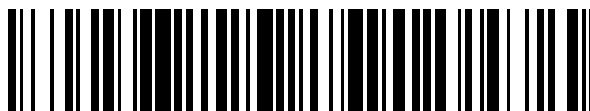


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 071**

51 Int. Cl.:

A61L 15/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015** E 15178270 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** EP 3120876

54 Título: **Apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2020

73 Titular/es:

MÖLNLYCKE HEALTH CARE AB (100.0%)
P.O. Box 13080
402 52 Göteborg, SE

72 Inventor/es:

CARLSSON, ERIK y
HANSSON, DENNIS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 791 071 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

Apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes

5 **Antecedentes de la invención**

Los apósitos para heridas se han usado durante siglos para fomentar la cicatrización, para proteger el tejido dañado de la contaminación por suciedad o sustancias exógenas, y para proteger contra la infección. Se ha mostrado por estudios que un entorno húmedo ayuda a fomentar la cicatrización. Esto ha impulsado el desarrollo de apósitos para heridas absorbentes que absorben y retienen exudado. Con el fin de prevenir adicionalmente la infección y acelerar la cicatrización de heridas sería deseable incluir agentes antimicrobianos en tales apósitos para heridas absorbentes. También sería deseable hacerlo de tal manera que los agentes antimicrobianos estén distribuidos uniformemente en el sustrato del apósito. También sería deseable que los agentes antimicrobianos se estabilicen contra la degradación a lo largo del tiempo. El documento WO2007/130734 divulga un método para recubrir sustratos que comprende combinar un polímero hidrofílico con un solvente hidrofóbico; ajustar el agua en la composición de recubrimiento a entre aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 ppm; combinar una sal metálica antimicrobiana soluble en agua con la composición de recubrimiento; recubrir un sustrato con la composición de recubrimiento y secar el recubrimiento. El sustrato puede incluir apósitos para heridas.

20 **Compendio de la invención**

La presente invención se deriva en parte del reconocimiento de que ciertos agentes antimicrobianos (por ejemplo, agentes antimicrobianos basados en plata) solo son solubles en soluciones muy acuosas mientras que los polímeros útiles para la producción de apósitos para heridas absorbentes son incompatibles con las soluciones muy acuosas porque gelifican en presencia de agua. Aplicar un agente antimicrobiano que es solo soluble en soluciones muy acuosas a un apósito para herida absorbente que es incompatible con soluciones muy acuosas, por tanto, plantea un desafío real que hasta ahora ha limitado el desarrollo de apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes.

La presente invención resuelve estos y otros problemas al mezclar el agente antimicrobiano en un sistema solvente que comprende un solvente no acuoso y uno o más polímeros según el método de la reivindicación 1. Sin querer estar vinculado por ninguna teoría, se piensa que el solvente no acuoso evita o reduce la cantidad de absorción que tiene lugar durante la aplicación del agente antimicrobiano mientras que se piensa que el uno o más polímeros ayudan a dispersar el agente antimicrobiano y evita la sedimentación del mismo. Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar un apósito para herida antimicrobiano absorbente que comprende las etapas de (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiana mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que incluye un solvente prático polar no acuoso, (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiana de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes o partículas absorbentes, y (c) secar el producto de la etapa (b). La presente invención también proporciona apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes que incluyen los preparados por estos métodos, así como composiciones de recubrimiento antimicrobianas y métodos de producir composiciones de recubrimiento antimicrobianas.

Como se discute posteriormente, en algunas formas de realización, el uno o más polímeros en el recubrimiento antimicrobiano en el sustrato del apósito para heridas modulan la velocidad a la que el agente antimicrobiano se libera del apósito para heridas resultante. Por tanto, en algunas formas de realización, la velocidad de liberación del agente antimicrobiano del apósito para heridas se puede ajustar finamente variando la cantidad del uno o más polímeros que se mezclan con el agente antimicrobiano y/o usando diferentes polímeros, polímeros de diferentes pesos moleculares o diferentes combinaciones de polímeros. Mientras que los métodos de la presente invención son particularmente útiles para agentes antimicrobianos que solo son solubles en soluciones muy acuosas (por ejemplo, agentes antimicrobianos basados en plata) la capacidad para controlar la velocidad de liberación de agentes antimicrobianos significa que los métodos también pueden ser útiles con agentes antimicrobianos que son solubles en solventes no acuosos (por ejemplo, PHMB). Una ventaja adicional de la presente invención es que, en algunas formas de realización, se ha mostrado que los apósitos para heridas preparados según los métodos descritos en el presente documento, en particular los que implican agentes antimicrobianos basados en plata, experimentan menos descoloración a lo largo del tiempo comparados con los apósitos para heridas antimicrobianos existentes. Otra ventaja de la presente invención es que las composiciones de recubrimiento antimicrobianas descritas en el presente documento también sirven para hidrofilar los sustratos de apósitos para heridas a los que se aplican, haciendo una etapa de hidrofiliación separada innecesaria.

60 **Breve descripción de los dibujos**

La **figura 1** representa los efectos de cambiar la concentración de HPC en la cantidad de plata liberada de un apósito para herida a lo largo del tiempo según algunas formas de realización de la presente invención.

65 La **figura 2** representa las etapas en un proceso para proporcionar un apósito para heridas antimicrobiano (AM) según algunas formas de realización de la presente invención.

La **figura 3** representa la distribución del tamaño de partícula (valores en μm) de partículas superabsorbentes (PSA) útiles en la preparación de apósitos para heridas según algunas formas de realización de la presente invención.

5 La **figura 4** representa la descoloración de sustrato de apósitos para heridas a lo largo del tiempo según algunas formas de realización de la presente invención.

10 La **figura 5A** es una imagen de micrografía electrónica de barrido (detector LSEI a 1000x aumentos, presión 30 Pa) de fibras de alcohol polivinílico recubiertas con un recubrimiento de plata que incluye sulfato de plata e hidroxipropilcelulosa (HPC) según los métodos de la presente invención. En esta imagen, las partículas de plata están encapsuladas por HPC en el recubrimiento de plata, y el recubrimiento de plata se ve claramente recubriendo las fibras, de formas más evidente en las uniones donde las fibras se cruzan entre sí.

15 La **figura 5B** es una imagen de micrografía electrónica de barrido (detector BEC a 1000x aumentos, presión 27 Pa) de fibras de alcohol polivinílico recubiertas con un recubrimiento de plata que incluye sulfato de plata e hidroxipropilcelulosa (HPC) según los métodos de la presente invención. La imagen muestra una vista transversal de las fibras, en donde las partículas de plata se ven en blanco. Como se puede ver, no hay presente partículas de plata dentro de las fibras.

20 La **figura 6A** es una sección transversal de un apósito para herida sencillo según una forma de realización de la presente invención.

25 La **figura 6B** es una sección transversal de un apósito para herida de tipo apósito de isla según una forma de realización de la presente invención.

