado a introducir dichas capas impregnadas de povidona yodada, en apósitos laminados. En particular, dicha capa impregnada no se ha incluido en apósitos laminados de susceptibilidad reducida de adherencia a la herida y exposición directa reducida del medicamento antimicrobiano citotóxico a la herida.

La capa central impregnada del laminado sirve como una capa de depósito de medicamento con la concentración seleccionada de agente antimicrobiano para liberarse en la herida tras la disolución por la acción de exudados u otros fluidos. Al contrario de cuando se usan capas impregnadas de medicamento conocidas, lo que normalmente es susceptible a crecer en la herida y a pegarse a la herida, el laminado de apósito para heridas de acuerdo con la presente invención se mantiene beneficiosamente fuera del contacto directo con la herida por medio de la capa en contacto con la herida con orificios, capa en contacto con la herida con orificios que también mantiene el agente antimicrobiano bajo liberación mantenida hasta agotamiento. La capa en contacto con la herida con orificios es un tipo de capa de bloqueo entre la herida y la capa impregnada pero permite que el agente antimicrobiano se libere gradualmente y se administre a la herida de manera controlada.

Las capas en contacto con la herida con orificios de calidad médica adecuadas están hechas de poliolefinas que se pueden fabricar en capas de película flexibles, blandas, de peso ligero y muy finas. Las películas de poliolefina tienen una estabilidad química muy buena y son resistentes a la mayoría de ácidos, bases y soluciones salinas. En consecuencia, los exudados no pueden disolver la propia película de poliolefina. Las capas de película de poliolefina pueden ser cerosas al tacto y tener una superficie sobre la que la adhesión es muy difícil. No se pegan a una herida, o sólo se pegan en una proporción despreciable. Una poliolefina preferente es polietileno o polipropileno que posee las propiedades beneficiosas descritas anteriormente.

Una alternativa a una película de poliolefina puede ser una película de poliéster o una película de poliuretano. Las películas de poliuretano también son químicamente resistentes a la mayoría de ácidos, bases y soluciones

salinas. Una película de poliuretano incluso tiene propiedades elastómeras y se puede estirar ligeramente si la capa absorbente y las capas impregnadas lo permiten sin deteriorar la coherencia de la laminación. Se pueden incorporar películas de poliuretano transpirables de calidad médica al laminado de apósito para heridas de acuerdo con la presente invención si se considera conveniente.

5 No se le aplica ningún adhesivo en contacto con la piel o pegamento en contacto con la piel, ni se recubre ni se usa de otro modo sobre la superficie en contacto con la piel de la capa en contacto con la herida con orificios.

10 En un modo de realización preferente, la capa en contacto con la herida con orificios es una estructura de película con orificios en forma de una película perforada, una red, un entelado o una malla para permitir que el agente antimicrobiano pase de la capa impregnada a la herida.

15 En resumen, el laminado de apósito para heridas tiene una capa en contacto con la herida con orificios sustancialmente no adherente destinada a orientarse hacia el lecho de la herida para evitar la adherencia a la herida, y la retirada traumática o dolorosa de un apósito correspondiente hecho de dicho laminado. La capa en contacto con la herida con orificios también regula la absorción de exudados que a su vez afecta a la liberación de agente antimicrobiano, tal como la liberación de yodo elemental del complejo de povidona yodada. Esto evita o al menos reduce la exposición citotóxica y la irritación cutánea que se pueda provocar por un exceso de agente antimicrobiano, en particular en el caso de yodo. En el caso de povidona yodada, la capa en contacto con la herida con orificios evita la reducción rápida de yodo del complejo de povidona yodada que a su vez prolonga el tiempo de uso de un apósito.

25 El laminado de apósito para heridas de acuerdo con la presente invención incluye una capa no tejida absorbente que comprende uno o más de los componentes absorbentes seleccionados del grupo que comprende fibras de viscosa, fibras de poliolefina, fibras superabsorbentes y fibras formadoras de gel o combinaciones de las mismas.

30 Los materiales no tejidos son baratos y tienen capacidad absorbente superior, que se puede mejorar adicionalmente añadiendo otro componente absorbente, tal como fibras absorbentes. Las fibras superabsorbentes y las fibras formadoras de gel pueden retener cantidades sustanciales de fluido, de modo que el lecho de la herida se mantiene húmedo pero no se empapa con exudados. La capacidad absorbente de las fibras contribuye a controlar el volumen de exudados que se acumulan en el lecho de la herida y por lo tanto también la concentración de agente antimicrobiano presente en el lecho de la herida. El contenido y la composición seleccionados de las fibras altamente absorbentes también pueden impedir que la filtración de agente antimicrobiano disuelto en los exudados fluya fuera del lecho de la herida antes de que el agente antimicrobiano haya actuado beneficiosamente.

40 Las fibras de viscosa (rayón) están hechas de celulosa de madera regenerada y son las más absorbentes de todas las fibras de celulosa. Las fibras de viscosa son baratas, con ellas se pueden hacer telas muy blandas, que transpiran como fibras de algodón, pero tienen mayor capacidad absorbente, y es más fácil trabajar con ellas.

45 Sin embargo, las fibras de viscosa son bastante débiles y se obtiene una tela mejor si las fibras de viscosa se combinan con otras fibras, tales como fibras de poliolefina, que confieren integridad estructural a la tela de fibras de viscosa. Las fibras de poliolefina preferentes de la capa no tejida absorbente se seleccionan del grupo que comprende fibras de poliéster, fibras de polipropileno y fibras bico, o combinaciones de los mismos. Las fibras bico (fibras bicomponente) son fibras conjugadas hechas de dos tipos diferentes de polímeros. Una fibra bico se puede hacer, por ejemplo, coextruyendo un polímero fuera de una hebra de otro polímero. Una fibra bico común está compuesta, por ejemplo, de un polietileno termoplástico de bajo punto de fusión extrudido alrededor de una hebra de polipropileno o poliéster. Una hebra de fibra bico alternativa se hace girando dos componentes poliméricos por separado y uniéndolos en un procedimiento simultáneo a partir de una hilera común. Cuando las fibras externas de la fibra bico se calientan, se funden y se unen conjuntamente a los otros constituyentes de fibra de la capa no tejida absorbente.

55 Los ejemplos específicos de componentes absorbentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, una o más de fibras de carboximetilcelulosa y fibras de alginato de calcio, o combinaciones de las mismas.

60 Además o como alternativa, la capa no tejida absorbente se puede recubrir con polímero superabsorbente en polvo.

Un ejemplo de una fibra superabsorbente adecuada es fibra de copolímero de acrilato reticulado.

65 En un modo de realización simple y barato particular, la capa no tejida absorbente puede estar compuesta de forma sustancialmente exclusiva de fibras de viscosa.

La composición de las fibras en la capa no tejida absorbente se puede adaptar de muchas maneras. La proporción preferente de fibras de viscosa con respecto a fibras de poliolefina en la capa no tejida absorbente es de 100:0 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina, de forma alternativa es de 75:25 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y de fibras de poliolefina, de forma alternativa es de 50:50 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina, de forma alternativa es de 25:75 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina, y lo más preferentemente 75:25 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina. La proporción apropiada depende, entre otros, de la capacidad de absorción prevista de acuerdo con un volumen dado de exudados para el que se prevé el apósito, el nivel de integridad del laminado y la coherencia de la capa no tejida absorbente.

Las fibras superabsorbentes y/o fibras formadoras de gel de la capa no tejida absorbente se pueden proporcionar en una cantidad que proporcione al laminado de apósito para heridas una capacidad de absorción de al menos 20, más preferente de al menos 25, incluso más preferente de al menos aproximadamente 30, y lo más preferente de hasta 40 g de fluido por g de fibra(s).

La capa preferente impregnada con agente antimicrobiano se puede seleccionar del grupo que comprende un tejido de punto, una red o malla, siendo todas estructuras con orificios que pueden retener grandes dosis de agente antimicrobiano y liberar dicho agente antimicrobiano de manera mantenida controlada. Por tanto, el laminado de apósito para heridas se puede cargar con dosis mayores de agente antimicrobiano que los materiales de apósito similares conocidos sin incremento en el riesgo de efectos secundarios citotóxicos.

En un modo de realización ventajoso, la capa impregnada con agente antimicrobiano es una capa de viscosa, preferentemente un tejido de viscosa de punto.

El agente antimicrobiano de la capa impregnada se puede dispersar o suspender en una pomada, en la que el agente antimicrobiano representa un 1 - 10 % en peso del peso total de la pomada. Dicha suspensión de pomada se usa como la solución de impregnación, que se extiende sobre la capa que se va a impregnar. La pomada que contiene el agente antimicrobiano no solo se deposita sobre la estructura de fibra de la capa que se va a impregnar, también fluye en los orificios y huecos de dicha capa, donde se deposita para hacer depósitos químicos, de donde se pueden liberar los agentes antimicrobianos al contacto con la humedad, tal como los exudados.

El agente antimicrobiano de la capa impregnada es povidona yodada, y en un modo de realización preferente, está en forma de pomada de poliglicol/povidona yodada, en la que la povidona yodada representa un 1 - 10 % en peso de povidona yodada del peso total de la pomada, sin embargo, el poliglicol puede servir como disolvente o agente de suspensión para cualquier agente antimicrobiano adecuado para el laminado de apósito para heridas de la presente invención.

