

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 278**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

C09J 11/06 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

A01N 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2012 PCT/US2012/022162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12100244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2012 E 12702693 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2665363**

54 Título: **Adhesivo que contiene gluconato de clorhexidina**

30 Prioridad:

21.01.2011 US 201161434991 P

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

17.06.2020

73 Titular/es:

AVERY DENNISON CORPORATION (100.0%)

150 North Orange Grove Blvd.

Pasadena, CA 91103, US

72 Inventor/es:

WIBAUX, ANNE, MARIE y

VAN DE POL, VICKY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 767 278 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

Adhesivo que contiene gluconato de clorhexidina

La presente invención se refiere a métodos para incorporar gluconato de clorhexidina en un adhesivo.

5 Una gran amplia de productos médicos utiliza adhesivo para fijar el producto en la piel del usuario. Como se apreciará, es deseable prevenir o al menos minimizar el crecimiento o la reproducción microbiana a lo largo de la interfaz del adhesivo y la piel, ya que puede provocar fácilmente infecciones y otras condiciones indeseables.

10 En consecuencia, los expertos han incorporado una gran gama de agentes antimicrobianos en productos o materiales médicos. Aunque se ha incorporado un número limitado de tales agentes en adhesivos, la incorporación efectiva en una composición adhesiva presenta un desafío técnico formidable para muchos otros agentes antimicrobianos. Es difícil dispersar eficazmente dichos agentes dentro del adhesivo. Además, ciertos agentes antimicrobianos sufren una pérdida de eficacia tras la incorporación.

En este contexto, el documento WO 93/00118 A1 describe adhesivos que contienen gluconato de clorhexidina y productos médicos que comprenden los mismos.

15 El gluconato de clorhexidina tiene un amplio espectro antimicrobiano, es seguro y está bien aceptado en el mercado. Sin embargo, el gluconato de clorhexidina nunca se ha incorporado en adhesivos acrílicos a base de disolventes, que son el estándar para aplicaciones quirúrgicas debido a su bajo coste y buena adhesión sobre la piel en condiciones secas y húmedas.

Por consiguiente, sería deseable proporcionar un método para incorporar gluconato de clorhexidina en una formulación adhesiva de manera que el compuesto se disperse efectivamente y conserve su eficacia cuando resida en el adhesivo.

20 La presente invención se refiere a los siguientes artículos:

1. Un método para formar un adhesivo que contiene digluconato de clorhexidina, comprendiendo el método:

proporcionar una disolución acuosa de digluconato de clorhexidina;

secar activamente la disolución acuosa para obtener de ese modo el digluconato de clorhexidina en forma sólida;

proporcionar un componente adhesivo;

25 proporcionar un disolvente compatible con el componente adhesivo;

solubilizar el digluconato de clorhexidina en forma sólida en el disolvente para formar una disolución de digluconato de clorhexidina;

combinar la disolución de digluconato de clorhexidina con el componente adhesivo para formar de ese modo un adhesivo que contiene digluconato de clorhexidina.

30 2. El método del artículo 1 en donde la disolución acuosa contiene digluconato de clorhexidina en una concentración total en peso de aproximadamente 1% al límite de solubilidad de digluconato de clorhexidina.

3. El método del artículo 1 en donde la concentración de digluconato de clorhexidina en la disolución acuosa es de 20% y 40%.

35 4. El método de los artículos 1 a 3 en donde el secado activo incluye al menos uno de liofilización y secado por pulverización.

5. El método del artículo 4, en donde la liofilización se realiza a una temperatura dentro de un intervalo de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 10 °C.

6. El método del artículo 4, en donde la liofilización se realiza a una presión dentro de un intervalo de aproximadamente 1 KPa (0,01 bares) a aproximadamente 95 KPa (0,95 bares).

40 7. El método del artículo 1 en donde la forma sólida es una forma de capa o una forma de partículas.

8. El método del punto 4 en donde la liofilización incluye la pulverización de la disolución acuosa de digluconato de clorhexidina.

9. El método del artículo 1 en donde el componente adhesivo se selecciona del grupo que consiste en (i) un ingrediente adhesivo, (ii) una premezcla adhesiva y (iii) una formulación adhesiva.

10. El método del artículo 9 en donde el componente adhesivo es una formulación adhesiva seleccionada del grupo que consiste en adhesivos acrílicos, adhesivos de caucho, adhesivos de silicona, adhesivos de poliuretano y combinaciones de los mismos.

11. El método de los artículos 1 a 10 en donde el disolvente es metanol.

5 Las dificultades y los inconvenientes asociados con las composiciones, productos y prácticas previamente conocidos se abordan en los presentes métodos, composiciones adhesivas, productos que usan tales composiciones y métodos de uso relacionados.

10 En un aspecto, se describe en la presente memoria un método para formar clorhexidina en forma sólida. El método comprende proporcionar una disolución acuosa de al menos una sal de clorhexidina. El método también comprende secar activamente la disolución acuosa para obtener de ese modo la al menos una sal de clorhexidina en forma sólida.

15 En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método para formar un adhesivo que contiene clorhexidina. El método comprende proporcionar una disolución acuosa de al menos una sal de clorhexidina y secar activamente la disolución acuosa para obtener de ese modo la al menos una sal de clorhexidina en forma sólida. El método comprende adicionalmente proporcionar un componente adhesivo y proporcionar un disolvente compatible con el componente adhesivo. El método también comprende solubilizar la forma sólida de clorhexidina en el disolvente para formar una disolución de clorhexidina. Y, el método comprende combinar la disolución de clorhexidina con el componente adhesivo para formar de ese modo un adhesivo que contenga clorhexidina.

En otro aspecto más, se describe en la presente memoria una formulación adhesiva que incluye clorhexidina. La formulación adhesiva comprende un adhesivo y al menos una sal de clorhexidina.