La **figura 7A** es una sección transversal de un apósito para herida de tipo apósito con borde según una forma de realización de la presente invención.

30 La **figura 7B** es una sección transversal de un apósito para herida según una forma de realización de la presente invención.

Descripción detallada de ciertas formas de realización

35 En general, la presente invención proporciona métodos para preparar apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes, composiciones de recubrimiento antimicrobianas usadas en estos métodos y apósitos para heridas antimicrobianos absorbentes producidos por estos métodos.

I. Métodos para preparar un apósito para herida antimicrobiano absorbente

40 En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar un apósito para herida antimicrobiano absorbente que comprende las etapas de (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiana mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que incluye un solvente prótico polar no acuoso, (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiana de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes o partículas absorbentes, y (c) secar el producto de la etapa (b).

45 En algunas formas de realización, la etapa de poner en contacto (b) se realiza usando recubrimiento por troquel de ranuras, con foulard o por rodillo de recubrimiento inferior. En algunas formas de realización, la etapa de poner en contacto (b) se realiza usando recubrimiento por troquel de ranuras. En algunas formas de realización, la etapa de poner en contacto (b) se realiza usando recubrimiento con foulard. En algunas formas de realización, la etapa de poner en contacto (b) se realiza usando recubrimiento por rodillo de recubrimiento inferior.

50 En algunas formas de realización, la etapa de secado (c) se realiza pasando el sustrato de apósito para herida a través de un horno de convección de aire caliente o sobre placas calientes. En algunas formas de realización, la etapa de secado (c) se realiza pasando el sustrato de apósito para herida a través de un horno de convección de aire caliente. En algunas formas de realización, la etapa de secado (c) se realiza pasando el sustrato de apósito para herida sobre placas calientes.

55 En algunas formas de realización, el método además comprende una etapa de someter el sustrato de apósito para heridas a esterilización con óxido de etileno después de que se haya secado en la etapa (c). En algunas formas de realización, la esterilización con óxido de etileno se realiza según el método estándar ISO 11135-1, ISO/TS 11135-2:2008, o ISO 11135:2014.

60 Los apósitos para heridas adecuados (incluyendo sustratos y fibras absorbentes o partículas absorbentes adecuados), así como los agentes antimicrobianos, polímeros y solventes no acuosos adecuados incluyen los descritos a continuación.

A. Apósitos para heridas

Sustrato

5 El sustrato de apósito para heridas puede comprender fibras absorbentes, partículas absorbentes o una combinación de las mismas. En algunas formas de realización de la invención, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima del sustrato de apósito para heridas, de al menos una vez su propio peso medido por EN 13726-1:2002 (“Free swell absorptive capacity”). Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima, de al menos 3 veces su propio peso medido por EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima, de al menos 5 veces su propio peso medido por EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima, de al menos 10 veces su propio peso medido por EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima, de al menos 15 veces su propio peso medido por EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima, de al menos 20 veces su propio peso medido por EN 13726-1:2002. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas tiene una capacidad absorbente por hinchamiento libre, correspondiente a la capacidad absorbente máxima, de al menos 25 veces su propio peso medido por EN 13726-1:2002. En algunas formas de realización, el sustrato comprende fibras absorbentes. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes están en forma de un material no tejido. En algunas formas de realización, el sustrato comprende partículas absorbentes. En algunas formas de realización, las partículas absorbentes están dispersadas en una espuma (por ejemplo, sin limitación, una espuma de poliuretano). En algunas formas de realización, el sustrato también incluye fibras no absorbentes. En algunas formas de realización las fibras absorbentes y/o las partículas absorbentes se depositan por aire por rociado, punción o cardadura junto con fibras no absorbentes.

30 En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un polímero. Sin limitación, los polímeros adecuados incluyen alcohol polivinílico, polisacáridos, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, y copolímeros que comprenden dos o más monómeros seleccionados de alcohol vinílico, ácido acrílico, y ácido metacrílico. En general, se debe entender que cualquier referencia en el presente documento a un polímero o monómero también abarca sales de estos polímeros o monómeros. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden alcohol polivinílico. En algunas formas de realización, el sustrato comprende fibras absorbentes que comprenden alcohol polivinílico. Por ejemplo, en algunas formas de realización, las fibras absorbentes pueden comprender una pluralidad de fibras que comprenden alcohol polivinílico, tal como la pluralidad de fibras divulgadas en los documentos US 2013/0323195 y/o US 2013/0274415. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden ácido poliacrílico. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden ácido polimetacrílico. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un copolímero que comprende dos o más monómeros seleccionados de alcohol vinílico, ácido acrílico, y ácido metacrílico. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden polisacáridos. En algunas formas de realización, los polisacáridos se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, alginatos, ácido algínico, amilopectinas, amilasas, beta-glucanos, carragenano, quitosanos, gomas gellan, gelatinas, ácido péctico, pectina, y goma xantana. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un polímero celulósico. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden carboximetilcelulosa. En algunas formas de realización, las partículas absorbentes son partículas superabsorbentes. Como se usa en el presente documento, el término “partículas superabsorbentes” indica partículas que pueden absorber al menos 10 veces su propio peso en agua destilada. En algunas formas de realización, las partículas superabsorbentes comprenden poli-N-vinilpirrolidona, sulfonato de poliviniltolueno, polisulfatoetilacrilato, acrilato de poli-2-hidroxietilo, polivinilmetiloxazolidinona, poliacrilamida, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, o copolímeros o terpolímeros de polisacáridos, ácido poliacrílico, poliacrilamida, o ácido polimetacrílico. En algunas formas de realización, las partículas superabsorbentes comprenden ácido poliacrílico.

55 En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden un polímero que está entrecruzado. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes comprenden alcohol polivinílico entrecruzado. En algunas formas de realización, el sustrato comprende fibras absorbentes que comprenden alcohol polivinílico entrecruzado. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes están entrecruzadas por calor o tratamiento químico. En algunas formas de realización, las fibras absorbentes o partículas absorbentes están entrecruzadas por calor. En algunas formas de realización el sustrato de apósito para heridas puede comprender fibras absorbentes entrecruzadas, en donde las fibras absorbentes entrecruzadas son capaces de formar un gel coherente hinchado tras absorber un líquido. Mediante ello, el sustrato de apósito para heridas se puede eliminar coherentemente de una herida. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo que ha absorbido una cantidad máxima del 0,9% en peso de solución salina acuosa