El laminado de apósito para heridas puede incluir una capa absorbente secundaria laminada a la capa no tejida absorbente para garantizar aún más la capacidad absorbente alta. La capa no tejida puede tener la misma o diferente composición que la capa no tejida absorbente, y se puede hacer de la misma manera o de manera diferente que la capa no tejida absorbente. Preferentemente, la capa absorbente secundaria también es una capa no tejida, opcionalmente de menor grosor que la capa no tejida absorbente.

La invención también se refiere a un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 de fabricación de un laminado de apósito para heridas que comprende una capa impregnada con agente antimicrobiano, procedimiento que comprende las etapas de

- proporcionar la capa impregnada con un agente antimicrobiano,
- proporcionar una capa en contacto con la herida con orificios adyacente a un lado de la capa impregnada con el agente antimicrobiano,
- proporcionar una capa no tejida absorbente adyacente al lado opuesto de la capa impregnada con el agente antimicrobiano, y
- laminar las capas conjuntamente.

Puesto que muchos agentes antimicrobianos, en particular, pomadas de povidona yodada, son muy sensibles al calor, hasta ahora no ha sido posible ni se ha contemplado laminar una capa en contacto con la herida con orificios en una capa impregnada con dicho agente antimicrobiano. En lugar de esto, se administra con una capa en contacto con la herida y se usan vendajes secundarios separados.

Los inventores de la presente invención han tenido éxito ahora en la unión de una capa impregnada con agente antimicrobiano, por ejemplo, un tejido impregnado con pomada de povidona yodada, a una capa no tejida absorbente usando una primera etapa de unión mecánica, obteniendo de este modo un laminado que es una estructura de doble lámina coherente sin usar aplicación de calor. El punzonado con aguja es un procedimiento de unión mecánica en frío que es adecuado en particular para la primera etapa de unión mecánica.

Para obtener el laminado de apósito para heridas final, la capa en contacto con la herida con orificios también se lamina a la capa impregnada con agente antimicrobiano en el lado libre de la capa no tejida absorbente para obtener una estructura de triple lámina coherente usando una segunda etapa de unión mecánica. La segunda etapa de unión mecánica se puede realizar antes de la primera etapa de unión mecánica o después de dicha etapa de unión mecánica.

La segunda etapa de unión mecánica puede ser de calandrado o punzonado con aguja cualquiera que sea la más apropiada teniendo en cuenta la selección de fibras y la elección de capas y agente antimicrobiano. La persona experta en la técnica es capaz de establecer por prueba y ensayo la segunda etapa mecánica más eficaz.

La capa impregnada con agente antimicrobiano se puede fabricar pasando una capa de tejido no impregnado a través de un baño con una mezcla de agente antimicrobiano y permitiendo que el agente antimicrobiano se deposite sobre el tejido impregnado. El baño se puede calentar a una temperatura seleccionada en vista de la sensibilidad al calor del agente antimicrobiano y el disolvente asociado o agente de suspensión. La temperatura del baño es considerablemente menor que la temperatura que se necesitaría para la laminación en caliente de modo que la temperatura del baño no tiene un impacto negativo sobre la actividad antimicrobiana del agente antimicrobiano.

El agente antimicrobiano es povidona yodada y la capa impregnada con povidona yodada, en un modo de realización ventajoso, se fabrica pasando una capa de tejido no impregnado a través de un baño calentado con una mezcla de polietilenglicol y povidona yodada y permitiendo que el tejido impregnado calentado se enfríe.

La capa no tejida absorbente se puede fabricar

- a) proporcionando una combinación de uno o más componentes de fibra seleccionados del grupo que comprende fibras de viscosa, fibras de poliolefina y/o fibras superabsorbentes,
- b) cardando la combinación de fibras para obtener una tela de componentes de fibra mezclados,
- c) pasando dicha tela a través de una pulidora cruzada después de cardar la combinación de fibras en la etapa b),
- d) punzonando con aguja la tela desde al menos un lado, y
- e) calandrando la tela punzonada con aguja para obtener el laminado de capa no tejida absorbente.

El cardado se usa para romper mecánicamente mechones y grumos de fibra y después alinea las fibras individuales de modo que estén más o menos paralelas entre sí en una tela no tejida todavía coherente. En la pulidora cruzada, la tela de fibra no tejida se pliega o se posa varias veces para lograr una tela de grosor adecuado, tela que a continuación se punzona con aguja. Las agujas de púas llevan mechones de fibras de la tela de través de la tela para hacerla verticalmente coherente. Finalmente, la tela se calandra para obtener una unión adicional de las fibras de la tela.

El procedimiento puede comprender además la etapa de

- f) recubrir la tela de la capa no tejida absorbente con polvos recubiertos con polímero superabsorbente.

El procedimiento puede comprender además la etapa de laminar el lado de la capa no tejida absorbente del laminado de apósito para heridas en una capa de apósito absorbente secundario. Para lograr una capacidad absorbente aún más mejorada dirigida fuera de la herida, la capa secundaria de apósito absorbente puede tener una capacidad de absorción mayor que la capa no tejida absorbente.

Los ejemplos de capas secundarias adecuadas de apósito absorbente incluyen una capa de espuma, preferentemente de poliuretano.

La invención también se refiere a un apósito para heridas que incluye una almohadilla del laminado de apósito para heridas como se describe anteriormente. Para evitar la filtración de agente antimicrobiano, la periferia del apósito para heridas se puede sellar usando una etapa de sellado mecánico, tal como soldadura por ultrasonidos o sellado por calor.

Un apósito para heridas de almohadilla de isla hecho de acuerdo con la invención se puede hacer de muchos tamaños y con diferentes cargas de agente antimicrobiano para usarse en el tratamiento de heridas con exudados.

La invención se describirá ahora a modo de modos de realización de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que

la fig. 1 muestra, vista en perspectiva, una vista en despiece de un modo de realización preferente de un apósito para heridas de acuerdo con la presente invención,

la fig. 2 muestra, vista en perspectiva oblicua desde el lado orientado hacia la piel en uso, el apósito para heridas visto en la fig. 1 en estado montado,

la fig. 3 muestra esquemáticamente una línea de producción para la fabricación de la capa impregnada con agente antimicrobiano,

la fig. 4 muestra esquemáticamente una línea de producción para la fabricación de la capa no tejida absorbente,

la fig. 5 muestra esquemáticamente un procedimiento de laminación de un laminado de apósito para heridas de tres capas de acuerdo con la presente invención, y

la fig. 6 muestra una línea de producción para el recubrimiento de una tela de fibra con un polvo superabsorbente.

El apósito para heridas de acuerdo con la presente invención se describe en más detalle a continuación a modo de diseño de ejemplo. Aunque el apósito para el cuidado de heridas se muestra en las figuras para que sea cuadrado con esquinas lisas, las figuras no se deben interpretar como limitantes del diseño y el esquema de los apósitos para el cuidado de heridas de acuerdo con la invención. Muchos otros tamaños y formas se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Los grosores de las diversas capas se indican en las figuras con fines ilustrativos y a modo de ejemplo. También a modo de ejemplo, las capas en contacto con la herida con orificios se muestran con orificios idénticos uniformemente distribuidos, y los patrones e indicaciones usadas de manera ejemplar para indicar la naturaleza de una capa.

La fig. 1 muestra una vista en despiece de un modo de realización de un apósito para heridas 1 que consiste en una capa de película en contacto con la herida con orificios 2, una capa 3 impregnada con un agente antimicrobiano 4, una capa no tejida absorbente 5 y una capa absorbente secundaria 6.

Las cuatro capas 2, 3, 5 y 6 se laminan conjuntamente para obtener el apósito para heridas laminado coherente visto en la fig. 2 en el que una aleta 7 de la capa en contacto con la herida con orificios 2 está levantada con fines ilustrativos para visualizar la capa 3 impregnada estando dispuesto el agente antimicrobiano 4 entre la capa en contacto con la herida con orificios 2 y la capa no tejida absorbente 5. Se hace énfasis en que para el apósito para heridas final 1 ninguna aleta 7 se deja libre. El agente antimicrobiano 4 se dispersa por toda la capa impregnada 3 y puede pasar por medio de los orificios 8 o conductos o canales pasantes equivalentes al exterior 9 de la capa en contacto con la herida con orificios 2.

Un apósito para heridas de laminado final puede incluir, por ejemplo, una red de polietileno (PE) de 0,135 mm de polietileno (PE), un tejido de viscosa de punto de 0,5 mm impregnado con una pomada de povidona yodada/poliglicol al 10 %, una capa de fieltro no tejido absorbente de 0,5 mm para obtener un apósito para heridas con un grosor total de 1,135 mm cuando las tres capas se laminan conjuntamente. En el caso en el que se incluye una capa absorbente secundaria, un fieltro no tejido absorbente secundario podría ser de 0,15 mm para obtener un apósito para heridas laminado de cuatro capas con un grosor total de 1,150 mm. El tejido de punto constituye una estructura coherente fuerte que es poco probable que se disgregue durante la impregnación. Por tanto, los tejidos de punto son buenos soportes portadores para el agente antimicrobiano.

