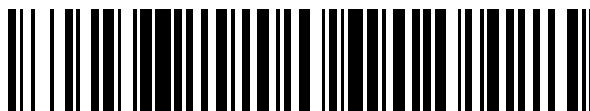


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 561**

51 Int. Cl.:

A61M 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2005 E 05733175 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1732639**

54 Título: **Dispensador de composición antiséptica para la piel**

30 Prioridad:

08.04.2004 US 821078

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2013

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)
3M CENTER P.O. BOX 33427
ST. PAUL, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**DAVIS, ROBERT A.;
SCHOLZ, MATTHEW T.;
JOHNSON, MARK V.;
LU, TRIET M.;
ASMUS, ROBERT A. y
DELL, JOHN D.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 561 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

Dispensador de composición antiséptica para la piel

Antecedentes

5 La preparación antiséptica de la piel de pacientes para cirugía convencionalmente incluye un lavado de 3-10 minutos del área afectada con una disolución de jabón antiséptico seguido de la aplicación de una disolución de pintura antiséptica soluble en agua.

10 Estas disoluciones se aplican generalmente con esponjas saturadas que están unidas a una hoja o se sujetan con fórceps. Estas esponjas se saturan a menudo empapándolas en bandejas abiertas de disolución. A veces, se proporcionan esponjas provistas de mangos en una bolsa de estratificado de lámina de aluminio o plástico que contiene suficiente líquido para saturar las esponjas. En algunos productos las esponjas se suministran secas en un kit estéril proporcionando las disoluciones antisépticas en botellas de polietileno de 4 oz. de paredes relativamente delgadas. Estas botellas generalmente tienen grosores de pared menores de alrededor de 500 micrómetros.

15 Aunque baratas, estas técnicas son caóticas y ofrecen poco control sobre el goteo inadvertido de la disolución en áreas en las que no se desea. Dado que muchas de las disoluciones disponibles contienen ingredientes activos tales como alcohol y yodo, que pueden ser irritantes si se deja que se acumulen en áreas y se dejan en contacto con la piel, ha sido deseable desde hace mucho un buen control sobre la aplicación.

20 A lo largo de los años, se han desarrollado dispositivos en un intento de prevenir el goteo de disolución asociado a estas técnicas, y de reducir el tiempo requerido para la aplicación de la disolución antiséptica. En particular, los productos DURAPREP comercialmente disponibles de 3M Company (St. Paul, MN) han disfrutado de éxito comercial proporcionando disoluciones antisépticas de aplicación conveniente sustancialmente libres de goteo.

La patente de EE.UU. No. 4.925.327 cedida junto con la presente describe un aplicador de líquido que incorpora una inserción de medida porosa rígida que cubre un orificio principal en el mango para regular el caudal de líquido entre el mango del aplicador y una esponja de espuma. El líquido a dispensar está contenido en un recipiente rompible fijado removiblemente al otro orificio principal del mango.

25 La patente de EE.UU. No. 5.658.084 cedida junto con la presente describe un aplicador de líquido en el que el líquido está contenido en una ampolla rompible dentro del cuerpo del aplicador. Esta ampolla está soportada y protegida por un elemento deformable que previene la rotura no intencionada de la ampolla por impacto durante el almacenamiento y manejo antes del uso. El aplicador se acciona empujando por lo menos una porción de la ampolla rompible a través de una abertura en el elemento deformable y en contacto con un medio para romper la ampolla.

30 Una consideración en el diseño de estos dispositivos de suministro es evitar el contacto entre el personal clínico y la piel del paciente para evitar la contaminación. Esto se puede conseguir proporcionando un mango que es por lo menos de cuatro pulgadas de largo y está orientado con un ángulo de 30-90 grados respecto de la cabeza de la esponja. Aunque esto es conveniente para la aplicación a la piel, es completamente inapropiado para aplicar una disolución antiséptica a, por ejemplo, el canal vaginal. En contraste, los bastones de esponja típicos disponibles en kits tienen la esponja y el mango en el mismo plano. Aunque esto es apropiado para preparar el canal vaginal, es difícil de usar sobre la piel debido a una alta probabilidad de contacto entre la mano del personal clínico y el paciente.

40 La patente de EE.UU. No. 4.507.111 ilustra otro sistema más de dispensación de lavado quirúrgico. En esta invención la disolución de preparación antiséptica está alojada en un cartucho alargado separado adaptado para ser deslizable longitudinalmente en un miembro de mango hueco alargado. El miembro de mango tiene unida a él una esponja absorbente. El miembro de mango adicionalmente incluye dos barras huecas formadas en el interior de dicho miembro que proporcionan comunicación de flujo desde el interior del miembro de mango hueco hasta la esponja absorbente. Cuando las barras perforan el mango alargado una de las barras sirve para ventilar el recipiente y una de las barras sirve para suministrar el fluido. Dado que ambas barras residen en un extremo del recipiente deben estar separadas y el mango se debe mantener a un ángulo preciso para asegurar una diferencia de cabeza de fluido necesaria para la apropiada ventilación. Mucho personal clínico ha sido entrenado para sujetar los aplicadores en una orientación vertical cuando se activan. Este aplicador no ventilará apropiadamente, sin embargo, cuando se sostiene verticalmente.