20 Todavía en otro aspecto, se describe en la presente memoria un producto médico que tiene un adhesivo con propiedades antimicrobianas. El producto médico comprende una formulación adhesiva que incluye clorhexidina.

Las figuras muestran:

La Figura 1 es un gráfico que ilustra la eficacia antimicrobiana de varias muestras adhesivas descritas en la presente memoria.

25 La Figura 2 es un gráfico que ilustra la eficacia antimicrobiana de varias muestras adhesivas descritas en la presente memoria.

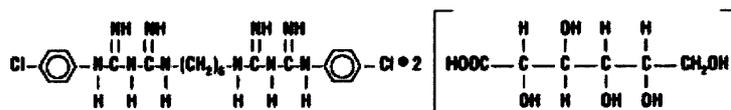
30 Se cree que la inclusión de gluconato de clorhexidina (CHG) en adhesivos a base de disolvente aún no se ha logrado debido a ciertas propiedades físicas y químicas del gluconato de clorhexidina. Por ejemplo, el gluconato de clorhexidina es fuertemente hidrófilo y solo es soluble en metanol y acetona. Además, el gluconato de clorhexidina está típicamente disponible comercialmente como una formulación de agua al 20% o 40% en peso. Las composiciones acuosas no se pueden combinar fácilmente con adhesivos a base de disolvente. El gluconato de clorhexidina es sensible a las altas temperaturas, lo que limita su posterior procesamiento, ya que de lo contrario probablemente sería necesario en cualquier incorporación de adhesivo. Y, cuando se seca por evaporación, el compuesto no se dispersa fácilmente en disolvente. Esto presenta otra dificultad al intentar incorporar este compuesto en un adhesivo a base de disolvente.

35 La presente invención proporciona una estrategia única para incorporar gluconato de clorhexidina en un adhesivo a base de disolvente tal como adhesivos acrílicos a base de disolvente que se usan ampliamente en aplicaciones médicas y quirúrgicas. El nuevo método incorpora gluconato de clorhexidina en un adhesivo a base de disolvente mediante una operación de secado activo y preferiblemente gluconato de clorhexidina mediante liofilización o secado por pulverización, para obtener un polvo. El polvo se disuelve en un disolvente compatible con el adhesivo de interés, como un adhesivo acrílico. Un ejemplo de un disolvente adecuado para un adhesivo acrílico típico es el metanol.

Clorhexidina

45 La clorhexidina es un antiséptico químico y generalmente se usa como agente antimicrobiano. Es efectivo en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, aunque es menos efectivo con algunas bacterias Gram-negativas. Tiene mecanismos de acción tanto bactericidas como bacteriostáticos, el mecanismo de acción es la interrupción de la membrana y no la inactivación de ATPasa como se pensaba anteriormente. También es útil contra hongos y virus encapsulados, aunque esto no ha sido ampliamente investigado. Los productos que contienen clorhexidina en altas concentraciones deben mantenerse alejados de los ojos y los oídos, debido al riesgo de daño a esos órganos. Sin embargo, la clorhexidina se usa de manera segura en concentraciones muy bajas, por ejemplo, en algunas disoluciones para lentes de contacto.

50 El gluconato de clorhexidina (también conocido como digluconato de clorhexidina) es una sal de clorhexidina y ácido glucónico. La fórmula estructural del gluconato de clorhexidina es:



Aunque este compuesto es en realidad un compuesto de digluconato, comúnmente se conoce como gluconato de clorhexidina.

5 Por lo tanto, el término gluconato de clorhexidina como se usa en la presente memoria abarca el compuesto de digluconato. Además, los términos "gluconato de clorhexidina" y "digluconato de clorhexidina" se usan indistintamente en la presente memoria.

10 Las sales de clorhexidina farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en la presente memoria como agentes antimicrobianos incluyen palmitato de clorhexidina, difosfanilato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina y digluconato de clorhexidina. La base libre de clorhexidina es otro ejemplo de un agente antimicrobiano.

15 Por lo tanto, en la presente memoria se describen métodos para incorporar una o más sales de clorhexidina y particularmente gluconato de clorhexidina en un adhesivo a base de disolvente tal como un adhesivo acrílico. Aunque la presente invención está particularmente dirigida a la incorporación de gluconato de clorhexidina, la presente descripción es aplicable a otras sales de clorhexidina y compuestos relacionados. Generalmente, cualquier sal de clorhexidina que generalmente se proporciona o produce en forma acuosa o líquida es candidata para los diversos aspectos preferidos descritos en la presente memoria.

Secado activo

20 El agua y/o cualquier otro disolvente o líquido se eliminan y se separan de la(s) sal(es) de clorhexidina mediante una o más operaciones activas de secado. El término "secado activo" se refiere a cualquier operación en la que el líquido y típicamente el agua se eliminan y se separan de la(s) sal(es) de clorhexidina además de la evaporación pasiva del líquido. La evaporación pasiva se refiere a la evaporación del(de los) componente(s) líquido(s) a temperatura ambiente sin corrientes de aire en movimiento u otras corrientes de flujo para ayudar en la eliminación y separación del(de los) componente(s) líquido(s) de la(s) sal(es) de clorhexidina.

25 Por lo tanto, el término secado activo, como se usa en la presente memoria, se refiere a una gran gama de técnicas de eliminación de líquidos, tales como, pero sin limitarse a, evaporación agresiva usando flujos de aire sobre el líquido, también conocido como secado neumático, evaporación promovida por calentamiento en la que también se suministra energía térmica al líquido conocido como secado por aire caliente, secado por exposición a radiación electromagnética, como energía de microondas, liofilización y secado por pulverización, por ejemplo. Se pueden utilizar combinaciones de estas y otras estrategias de secado. Preferiblemente, el secado activo se realiza mediante liofilización o secado por pulverización.