La preparación de las capas individuales del laminado de apósito para heridas y la fabricación del laminado de acuerdo con la presente invención se describirá a continuación con referencia a las figs. 3-6. En aras de la simplicidad, la capa en contacto con la herida con orificios se denomina red, la capa impregnada con agente antimicrobiano se denomina tejido, el agente antimicrobiano se denomina PVP-I y la tela no tejida absorbente se denomina fieltro. Estos nombres no deben ser vistos como limitantes del alcance de la presente invención sino que ayudan a hacer que la siguiente descripción de las etapas del procedimiento sea más fácil de entender. Por tanto, toda alternativa nombrada y analizada en la descripción precedente, por supuesto, se puede hacer y preparar en etapas de procedimientos similares.

La fig. 3 muestra esquemáticamente una línea de producción para la fabricación de la capa impregnada 3 con agente antimicrobiano 4, por tanto, el tejido impregnado con la pomada que contiene PVP-I.

De la rebobinadora 9 el tejido 10, sin agente antimicrobiano, se transporta en el sentido de las flechas A1 y A2 por encima del rodillo transportador 12 situado en el baño de inmersión 13 con la solución de PVP-I y pomada de poliglicol 14 que se calienta por medio del calentador 15. Como se indica por las flechas B1 y B2, el tejido impregnado húmedo 10 se pasa a continuación a través de cilindros prensadores 16a, 16b para que se enfríe

mientras que se transporta por medio del rodillo transportador 17, como se indica con la flecha B3, y se enrolla en la enrolladora de tejido 18 para su uso posterior en la preparación del apósito. El espacio entre los cilindros prensadores 16a, 16b es ajustable de acuerdo con el peso de recubrimiento de la pomada 14 requerida, por tanto, los rodillos prensadores 16a, 16b retiran el exceso de pomada de modo que el peso de recubrimiento de la pomada se pueda ajustar.

Opcionalmente, el rodillo transportador 17 se enfría, o el rodillo transportador 17 se dispone en una zona de refrigeración. La temperatura apropiada del baño de inmersión se selecciona en dependencia de la sensibilidad de temperatura del agente antimicrobiano y la temperatura a la que el disolvente o agente de suspensión es líquido. El tejido 10 se transporta con una velocidad seleccionada para permitir que una concentración prevista de agente antimicrobiano se deposite sobre el tejido y la línea de producción se ajusta para permitir que este agente antimicrobiano se deposite sobre el tejido antes de enrollarse en la enrolladora de tejido 18.

La capa impregnada 3 así obtenida se puede almacenar en enrolladoras hasta su uso posterior en la fabricación del laminado de apósito para heridas.

La fig. 4 muestra esquemáticamente una línea de producción para la fabricación de una capa no tejida absorbente 5 o una capa absorbente secundaria 6, en el siguiente fieltro 5;6.

Como se indica por la flecha C, se suministra una selección adecuada de componentes de fibra para producir el fieltro 5;6 al abridor de fibra 19. Los componentes de fibra pueden ser, por ejemplo, una combinación M1 que consiste en fibras de viscosa y fibras de poliolefina o una combinación M2 que consiste en fibras de viscosa, fibras de poliolefina y fibras superabsorbentes. Después de que se abra en el abridor de fibra 19, la combinación de componentes de fibra se pasa a través del cardador 20, como se indica con la flecha D, a la pulidora cruzada 21, como se indica con la flecha E, para obtener la capa de fieltro suelta 22 de grosor incrementado. A continuación, la capa de fieltro 22 se transporta en el sentido de la flecha F, en primer lugar a una primera estación de punzonado con aguja 23 donde la capa de fieltro 22 se punzona con aguja mecánicamente desde abajo, y a continuación a una segunda estación de punzonado con aguja 24 donde la capa de fieltro 22 se punzona con aguja mecánicamente desde la parte superior para lograr el fieltro no tejido coherente deseado 5;6 que se transporta a través de cilindros de calandrado 25a, 25b a la enrolladora de fieltro 26, como se indica por la flecha G.

El fieltro así obtenido 5;6 se puede almacenar en enrolladoras hasta su uso posterior en la fabricación del laminado de apósito para heridas.

Cuando se hace el laminado de apósito para heridas, la capa en contacto con la herida con orificios, la capa impregnada y las capas no absorbentes se suministran en el orden respectivo cada una desde su rebobinadora y se laminan conjuntamente usando un procedimiento de laminación mecánica, por ejemplo, punzonado con aguja.

La fig. 5 muestra esquemáticamente un procedimiento de fabricación continuo de un laminado de apósito para heridas de tres capas de acuerdo con la presente invención. La capa no tejida absorbente se hace en el mismo procedimiento de fabricación y hasta que la primera parte del procedimiento de la apertura a la primera estación de punzonado con aguja corresponde con el procedimiento descrito en la fig. 4 y para partes iguales se usan los mismos números de referencia.

En el procedimiento de fabricación continuo, el tejido impregnado 3 se suministra desde la enrolladora 18 entre la primera estación de punzonado con aguja 23 y la segunda estación de punzonado con aguja 23, como se indica por la flecha H. Por medio del cilindro 27, el tejido impregnado 3 se pone en contacto con el fieltro 22 ya punzonado con aguja desde abajo en la primera estación de punzonado con aguja y se transporta a la segunda estación de punzonado con aguja donde el tejido impregnado 3 se lamina en la parte superior del fieltro 22 por punzonado con aguja de nuevo desde la parte superior para obtener un laminado intermedio de dos capas 28. Como se indica por la flecha I, una rebobinadora 29 proporciona una capa de red en contacto con la herida con orificios 2 a través del cilindro 30 en la parte superior del laminado intermedio de dos capas 28 para obtener tres capas para pasar a través de los cilindros de calandrado 25a, 25b para obtener el laminado de apósito para heridas de tres capas 1' enrollado en la enrolladora 31 para la posterior fabricación de apósitos para heridas 1, por ejemplo, por troquelado.

La fig. 6 muestra una línea de producción para el recubrimiento de una tela de fibra con un polvo superabsorbente.

Una capa absorbente 5 de la combinación M1 fabricada como se describe para la fig. 4 se rebobina en una primera enrolladora 18a, como se indica por la flecha J, y se transporta a la estación de recubrimiento en polvo superabsorbente 32, donde el polvo superabsorbente 33 cae del depósito 34, como se indica por la flecha P, sobre la primera capa no tejida absorbente 5, y se transporta por medio del cilindro 35 en el sentido indicado

por la flecha K por debajo de una segunda enrolladora 18b con la capa no tejida absorbente secundaria 6 de estructura y composición similares o diferentes a la primera capa no tejida absorbente 5, como se indica por la flecha L. El sándwich de la primera capa no tejida absorbente 5, el polvo superabsorbente 33 y la capa no tejida absorbente secundaria 6 se pasan a continuación a través de los rodillos de calandrado 35a, 35b, antes de transportarse a la enrolladora de fieltro recubierto de polvo 36 como se indica por la flecha M.

Ejemplos de prueba

Ejemplo 1

Un estudio cuantitativo de las propiedades antimicrobianas del laminado de apósito para heridas antimicrobiano de acuerdo con la presente invención y un apósito de control correspondiente sin povidona yodada cuando se expone a cepas de microorganismos de peso

Los apósitos para heridas laminados (PharmaPOVI®) se fabricaron de acuerdo con la invención y se sometieron a prueba en Bioscience Laboratories, INC, 300 N, Wilson Avenue, Bozeman, Montana 59716. Los apósitos para heridas se hicieron en enero de 2012 y se sometieron a prueba el mismo mes. El laminado de apósito para heridas de muestra consistió en una capa de red en contacto con la herida de polietileno 0,135 mm de grosor, una capa de 0,5 mm de grosor de un tejido de viscosa de punto impregnado con pomada a base de poliglicol que contiene un 10 % de PVP-yodo, y una capa de fieltro no tejido de 0,5 mm de grosor hecha de una combinación de fibras de viscosa y fibras bico.

Se sometieron a prueba el apósito para heridas antimicrobiano anterior (muestra de prueba) y un material de control no impregnado (control). Antes de la prueba, tres lotes de muestras se cortaron asépticamente en muestras, cada una de aproximadamente 2,5 cm x 2,5 cm de tamaño. Cada muestra de cada material se contaminó con un cultivo de caldo de una cepa de exposición, para producir un nivel de inóculo inicial de aproximadamente 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC) por muestra. Una muestra de cada una de las muestras de prueba y una muestra de los controles se expusieron frente a cada cepa de microorganismo usando un tiempo de contacto/exposición de 2 horas; una segunda muestra de cada uno de los lotes de las muestras de prueba y los controles se expusieron frente a cada cepa de microorganismo usando un tiempo de contacto/exposición de 24 horas. En la medida en que fue posible, las muestras contaminadas de cada material se mantuvieron a 35 ± 2 °C durante la duración de cada tiempo de contacto/exposición. Después de cada exposición, los microorganismos viables se recuperaron de cada muestra aclarando, diluyendo y plaqueando las alícuotas, por duplicado. Se determinaron los $\log_{10}$ de población microbiana de cada especie de exposición (UFC/muestra) recuperada de cada material para cada tiempo de exposición/contacto por diluciones preparadas vertiendo o pulverizando en placa en placas de Petri, por duplicado, usando las condiciones indicadas en la tabla de referencia. Se realizaron pruebas usando una modificación del Procedimiento de prueba de AATCC (Asociación americana de químicos y coloristas textiles) 100-2004, *Antibacterial Finishes on Textile Materials, Assessment of*.