según el "Free swell absorptive capacity method" (EN 13726-1), tiene una resistencia a la tracción de al menos 0,2 N/2 cm medida por EN 29073-3:1992 (aplicado a una pieza de prueba de 20 mm de anchura). Por ejemplo, en algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 0,4 N/2 cm, tal como al menos 0,6 N/2 cm o al menos 0,8 N/2 cm o al menos 1,0 N/2 cm, medida por EN 29073-3:1992. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 2 N/2 cm, por ejemplo, al menos 2,5 N/2 cm, medida por EN 29073-3:1992. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 3 N/2 cm, por ejemplo, al menos 3,5 N/2 cm. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 4 N/2 cm, por ejemplo, al menos 4,5 N/2 cm tal como al menos 5 N/2 cm o al menos 6 N/2 cm o al menos 7 N/2 cm o al menos 8 N/2 cm o al menos 9 N/2 cm, medida por EN 29073-3:1992. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción de al menos 10 N/2 cm, por ejemplo, al menos 15 N/2 cm tal como al menos 20 N/2 cm o al menos 25 N/2 cm o al menos, medida por EN 29073-3:1992. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción desde 0,2 a 15 N/2 cm medida por EN 29073-3:1992. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción desde 0,2 a 10 N/2 cm medida por EN 29073-3:1992. En algunas formas de realización, el sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo tiene una resistencia a la tracción desde 1 a 4 N/2 cm medida por EN 29073-3:1992. Como se usa en el presente documento, el término "sustrato de apósito para heridas en un estado húmedo", se debe entender como un sustrato de apósito para heridas que se ha mojado a la máxima capacidad absorbente según EN 13726-1:2002 (método "Free swell"). Por tanto, la resistencia a la tracción como se da en el presente documento se refiere a la resistencia a la tracción medida en tal sustrato de apósito para heridas húmedo.

25 *Otros componentes*

Ciertos ejemplos no limitantes de apósitos para heridas según formas de realización de la presente invención se representan en las figuras 6A, 6B, 7A y 7B. Como se describe en general anteriormente, los apósitos para heridas de la presente invención comprenden un sustrato (por ejemplo **1** en la figura 6A, **5** en la figura 6B, **6** en la figura 7A, y **10** en la figura 7B). En algunas formas de realización, el apósito para heridas comprende además una capa adhesiva (por ejemplo **2** en la figura 6A, **4** en la figura 6B, **9** en la figura 7A, y **12** en la figura 7B) para adherirse a la piel. En algunas formas de realización, la capa adhesiva está localizada en la superficie inferior del sustrato. En algunas formas de realización, el apósito para heridas comprende además una capa de película perforada (por ejemplo, **8** en la figura 7A, y **11** en la figura 7B). En algunas formas de realización, la capa de película perforada está localizada entre el sustrato y la capa adhesiva. En algunas formas de realización, el apósito para herida comprende además una capa de refuerzo (por ejemplo, **3** en la figura 6B, **7** en la figura 7A). En algunas formas de realización, los apósitos para heridas según la presente invención se usan en combinación con un apósito secundario que se aplica encima del apósito para heridas según la invención.

40 B. Composiciones de recubrimiento antimicrobianas

Como se ha descrito en general anteriormente, la presente invención proporciona una composición de recubrimiento antimicrobiana para recubrir un sustrato de apósito para heridas. En general, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que comprende un solvente prótico polar no acuoso. La presente invención también proporciona métodos para producir una composición de recubrimiento antimicrobiana para recubrir un sustrato de apósito para heridas que comprende las etapas de mezclar un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que comprende un solvente prótico polar no acuoso.

El término "composición de recubrimiento antimicrobiana" como se usa en el presente documento se distingue del término "recubrimiento antimicrobiano" en que el "recubrimiento antimicrobiano" se refiere a la mezcla de agente antimicrobiano y uno o más polímeros que se han aplicado al sustrato y secado. Por tanto, se puede pensar en el recubrimiento microbiano como el residuo que permanece en el sustrato después de que la composición de recubrimiento antimicrobiana se aplique al sustrato y el sustrato se seque para eliminar los solventes.

55 *Agente antimicrobiano*

En algunas formas de realización, el agente antimicrobiano comprende plata. En algunas formas de realización, la plata es plata metálica. En algunas formas de realización, la plata es una sal de plata. En algunas formas de realización, la sal de plata es sulfato de plata, cloruro de plata, nitrato de plata, sulfadiazina de plata, carbonato de plata, fosfato de plata, lactato de plata, bromuro de plata, acetato de plata, citrato de plata, CMC de plata, óxido de plata. En algunas formas de realización, la sal de plata es sulfato de plata.

En algunas formas de realización, el agente antimicrobiano comprende yodo. En algunas formas de realización, el yodo es iodopovidona, cadexómero yodado, tricina, o iodozyme.

apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 35 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 30 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 25 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 20 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 15 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 10 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,01 mg/cm² a 5 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,05 mg/cm² a 3 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,05 mg/cm² a 1 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,1 mg/cm² a 1 mg/cm², por ejemplo, de 0,1 mg/cm² a 0,5 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,1 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 0,5 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 1 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 5 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 10 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 15 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 20 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 25 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 30 mg/cm² a 40 mg/cm². En algunas formas de realización, el agente microbiano en el sustrato de apósito para heridas está presente en una cantidad de 35 mg/cm² a 40 mg/cm².

Polímeros

En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento se seleccionan de polímeros celulósicos. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento son polímeros celulósicos seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento es hidroxipropilcelulosa. En algunas formas de realización, dos de los polímeros en la composición de recubrimiento son hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

En algunas formas de realización, al menos uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana es un éster de poli(met)acrilato neutro. En algunas formas de realización, al menos uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento es un copolímero de metacrilato de metilo/acrilato de etilo (por ejemplo, un polímero EUDRAGIT).

En algunas formas de realización, al menos uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana es soluble en agua. Como se usa en el presente documento, un "polímero soluble en agua" es soluble en agua a 25 grados Celsius a una concentración de al menos 1 gramo por litro. Como se usa en el presente documento, un "polímero no soluble en agua" es soluble en agua a 25 grados Celsius a una concentración de no más de 1 gramo por litro. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende una mezcla de al menos un polímero soluble en agua y al menos un polímero no soluble en agua.

En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 30% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 20% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 10% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 5% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 4% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 3% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 2% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 1% p/p.

En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 0,5% al 30% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 0,5% al 20% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 0,5% al 10% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 0,5% al 5% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 0,5% al 4% p/p. En algunas formas de realización, cada uno del uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana está presente en una cantidad menor del 1% al 2% p/p.

En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 50-1.500 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 300-1.500 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 500-1.500 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 800-1.500 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 800-900 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 800-1.000 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 800-1.200 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 1.000-1.200 kDa. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana tienen un peso molecular medio de 1.100-1.200 kDa.

Solvente no acuoso

El solvente no acuoso comprende un solvente prótico polar. En algunas formas de realización, el solvente prótico polar comprende un alcohol. En algunas formas de realización, el solvente prótico polar comprende un alcohol alquílico de C₁₋₄. En algunas formas de realización, el solvente prótico polar comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, o *s*-butanol. En algunas formas de realización, el solvente prótico polar comprende etanol.

La composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 40% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 30% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 20% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 15% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 10% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 5% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 1% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende solo cantidades vestigiales de agua.

La composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 1% al 40% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 1% al 30% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 1% al 20% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 1% al 10% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 10% al 40% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 10% al 30% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 10% al 20% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 20% al 40% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 20% al 30% p/p de agua. En algunas formas de realización, la composición de recubrimiento antimicrobiana comprende del 30% al 40% p/p de agua.

Métodos para preparar composiciones de recubrimiento antimicrobianas

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona métodos para producir una composición de recubrimiento antimicrobiana para recubrir un sustrato de apósito para heridas que comprende las etapas de mezclar un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que comprende un solvente prótico polar no acuoso. Los agentes antimicrobianos, polímeros y solventes no acuosos adecuados incluyen los descritos en formas de realización en el presente documento.

En algunas formas de realización, el proceso para preparar una composición de recubrimiento antimicrobiana comprende las etapas de: (1) añadir uno o más polímeros a un sistema solvente que comprende un solvente prótico polar no acuoso; y (2) añadir un agente antimicrobiano a la mezcla resultante de la etapa (1).

5 En algunas formas de realización, (1) una mezcla de uno o más polímeros en agua se añade al solvente prótico polar no acuoso; y (2) una mezcla del agente antimicrobiano en un solvente no acuoso se añade a la mezcla resultante de la etapa (1). En algunas formas de realización, el agua en la etapa (1) se calienta. En algunas formas de realización, el agua en la etapa (1) se calienta de modo que la mezcla en la etapa (1) es una suspensión de uno o más polímeros en agua. En algunas formas de realización, el solvente no acuoso en las etapas (1) y (2) es el mismo.

10 En algunas formas de realización, una mezcla de uno o más polímeros y el agente antimicrobiano en agua se añade al solvente prótico polar no acuoso. En algunas formas de realización, el agua se calienta de modo de la mezcla es una suspensión.

15 En algunas formas de realización, el uno o más polímeros se añaden a una mezcla del agente antimicrobiano en el sistema solvente que comprende un solvente no acuoso. En algunas formas de realización, el uno o más polímeros se añaden a una mezcla del agente antimicrobiano en un solvente no acuoso.

20 En algunas formas de realización, (1) el uno o más polímeros se añaden al solvente no acuoso; y (2) el agente antimicrobiano se añade la mezcla resultante de la etapa (1).

En algunas formas de realización, una mezcla del agente antimicrobiano en el solvente no acuoso se añade a una mezcla del uno o más polímeros en el solvente no acuoso. En algunas formas de realización, el solvente no acuoso en ambas soluciones es el mismo.

25 En algunas formas de realización, el agua en cualquiera de estos métodos se calienta desde 40 a 70 grados Celsius. En algunas formas de realización, el agua se calienta a 60 grados Celsius.

30 En algunas formas de realización, el proceso comprende además la etapa de dejar que la mezcla aumente en viscosidad. En algunas formas de realización, la viscosidad de la mezcla se aumenta mezclando durante al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos. En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición de recubrimiento es al menos 100 centipoise cuando se mide según el método de viscosidad divulgado posteriormente (véase el ejemplo 7). En algunas formas de realización, la viscosidad de la composición de recubrimiento es de 100 a 100000 centipoise, por ejemplo, de 5000 a 50000 centipoise, tal como de 5000 a 30000 centipoise o de 10000 a 20000 centipoise, cuando se mide según el método de viscosidad divulgado posteriormente (véase el ejemplo 7). Un centipoise (cP) es un mPa·s en unidades del SI.

II. Apósito para herida antimicrobiano absorbente

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un apósito para heridas antimicrobiano absorbente preparado por un método que comprende las etapas de (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiana mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que comprende un solvente prótico polar no acuoso, (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiana de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes o partículas absorbentes, y (c) secar el producto de la etapa (b).

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un apósito para heridas antimicrobiano absorbente que incluye un sustrato que comprende una fibra absorbente o partícula absorbente recubierta con un recubrimiento antimicrobiano que comprende un agente antimicrobiano y uno o más polímeros, en donde el uno o más polímeros se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos. Como se usa en el presente documento, los términos "fibra absorbente o partícula absorbente recubierta con un recubrimiento antimicrobiano" indica una fibra absorbente o una partícula absorbente que tiene alguna cantidad de un recubrimiento antimicrobiano asociado con al menos una porción de su superficie. No requiere el recubrimiento completo o uniforme de una fibra absorbente o partícula absorbente. De hecho, en algunas formas de realización, un sustrato de apósito para heridas de la presente invención puede incluir una mezcla de fibras absorbentes (o partículas absorbentes) con porciones de su superficie asociadas con un recubrimiento antimicrobiano. Se proporcionan imágenes de microscopía electrónica de barrido de algunos sustratos de apósitos para heridas ejemplares de la presente invención en las figuras 5A y 5B para ilustrar esto.

60 Como se muestra en la figura 5B, los agentes antimicrobianos de los apósitos para heridas de la presente invención, representados aquí por partículas de plata mostradas en blanco, no penetran dentro de las fibras del sustrato, sino que más bien están solamente localizadas en la superficie de las fibras.

Ejemplos

65 **Ejemplo 1. Preparación de composición de recubrimiento antimicrobiana**

Se añadió sulfato de plata (3,6 gramos; comercialmente disponible de Sigma-Aldrich) a etanol de prueba 190 (de aproximadamente 100 gramos de 300 gramos totales) en un vaso de precipitado después de lo cual la mezcla se agitó a 11000 rpm durante 10 minutos con un mezclador de rotor/estátor. Se añadió agua (35 gramos, 10% p/p del peso total de la mezcla total) a 65 grados Celsius a hidroxipropilcelulosa (HPC, 4,3 gramos; comercialmente disponible de Ashland) en un vaso de precipitado y se giró alrededor durante unos pocos segundos hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. El vaso de precipitado se montó inmediatamente debajo un agitador superior equipado con una pala de disolución después de lo cual el agitador se inició. La mezcla etanol/sulfato de plata se añadió cuidadosamente entonces al vaso de precipitado durante el mezclado. Los residuos de sulfato de plata se enjuagaron fuera del vaso de precipitado usando el resto del etanol (aproximadamente 200 gramos). La mezcla etanol/agua/sulfato de plata/HPC combinada se mezcló durante al menos 60 minutos, aumentando la velocidad de mezclado gradualmente de 50 a 2000 rpm según aumentaba la viscosidad.

Ejemplo 2. Aplicación a sustrato y secado

La composición de recubrimiento antimicrobiana del ejemplo 1 se recubre sobre papel antiadhesivo siliconado (POLY SLIK® comercialmente disponible de Loparex). Un sustrato de no tejido (fibras de PVA entrecruzadas; 250 gsm) (Exufiber® comercialmente disponible de Mölnlycke Health Care) se comprimió contra el recubrimiento antimicrobiano de la capa antiadhesiva usando un peso rodante (2,2 kg) de modo que el recubrimiento antimicrobiano se transfirió al sustrato no tejido. Después de esto el sustrato no tejido se retiró del papel antiadhesivo y se transfirió a una placa caliente (80°C) y se secó durante 2 minutos con el lado seco mirando a la placa caliente. El mismo procedimiento se repitió después para el otro lado del sustrato no tejido de modo que el producto se había recubierto en ambos lados.