30 La liofilización es un proceso de deshidratación que generalmente se usa para preservar un material perecedero o hacer que el material sea más conveniente para el transporte. La liofilización se realiza típicamente congelando el material y después reduciendo la presión circundante y añadiendo suficiente calor para permitir que el agua congelada en el material se sublime directamente de la fase sólida a la fase gaseosa.

35 Un método preferido según la presente invención es liofilizar una disolución de gluconato de clorhexidina al 20% (todos los porcentajes son porcentajes en peso a menos que se indique lo contrario). La liofilización se puede realizar de casi cualquier manera. En una realización de la invención, la disolución indicada de gluconato de clorhexidina al 20% y agua al 80% se congela completamente sometiendo la disolución a una temperatura de aproximadamente -20 °C y una presión de aproximadamente 18 kPa (0,180 bares), durante un período de tiempo de aproximadamente 24 horas. Se apreciará que estos valores de temperatura, presión y tiempo son meramente representativos. La invención incluye un intervalo significativamente más amplio de condiciones de liofilización. Típicamente, las temperaturas están dentro de un intervalo de aproximadamente -80 °C (o menos) a aproximadamente 10 °C (o más), y preferiblemente de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 0 °C. Típicamente, las presiones están dentro de un intervalo de aproximadamente 1 kPa (0,01 bares) a aproximadamente 95 kPa (0,95 bares), y preferiblemente de aproximadamente 10 kPa (0,10 bares) a aproximadamente 50 kPa (0,50 bares). Los períodos de tiempo típicos varían desde varios segundos hasta varios días.

40 La disolución acuosa de gluconato de clorhexidina se coloca preferiblemente en un recipiente que aumenta el área superficial de la disolución. Como se apreciará, aumentar el área superficial de la disolución promueve la transferencia de calor y, por lo tanto, reduce el período de tiempo necesario para congelar la disolución acuosa de gluconato de clorhexidina. El aumento del área de superficie también promueve la migración y la sublimación del agua de la masa congelada para dejar así un componente restante del gluconato de clorhexidina.

45 Aunque los métodos preferidos descritos en la presente memoria utilizan una disolución de gluconato de clorhexidina al 20% que después se liofiliza, se entenderá que la invención no se limita a tales. Como se señaló anteriormente, el gluconato de clorhexidina también está típicamente disponible como una disolución acuosa al 40% y, por lo tanto,

puede liofilizarse como se describe en la presente memoria. Se contempla que podría usarse un intervalo de disoluciones acuosas que tienen concentraciones de aproximadamente 1% hasta el límite de solubilidad del compuesto. Típicamente para muchas sales de clorhexidina, están disponibles comercialmente en una disolución acuosa y en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%.

- 5 Durante la liofilización, después de congelar inicialmente la disolución acuosa para formar un sólido, al menos una porción del agua se elimina del sólido por sublimación. La presente invención incluye operaciones en las que el componente de agua se elimina parcialmente por otras técnicas o prácticas además de la liofilización. Sin embargo, preferiblemente al menos una mayoría y lo más preferiblemente toda el agua se elimina mediante liofilización.

- 10 Otra técnica de secado activo preferida es el secado por pulverización. El secado por pulverización es un método para producir un polvo seco a partir de un líquido o una suspensión mediante secado rápido con un gas caliente. Este es el método preferido de secado de muchos materiales térmicamente sensibles, como alimentos y productos farmacéuticos. Una distribución consistente del tamaño de partícula es una razón para el secado por pulverización de algunos productos industriales como los catalizadores. El aire es típicamente el medio de secado calentado. Sin embargo, si el líquido es un disolvente inflamable o el producto es sensible al oxígeno, entonces se puede usar nitrógeno.

- 15 Todos los secadores por pulverización usan algún tipo de atomizador o boquilla de pulverización para dispersar el líquido o la suspensión en un pulverizador de tamaño de gota controlado. Las más comunes son las boquillas rotativas y las boquillas de remolino de presión de fluido simple. Alternativamente, para algunas aplicaciones se utilizan boquillas de dos fluidos o ultrasónicas. Dependiendo de los requisitos del proceso, se pueden lograr tamaños de gota de 10 a 500 micrómetros con la selección de boquilla adecuada. Los tamaños de gota más comunes están en el intervalo de diámetro de 100 a 200 micrómetros. El polvo seco resultante a menudo fluye libremente.

- 20 El gas de secado caliente se puede pasar como un flujo de co-corriente o contracorriente a la dirección del atomizador. Un flujo de co-corriente permite que las partículas tengan un tiempo de residencia más bajo dentro del sistema y el separador de partículas (típicamente un dispositivo ciclónico) opera de manera más eficiente. El método de flujo a contracorriente permite un mayor tiempo de residencia de las partículas en la cámara y generalmente se combina con un sistema de lecho fluidizado.

- 25 Las técnicas adicionales y/o las operaciones alternativas de secado activo pueden incluir, por ejemplo, combinaciones de secado por pulverización y liofilización.

Incorporación de clorhexidina en adhesivo

- 30 Después de formar un polvo de gluconato de clorhexidina u otra sal de clorhexidina mediante una o más operaciones de secado activas que incluyen opcionalmente una o más operaciones de reducción de tamaño, el polvo puede solubilizarse fácilmente añadiendo el gluconato de clorhexidina en forma de partículas a uno o más disolvente(s) adecuado(s) tal como metanol. El gluconato de clorhexidina se añade al disolvente en una cantidad tal que el compuesto se disuelve fácilmente en el disolvente. Para usar metanol como disolvente, se ha encontrado que una concentración de gluconato de clorhexidina en un intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% es aceptable. Sin embargo, se apreciará que la invención incluye el uso de concentraciones mayores y menores que estos valores.

- 35 Después de disolver el polvo de gluconato de clorhexidina (u otra sal de clorhexidina) en un disolvente adecuado, la disolución de gluconato de clorhexidina se incorpora a un adhesivo a base de disolvente. Típicamente, esto se realiza añadiendo o incorporando de otro modo la disolución directamente en un componente adhesivo o formulación adhesiva.