Cepas de microorganismos de exposición

1. *Aspergillus brasiliensis* (N.º ATCC 16404)

Antes de la prueba, se suspendió el inóculo de un vial liofilizado en irrigación de cloruro de sodio al 0,9 %, USP (SCI), se inoculó sobre la superficie de patata-dextrosa-agar (PDA) contenida en placas de Petri, y se incubó a 25 ± 2 °C durante 10 a 14 días, o hasta que se observa un crecimiento suficiente. Esto produjo un césped del hongo expuesto en la superficie de las placas de agar, y se usaron los conidios de estas para preparar suspensiones de exposición. Una vez que se observó un crecimiento suficiente, las placas de cultivo se sellaron y se almacenaron a 2 °C - 8 °C, en caso necesario, hasta un máximo de 4 semanas antes de recoger los conidios para su uso en las pruebas.

2. *Candida albicans* (N.º ATCC 10231)

Aproximadamente 48 horas antes de las pruebas, se inoculó un tubo estéril que contenía caldo de Sabouraud (SDB) de un vial liofilizado. El cultivo de caldo se incubó a 30 ± 2 °C durante aproximadamente 24 horas o hasta que se observó un crecimiento suficiente. Aproximadamente 24 horas para las pruebas, se inoculó el cultivo de caldo en la superficie de dextrosa-agar Sabouraud (SDA) contenido en placas de Petri, y se incubó a 30 ± 2 °C durante 10 a 14 días, o hasta que se observa un crecimiento suficiente. Esto produjo un césped de la levadura en la superficie de las placas de agar, y se usó el crecimiento de ésta para preparar la suspensión de exposición útil. La pureza del cultivo se verificó por la preparación de una siembra de aislamiento del cultivo en SDA, e incubando de forma apropiada.

3. *Enterococcus faecalis* VRE (N.º ATCC 51299), 4. *Escherichia coli* (N.º ATCC 11229), 5. *Klebsiella pneumoniae pneumonia* (N.º ATCC 10031), 6. *Pseudomonas aeruginosa* (N.º ATCC 27853), 7. *Staphylococcus aureus aureus* (N.º ATCC 6538), 8. *Staphylococcus aureus aureus* SARM (N.º ATCC 33591), (VRE: *Enterococcus* resistente a vancomicina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina).

Aproximadamente 48 horas antes de las pruebas, se inocularon tubos estériles separados que contenían caldo de soja tripsínico (TSB) de viales liofilizados. El cultivo de caldo se incubó a 35 ± 2 °C durante

aproximadamente 24 horas o hasta que se observó un crecimiento suficiente. Aproximadamente 24 horas para las pruebas, se inocularon los cultivos de caldo en la superficie del caldo de soja tripsínico (TSB) contenido en placas de Petri, y se incubaron a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Esto produjo un césped de las bacterias en la superficie de las placas de agar, y se usó el crecimiento de éstas para preparar suspensiones de exposición útiles. La pureza de cada cultivo se verificó por la preparación de una siembra de aislamiento del cultivo en SDA, e incubando de forma apropiada.

TABLA DE REFERENCIA

N.º	Especies de exposición	N.º ATCC	Tiempo de incubación	Temperatura de incubación	Medios (procedimiento de plaqueado)
1	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	16404	2 a 14 días	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	SDB/PDA/SDA + (pulverización en placas)
2	<i>Candida albicans</i>	10231	24 a 72 horas	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	SDB/SDA/SDA + (vertido en placas)
3	<i>Enterococcus faecalis</i> VRE	51299	24 a 72 horas	$35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	TSB/TSA/TSA + (vertido en placas)
4	<i>Escherichia coli</i>	11229	24 a 72 horas	$35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	TSB/TSA/TSA + (vertido en placas)
5	<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i>	10031	24 a 72 horas	$35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	TSB/TSA/TSA + (vertido en placas)
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	24 a 72 horas	$35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	TSB/TSA/TSA + (vertido en placas)
7	<i>Staphylococcus aureus aureus</i>	6538	24 a 72 horas	$35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	TSB/TSA/TSA + (vertido en placas)
8	<i>Staphylococcus aureus aureus</i> SARM	33591	24 a 72 horas	$35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	TSB/TSA/TSA + (vertido en placas)
VRE: <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina SARM: <i>Staphylococcus aureus aureus</i> resistente a meticilina Nota: Los tiempos de incubación son nominales, pero en la práctica el tiempo de incubación continuará hasta que se observa el crecimiento.					

Los resultados del estudio cuantitativo de las propiedades antimicrobianas del laminado de apósito para heridas de acuerdo con la presente invención se indican en la TABLA 1 - 4 a continuación.

TABLA 1: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA - RESULTADOS DE PRUEBA

Material de prueba: Almohadilla PharmaPOVI; 10 % PVP yodo Número de Lote 1/2012 muestra no envejecida						
N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción
1	<i>Candida albicans</i> (N.º ATCC 10231)	$4,20 \times 10^6$	2 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9995 %	5,3222
			24 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9995 %	5,3222
2	ERV <i>Enterococcus faecalis</i> (N.º ATCC 51299)	$1,40 \times 10^7$	2 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9999 %	5,8451
			24 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9999 %	5,8451
3	<i>Escherichia coli</i> (N.º ATCC 11229)	6.850×10^6	2 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9997 %	5,5347
			24 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9997 %	5,5347
4	<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i> (N.º ATCC 10031)	$6,8250 \times 10^6$	2 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9997 %	5,5331
			24 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9997 %	5,5331
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N.º)	$6,6250 \times 10^6$	2 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9997 %	5,5202
			24 horas	$< 2,00 \times 10^1$	99,9997 %	5,5202

Material de prueba: Almohadilla PharmaPOVI; 10 % PVP yodo Número de Lote 1/2012 muestra no envejecida

N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción
	ATCC 27853)					
6	<i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 6538)	8,00 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6021
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6201
7	SARM <i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 33591)	8,20 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6128
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6128

ERV = *Enterococcus* resistente a vancomicinaSARM = *Staphylococcus aureus* resistente a metilina**Tabla 2: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA - RESULTADO DE PRUEBA**

Material de prueba: Almohadilla PharmaPOVI; 10 % PVP yodo Número de Lote 2/2012 muestra no envejecida

N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción
1	<i>Candida albicans</i> (N.º AATCC 10231)	4,20 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9995 %	5,3222
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9995 %	5,3222
2	ERV <i>Enterococcus faecalis</i> (N.º ATCC 51299)	1,40 X 10 ⁷	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9999 %	5,8451
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9999 %	5,8451
3	<i>Escherichia coli</i> (N.º ATCC 11229)	6,850 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5347
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5347
4	<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i> (N.º ATCC 10031)	6,8250 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5331
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5331
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N.º ATCC 27853)	6,6250 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5202
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5202
6	<i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 6538)	8,00 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6021
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6201
7	SARM <i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 33591)	8,20 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6128
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6128

ERV = *Enterococcus* resistente a vancomicinaSARM = *Staphylococcus aureus* resistente a metilina**TABLA 3: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA - RESULTADOS DE PRUEBA**

Material de prueba: Almohadilla PharmaPOVI; 10 % PVP yodo Número de Lote 3/2012 muestra no envejecida

N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción
1	<i>Candida albicans</i> (N.º ATCC 110231)	4,20 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9995 %	5,3222
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9995 %	5,3222
2	ERV <i>Enterococcus</i>	1,40 X 10 ⁷	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9999 %	5,8451

Material de prueba: Almohadilla PharmaPOVI; 10 % PVP yodo Número de Lote 3/2012 muestra no envejecida						
N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción
	<i>faecalis</i> (N.º ATCC 51299)		24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9999 %	5,8451
3	<i>Escherichia coli</i> (N.º ATCC 11229)	6,850 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5347
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5347
4	<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i> (N.º ATCC 10031)	6,8250 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5331
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5331
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N.º ATCC 27853)	6,6250 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5202
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9997 %	5,5202
6	<i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 6538)	8,00 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6021
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6201
7	SARM <i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 33591)	8,20 X 10 ⁶	2 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6128
			24 horas	< 2,00 x 10 ¹	99,9998 %	5,6128
ERV = <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina SARM = <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina						

TABLA 4: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA - RESULTADOS DE PRUEBA