Ejemplo 3. Prototipos para ensayo

Se prepararon un número de prototipos, 1 a 8 como se presentan en la tabla 1 a continuación. El prototipo 2 se preparó según el ejemplo 1 seguido por el ejemplo 2. El prototipo 3 se preparó según el ejemplo 1 y el ejemplo 2, pero con las excepciones de que se usaron diferentes concentraciones de HPC y/o sulfato de plata como se enumera en la tabla 1. El prototipo 1 que incluye un recubrimiento de plata sin HPC, se preparó preparando primero una composición de recubrimiento de plata según el ejemplo 1, pero sin HPC añadida, y posteriormente el sustrato no tejido (el mismo que en el ejemplo 2) se sumergió en la composición de recubrimiento de plata (que consiste en una suspensión de sulfato de plata en etanol), composición de recubrimiento de plata que se agitó constantemente usando una espátula con el fin de evitar la sedimentación del sulfato de plata. El sustrato no tejido se secó en una placa caliente (80°C) durante aproximadamente 10 minutos, hasta que estuvo seco. Los prototipos 4, 5 y 6 se prepararon según el ejemplo 1 y el ejemplo 2, con las siguientes excepciones (presentadas en la tabla 1): (i) se usó un sustrato no tejido (40 gsm) (Fibrella® 2000 comercialmente disponible de Suominen Corporation, Helsinki, Finlandia) en la preparación del prototipo 5; y un sustrato de espuma (espesor de 1,5 mm) (Mepilex® Transfer, comercialmente disponible de Mölnlycke Health Care) se usó en la preparación de prototipo 6; (ii) diferentes concentraciones de HPC y sulfato de plata; y (iii) la composición de recubrimiento de plata solo se aplicó a un lado de los sustratos de los prototipos 4, 5 y 6 (el lado de la espuma no adhesivo). En los prototipos 7 y 8, la composición de recubrimiento de sulfato de plata preparada según el ejemplo 1, con las concentraciones de HPC y sulfato de plata como se especifica en la tabla 1, se aplicó en los sustratos usando recubrimiento con troquel de ranura, y posteriormente se secó en un horno de convección de aire caliente. Se debe indicar que las concentraciones de HPC enumeradas en la tabla 1 se refieren a la concentración de HPC en la composición de recubrimiento preparada según el ejemplo 1, es decir, no la concentración de HPC real en el producto seco. La cantidad de plata (Ag⁺) por unidad de área como se da en la tabla 1, se calculó pesando el sustrato antes de aplicar la composición de recubrimiento de plata y posteriormente pesando el sustrato recubierto (antes de secar el mismo), por tanto, la cantidad de composición de recubrimiento de plata absorbida por el sustrato se puede calcular y la cantidad de plata (Ag⁺) por unidad de área se puede determinar dada una concentración de plata conocida.

| Prototipo no. | Concentración de HPC (% p/p) | Concentración de sulfato de plata (% p/p) | Cantidad de plata (Ag⁺) (mg/cm²) | Sustrato |
|----------------------|-------------------------------------|--|---|-------------------|
| 1 | 0,00 | 1,00 | 0,12 | Exufiber® |
| 2 | 1,25 | 1,05 | 0,12 | Exufiber® |
| 3 | 2,25 | 1,04 | 0,12 | Exufiber® |
| 4 | 1,25 | 1,10 | 0,12 | Exufiber® |
| 5 | 1,25 | 1,10 | 0,12 | Fibrella® 2000 |
| 6 | 1,25 | 1,10 | 0,12 | Mepilex® Transfer |
| 7 | 1,21 | 2,30 | 0,13 | Exufiber® |
| 8 | 1,21 | 2,30 | 0,23 | Exufiber® |

Tabla 1

Ejemplo 4. Liberación de sulfato de plata

La liberación de sulfato de plata de los prototipos 1 a 3, se midió por inmersión de una pieza de prueba circular (radio 10 cm²) en un recipiente de un baño USP que contenía agua desionizada (70 ml, 32 grados C). La velocidad de

rotación de las paletas se ajustó a 125 rpm y se extrajo una muestra de 1 ml después de 5 horas. La concentración de sulfato de plata en las muestras extraídas se analizó usando espectroscopía de emisión óptica de plasma inductivamente acoplado (ICP-OES). La plata se determina a longitudes de onda 328,068 nm y 338,289 nm en modo axial, donde 328,068 se usa para cuantificación y 338,289 nm se usa para detectar interferencias. Cada muestra se mide tres veces. La figura 1 muestra la cantidad total de plata que se libera en 5 horas. Como se puede ver en la figura 1, un sustrato no tejido recubierto con una composición de recubrimiento de plata que tiene una mayor concentración de HPC (por ejemplo, el prototipo 3) tiene una menor liberación de plata total en comparación con el prototipo 2 con menos HPC, o el prototipo 1 sin HPC. Según esto, los resultados muestran que la liberación de plata se puede controlar ajustando la cantidad de HPC en la composición de recubrimiento.

Ejemplo 5. Descoloración reducida del sustrato de apósito para heridas

Los prototipos 4 a 6 se ensayaron para descoloración debido a la presencia de sal de plata. Los prototipos 4 a 6 (aprox. 100-150 cm²) se sometieron a medio de prueba de 55°C y HR del 80% (Horno VC 0020 de Vötsch Industritechnik), para acelerar mediante ello el proceso de envejecimiento. El color se midió en diferentes puntos de tiempo según ASTM D 2244-11, y el cambio de color (dE) se calculó en comparación con muestras de referencia sin recubrir (no sometidas al medio de prueba) correspondientes a los sustratos respectivos de cada prototipo ensayado, pero sin recubrimiento de plata. La figura 4 muestra el cambio de color observado para los prototipos 4 a 6. Como se puede ver en la figura 4, el prototipo 4 que comprende un sustrato de PVA no tejido (Exufiber®) mostró un cambio de color muy reducido en comparación con el prototipo 5 (sustrato Fibrella® 2000) y el prototipo 6 (sustrato de espuma Mepilex® Transfer).

Ejemplo 6. Imágenes electrónicas de barrido de sustrato de apósito para heridas

Se obtuvieron imágenes de micrografías electrónicas de barrido de los sustratos de apósitos para heridas usando un MEB de bajo vacío. Se usan dos tipos de detectores, un detector de electrón secundario (SE) (marcado LSEI = imagen de electrón secundario de bajo vacío) y un detector de electrones retrodispersados (BEC) (marcado BEC = composición de electrones retrodispersados). Las secciones transversales de fibras mostradas en la figura 5B se producen por impregnación al vacío de una pieza de prueba del prototipo 8 en epoxi y después producción de una superficie lisa por molido y pulido iónico. En la imagen de la figura 5B, las sustancias pesadas, tal como plata, se mostrarán en blanco.