- 40 El adhesivo que contiene la sal de clorhexidina se incorpora después en un producto o se usa según se desee. Por ejemplo, las operaciones convencionales de recubrimiento y secado se pueden realizar para formar una capa adhesiva en un producto médico. Ejemplos no limitativos representativos de tales productos médicos incluyen productos quirúrgicos tales como películas de incisión y productos de fijación de dispositivos; productos para el cuidado de heridas; y bolsas de ostomía.

En ciertas realizaciones, el adhesivo puede cubrirse con un vehículo, preferiblemente una película de poliuretano o cualquier material alternativo.

Adhesivos

- 45 Los métodos de la invención se pueden usar para incorporar sales de clorhexidina tales como gluconato de clorhexidina, en una gran gama de adhesivos, y preferiblemente un adhesivo a base de disolvente. Los adhesivos no limitantes incluyen adhesivos acrílicos, adhesivos de caucho, adhesivos de silicona, adhesivos de poliuretano y variantes y combinaciones de los mismos. Generalmente, la sal de clorhexidina resultante, que es preferiblemente gluconato de clorhexidina, puede incorporarse en casi cualquier adhesivo de base no acuosa. Preferiblemente, el adhesivo es un adhesivo a base de disolvente. Más preferiblemente, el adhesivo es un adhesivo acrílico a base de disolvente.

También se describe en la presente memoria la combinación de polvo de clorhexidina producido por los métodos descritos en la presente memoria, con un componente adhesivo tal como un ingrediente adhesivo y/o una premezcla adhesiva. Esta estrategia proporciona un enfoque alternativo para la formación posterior de un adhesivo que contiene clorhexidina.

5 También se contempla que se puedan incorporar una o más sales de clorhexidina en un adhesivo combinando una disolución líquida, mezcla o dispersión que contenga sal(es) de clorhexidina en una formulación adhesiva o un adhesivo intermedio y después someter la mezcla resultante a una o más operaciones secado para eliminar de ese modo el(los) componente(s) líquido(s) de la mezcla de adhesivo y sal(es) de clorhexidina.

10 Para realizaciones en las que la clorhexidina está en forma de partículas, se obtiene otra ventaja cuando las partículas se incorporan a una matriz adhesiva hidrófoba. Debido a sus propiedades hidrófilas, la clorhexidina y particularmente el gluconato de clorhexidina, se liberarán fácilmente de una matriz adhesiva hidrófoba.

Aditivos adicionales

15 Se pueden incorporar uno o más aditivos adicionales en el adhesivo y la formulación de clorhexidina. Preferiblemente, los aditivos adicionales incluyen compuestos medicinales. Dichos compuestos medicinales incluyen, pero no se limitan a, antimicrobianos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antitrombogénicos, anestésicos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes anticancerígenos, sustancias de vasodilatación, agentes de curación de heridas, agentes angiogénicos, agentes angiostáticos, agentes de estimulación inmunológica, factores de crecimiento y otros agentes biológicos. Los agentes antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de biguanida; triclosan; penicilinas; tetraciclinas; aminoglucósidos, tales como gentamicina y Tobramycin™; polimixinas; rifampicinas; bacitracinas; eritromicinas; vancomicinas; neomicinas; cloranfenicoles; miconazol; quinolonas, tales como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacina; sulfonamidas; nonoxinol 9; ácido fusídico; cefalosporinas; y combinaciones de tales compuestos y compuestos similares. Los compuestos antimicrobianos adicionales proporcionan una mayor actividad antimicrobiana.

25 En ciertas aplicaciones, la composición adhesiva puede comprender uno o más absorbentes. Un ejemplo de un absorbente adecuado es un agente hidrocoloide. El hidrocoloide puede ser lineal o reticulado. Los hidrocoloides adecuados incluyen hidrocoloides sintéticos como carboximetilcelulosa de sodio y productos naturales como gelatina, pectina, goma guar, goma de algarrobo, goma de tragacanto, goma karaya, almidones, goma arábica, ácido algínico y sus sales de sodio y/o calcio. Son útiles otros hidrocoloides sintéticos tales como el alcohol polivinílico, el acetato de polivinilo, la polivinilpirrolidona, el ácido poliacrílico, los acrilatos de polihidroxialquilo, las poliacrilamidas, los polietilenglicoles de alto peso molecular y los polipropilenglicoles. Otros hidrocoloides incluyen carboximetilcelulosa de sodio reticulada o cristalina, copolímero de injerto de dextrano reticulado y almidón-acrilonitrilo.

Ejemplos

35 Se realizaron una serie de experimentos para evaluar los adhesivos que contienen agentes de clorhexidina, su capacidad de procesamiento y la eficacia antimicrobiana de las composiciones resultantes. Las composiciones adhesivas incluían un componente adhesivo, un agente absorbente y un agente antimicrobiano.

Una lista de las materias primas se expone a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1 - Materias primas

Componente	Denominación	Fuente
Adhesivo	I807	Avery Dennison
	AVC-12363	Avery Dennison
Absorbente	A800 (carboximetilcelulosa)	Aqualon
Antimicrobiano	CHG USP/EurPh	Medichem
Revestimiento	BG684	Avery Dennison
Vehículo	Med5575A	Avery Dennison

El adhesivo 1807 es un adhesivo acrílico disponible comercialmente de Avery Dennison. El adhesivo AVC-12363 también está disponible de Avery Dennison y es un adhesivo acrílico disolvente adecuado para aplicaciones médicas como apósitos adhesivos, dispositivos de fijación, películas de incisión, etc.

5 Las muestras de la composición se prepararon como sigue. La disolución al 20% de clorhexidina a base de agua se liofilizó. El adhesivo húmedo se pesó y se añadió a un rompedor. Se añadió directamente al adhesivo de carboximetilcelulosa A800 (tamaño de partícula inferior a 75 µm) mezclando a 800 rpm.