Material de control: Muestra de control no tratada PharmaPOVI Muestra con número de lote Muestra no envejecida						
N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción o Log ₁₀ Incremento
1	<i>Candida albicans</i> (N.º AATCC 10231)	$4,20 \times 10^6$	2 horas	$3,850 \times 10^6$	8,3333 %	0,0377 Reducción
			24 horas	$6,70 \times 10^7$	CN*	1,2029 Incremento
2	ERV <i>Enterococcus faecalis</i> (N.º ATCC 51299)	$1,40 \times 10^{-7}$	2 horas	$2,020 \times 10^7$	CN*	0,1593 Incremento
			24 horas	$3,30 \times 10^5$	97,6429 %	1,6276 Reducción
3	<i>Escherichia coli</i> (N.º ATCC 11229)	$6,850 \times 10^6$	2 horas	$3,00 \times 10^6$	56,2044 %	0,3586 Reducción
			24 horas	$1,530 \times 10^7$	CN*	0,3490 Incremento
4	<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i> (N.º ATCC 10031)	$6,8250 \times 10^6$	2 horas	$9,80 \times 10^5$	85,6410 %	0,8429 Reducción
			24 horas	$< 1,00 \times 10^3$	99,9853 %	3,8341 Reducción
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N.º ATCC 27853)	$6,6250 \times 10^6$	2 horas	$1,1850 \times 10^6$	83,1132 %	0,7475 Reducción
			24 horas	$< 1,00 \times 10^3$	99,9849 %	3,8212 Reducción
6	<i>Staphylococcus</i>	$8,00 \times 10^6$	2 horas	$6,650 \times 10^6$	16,8750 %	0,0803

Material de control: Muestra de control no tratada PharmaPOVI Muestra con número de lote Muestra no envejecida						
N.º	Microorganismo de exposición (número ATCC)	Nivel de inóculo (UFC/muestra)	Tiempo de exposición	Población posexposición (UFC/muestra)	Porcentaje de reducción	Log ₁₀ Reducción o Log ₁₀ Incremento
	<i>aureus aureus</i> (N.º ATCC 6538)		24 horas	1,6450 X 10 ⁸	CN*	Reducción 1,3131 Incremento
7	SARM <i>Staphylococcus aureus aureus</i> (N.º ATCC 33591)	8,20 X 10 ⁶	2 horas	1,0750 X 10 ⁷	CN*	0,1176 Incremento
			24 horas	7.650 X 10 ⁸	CN*	1,969 Incremento
ERV = <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina SARM = <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina NC = Reducción no calculada						

Conclusión

5 El apósito para heridas de acuerdo con la presente invención es eficaz sustancialmente en un 100 % contra las bacterias y hongos sometidos a prueba.

10 El estudio confirma que el laminado de apósito para heridas de la invención, que no se adhiere al lecho del apósito para heridas, puede liberar el agente antimicrobiano de povidona yodada a pesar de que las capas del laminado se laminan mecánicamente entre sí. El estudio confirma que los procedimientos de laminación mecánica no tienen un impacto negativo sobre la actividad antibacteriana y antifúngica de la povidona yodada.

Ejemplo 2

15 Determinación de las propiedades viricidas del laminado de apósito para heridas antimicrobiano de acuerdo con la presente invención y un apósito de control correspondiente sin povidona yodada cuando se exponen a cepas víricas

20 El estudio está diseñado para evaluar los mismos laminados de apósito para heridas (PharmaPOVI®) que antes para determinar la eficacia viricida. Se sometieron a prueba tres lotes no envejecidos de muestras del laminado de apósito para heridas definido en el ejemplo 1 contra cepas víricas de exposición: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1, cepa Mn; N.º ZeptoMetrix 0810027CF) y virus de la diarrea vírica bovina (BVDV, N.º ATCC VR-534), un sustituto para el VHC.

25 Tres lotes de cada laminado de apósito para heridas se cortaron en muestras de 3,0 cm x 3,0 cm y se sometieron a prueba para determinar la eficacia viricida en comparación con la de muestras de tamaño similar de los controles sin povidona yodada (no tratados). Los virus de prueba se inoculaban en las muestras de prueba y los controles y se eluyeron después de un tiempo de incubación y exposición de 2 horas y 24 horas a 37 °C ± 2 °C en una incubadora de CO₂ humidificada. Los virus supervivientes se diluyeron en serie y se dispusieron en células susceptibles. Cada dilución se plaqueó en cuatro repeticiones. Las valoraciones víricas se expresaron como log₁₀ del 50 % del punto de valoración final para la infectividad - 50 % de la dosis infecciosa de cultivo tisular [TCID₅₀] (Procedimiento de Spearman-Kärber). Las reducciones en log₁₀ y porcentajes en números de cada cepa producida por las muestras tratadas con antimicrobianos se calcularon por comparación con los números de cada cepa recuperada del control, así como con la población vírica inicial usada para la contaminación. El estudio usó una modificación del procedimiento de prueba de AATCC 100-2004 "Antibacterial Finishes on Textile Materials: Assessment of".

Preparación de célula huésped

40 Para las pruebas se usaron células de cornete bovino (BT) (N.º ATCC CRL-1390) mantenidas como monocapas en material de laboratorio de cultivo celular desechable y C8166 (leucemia de linfocitos T humanos [N.º ECACC 88051601]) mantenidas como un cultivo en suspensión en población de células suficiente. El medio de crecimiento (GM) fue medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con complementos apropiados y suero equino al 10 % para células BT. Se usaron DMEM con complementos apropiados como medio de mantenimiento (MM). GM y MM para células C8166 fueron 1X RPMI 1640 con complementos apropiados (FBS, antibióticos, L-glutamina). Antes de las pruebas, el GM se reemplazará por MM.

Preparación de virus de prueba

Antes de su uso, el VIH-1 cepa Mn se propagó en células C8166 y se usó para las pruebas cuando al menos un 50 % de las células infectadas apareció sincicial. BVDV cepa NADL se propagó en células BT y se usó para las pruebas cuando el efecto citopático vírico (CPE) alcanza su máximo.

Los resultados de las propiedades viricidas del laminado de apósito para heridas de acuerdo con la presente invención se indican en la TABLA 5-18 a continuación.

TABLA 5

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Producto de control: PharmaPOVI no tratado

Virus / Cepa: BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534

Línea de célula huésped: Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390

Volumen sembrado por pocillo: 1,0 ml

Exposición: 2 horas

Dilución (-Log ₁₀)	Producto de control			Producto de prueba		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-3	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-4	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-5	++0+	++++	++++	0000	0000	0000
-6	+0+0	000+	+0+0	0000	0000	0000
TCID ₅₀ (Log ₁₀)	5,75	5,75	6,00	·1,50	·1,50	·1,50
Promedio TCID ₅₀ (Log ₁₀)	5,83			·1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA			·4,33	·4,33	·4,33
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA			·4,33		
Promedio del porcentaje de reducción	NA			99,9998 %		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

NT No sometido a prueba

N/A No aplicable

TABLA 6

<u>Producto de prueba:</u> PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012 <u>Virus / Cepa:</u> BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534 <u>Línea de célula huésped:</u> Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390 <u>Volumen sembrado por pocillo:</u> 1,0 ml <u>Exposición:</u> 24 horas						
Dilución (-Log ₁₀)	Producto de control			Producto de prueba		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-3	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-4	0+++	++++	++++	0000	0000	0000
-5	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-6	0000	+000	0000	0000	0000	0000
TCID ₅₀ (Log ₁₀)	5,25	5,75	5,50	·1,50	·1,50	·1,50

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012
Virus / Cepa: BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534
Línea de célula huésped: Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390
Volumen sembrado por pocillo: 1,0 ml
Exposición: 24 horas

Dilución (-Log ₁₀)	Producto de control			Producto de prueba		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
Promedio TCID ₅₀ (Log ₁₀)	5,50			< 1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA			·4,00	·4,00	·4,00
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA			·4,00		
Promedio del porcentaje de reducción	NA			·99,99 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente 0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado NT No sometido a prueba N/A No aplicable						

TABLA 7

Producto de control: PharmaPOVI no tratado
Virus / Cepa: BVDV / NADL N.º ATCC VR-534
Línea de célula huésped: Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390
Volumen sembrado por pocillo: 1,0 ml
Exposición: 2 horas
Control frente a población inicial

Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de control		
		Replicado 1	Replicado 2	Replicado 3
-2	++++	++++	++++	++++
-3	++++	++++	++++	++++
-4	++++	++++	++++	++++
-5	+++0	++0+	++++	++++
-6	0+++	+0+0	000+	+0+0
TCID ₅₀ (Log ₁₀)	6,00	5,75	5,75	6,00
Promedio TCID ₅₀ (Log ₁₀)	NA	5,83		
Log ₁₀ Reducción	NA	0,25	0,25	0,00
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	0,17		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	32,39 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente				
0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado				
NT No sometido a prueba				
N/A No aplicable				

TABLA 8

<u>Producto de control:</u> PharmaPOVI no tratado				
<u>Virus / Cepa:</u> BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534 BSLI N.º lote 110311BVDV				
<u>Línea de célula huésped:</u> Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390				
<u>BSLI N.º lote</u> 092811BT				
<u>Volumen sembrado por pocillo:</u> 1,0 ml				
<u>Exposición:</u> 24 horas				
<u>Control frente a población inicial</u>				
Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de control		
		Replicado 1	Replicado 2	Replicado 3
-2	++++	++++	++++	++++
-3	++++	++++	++++	++++
-4	++++	0+++	++++	++++
-5	+++0	++++	++++	++++
-6	0+++	0000	+000	0000
ACID ₅₀ (Log ₁₀)	6,00	5,25	5,75	5,50
Promedio TCID ₅₀ (Log ₁₀)	NA	5,50		
Log ₁₀ Reducción	NA	0,75	0,25	0,50
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	0,50		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	68,38 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente				
0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado				
NT No sometido a prueba				
N/A No aplicable				