50 Se proporcionan aplicadores de composición antiséptica típica con superficies exteriores estériles para evitar la contaminación del paciente con microorganismos que podrían estar localizados en las superficies exteriores de los aplicadores. Muchos de estos aplicadores se esterilizan por exposición a óxido de etileno gaseoso. Sorprendentemente, hemos encontrado que kits que contienen composiciones antisépticas basadas en yodóforo en botellas de polietileno que tienen grosores de pared de menos de alrededor de 500 micrómetros contienen niveles significativos de yodohidrina (2-yodoetanol). La yodohidrina se considera bastante tóxica y se cree que se forma por reacción de óxido de etileno que ha penetrado a través del recipiente con yoduro de hidrógeno encontrado en la composición antiséptica. El óxido de etileno mismo es también bastante tóxico y sus niveles de subproductos en dispositivos médicos son estrechamente controlados por la Food and Drug Administration. Problemas similares

pueden ser el resultado de la esterilización con otros gases tales como plasma de peróxido de hidrógeno y similares. Por lo tanto, incluso en composiciones antisépticas que no contienen yodóforo, es muy deseable prevenir que el óxido de etileno y otros esterilizantes químicos se difundan dentro del recipiente durante la esterilización.

5 La patente de EE.UU. No. 4.799.815 describe un sistema aplicador de torunda de dispensación de líquido en el que un tubo lleno de fluido sellado herméticamente que tiene una torunda absorbente en un extremo se abre perforando el tubo con una caladora externa. El fluido sale sobre la superficie exterior del tubo y dentro de la torunda. Este método de suministro, sin embargo, puede no ser práctico para volúmenes de fluido más grandes de fluidos de baja viscosidad que necesitan ser suministrados rápidamente (tales como fluidos prequirúrgicos) porque el fluido sale a una velocidad mucho más rápida de lo que podría absorber el absorbente dando como resultado un goteo y caos excesivo.

Aunque estos productos han proporcionado un considerable avance, son complejos de fabricar, colocándolos más allá de los medios de algunos consumidores de asistencia médica.

15 El documento US-B-6 410 599 describe una composición antiséptica que se puede usar junto con aplicadores especialmente configurados. El documento WO 2004/033020, que es técnica anterior en el Art. 54(3) EPC, describe un dispensador de composición antiséptica para la piel y métodos de uso.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona dispensadores de composición antiséptica para la piel y métodos de uso, en varias realizaciones, que pueden proporcionar varias ventajas. En algunas realizaciones, el dispensador de composición antiséptica para la piel puede incluir un recipiente con una o más capas que son sustancialmente impermeables al óxido de etileno gaseoso durante procesos normales de esterilización con óxido de etileno. Los esterilizantes reactivos tales como óxido de etileno pueden reaccionar con el agente antimicrobiano activo o con otros componentes en la composición antiséptica para la piel alterando la potencia o produciendo compuestos potencialmente tóxicos. Por ejemplo, el yodo, así como otros agentes antimicrobianos, potencialmente reaccionan con óxido de etileno que pasa dentro del recipiente durante la esterilización de las superficies exteriores de los dispensadores. La efectividad de tales composiciones antisépticas para la piel se puede comprometer por la exposición a óxido de etileno gaseoso.

30 En algunas realizaciones, puede ser deseable proporcionar un recipiente que incluye paredes poliméricas libres de capas de barrera de lámina metálica. Una ventaja potencial de usar recipientes libres de capas de barrera de lámina metálica es que si una capa de lámina metálica tal como, por ejemplo, lámina de aluminio, se expone a una composición antiséptica para la piel que contiene yodo (por ejemplo, una composición de yodóforo), la cantidad de yodo en la composición antiséptica se puede reducir rápidamente. La exposición de la composición antiséptica a capas de lámina metálica puede ser a través, por ejemplo, de poros, u otros defectos en un revestimiento que de otro modo se desea que prevenga el contacto directo entre la composición antiséptica y la capa de lámina metálica. La reducción de los niveles de yodo en la composición antiséptica puede estar asociada a una reducción de la eficacia antiséptica de la composición.

35 Otra ventaja potencial de los recipientes hechos de paredes que están libres de capas de barrera de lámina metálica es que las paredes pueden preferentemente ser translúcidas o transparentes. Las paredes que son translúcidas o transparentes pueden permitir el control visual de la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente. En contraste, las paredes que incluyen capas de barrera de lámina metálica sin típicamente opacas, previniendo de este modo el control visual de los contenidos el recipiente.