El polvo de gluconato de clorhexidina liofilizado se disolvió en metanol a una concentración del 15%. La disolución de gluconato de clorhexidina se añadió después al adhesivo mezclando a 800 rpm.

10 El adhesivo que contenía la carboximetilcelulosa y el gluconato de clorhexidina continuó mezclándose durante 30 minutos a 800 rpm.

Después se recubrieron los adhesivos a 100 g/m² sobre un revestimiento de liberación BG684. La velocidad de recubrimiento utilizada fue de 4 m/min.

Los recubrimientos se secaron en un horno a 95 °C durante 15 minutos.

El Med5575A se laminó manualmente en la parte superior del recubrimiento como vehículo.

15 Los siguientes métodos de ensayo se usaron para evaluar prototipos de múltiples capas como se indica en la Tabla 2 de la siguiente manera:

Tabla 2 - Métodos de ensayo

Ensayo	Estándar
Despegue de PE a 90°	T04/095
Pegajosidad	T04/001
Transmisión de vapor de agua	T06/022
Absorción Estática	T06/022
Capacidad de manejo de fluidos (FHC)	T06/022
Eficacia antimicrobiana	ASTM2180

20 Respecto a los procedimientos de ensayo, el procedimiento T06/022 corresponde a EN13726. Los detalles sobre T04/001 y T04/095 son los siguientes:

T04/001 – Pegajosidad final sobre vidrio

Definición: La propiedad de pegajosidad de un material sensible a la presión es la fuerza requerida para separar un bucle de material que se ha puesto en contacto con un área específica de una superficie estándar instantáneamente (o sustancialmente), sin usar presión externa para asegurar un contacto más completo.

25 Importancia: La pegajosidad es una medida de la capacidad de una cinta adhesiva para adherirse instantáneamente con un mínimo de presión.

Espécimen de ensayo: Los especímenes de ensayo tenían un ancho de 25 mm y una longitud de 150 mm. El espécimen de ensayo se cortó con un cortador adecuado, normalmente en la dirección de la máquina.

30 Equipo: se usó una placa de vidrio plana de "proceso de flotación" con un espesor mínimo de 3,0 mm. Se fijó una clavija de metal en el centro de la placa. Las dimensiones de la clavija deben ser tales que la clavija pueda sujetarse en la mandíbula inferior de un dispositivo de ensayo de adherencia. Se utiliza una película de poliéster de 37 micras.

35 Método de ensayo: antes del ensayo, se limpiaron los paneles de vidrio. Para determinar la pegajosidad, el lado del vidrio que no se ensayará se cubrió con una película de poliéster de 37 micras. Las tiras reactivas tenían 25 mm de ancho y 150 mm de largo. Los cortes deben ser limpios y rectos. El papel de respaldo de cada tira se retiró inmediatamente antes de que se realizara el ensayo. Las muestras de ensayo se colocaron de la siguiente manera. Los dos extremos de la muestra se mantuvieron y se formaron en un bucle, con la superficie adhesiva dirigida hacia

- afuera, juntando los dos extremos. Los extremos libres se cubrieron con poliéster para proteger las mandíbulas del dispositivo de ensayo de adhesión del recubrimiento adhesivo. Los extremos de la muestra protegidos con poliéster se colocaron entre las mandíbulas de tal manera que se formó un bucle de 150 mm. Se inició el dispositivo de ensayo y el bucle se puso en contacto con la placa de vidrio a una velocidad de 300 mm por minuto. Cuando se logró el contacto total sobre la placa de vidrio (25 x 25 mm), la dirección del dispositivo de ensayo se invirtió inmediatamente, permitiendo así que se produzca la separación a una velocidad de 300 mm por minuto. Es importante que el retraso en la dirección de inversión se mantenga al mínimo. Se registró la fuerza máxima necesaria para separar completamente el bucle de la placa de vidrio.
- Informe: El informe de pegajosidad incluye el valor de pegajosidad en Newton por metro de ancho (N/m). Si se ensayan otros anchos de 25 mm, los valores en Newton por metro se obtienen dividiendo el valor observado por el ancho del espécimen. Informar qué lado de la cinta adhesiva representan los valores (laminado o montaje), y si el valor se obtiene de un ancho de ensayo diferente, entonces también se debe mencionar este ancho específico. La rigidez del espécimen afecta los resultados y debe tenerse en cuenta al comparar diferentes adhesivos en diferentes vehículos. Informar el valor de la pegajosidad en Newton por metro de ancho (N/m).
- T04/095 – Adherencia al despegue a 90° sobre polietileno Mattflex en CD (2050 g (4,5 libras), 20 minutos de permanencia), utilizado para todos los productos recubiertos con adhesivos acrílicos
- Definición: La adherencia al despegue sobre polietileno es la fuerza (promedio) requerida para retirar una cinta sensible a la presión de un panel de ensayo en un ángulo y velocidad específicos utilizando una presión definida para establecer contacto.
- Equipo: Se utilizó el siguiente equipo para esta evaluación:
- Dispositivo de ensayo de adherencia
 - Panel de aluminio (15 cm x 15 cm)
 - Cinta adhesiva DC
 - Rodillo 2050 g (4,5 libras) ASTM D1000
- Lámina de polietileno (25 µm) (el lado de ensayo de PE estándar es típicamente una cara interior del rollo) Proveedor ACE
- Ref 7660 lado hembra tratado previamente
 - Tira de papel 25 x 230 mm
 - Papel (sin lacado)
- Preparación de muestras: El material de ensayo y los sustratos de ensayo de polietileno se acondicionaron durante 24 horas a una temperatura de 23 ± 2 °C y a una humedad relativa a esa temperatura de 50 ± 2 %. Una cinta adhesiva DC se laminó sobre el panel de aluminio. El lado no tratado de la lámina de polietileno se laminó sobre el panel de aluminio autoadhesivo con un rodillo de caucho duro. La lámina de polietileno se protegió con un papel limpio no lacado. Las muestras de ensayo tenían un ancho de 25 mm y una longitud de aproximadamente 150 mm. Las muestras de ensayo se cortaron con un cortador adecuado, en la dirección de la máquina. En el borde se laminó una tira de papel con una superposición de ± 1 cm.
- Medición: Se retiró el revestimiento de la muestra de ensayo y el espécimen de ensayo se laminó en dirección transversal sobre la lámina de polietileno. La muestra se laminó con el rodillo ASTM con una velocidad constante de 150 cm/min. Después de esperar 20 minutos, se inició la medición con el dispositivo de ensayo de adherencia. El extremo de la tira de papel se sujetó en el agarre superior y el panel de aluminio se sujetó en el agarre inferior. El ángulo de ensayo entre la tira de papel y el panel de aluminio fue de 90°.
- Informe: el despegue a 90° es la fuerza promedio requerida para retirar el espécimen de ensayo del sustrato de ensayo (N/25 mm).
- Los prototipos se prepararon en base a dos adhesivos. El I807 fue elegido por su conocida aplicación en terapia de heridas con presión negativa (NPWT) (aplicación a largo plazo en la piel). El AVC12363 fue seleccionado por su estructura de polímero. El AVC-12363 no contiene ningún grupo funcional -COOH.
- Las tablas 3 y 4 resumen el rendimiento y las características de los conjuntos multicapa formados usando las composiciones adhesivas descritas en la presente memoria. La designación "FD CHG" en la columna "Antimicrobiano" se refiere al gluconato de clorhexidina liofilizado como se describe en la presente memoria. El término "AMX" se refiere a la eficacia antimicrobiana. El término "PAPE" se refiere a la adhesión sobre polietileno. El término "FHC" se refiere a la capacidad de manejo de fluidos. Y, la referencia "NT" se refiere a no ensayado.