TABLA 9

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Virus / Cepa: BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534

Línea de célula huésped: Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390

Volumen sembrado por pocillo: 1,0 ml

Exposición: 2 horas

Producto de prueba frente a población inicial

Dilución (-Log ₁₀)	IP	Producto de prueba		
		N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	0000	0000	0000
-3	++++	0000	0000	0000
-4	++++	0000	0000	0000
-5	+++0	0000	0000	0000
-6	0+++	0000	0000	0000
TCID ₅₀	6,00	·1,50	·1,50	·1,50
Promedio TCID ₅₀	NA		·1,50	
Log ₁₀ Reducción	NA	·4,50	·4,50	·4,50
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	·4,50		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	>99,99 %		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

NT No sometido a prueba

N/A No aplicable

TABLA 10

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012				
Virus / Cepa: BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534				
Línea de célula huésped: BT				
Línea de célula huésped: N.º ATCC CRL-1390				
Volumen sembrado por pocillo: 1,0 ml				
Exposición: 24 horas				
Producto de prueba frente a población inicial				
Dilución (-Log ₁₀)	IP	Producto de prueba		
		N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	0000	0000	0000
-3	++++	0000	0000	0000
-4	++++	0000	0000	0000
-5	+++0	0000	0000	0000
-6	0+++	0000	0000	0000
TCID ₅₀	6,00	·1,50	·1,50	·1,50
Promedio TCID ₅₀	NA	1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA	·4,50	·4,50	·4,50
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	·4,50		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	>99,99 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente				
0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado				
NT No sometido a prueba				
N/A No aplicable				

TABLA 11

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Producto de control: PharmaPOVI no tratado

Virus / Cepa: VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF

Línea celular: C8166

Línea de célula huésped N.º ECACC: 88051601

Volumen sembrado por pocillo (ml): 1,0 ml

Exposición: 2 horas

Dilución (-Log ₁₀)	Producto de control			Producto de prueba		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-3	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-4	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-5	+0++	++++	0+++	0000	0000	0000
-6	+++0	++0+	++0+	0000	0000	0000
TCID ₅₀	5,75	6,25	6,00	•1,50	•1,50	•1,50
Promedio TCID ₅₀	6,00			1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA			•4,50	•4,50	•4,50
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA			•4,50		
Promedio del porcentaje de reducción	NA			>99,99 %		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Producto de control: PharmaPOVI no tratado

Virus / Cepa: VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF

Línea celular: C8166

Línea de célula huésped N.º ECACC: 88051601

Volumen sembrado por pocillo (ml): 1,0 ml

Exposición: 2 horas

Dilución (-Log ₁₀)	Producto de control			Producto de prueba		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012

NT No sometido a prueba

N/A No aplicable

TABLA 12

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Producto de control: PharmaPOVI no tratado

Virus / Cepa: VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF

Línea celular: C8166

Línea de célula huésped N.º ECACC: 88051601

Volumen sembrado por pocillo (ml): 1,0 ml

Exposición: 24 horas

Dilución (-Log ₁₀)	Producto de control			Producto de prueba		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-3	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-4	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-5	+0++	++++	+++0	0000	0000	0000
-6	0000	++00	+0+0	0000	0000	0000
TCID ₅₀	5,25	6,00	5,75	•1,50	•1,50	•1,50
Promedio TCID ₅₀	5,67			•1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA			•4,17	•4,17	•4,17
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA			•4,17		
Promedio del porcentaje de reducción	NA			>99,99 %		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

NT No sometido a prueba

N/A No aplicable

TABLA 13

Producto de control: PharmaPOVI no tratado

Virus / Cepa: VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF

Línea celular: C8166

Línea de célula huésped N.º ECACC: 88051601

Volumen sembrado por pocillo (ml): 1,0 ml

Exposición: 2 horas

Producto de control frente a población inicial

Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de control		
		Replicado 1	Replicado 2	Replicado 3
-2	NT	++++	++++	++++
-3	++++	++++	++++	++++

<u>Producto de control:</u> PharmaPOVI no tratado				
<u>Virus / Cepa:</u> VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF				
<u>Línea celular:</u> C8166				
<u>Línea de célula huésped N.º ECACC:</u> 88051601				
<u>Volumen sembrado por pocillo (ml):</u> 1,0 ml				
<u>Exposición:</u> 2 horas				
<u>Producto de control frente a población inicial</u>				
Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de control		
		Replicado 1	Replicado 2	Replicado 3
-4	++++	++++	++++	++++
-5	++++	+0++	++++	0+++
-6	++++	+++0	++0+	++0+
-7	0+++	NT	NT	NT
TCID ₅₀	7,25	5,75	6,25	6,00
Promedio TCID ₅₀	NA	6,00		
Log ₁₀ Reducción	NA	1,50	1,00	1,25
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	1,25		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	94,38 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente				
0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado				
NT No sometido a prueba				
N/A No aplicable				

TABLA 14

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Virus / Cepa: VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF

Línea celular: C8166

Línea de célula huésped N.º ECACC: 88051601

Volumen sembrado por pocillo (ml): 1,0 ml

Exposición: 24 horas

Producto de control frente a población inicial

Dilución (-Log ₁₀)	IP	Producto de control		
		Rep 1	Rep 2	Rep 3
-2	NT	++++	++++	++++
-3	++++	++++	++++	++++
-4	++++	++++	++++	++++
-5	++++	+0++	++++	+++0
-6	++++	0000	++00	+0+0
-7	0+++	NT	NT	NT
TCID ₅₀	7,25	5,25	6,00	5,75
Promedio TCID ₅₀	NA	5,67		
Log ₁₀ Reducción	NA	2,00	1,25	1,5
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	1,58		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	>97,37 %		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

NT No sometido a prueba

<u>Producto de prueba:</u> PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012				
<u>Virus / Cepa:</u> VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF				
<u>Línea celular:</u> C8166				
<u>Línea de célula huésped N.º ECACC:</u> 88051601				
<u>Volumen sembrado por pocillo (ml):</u> 1,0 ml				
<u>Exposición:</u> 24 horas				
<u>Producto de control frente a población inicial</u>				
Dilución (-Log ₁₀)	IP	Producto de control		
		Rep 1	Rep 2	Rep 3
N/A No aplicable				

TABLA 15

<u>Producto de prueba:</u> PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012				
<u>Virus / Cepa:</u> VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º ATCC: 0810027CFo <u>N.º</u> lote BSLI:111011VIH-1				
<u>Línea celular:</u> C8166				
<u>Línea de célula huésped N.º ECACC:</u> N.º ATCC 88051601 o <u>N.º</u> lote BSLI: 100803C8166				
<u>Volumen sembrado por pocillo (ml):</u> 1,0 ml				
<u>Exposición:</u> 2 horas				
<u>Producto de prueba frente a población inicial</u>				
Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de prueba		
		N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	NT	0000	0000	0000
-3	++++	0000	0000	0000
-4	++++	0000	0000	0000
-5	++++	0000	0000	0000
-6	++++	0000	0000	0000
-7	0+++	NT	NT	NT
TCID ₅₀	7,25	•1,50	•1,50	•1,50
Promedio TCID ₅₀	NA	1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA	•5,75	•5,75	•5,75
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	•5,75		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	>99,99 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente				
0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado				
NT No sometido a prueba				
N/A No aplicable				

TABLA 16

<u>Producto de prueba:</u> PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012 <u>Virus/Cepa:</u> VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: N.º ATCC 0810027CF o N.º lote BSLI:111011VIH-1 <u>Línea celular:</u> C8166 <u>Línea de célula huésped N.º ECACC:</u> N.º ATCC 88051601 o N.º lote BSLI: 100803C8166 <u>Volumen sembrado por pocillo (ml):</u> 1,0 ml <u>Exposición:</u> 24 horas <u>Producto de prueba frente a población inicial</u>				
Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de prueba		
		N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	NT	0000	0000	0000

<u>Producto de prueba:</u> PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012 <u>Virus/Cepa:</u> VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: N.º ATCC 0810027CF o N.º lote BSLI:111011VIH-1 <u>Línea celular:</u> C8166 <u>Línea de célula huésped N.º ECACC:</u> N.º ATCC 88051601 o N.º lote BSLI: 100803C8166 <u>Volumen sembrado por pocillo (ml):</u> 1,0 ml <u>Exposición:</u> 24 horas <u>Producto de prueba frente a población inicial</u>				
Dilución (-Log ₁₀)	Población inicial	Producto de prueba		
		N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-3	++++	0000	0000	0000
-4	++++	0000	0000	0000
-5	++++	0000	0000	0000
-6	++++	0000	0000	0000
-7	0+++	NT	NT	NT
TCID ₅₀	7,25	•1,50	•1,50	•1,50
Promedio TCID ₅₀	NA	•1,50		
Log ₁₀ Reducción	NA	•5,75	•5,75	•5,75
Promedio Log ₁₀ Reducción	NA	•5,75		
Promedio del porcentaje de reducción	NA	>99,99 %		
+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente 0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado NT No sometido a prueba N/A No aplicable				