Una ventaja potencial adicional de los recipientes hechos con paredes que están libres de capas de barrera de lámina metálica es que los recipientes, en algunos casos, pueden ser extruidos fácil y económicamente. Se pueden producir recipientes tubulares extruidos libres de, por ejemplo, cierres de aleta, que pueden tener tendencia a las pérdidas.

45 En ciertas realizaciones, la mayor parte de la pared del recipiente puede estar libre de capas de barrera de lámina metálica, pero uno o ambos extremos del recipiente pueden opcionalmente estar cerrados con un cierre de lámina metálica. Cuando se usan, los cierres de lámina metálica comprenderían adicionalmente una o más capas libres de lámina metálica que están en contacto con la disolución para evitar la potencial degradación de la disolución. Restringiendo el uso de los cierres de lámina metálica a uno o ambos extremos del recipiente, el recipiente retiene sus características translúcidas o transparentes y permite la producción del recipiente, tal como un recipiente tubular o cilíndrico, por moldeo por extrusión o inyección.

50 Los dispensadores de composición antiséptica para la piel pueden incluir también una o más tomas de aire además de una o más aberturas usadas para dispensar la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente. Las tomas de aire pueden ayudar a dispensar la composición antiséptica para la piel desde el recipiente hasta el aplicador. Las tomas de aire están preferentemente cerradas y el dispensador de la composición antiséptica para la piel puede incluir estructuras para ayudar a abrir el cierre por giro u otro movimiento simple. En algunos casos, el cierre de la toma de aire se puede abrir por pelado.

En algunas realizaciones, el dispensador de composición antiséptica para la piel incluye un aplicador con una espuma hidrófila que puede ser de ayuda para reducir o prevenir el goteo de la composición antiséptica para la piel desde el aplicador durante el uso. Sorprendentemente, se ha mostrado también que las espumas hidrófilas proporcionan superior eficacia antimicrobiana comparado con almohadillas de espuma hidrófoba convencional (cuando se usan con composiciones antisépticas acuosas para la piel). La espuma hidrófila puede tener, por ejemplo, una energía superficial aparente de 35 dinas/centímetro o más. Puede ser deseable una energía superficial aparente incluso más alta con respecto a algunas composiciones antisépticas para la piel, por ejemplo, se puede preferir una energía superficial aparente de 40 dinas/centímetro o más. Se puede preferir, sin embargo, que las espumas hidrófilas usadas como aplicadores en la presente invención tengan una energía superficial aparente de 45 dinas/centímetro o más, posiblemente 50 dinas/centímetro o más. En algunos casos, se puede preferir que la espuma hidrófila sea humedecible con agua desionizada (teniendo de este modo, por ejemplo, una energía superficial aparente de 70 dinas/centímetro o más).

En algunas realizaciones, el aplicador puede incluir una superficie principal inclinada que forma un ángulo con un eje longitudinal del mango (por ejemplo, el recipiente) del dispensador. La superficie principal inclinada puede proporcionar separación entre la mano del usuario y la piel del paciente para reducir la posibilidad de o prevenir el contacto entre la mano del usuario y la piel del paciente durante la aplicación de la composición antiséptica para la piel. Si el ángulo formado por la superficie principal inclinada no es demasiado grande, el dispensador de antiséptico para la piel se puede usar para aplicar composición antiséptica para la piel a la piel así como dentro de orificios corporales, por ejemplo, vagina, recto, etc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un dispensador de composición antiséptica para la piel que incluye un recipiente que define un volumen interior; composición antiséptica para la piel localizada dentro del volumen interior del recipiente; un caño unido al recipiente, en el que el caño tiene por lo menos una abertura en él; un cierre de dispensación localizado entre el volumen interior del recipiente y el caño; y una almohadilla de espuma localizada sobre el caño, en el que la almohadilla de espuma incluye espuma hidrófila con una energía superficial aparente de 35 dinas por centímetro o más.

En otro aspecto, la presente invención comprende una composición antiséptica para la piel que incluye un recipiente que define un volumen interior, en el que el recipiente tiene una forma tubular que comprende una o más paredes poliméricas libres de capas de lámina metálica; composición antiséptica para la piel localizada dentro del volumen interior del recipiente; y medios de dispensación para dispensar la composición antiséptica para la piel. El recipiente es impermeable a las fases líquida y gaseosa de la composición antiséptica para la piel y la construcción de la pared del recipiente exhibe permeabilidad al óxido de etileno gaseoso de 20 mg/h/cm² o menos. Tal como se usa aquí la expresión "sustancialmente impermeable" se refiere a recipientes que tienen por lo menos una pared que satisface por lo menos una de las siguientes condiciones:

1.1. La por lo menos una pared del recipiente exhibe una permeabilidad al óxido de etileno gaseoso de 20 mg/h/cm² o menos cuando se ensaya según el ensayo de permeabilidad de óxido de etileno gaseoso; y/o