Tabla 3 – Conjuntos multicapa que usan el adhesivo I807

ID de la muestra	Peso del recubrimiento (g/m ²)	Adhesivo	A800 % (p/p)	Antimicrobiano	Concentración AMX % (p/p)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Pegajosidad T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m ² / 24 h)	Absorción estática T06/022 (g/m ² / 24 h)	MVTR T06/022 (g/m ² / 24 h)
1	85	I807	0	FD CHG	9	2,75	18,0	NT	NT	324
2	85	I807	0	FD CHG	9	3,36	18,1	NT	NT	334
3	85	I807	0	FD CHG	9	2,95	17,6	NT	NT	347
4	96	I807	0	FD CHG	3	3,50	26,8	NT	NT	315
5	96	I807	0	FD CHG	3	3,61	26,0	NT	NT	327
6	96	I807	0	FD CHG	3	3,56	26,1	NT	NT	330
7	96	I807	0	Ninguno	0	3,59	30,5	NT	NT	308
8	96	I807	0	Ninguno	0	3,28	32,7	NT	NT	321
9	96	I807	0	Ninguno	0	3,79	33,3	NT	NT	306
10	100	I807	20	FD CHG	9	1,44	0,5	2090	1400	690
11	100	I807	20	FD CHG	9	1,50	1,7	2290	1600	690
12	100	I807	20	FD CHG	9	1,57	0,9	2820	2110	710
13	92	I807	20	Ninguno	0	1,45	/	2320	1160	1160
14	92	I807	20	Ninguno	0	1,48	12,7	2310	1140	1170
15	92	I807	20	Ninguno	0	1,19	13,7	2160	1040	1120
16	110	I807	40	FD CHG	3	0,62	0,7	3480	2800	680

ES 2 767 278 T3

ID de la muestra	Peso del recubrimiento (g/m ²)	Adhesivo	A800 % (p/p)	Antimicrobiano	Concentración AMX % (p/p)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Pegajosidad T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m ² / 24 h)	Absorción estática T06/022 (g/m ² / 24 h)	MVTR T06/022 (g/m ² / 24 h)
17	110	I807	40	FD CHG	3	0,93	1,2	3150	2460	680
18	110	I807	40	FD CHG	3	0,63	0,6	3380	2550	830
19	106	I807	20	FD CHG	5	1,65	7,6	1640	900	740
20	106	I807	20	FD CHG	5	2,93	7,9	1850	1080	770
21	106	I807	20	FD CHG	5	1,86	10,1	1810	990	820
22	105	I807	20	FD CHG	3	2,16	13,5	1710	1040	670
23	105	I807	20	FD CHG	3	1,96	12,5	1510	870	640
24	105	I807	20	FD CHG	3	1,63	10,9	1690	950	740
25	116	I807	40	FD CHG	5	0,85	0,1	1470	750	720
26	116	I807	40	FD CHG	5	0,65	0,1	1550	840	710
27	116	I807	40	FD CHG	5	0,61	0,2	1740	840	900
28	112	I807	30	FD CHG	3	1,27	4,6	2130	1470	660
29	112	I807	30	FD CHG	3	8,85	4,0	2270	1590	680
30	112	I807	30	FD CHG	3	1,53	5,6	2260	1500	760
31	112	I807	20	Ninguno	0	1,94	17,5	1900	1300	600
32	112	I807	20	Ninguno	0	2,07	15,8	1860	1300	530
33	112	I807	20	Ninguno	0	1,88	14,3	2030	1320	710