Ejemplo 7. Método de medir la viscosidad

La viscosidad de una muestra de prueba, por ejemplo, composición de recubrimiento antimicrobiana, se mide usando un viscosímetro Brookfield Instrument Model LVF. En el caso en que el peso molecular del polímero, por ejemplo, HPC, en la composición de recubrimiento antimicrobiana sea conocido, la siguiente tabla 2 proporciona orientación respecto a qué husillo y rotación del husillo del viscosímetro Brookfield usar. La viscosidad de la mezcla de prueba (a 25° ± 0,2°C) se mide insertando el husillo del viscosímetro Brookfield apropiado en la mezcla de prueba y después iniciando la rotación del husillo. La mezcla de prueba se rota durante 3 minutos, y el instrumento se para antes de tomar la lectura. La lectura se multiplicó por el factor (proporcionado con el instrumento) correspondiente a la velocidad y husillo usado. El resultado es la viscosidad de la muestra de prueba en centipoise. Un centipoise (cP) es un mPa·s en unidades del SI

| Peso molecular (kDa) del polímero | Ajustes de Brookfield | |
|--|------------------------------|--------------------|
| | rpm | Husillo No. |
| < 87.500 | 30 | 2 |
| 87.500-117.500 | 30 | 1 |
| 117.501-255.000 | 60 | 2 |
| 255.001-610.000 | 60 | 2 |
| 610.001-1.000.000 | 60 | 4 |
| > 1.000.000 | 30 | 3 |

Tabla 2

45

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparar un apósito para heridas antimicrobiano absorbente, dicho método comprende:
 - 5 (a) preparar una composición de recubrimiento antimicrobiana mezclando un agente antimicrobiano y uno o más polímeros en un sistema solvente que comprende un solvente no acuoso, en donde dicha composición de recubrimiento antimicrobiana comprende menos del 40% p/p de agua, en donde el solvente no acuoso comprende un solvente prótico polar;
 - 10 (b) poner en contacto la composición de recubrimiento antimicrobiana de la etapa (a) con un sustrato de apósito para heridas que comprende fibras absorbentes o partículas absorbentes; y
 - (c) secar el producto de la etapa (b).
2. El método según la reivindicación 1 en donde el uno o más polímeros se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos.
3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde las fibras absorbentes comprenden alcohol polivinílico.
- 20 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el alcohol polivinílico está entrecruzado.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana son polímeros celulósicos.
- 25 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más polímeros en la composición de recubrimiento antimicrobiana son polímeros celulósicos seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), y etilcelulosa (EC), preferiblemente hidroxipropilcelulosa (HPC).
- 30 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente antimicrobiano comprende plata, preferiblemente óxido de plata o una sal de plata.
8. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el solvente no acuoso comprende un alcohol.
- 35 9. El método según la reivindicación 8, en donde el alcohol comprende un alcohol alquílico de C₁₋₄, preferiblemente metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, o *s*-butanol, preferiblemente etanol.
- 40 10. Un apósito para heridas antimicrobiano absorbente obtenible según el método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente antimicrobiano está presente en el sustrato del apósito para heridas.
- 45 11. El apósito para heridas antimicrobiano absorbente obtenible según la reivindicación 10 que incluye un sustrato que comprende una fibra absorbente o partícula absorbente recubierto con un recubrimiento antimicrobiano que comprende un agente antimicrobiano y uno o más polímeros, en donde el uno o más polímeros se seleccionan del grupo que consiste en polímeros celulósicos, ésteres de poli(met)acrilato neutros, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, y combinaciones de los mismos.
- 50 12. El apósito para heridas según la reivindicación 11, en donde la fibra absorbente comprende alcohol polivinílico.
13. El apósito para heridas según la reivindicación 12, en donde el alcohol polivinílico está entrecruzado.
14. El apósito para heridas según la reivindicación 11, en donde la partícula absorbente comprende ácido poliacrílico.
- 55 15. El apósito para heridas según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el uno o más polímeros en el recubrimiento antimicrobiano son polímeros celulósicos.
- 60 16. El apósito para heridas según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde el uno o más polímeros en el recubrimiento antimicrobiano son polímeros celulósicos seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), y etilcelulosa (EC), preferiblemente hidroxipropilcelulosa (HPC).
- 65 17. El apósito para heridas según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde el agente antimicrobiano comprende plata, preferiblemente óxido de plata o una sal de plata.