2.2. El recipiente en su totalidad cuando se esteriliza en un esterilizador de óxido de etileno como se describe en los Ejemplos tiene un nivel combinado de óxido de etileno más productos de reacción de óxido de etileno tales como etilenglicol de menos de 100 µg/ml.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispensador de composición antiséptica para la piel que incluye un recipiente que define un volumen interior, en el que el recipiente incluye una forma tubular con una o más paredes poliméricas libres de capas de lámina metálica; composición antiséptica para la piel localizada dentro del volumen interior del recipiente; y medios de dispensación para dispensar la composición antiséptica para la piel. El recipiente es impermeable a las fases líquida y vapor de la composición antiséptica; y la una o más paredes poliméricas libres de capas de lámina metálica incluyen una capa interior y una capa exterior, en la que por lo menos una de la capa interior y la capa exterior es sustancialmente impermeable al óxido de etileno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispensador de composición antiséptica para la piel que incluye un recipiente que define un volumen interior, en el que el recipiente tiene un primer extremo distal desde un segundo extremo a lo largo de un eje longitudinal; composición antiséptica para la piel localizada dentro del volumen interior del recipiente; un cierre de dispensación que cierra la por lo menos una abertura de dispensación; por lo menos un orificio de toma de aire próximo al segundo extremo del recipiente; un cierre de la toma de aire que cierra el por lo menos un orificio de toma de aire; y un aplicador unido al primer extremo del recipiente, en el que la por lo menos una abertura de dispensación está en comunicación fluida con el aplicador cuando se abre el cierre de dispensación. La composición antiséptica para la piel entra en el aplicador a través de la abertura de dispensación por la fuerza de la gravedad cuando abre el cierre de dispensación y el cierre de la toma de aire y el por lo menos un orificio de toma de aire está situado encima de la por lo menos una abertura de dispensación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un dispensador de composición antiséptica para la piel para su uso: proporcionando un dispensador de composición antiséptica para la piel como se describe en el párrafo precedente; abriendo el cierre de dispensación, en el que la por lo menos una abertura de dispensación está en comunicación fluida con el aplicador; abriendo el cierre de la toma de aire, en el que el orificio

de toma de aire está abierto; y orientando el recipiente tal que el orificio de la toma de aire está situado por encima de la abertura de dispensación, por lo que la composición antiséptica para la piel fluye dentro del aplicador.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un dispensador de composición antiséptica para la piel para uso: proporcionando un dispensador de composición antiséptica para la piel que tiene un recipiente que define un volumen interior, composición antiséptica para la piel situada dentro del volumen interior del recipiente, un aplicador unido al recipiente, y una funda impermeable a los líquidos, en el que el aplicador está situado dentro de la funda impermeable a los líquidos; moviendo la composición antiséptica para la piel desde el recipiente hasta el aplicador, en el que la composición antiséptica para la piel no retenida por el aplicador es retenida dentro de la funda impermeable a los líquidos; y retirando el aplicador de la funda impermeable a los líquidos después de mover la composición antiséptica para la piel desde el recipiente hasta el aplicador.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispensador de composición antiséptica para la piel que comprende: un recipiente que define un volumen interior, en el que el recipiente comprende una o más paredes periféricas libres de capas de lámina metálica; una composición antiséptica para la piel situada dentro del volumen interior del recipiente; y medios de dispensación para dispensar la composición antiséptica para la piel; en el que el recipiente es impermeable a las fases líquido y vapor de la composición antiséptica para la piel; y en el que el recipiente comprende adicionalmente por lo menos una capa que es sustancialmente impermeable al óxido de etileno.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispensador de composición antiséptica para la piel que comprende: un recipiente que define un volumen interior, en el que el recipiente comprende una o más paredes poliméricas y una capa de barrera adherida a por lo menos una porción del exterior de la pared, una composición antiséptica para la piel situada dentro del volumen interior del recipiente; y medios de dispensación para dispensar la composición antiséptica para la piel; en el que el recipiente es permeable a las fases líquido y vapor de la composición antiséptica para la piel; y en el que el recipiente es sustancialmente impermeable al óxido de etileno.

20 Estas y otras características y ventajas de la invención se pueden describir más completamente a continuación con respecto a varias realizaciones ilustrativas de los dispensadores antisépticos para la piel y métodos para usarlos.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista en corte transversal de un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

30 La FIG. 2a es una vista en corte transversal de una porción de otro dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

La FIG. 2b es una vista en corte transversal de una porción de otro dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

La FIG. 3 es una vista en corte transversal de un conjunto de toma de aire para un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

35 La FIG. 4 es una vista en corte transversal de otro conjunto de toma de aire para un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

La FIG. 5 es una vista de otra forma de almohadilla alternativa para uso con respecto a un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

40 La FIG. 6 es una vista de otra forma de almohadilla alternativa para uso con respecto a un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

La FIG. 7 es una vista de otro dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

La FIG. 8 es una vista lateral del dispensador de antiséptico para la piel de la FIG. 7.

La FIG. 9 es una vista de otro dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención.