ES 2 767 278 T3

ID de la muestra	Peso del recubrimiento (g/m ²)	Adhesivo	A800 % (p/p)	Antimicrobiano	Concentración AMX % (p/p)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Pegajosidad T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m ² / 24 h)	Absorción estática T06/022 (g/m ² / 24 h)	MVTR T06/022 (g/m ² / 24 h)
34	104	I807	30	FD CHG	5	1,10	1,3	2710	2100	610
35	104	I807	30	FD CHG	5	1,25	2,2	2630	1990	640
36	104	I807	30	FD CHG	5	0,78	3,0	2690	1970	720
37	73	I807	0	FD CHG	5	3,03	20,0	590	160	430
38	73	I807	0	FD CHG	5	2,93	16,2	590	80	450
39	73	I807	0	FD CHG	5	2,91	14,8	510	80	430
40	84	I807	0	FD CHG	3	3,77	20,5	420	80	340
41	84	I807	0	FD CHG	3	2,92	21,8	490	110	380
42	84	I807	0	FD CHG	3	3,41	20,5	460	50	410
43	72	I807	0	FD CHG	5	3,64	20,2	550	90	460
44	72	I807	0	FD CHG	5	3,11	20,7	510	90	420
45	72	I807	0	FD CHG	5	2,94	19,6	600	70	530
46	95	I807	40	FD CHG	7	1,03	0,8	2250	1570	680
47	95	I807	40	FD CHG	7	1,18	0,8	2310	1520	790
48	95	I807	40	FD CHG	7	0,97	0,7	2270	1500	770
49	101	I807	30	FD CHG	2	0,74	3,2	2320	1550	770
50	101	I807	30	FD CHG	2	0,98	3,2	2310	1640	680

ID de la muestra	Peso del recubrimiento (g/m ²)	Adhesivo	A800 % (p/p)	Antimicrobiano	Concentración AMX % (p/p)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Pegajosidad T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m ² / 24 h)	Absorción estática T06/022 (g/m ² / 24 h)	MVTR T06/022 (g/m ² / 24 h)
51	101	I807	30	FD CHG	2	0,96	3,0	2300	1190	1110
52	39	I807	0	FD CHG	2	2,58	32,6	620	130	490
53	39	I807	0	FD CHG	2	2,44	35,5	650	160	490
54	39	I807	0	FD CHG	2	2,82	32,9	720	220	500
55	96	I807	0	FD CHG	2	3,98	33,9	600	180	420
56	96	I807	0	FD CHG	2	3,92	40,3	450	90	360
57	96	I807	0	FD CHG	2	3,00	31,7	670	210	460
58	109	I807	30	FD CHG	2	0,76	10,9	1910	1230	680
59	109	I807	30	FD CHG	2	1,71	9,6	2480	1850	630
60	109	I807	30	FD CHG	2	1,13	11,3	2100	1440	660

Tabla 4 - Ensamblajes multicapa con adhesivo AVC-12363

ID de la muestra	Peso del recubrimiento (g/m ²)	Adhesivo	A800 % (p/p)	Antimicrobiano	Concentración AMX % (p/p)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Pegajosidad T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m ² / 24 h)	Absorción estática T06/022 (g/m ² / 24 h)	MVTR T06/022 (g/m ² / 24 h)
1	90	AVC-12363	0	FD CHG	9	5,29	22,5	NT	NT	704
2	90	AVC-12363	0	FD CHG	9	4,95	21,8	NT	NT	768
3	90	AVC-12363	0	FD CHG	9	5,42	23,2	NT	NT	
4	97	AVC-12363	0	FD CHG	3	6,18	35,7	NT	NT	717
5	97	AVC-12363	0	FD CHG	3	5,68	32,7	NT	NT	800
6	97	AVC-12363	0	FD CHG	3	6,70	35,5	NT	NT	733
7	91	AVC-12363	0	Ninguno	0	6,26	47,0	NT	NT	684
8	91	AVC-12363	0	Ninguno	0	6,74	43,7	NT	NT	742
9	91	AVC-12363	0	Ninguno	0	6,57	43,3	NT	NT	NT
10	106	AVC-12363	20	FD CHG	9	4,39	17,9	2060	610	1450
11	106	AVC-12363	20	FD CHG	9	4,37	17,6	1960	460	1500

ID de la muestra	Peso del recubrimiento (g/m ²)	Adhesivo	A800 % (p/p)	Antimicrobiano	Concentración AMX % (p/p)	PAPE T04/095 (N/25 mm)	Pegajosidad T04/001 (N/25 mm)	FHC T06/022 (g/m ² / 24 h)	Absorción estática T06/022 (g/m ² / 24 h)	MVTR T06/022 (g/m ² / 24 h)
12	106	AVC-12363	20	FD CHG	9	3,61	17,2	2010	550	1460
13	110	AVC-12363	20	Ninguno	0	3,28	17,0	1960	450	1510
14	110	AVC-12363	20	Ninguno	0	3,18	16,0	2020	520	1500
15	110	AVC-12363	20	Ninguno	0	2,98	16,2	2120	510	1610

Se determinó que en todas las muestras evaluadas, la incorporación de gluconato de clorhexidina en el adhesivo no tuvo un impacto significativo en las propiedades adhesivas.

También se realizó una evaluación de la eficacia antimicrobiana.

5 La evaluación de eficacia antimicrobiana se realizó siguiendo ASTM 2180 inicialmente en ambas muestras adhesivas con y sin carboximetilcelulosa. Lo racional para esta elección se basó en lo siguiente. El I807 con su alta concentración de grupos funcionales -COOH podría inhibir la liberación del gluconato de clorhexidina cargado positivamente. Y, la carboximetilcelulosa es un polímero aniónico y podría retener el gluconato de clorhexidina.

10 Se ensayaron dos niveles de concentración de clorhexidina. Se evaluaron altos niveles de gluconato de clorhexidina (CHG al 9% en 100 g/m² de adhesivo). Se eligió esta alta concentración para evaluar si sería posible lograr la eficacia antimicrobiana. También se ensayaron niveles medios de base de clorhexidina (base de clorhexidina al 5% en 45 g/m² y 100 g/m²). La base de clorhexidina exhibió una baja solubilidad en agua y representó, por lo tanto, el peor de los casos.