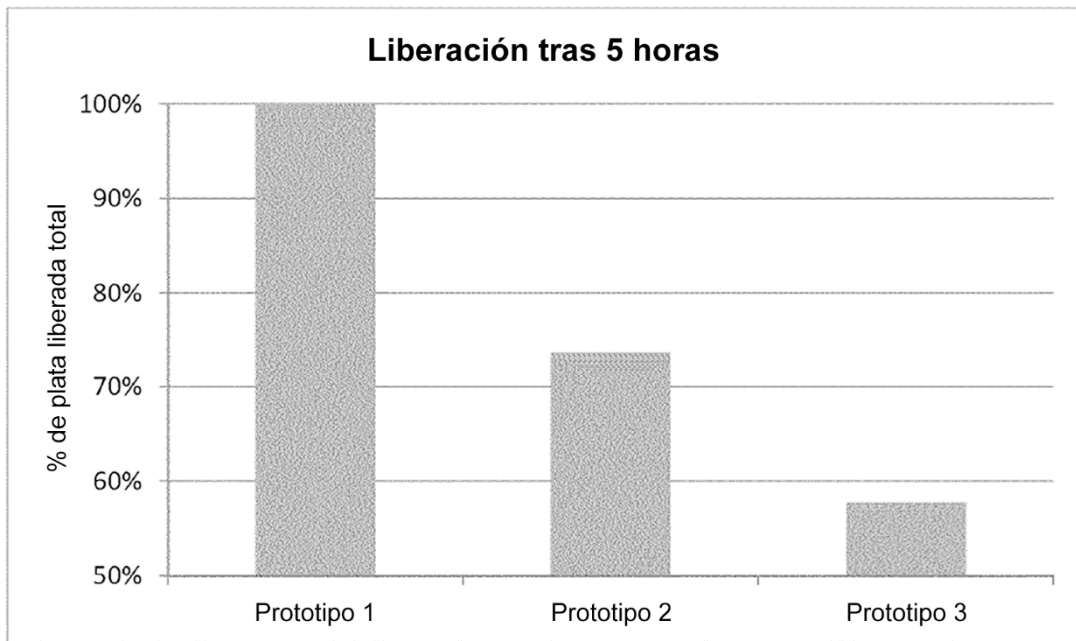


Figura 1

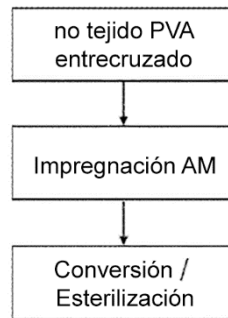


Figura 2

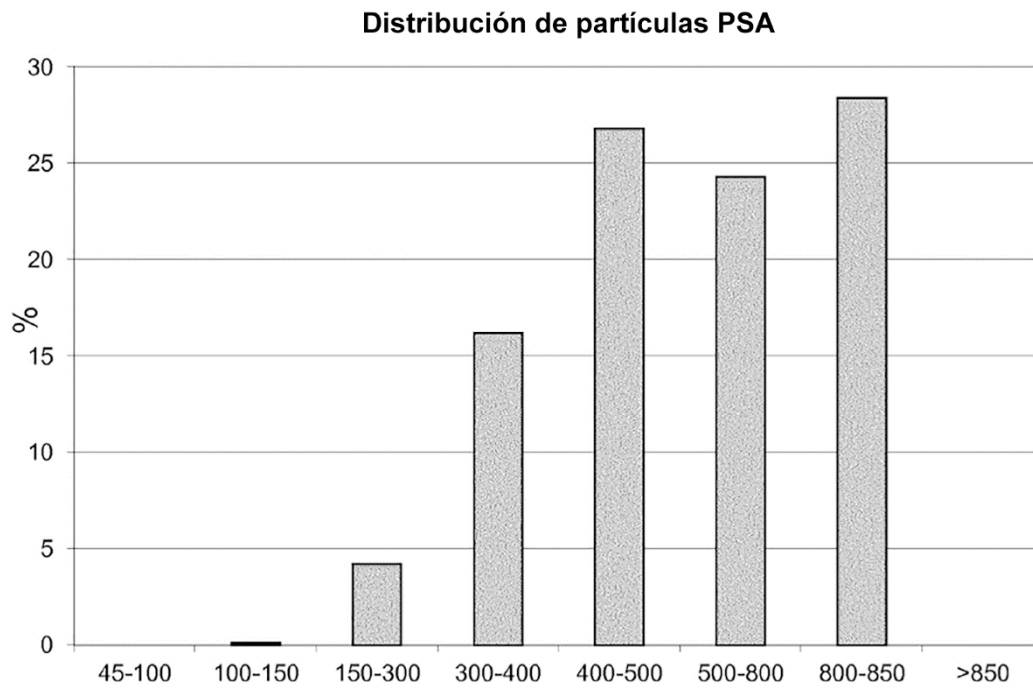


Figura 3

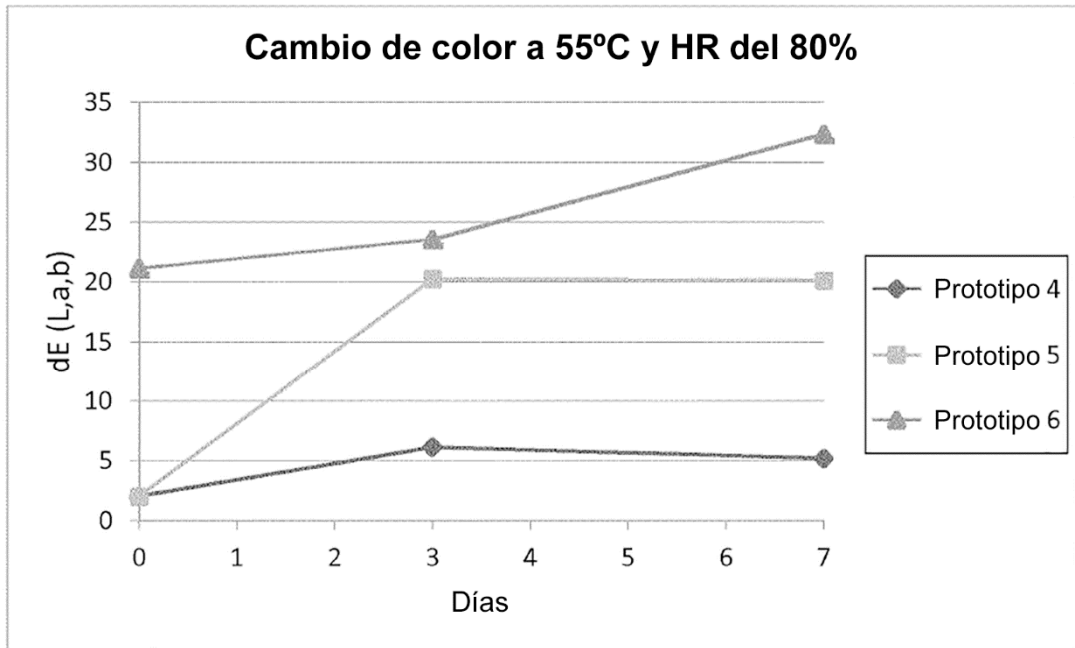


Figura 4

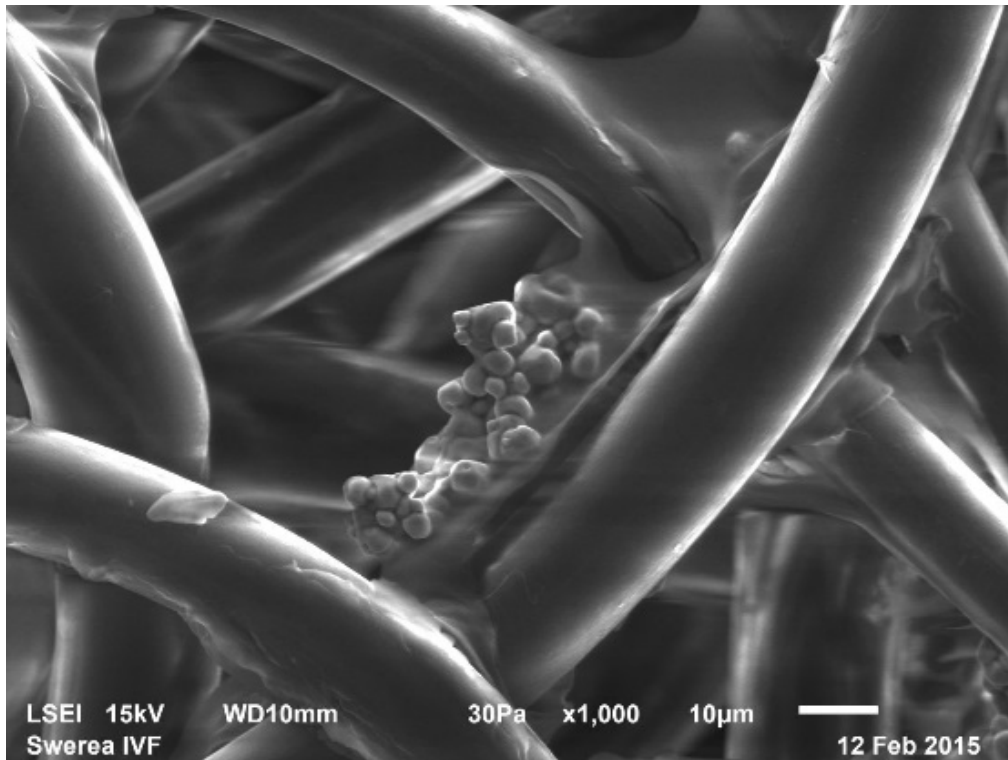


Figura 5A