45 La FIG. 10 es una vista en corte transversal parcial de un aplicador de un dispensador de antiséptico para la piel en una funda según los principios de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención

50 La FIG. 1 es una realización ilustrativa de un dispensador de composición antiséptica para la piel que incluye muchos aspectos de los dispensadores de composición antiséptica para la piel de la presente invención. Se debe entender, sin embargo, que todas las características representadas en el dispensador de composición antiséptica para la piel de la FIG. 1 no necesitan estar presentes necesariamente en todos los dispensadores de composición antiséptica para la piel según la presente invención. En otras palabras, las características del dispensador de

composición para la piel representado en la FIG. 1 se pueden usar conjuntamente o se pueden emplear varias combinaciones de las características para conseguir algunas de las ventajas posibles a la luz de la presente invención.

5 El dispensador 10 de composición antiséptica de la FIG. 1 incluye un recipiente 20 que en la realización ilustrativa es de forma tubular con una pared 23 que se extiende entre los extremos 21 y 22. El recipiente 20 puede ser de forma de un tubo que tiene una sección circular, aunque se pueden usar recipientes tubulares con otras formas de sección (por ejemplo, oval, elíptica, hexagonal, rectangular, etc.). Sin embargo, se pueden desear tubos en forma de cilindros rectos por su rigidez, facilidad de fabricación, etc. Puede ser útil fabricar los recipientes por extrusión para producir estructuras relativamente delgadas (por ejemplo, de grosor de la pared menor de 1000 micrómetros, posiblemente menor de 750 micrómetros, y posiblemente menor de 500 micrómetros) que pueden funcionar también como barreras para gases esterilizantes tales como óxido de etileno.

10 Los recipientes usados en los aplicadores de la presente invención se pueden usar como mangos. Cuando se usa como mango, el recipiente típicamente puede tener una relación de aspecto (es decir, longitud:diámetro) de alrededor de 2, en algunos casos por lo menos de 4, y en otros casos por lo menos de 6 y quizás tan alta como 8 o más.

15 Para su uso en la preparación para un pequeño procedimiento quirúrgico, la cantidad de composición antiséptica para la piel en los recipientes usados con respecto a la presente invención generalmente debe ser capaz de cubrir un área de, por ejemplo, 10 centímetros cuadrados o más, y de este modo típicamente tener un volumen de, por ejemplo, 5-15 mililitros (ml). Para procedimientos quirúrgicos mayores, el aplicador debe ser capaz de cubrir por lo menos el torso de una persona grande, por ejemplo, por lo menos alrededor de 500-600 centímetros cuadrados. Para cubrir ese área más grande, el recipiente típicamente puede tener un volumen de composición antiséptica para la piel de por lo menos 20 ml, preferentemente por lo menos 25 ml, y más preferentemente por lo menos 30 ml.

20 Los recipientes usados con respecto a la presente invención se pueden llenar con una composición antiséptica que incluye (como agente antimicrobiano) yodo, un complejo de yodo, clorhexidina, sales de clorhexidina, o sus combinaciones. Los complejos de yodo preferidos pueden incluir yodóforos, por ejemplo, povidona-yodo USP. Las sales de clorhexidina preferidas pueden incluir, por ejemplo, digluconato de clorhexidina y diacetato de clorhexidina. Otros agentes antimicrobianos apropiados pueden incluir alcoholes de alquilo inferior de C2-C5 (que incluyen, por ejemplo, alcohol etílico, 1-propanol, y 2-propanol), paraclorometaxilenol (PCMX), triclosan, hexaclorofeno, monómeros de ácido graso de glicerina y propilenglicol tales como monolaurato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monocaprato de propilenglicol, fenoles, tensioactivos y polímeros que incluyen un hidrófobo (C12-C22) y un grupo amonio cuaternario, aminas policuaternarias tales como polihexametilbenbiguanida así como aquellos descritos en las patentes de EE.UU. 6440405, 5408022 y 5084096 así como la solicitud de patente PCT WO 02102244, silanos de amonio cuaternario, plata, sales de plata (tales como cloruro de plata), óxidos de plata y sulfadiazina de plata, metil-, etil-, propil- y butil-parabenos, octenideno, peróxidos (por ejemplo, peróxido de hidrógeno y peróxido de benzoilo), y similares, así como sus combinaciones.

25 Entre los retos asociados a usar tales composiciones antisépticas para la piel está la necesidad de esterilizar el exterior del aplicador minimizando los subproductos potenciales que se pueden producir cuando la composición se expone a compuestos de esterilización tales como óxido de etileno gaseoso. Los esterilizantes reactivos tales como el óxido de etileno pueden reaccionar con el agente antimicrobiano activo o con otros componentes en la composición antiséptica para la piel alterando la potencia o produciendo compuestos potencialmente tóxicos. Por ejemplo, las típicas botellas de polietileno de alta densidad que tienen grosores de pared de menos de alrededor de 500 micrómetros permiten el óxido de etileno a su través bastante rápidamente y dan como resultado preparaciones de yodóforo que tienen niveles de yodohidrina de 100 partes por millón (ppm) o más, en algunos casos 200 ppm o más, y en algunos casos incluso tan altos como 600 ppm.