TABLA 17

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Virus / Cepa: BVDV/ NADL N.º ATCC VR-534

Línea de célula huésped: Línea de célula huésped BT N.º ATCC CRL-1390

Volumen sembrado por pocillo: 1,0 ml

Neutralización y control de citotoxicidad

Dilución (-Log ₁₀)	Control de neutralización			Control de citotoxicidad		
	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-3	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-4	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-5	++++	++++	++++	NT	NT	NT
-6	+++0	++++	++00	NT	NT	NT
-7	+0+0	+00+	++0+	NT	NT	NT
TCID ₅₀	6,75	7,00	6,75	•1,50	•1,50	•1,50
Promedio TCID ₅₀	6,83			•1,50		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

NT No sometido a prueba

N/A No aplicable

TABLA 18

Producto de prueba: PharmaPOVI N.º lote 1/2012, 2/2012, 3/2012

Virus / Cepa: VIH-1/Mn ZeptoMetrix N.º: 0810027CF

Línea celular: Línea de célula huésped C8166 N.º ECACC: 88051601

Volumen sembrado por pocillo (ml): 1,0 ml

Neutralización y control de citotoxicidad

Dilución (-Log ₁₀)	Control de neutralización			Control de citotoxicidad		
	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012	N.º lote 1/2012	N.º lote 2/2012	N.º lote 3/2012
-2	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-3	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-4	++++	++++	++++	0000	0000	0000
-5	++++	++++	++++	NT	NT	NT
-6	+++0	++++	++00	NT	NT	NT
-7	+0+0	+00+	++0+	NT	NT	NT
TCID ₅₀	6,75	7,00	6,75	•1,50	•1,50	•1,50
Promedio TCID ₅₀	6,83			•1,50		

+ CPE (efecto citopático/citotóxico) presente

0 CPE (efecto citopático/citotóxico) no detectado

NT No sometido a prueba

N/A No aplicable

Conclusión

- 5 El apósito para heridas de acuerdo con la presente invención es eficaz sustancialmente en un 100 % contra los virus sometidos a prueba.

10 El estudio confirma que el laminado de apósito para heridas de la invención, que no se adhiere al lecho del apósito para heridas, puede liberar el agente antimicrobiano de povidona yodada a pesar de que las capas del laminado se laminan mecánicamente entre sí. El estudio confirma que los procedimientos de laminación mecánica no tienen un impacto negativo sobre la actividad antivírica de la povidona yodada.

15 Los apósitos para heridas de acuerdo con la presente invención evitan la infección de una herida, no inducen maceración, y absorben los exudados en un nivel controlado para limpiar continuamente el lecho de la herida sin secar la herida. La limpieza manual durante los cambios de apósito, si los hubiera, normalmente no suele ser necesaria y se puede ahorrar tiempo de cuidado significativo.

REIVINDICACIONES

1. Un laminado de apósito para heridas (1') que comprende una capa (3) impregnada con un agente antimicrobiano (4), insertado entre una capa en contacto con la herida con orificios (2) y una capa no tejida absorbente (5;6) **caracterizado por que** el agente antimicrobiano (4) es povidona yodada, y la capa (3) impregnada con povidona yodada (4) y la capa no tejida absorbente (5) son una estructura de doble lámina coherente laminada conjuntamente por punzonado con aguja.
2. Un laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la capa en contacto con la herida con orificios (2) es una película de poliolefina no adherente, preferentemente la poliolefina es polietileno o polipropileno, o una película de poliuretano o película de poliéster no adherente, opcionalmente la capa en contacto con la herida con orificios (2) es una capa de película seleccionada de una película perforada, una red, un entelado o una malla.
3. Un laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 o 2, **caracterizado por que** la capa no tejida absorbente (5;6) comprende uno o más de los componentes absorbentes seleccionados del grupo que comprende fibras de viscosa, fibras de poliolefina, fibras superabsorbentes y fibras formadoras de gel o combinaciones de las mismas,
 - opcionalmente las fibras de poliolefina de la capa no tejida absorbente (5;6) se seleccionan del grupo que comprende fibras de poliéster, fibras de polipropileno y fibras bico, o combinaciones de las mismas,
 - opcionalmente los componentes absorbentes incluyen una o más de fibras de carboximetilcelulosa y fibras de alginato de calcio, o combinaciones de las mismas,
 - opcionalmente la capa no tejida absorbente (5;6) está recubierta con polímero superabsorbente en polvo (33),
 - opcionalmente las fibras superabsorbentes son fibras de copolímero de acrilato reticulado,
 - opcionalmente la capa no tejida absorbente (5;6) está compuesta de forma sustancialmente exclusiva de fibras de viscosa.
4. Un laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** la proporción de fibras de viscosa con respecto a fibras de poliolefina en la capa no tejida absorbente (5;6) es de 100:0 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina, de forma alternativa es de 75:25 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina, de forma alternativa es de 50:50 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa, de forma alternativa es de 25:75 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina y lo más preferente es de 75:25 % en peso basado en el peso total de fibras de viscosa y fibras de poliolefina.
5. Un laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** las fibras superabsorbentes y/o las fibras formadoras de gel de la capa no tejida absorbente (5;6) se proporcionan en una cantidad que proporciona el laminado de apósito para heridas (1') con una capacidad de absorción de al menos 20, más preferente de al menos 25, incluso más preferente de al menos aproximadamente 30, y lo más preferente de hasta 40 g de fluido por g de laminado de apósito para heridas.
6. Un laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 - 5, **caracterizado por que** la capa (3) impregnada con agente antimicrobiano (4) es un tejido de punto, una red o malla,
 - opcionalmente, la capa impregnada (3) con el agente antimicrobiano (4) es una capa de viscosa, opcionalmente la capa impregnada (3) con el agente antimicrobiano (4) está impregnada con una pomada, en el que el agente antimicrobiano (4) representa un 1 - 10 % en peso del peso total de la pomada,
 - preferentemente el agente antimicrobiano (4) de la capa impregnada (3) es povidona yodada en forma de una pomada de poliglicol/povidona yodada, en el que la povidona yodada representa un 1 - 10 % en peso de povidona yodada del peso total de la pomada.
7. Un laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 - 6, **caracterizado por que** la capa absorbente secundaria (6) se lamina a la capa no tejida absorbente (5), preferentemente la capa absorbente secundaria (6) tiene la misma o diferente composición que la capa no tejida absorbente (5).
8. Un procedimiento de fabricación de un laminado de apósito para heridas (1') que comprende una capa (3) impregnada con agente antimicrobiano (4), **caracterizado por que** el procedimiento comprende las etapas de
 - proporcionar la capa (3) impregnada con un agente antimicrobiano (4) en forma de povidona yodada,

- proporcionar una capa en contacto con la herida con orificios (2) adyacente a un lado de la capa (3) impregnada con el agente antimicrobiano (4),
 - proporcionar una capa no tejida absorbente (5) adyacente al lado opuesto de la capa (3) impregnada con el agente antimicrobiano (4),
 - 5 - la capa (3) impregnada con el agente antimicrobiano (4) y la capa no tejida absorbente (5) se lamina a una estructura de doble lámina coherente usando punzonado con aguja, y
 - laminar las capas (2;3;5) conjuntamente.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** la capa en contacto con la herida con orificios (2) se lamina a la capa (3) impregnada con agente antimicrobiano (4) en el lado libre de capa no tejida absorbente (5) para obtener una estructura de triple lámina coherente usando una segunda etapa de unión mecánica.
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** la segunda etapa de unión mecánica es de calandrado o punzonado con aguja.
11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 8 - 10, **caracterizado por que** la capa (3) impregnada con agente antimicrobiano (4) está fabricada pasando una capa (10) de tejido no impregnado a través de un baño (13) con una mezcla de agente antimicrobiano (4) y permitiendo que el agente antimicrobiano se deposite en el tejido impregnado (10,3,4), preferentemente el agente antimicrobiano (4) es povidona yodada y la capa (3) impregnada con povidona yodada está fabricada pasando una capa (10) de tejido no impregnado a través de un baño calentado 13 con una mezcla de polietilenglicol y povidona yodada y permitiendo que el tejido impregnado calentado (3) se enfríe.
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 8 - 11, **caracterizado por que** una capa no tejida absorbente (5;6) está fabricada
- a) proporcionando una combinación (M1;M2) de uno o más componentes de fibra seleccionados del grupo que comprende fibras de viscosa, fibras de poliolefina y/o fibras superabsorbentes,
 - 30 b) cardando la combinación de fibras (M1;M2) para obtener una tela (22) de componentes de fibra mezclados,
 - c) pasando dicha tela (22) a través de una pulidora cruzada (21) después de cardar la combinación de fibras ((M1;M2) en la etapa b),
 - d) punzonando con aguja la tela desde al menos un lado, y
 - 35 e) calandrando la tela punzonada con aguja para obtener el laminado de capa no tejida absorbente (5;6).
13. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 8 - 12, **caracterizado por que** el procedimiento comprende además la etapa de
- f) recubrir la capa no tejida absorbente (5;6) con los polvos (33) recubiertos con polímero superabsorbente.
14. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 8 - 13, **caracterizado por que** el procedimiento comprende además la etapa de laminar el lado de la capa no tejida absorbente (5) del laminado de apósito para heridas (1') en una capa de apósito absorbente secundario (6), opcionalmente la capa secundaria (6) de apósito absorbente tiene una capacidad de absorción mayor que la capa no tejida absorbente (5), opcionalmente la capa secundaria de apósito absorbente (6) es una capa de espuma, preferentemente de poliuretano.
15. Un apósito para heridas (1) **caracterizado por que** incluye una almohadilla del laminado de apósito para heridas (1') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 - 7, opcionalmente la periferia del apósito para heridas se sella usando una etapa de sellado mecánico, preferentemente la etapa de sellado mecánico es soldadura por ultrasonidos o sellado por calor.
16. Un apósito para heridas (1) de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por que** el apósito para heridas (1) es un apósito para heridas de almohadilla de isla.