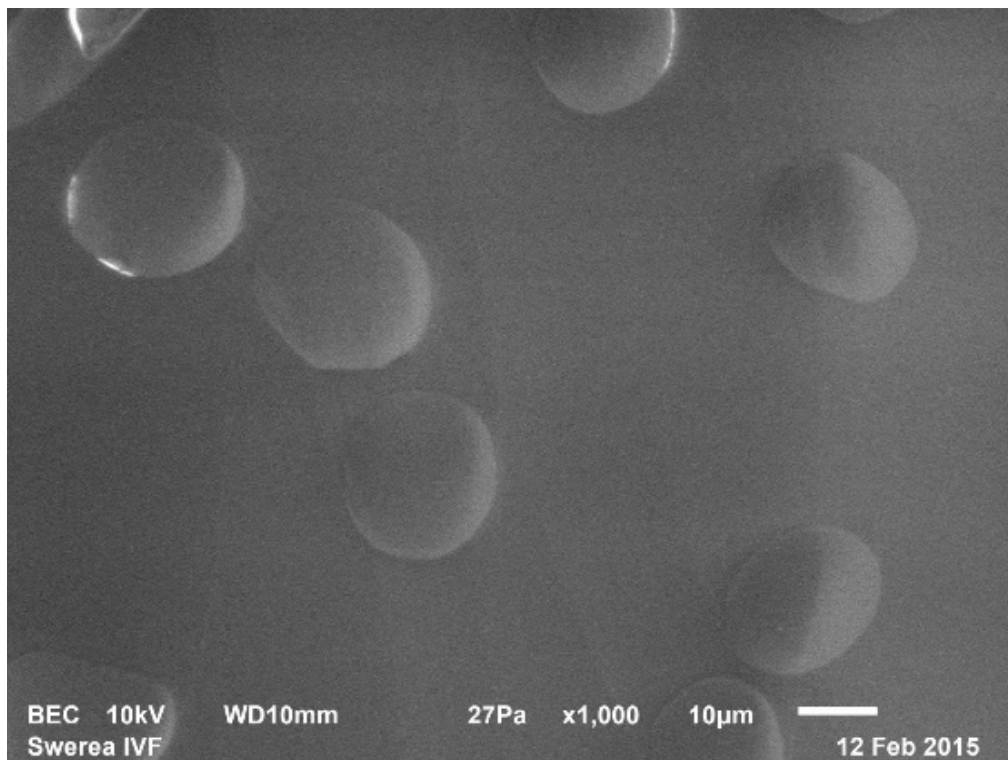


Figura 5B

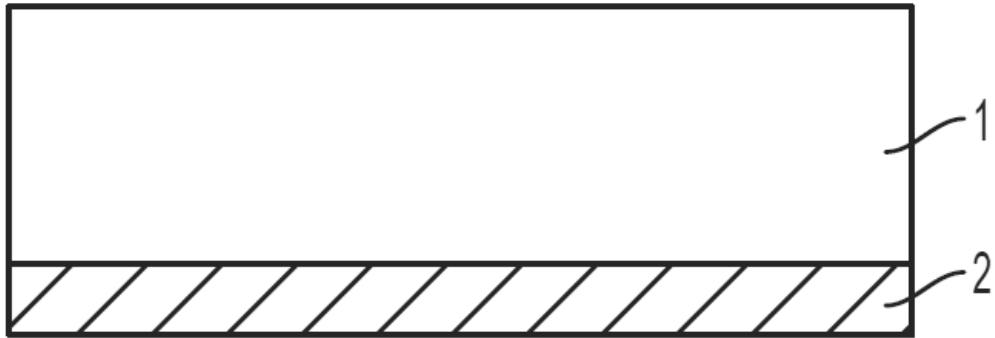


Figura 6A

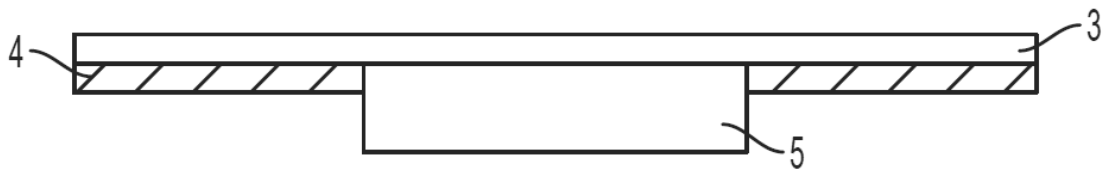


Figura 6B

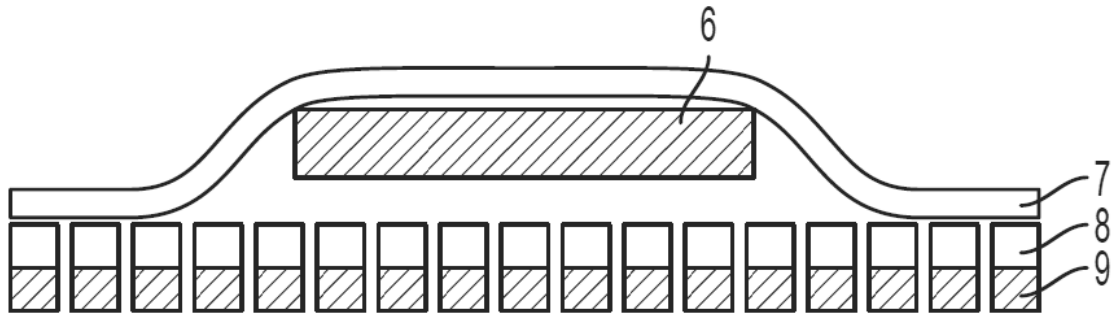


Figura 7A

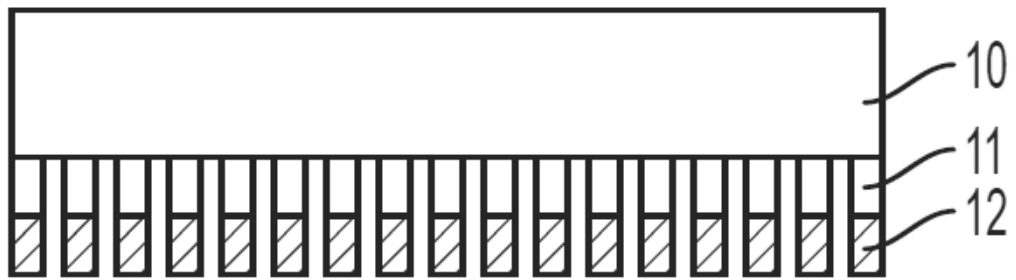


Figura 7B