30 Otro reto es que la efectividad de las composiciones antisépticas para la piel puede estar comprometida por la exposición al óxido de etileno gaseoso. Por ejemplo, el yodo así como otros agentes antimicrobianos puede reaccionar potencialmente con óxido de etileno – lo que podría alterar la eficacia de la composición antiséptica para la piel.

35 Para tratar estos retos, puede ser ventajoso construir o cubrir por lo menos parcialmente o en su totalidad la(s) pared(es) del recipiente de material(es) que son funcionalmente impermeables al óxido de etileno gaseoso. El material o materiales seleccionados son también preferentemente capaces de almacenar efectivamente una composición antiséptica para la piel que incluye yodo, un complejo de yodo, clorhexidina, sales de clorhexidina o sus combinaciones, así como otros agentes antimicrobianos, durante periodos de tiempo apropiados en condiciones típicas de almacenamiento.

40 Además de las preocupaciones anteriores, puede ser deseable proporcionar un recipiente que incluye paredes, tales como paredes flexibles, que están libres de capas de barrera de lámina metálica. Como se usa con respecto a la invención, "paredes" quiere decir una porción principal o lados del recipiente, y puede incluir o no porciones minoritarias o extremos del recipiente. Por ejemplo, en el caso de un recipiente cilíndrico, la pared se refiere a la

pared anular alrededor del eje principal. Uno o ambos extremos pueden ser parte de la pared o pueden estar sellados a la pared.

Como se usa con respecto a la invención, "paredes flexibles" quiere decir paredes que se pueden comprimir o deformar de otro modo a mano para dispensar la composición antiséptica para la piel situada dentro del recipiente sin fractura o fuga. Como se usa con respecto a la invención, "capas de barrera de lámina metálica" quiere decir capas de metales o compuestos metálicos que típicamente funcionan como barreras para el paso de constituyentes en la composición antiséptica para la piel, por ejemplo, gases, líquidos, vapores, etc. La frase "libre de capas de barrera de lámina metálica" no se debe considerar que incluye capas que pueden incluir partículas metálicas situadas dentro de, por ejemplo, un aglomerante polimérico, con tal de que las partículas metálicas no formen una capa continua de lámina metálica que actúa como una capa de barrera.

Otra ventaja potencial de usar recipientes libres de capas de barrera de lámina metálica es que si una capa de lámina metálica tal como, por ejemplo, lámina de aluminio, se expone a una composición antiséptica para la piel que contiene yodo (por ejemplo, una composición yodófora), la cantidad de yodo en la composición antiséptica se puede reducir rápidamente. La exposición de la composición antiséptica a capas de lámina metálica puede ser a través de, por ejemplo, poros, u otros defectos en un revestimiento que de otro modo está previsto para prevenir el contacto directo entre la composición antiséptica para la piel y la capa de lámina metálica. La reducción de los niveles de yodo en la composición antiséptica puede estar asociada a una reducción de la eficacia antiséptica de la composición.

Otra potencial ventaja de los recipientes hechos con paredes que están libres de capas de barrera de lámina metálica es que las paredes preferentemente pueden ser translúcidas o transparentes. Las paredes que son translúcidas o transparentes pueden permitir el control visual de la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente. En contraste, las paredes que incluyen capas de barrera de lámina metálica son típicamente opacas, previniendo de este modo el control visual de los contenidos del recipiente.

En algunas realizaciones, puede ser deseable incluir capas de barrera cerámica para mejorar las propiedades de barrera de las paredes poliméricas libres de capas de barrera de lámina metálica. Las paredes poliméricas, por ejemplo, pueden incluir una capa cerámica con un grosor de, por ejemplo, 200 micrómetros o menos, posiblemente 100 micrómetros o menos, y en algunos casos 50 micrómetros o menos. Las capas de barrera cerámica más delgada pueden mejorar la flexibilidad de las paredes. Un ejemplo de tal barrera cerámica se comercializa como CERAMIS (disponible de Alcan, Inc., Montreal, Canada). Una ventaja potencial de los recipientes con paredes poliméricas es que los recipientes se pueden fabricar por técnicas de extrusión y estratificación de polímeros.

En realizaciones de la invención que incluyen recipientes con paredes libres de capas de barrera de lámina metálica, las paredes de los recipientes son preferentemente impermeables a las fases líquido y vapor de la composición antiséptica para la piel situada dentro de los recipientes. Se entenderá que la impermeabilidad no es completa, es decir, alguna pequeña porción de uno o más componentes dentro de la composición antiséptica para la piel puede pasar a través de las paredes de los recipientes, pero las porciones que pasan en condiciones típicas serán funcionalmente insignificantes. Por ejemplo, los recipientes típicos envasados para ser transportados (es decir, llenados y sellados apropiadamente) colocados en un horno de convección a 60 grados Celsius durante 14 días típicamente perderán 2% o menos de peso de los contenidos, y preferentemente 1% o menos (con un tamaño de muestra de por lo menos cinco recipientes).