15 La eficacia antimicrobiana de las diversas muestras se ilustra en las Figuras 1 y 2. Los datos en las figuras referenciadas se basaron en todos los adhesivos recubiertos a 100 g/m². La Figura 1 representa la eficacia antimicrobiana después de ASTM2180 sin re-inoculación. La Figura 2 representa la eficacia antimicrobiana después de ASTM2180.

20 En conclusión, la eficacia antimicrobiana de los prototipos fabricados con I807 o AVC-12363 con o sin carboximetilcelulosa (A800) exhibió una eficacia antimicrobiana similar (véanse las Figuras 1 y 2) a altas concentraciones de gluconato de clorhexidina. Ni la carboximetilcelulosa ni el grupo funcional - COOH del adhesivo 1807 parecieron inhibir la eficacia antimicrobiana.

Se proporcionan detalles y aspectos adicionales de los adhesivos, agentes para la incorporación en los adhesivos, disposiciones y otros componentes para estructuras multicapa en el documento US 2010/0322996.

Sin duda, muchos otros beneficios se harán evidentes a partir de la aplicación y el desarrollo futuros de esta tecnología.

25 Se entenderá que una o más características o componentes de una realización descrita en la presente memoria se pueden combinar con una o más características o componentes de otra realización.

Como se describió anteriormente, la presente invención resuelve muchos problemas asociados con productos, adhesivos y prácticas de tipo anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un adhesivo que contiene digluconato de clorhexidina, comprendiendo el método:
proporcionar una disolución acuosa de digluconato de clorhexidina;
secar activamente la disolución acuosa para obtener de ese modo el digluconato de clorhexidina en forma sólida;
- 5 proporcionar un componente adhesivo;
proporcionar un disolvente compatible con el componente adhesivo;
solubilizar el digluconato de clorhexidina en forma sólida en el disolvente para formar una disolución de digluconato de clorhexidina;
- 10 combinar la disolución de digluconato de clorhexidina con el componente adhesivo para formar de ese modo un adhesivo que contiene digluconato de clorhexidina.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la disolución acuosa contiene el digluconato de clorhexidina en una concentración total en peso de aproximadamente 1% al límite de solubilidad del digluconato de clorhexidina.
3. El método de la reivindicación 1, en donde la concentración de digluconato de clorhexidina en la disolución acuosa es una de 20% y 40%.
- 15 4. El método de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el secado activo incluye al menos uno de liofilización y secado por pulverización.
5. El método de la reivindicación 4, en donde la liofilización se realiza a una temperatura dentro de un intervalo de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 10 °C.
- 20 6. El método de la reivindicación 4, en donde la liofilización se realiza a una presión dentro de un intervalo de aproximadamente 1 kPa (0,01 bares) a aproximadamente 95 kPa (0,95 bares).
7. El método de la reivindicación 1, en donde la forma sólida es una forma de capa o una forma de partículas.
8. El método de la reivindicación 4, en donde la liofilización incluye pulverizar la disolución acuosa de digluconato de clorhexidina.
- 25 9. El método de la reivindicación 1, en donde el componente adhesivo se selecciona del grupo que consiste en (i) un ingrediente adhesivo, (ii) una premezcla adhesiva y (iii) una formulación adhesiva.
10. El método de la reivindicación 9 en donde el componente adhesivo es una formulación adhesiva seleccionada del grupo que consiste en adhesivos acrílicos, adhesivos de caucho, adhesivos de silicona, adhesivos de poliuretano y combinaciones de los mismos.
11. El método de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el disolvente es metanol.

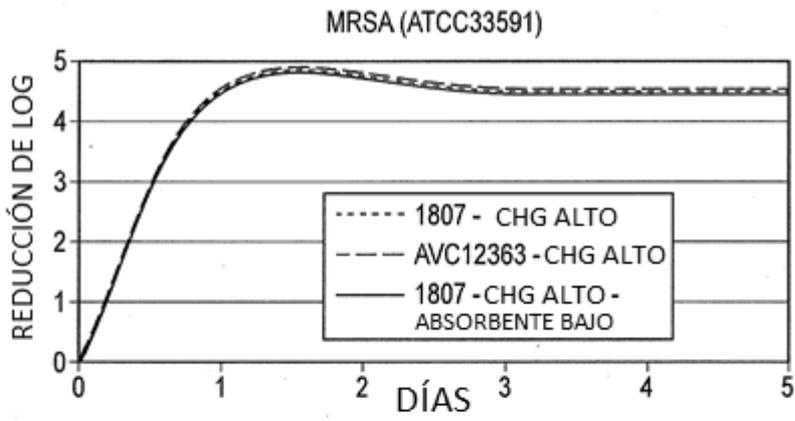


FIG. 1

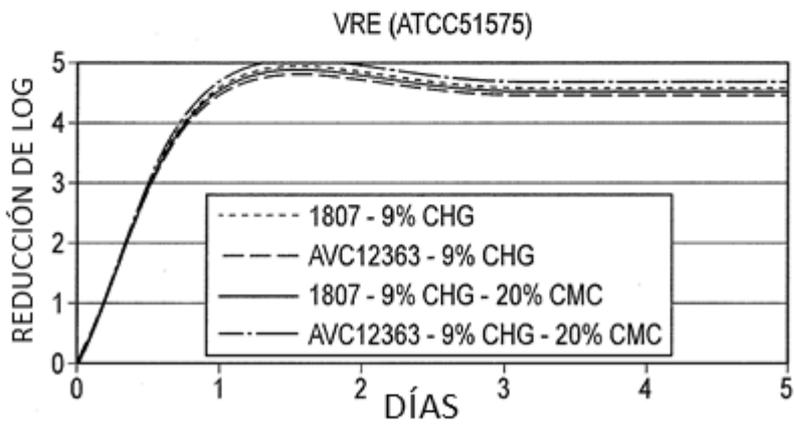


FIG. 2