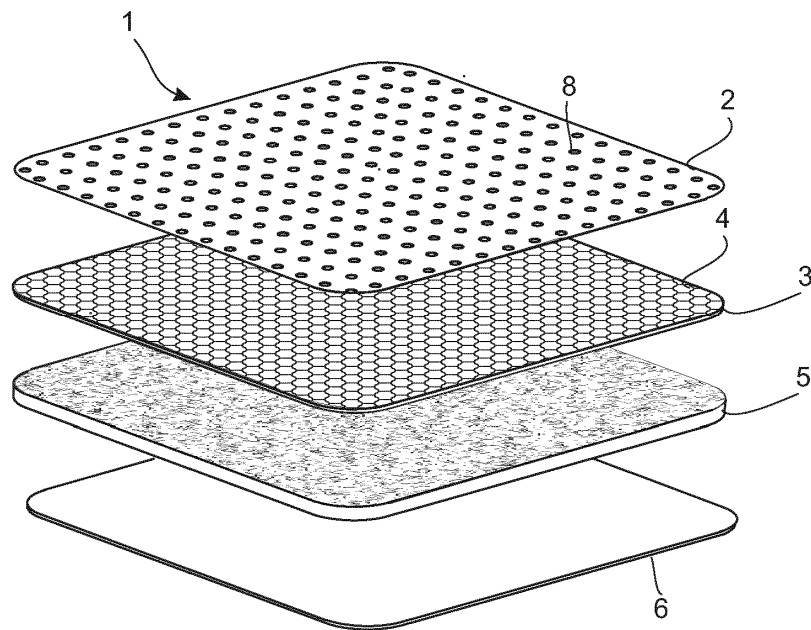


Fig. 1

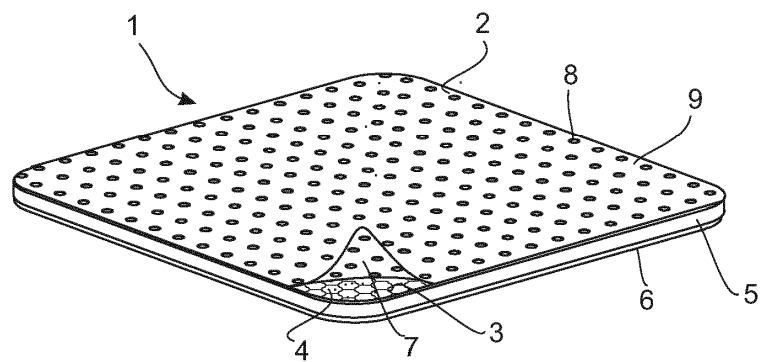


Fig. 2

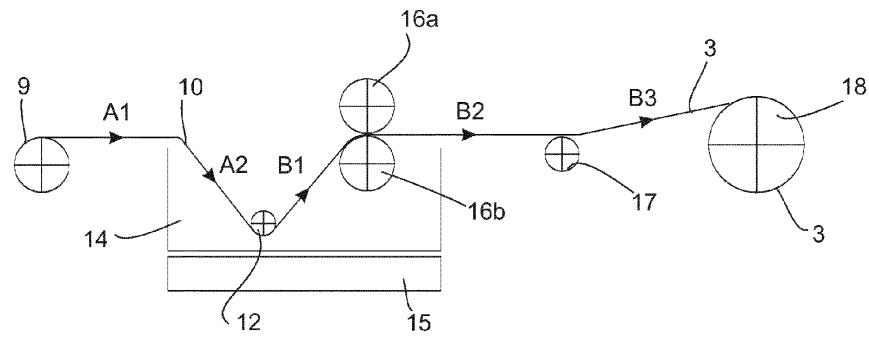


Fig. 3

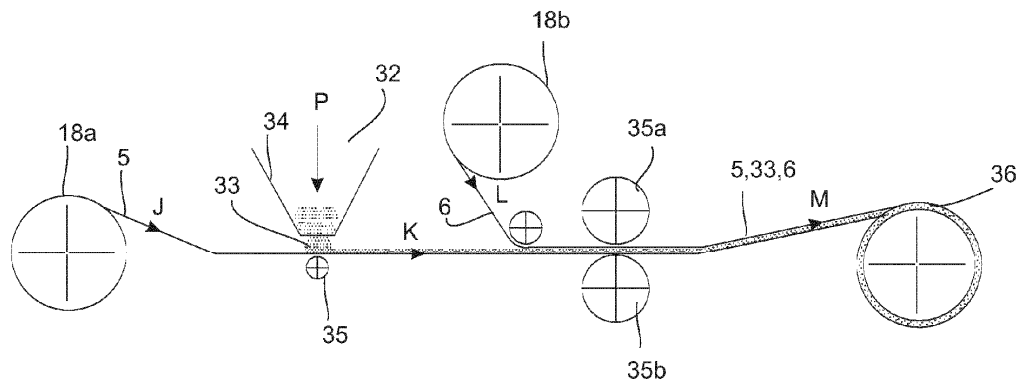


Fig. 6

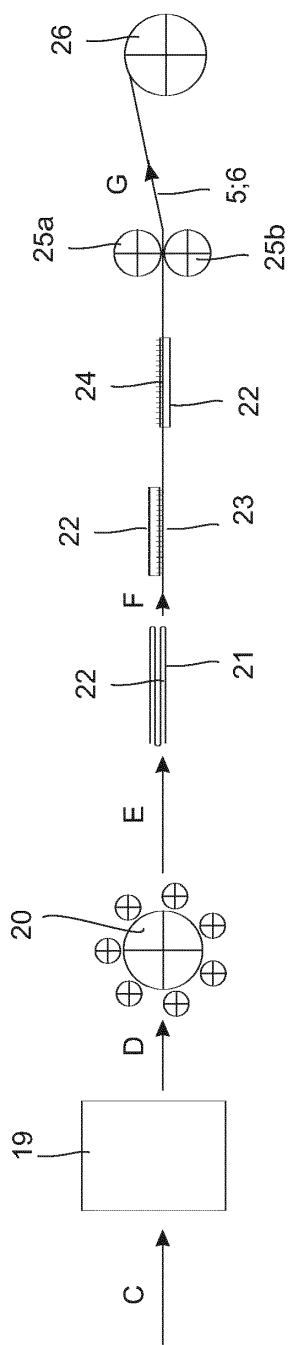


Fig. 4

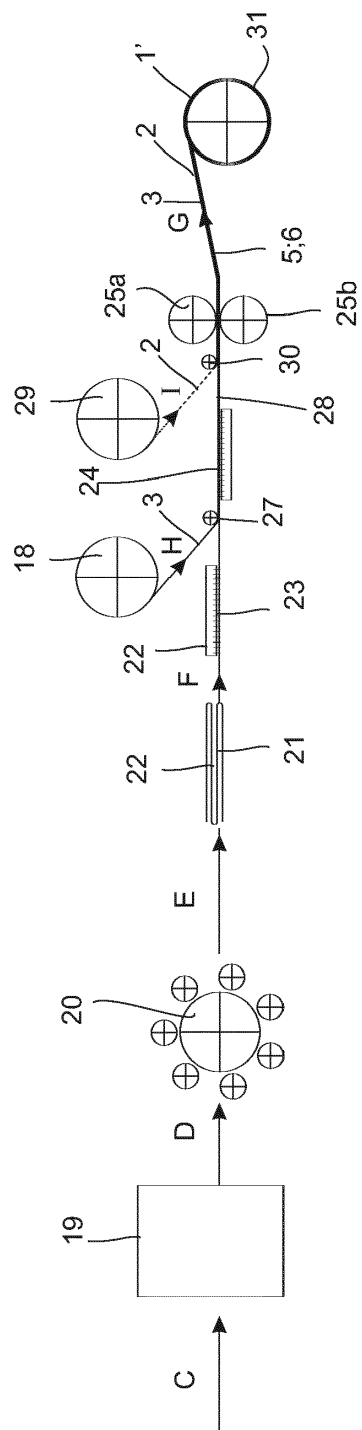


Fig. 5