Además de la impermeabilidad del recipiente a la composición antiséptica para la piel, también se prefiere que, para aquellas realizaciones de recipientes usados con respecto a composiciones antisépticas para la piel que son sensibles a la exposición a óxido de etileno (tales como, por ejemplo, yodo y otros agentes antimicrobianos) u otros esterilizantes gaseosos, el recipiente exhibe una permeabilidad al óxido de etileno gaseoso de 20 mg/h/cm² o menos. En algunas realizaciones, la permeabilidad al óxido de etileno gaseoso puede ser de 10 mg/h/cm² o menos, posiblemente tan baja como 1 mg/h/cm² o menos. La permeabilidad al óxido de etileno gaseoso de las paredes poliméricas en recipientes de la presente invención se puede determinar según el ensayo de "permeabilidad de óxido de etileno gaseoso" descrito a continuación. Alternativamente, la permeabilidad de todo el recipiente se puede determinar por el nivel combinado de óxido de etileno y sus subproductos presente en el recipiente después de la esterilización en un esterilizador de óxido de etileno Sterivac 5XL como se describe en el Ejemplo 7. Tal como se usa aquí los subproductos de óxido de etileno se refiere a productos de reacción de óxido de etileno con compuestos dentro del recipiente y pueden incluir, pero no están limitados a, etilenglicol, 2-yodoetanol, 2-cloroetanol, y similares. El nivel combinado de óxido de etileno y subproductos de etileno, tales como etilenglicol, es menor de 100 µg/ml. En algunas realizaciones, el nivel combinado de óxido de etileno y subproductos de óxido de etileno puede ser de 80 µg/ml o menos, posiblemente tan bajo como 60 µg/ml o menos. Se cree que los recipientes que cumplen este criterio de permeabilidad serán también sustancialmente impermeables a otros esterilizantes gaseosos tales como ácido peracético, peróxido de hidrógeno, y similares.

Un ejemplo de una construcción polimérica que puede ser apropiada para recipientes usados con composiciones antisépticas para la piel que contienen yodo se representa en una vista en corte transversal aumentada en la FIG. 2a. La pared polimérica representada del recipiente es una construcción multicapa que incluye una capa 25 interna, una capa 26 intermedia opcional, y una capa 27 externa. Aunque la capa 25 interna, la capa 26 intermedia, y la capa

27 externa están representada cada una en forma de capa individual homogénea, se entenderá que cada una de esas capas puede incluir uno o más subcapas, partículas, filamentos, etc.

La capa 25 interna mira hacia el volumen interior del recipiente 20 y puede proporcionar preferentemente una barrera impermeable para la fase líquida y vapor de uno o más componentes de la composición antiséptica para la piel situada dentro del recipiente 20. En algunas realizaciones, se puede preferir que la capa 25 interna también sea capaz de formar uniones termosellables consigo mismas (en las que, por ejemplo, se comprime el tubo en un extremo para formar un cierre plano) o con otros componentes insertados en, por ejemplo, un extremo de un recipiente cilíndrico. Por ejemplo, la capa 25 interna puede ser una poliolefina (por ejemplo, polietileno tal como polietileno de alta densidad, etc.) que es una buena barrera para el vapor de agua y puede también servir como capa sellable térmicamente.

La capa 27 externa está situada fuera de la capa 25 interna con respecto al volumen interior del recipiente 20. La capa 27 externa puede proporcionar preferentemente la limitada permeabilidad al óxido de etileno gaseoso como se discute anteriormente. Aunque se usa aquí la expresión capa externa, se debe entender que la capa 27 externa puede formar o no de hecho la superficie exterior del recipiente. En otras palabras, se pueden proporcionar capas adicionales, tales como la etiqueta de barrera descrita a continuación, como exterior de los recipientes según la presente invención.

Las capas de barrera de óxido de etileno gaseoso pueden ser la capa interna, capa externa, y/o capa intermedia. En la FIG. 2a, la capa 27 externa es la capa de barrera y también puede ser impermeable a uno o más componentes de la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente 20. Por ejemplo, se podría usar una capa de poli(tereftalato de etileno) (PET) para prevenir que el alcohol (por ejemplo, etanol o 2-propanol) en una composición antiséptica para la piel se evapore fuera del recipiente 20. Cuando la composición antiséptica contiene alcohol, se puede preferir que por lo menos una capa de las paredes del recipiente esté fabricada de un material que es impermeable al alcohol en las composiciones antisépticas (como se describe anteriormente el término "impermeable").

La capa 26 intermedia se puede proporcionar para funcionar como capa adherente entre la capa 25 interna y la capa 27 externa cuando los materiales de la capa 25 interna y la capa 27 externa no exhiben suficiente unión entre sí. La capa 26 intermedia puede ser una capa polimérica extruida adhesiva, etc.

En un ejemplo de una construcción de pared polimérica multicapa apropiada para uso con respecto a la presente invención, una de la capa 25 interna y la capa 27 externa puede estar formada de poliolefina, por ejemplo, polietileno (que incluye, pero no está limitado a, polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, polietileno de densidad media, polietileno de alta densidad, polietilenos de metaloceno, y sus mezclas), poli(naftalato de etileno) (PEN), polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/butilenos, etc.

Una segunda capa seleccionada de la capa 25 interna y la capa 27 externa pueden estar formadas de, por ejemplo, poliésteres (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno), poli(naftalato de etileno) y poli(tereftalato de etileno) y similares), capas fluoradas tales como politetrafluoroetileno (PTFE, por ejemplo, TEFLON), poliamidas (por ejemplo, nailon), clorotrifluoroetileno (ACLAR), poli(fluoruro de vinilideno), así como copolímeros de fluoruro de tetrafluoroetileno/hexafluoropropileno/vinilideno (Fluorotermoplástico THV de Dyneon Company), poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC, por ejemplo, SARAN HB), etileno-alcohol vinílico (EVOH), poliolefinas (por ejemplo, polietileno, polietileno de alta densidad, polipropileno, y sus combinaciones). Pueden ser particularmente preferidos los polímeros orientados y biaxialmente orientados.

Las construcciones de barrera particularmente preferidas incluyen HDPE, PET, PETG, estratificados de PEN de poliéster y poliolefina (en particular PET/HDPE o HDPE/PET/HDPE), estratificados de PET y EVOH, nailon biaxialmente orientado, PVDC, Nylon/EVOH/Nylon (OXYSHIELD OUB-R), clorotrifluoroetileno y sus estratificados, capa cerámica que incluye termoplásticos revestidos de óxido de silicio (SiO_x en la que $x=0,5-2$ y preferentemente 1-2), y PET revestido de cerámica (CERAMIS disponible de CCL Container/Tube Division, Oak Ridge, NJ).

Otro ejemplo de una construcción de polímero que puede ser apropiada para recipientes usados con composiciones antisépticas para la piel que contienen yodo se representa en una vista en corte transversal aumentada en la FIG. 2b. La pared polimérica representada del recipiente se construye de una sola capa 51. Aunque la única capa 51 se representa como una sola capa homogénea, se entenderá que se puede usar también el conjunto multicapa de la FIG. 2a.

La única capa 51 mira hacia el volumen interior del recipiente 20 y puede proporcionar preferentemente una barrera impermeable a las fases líquida y vapor de uno o más componentes de la composición antiséptica para la piel situada dentro del recipiente 20. En algunas realizaciones, se puede preferir que la única capa 51 también sea capaz de formar uniones termosellables consigo mismas (en las que, por ejemplo, el tubo se comprime en un extremo para formar un cierre plano) o con otros componentes insertados en, por ejemplo, un extremo de un recipiente cilíndrico. Por ejemplo, la capa 51 única puede ser una poliolefina (por ejemplo, polietileno tal como polietileno de alta densidad, etc.) que es una buena barrera para el vapor de agua y puede también servir como capa sellable térmicamente. La capa 51 única puede proporcionar también la permeabilidad limitada al óxido de etileno gaseoso

como se discute anteriormente.

En la Fig. 2b, el recipiente comprende adicionalmente una capa 52 de barrera que puede cubrir solo una porción de la capa 51 única del recipiente 20. En la mayoría de las reivindicaciones la capa 52 de barrera cubre tanto como sea posible del recipiente. Por ejemplo, la capa 52 de barrera típicamente cubre por lo menos el 60%, preferentemente por lo menos el 70%, y más preferentemente por lo menos el 75%, y lo más preferentemente por lo menos el 80% del área de la superficie externa del recipiente. La capa 52 de barrera se puede aplicar en la forma de una etiqueta o película delgada. En la mayoría de las reivindicaciones, la construcción de barrera es una película delgada que es flexible y comprende una capa de barrera de materiales discutidos anteriormente para las capas 25 y 27 en la FIG. 2a. La capa 52 de barrera está situada sobre la superficie exterior del recipiente y no estará expuesta a la composición antiséptica para la piel. En esas circunstancias, se puede usar también una capa de barrera de estratificado de película de lámina metálica, tal como lámina de aluminio o poliéster metalizado. Las películas de barrera de lámina de aluminio apropiadas comprenden lámina de aluminio con grosores de por lo menos 10 μm , y más preferentemente por lo menos 20 μm .

Preferentemente, la capa 52 de barrera forma una barrera para el óxido de etileno gaseoso suficiente para reducir los subproductos de óxido de etileno por lo menos el 40%, más preferentemente por lo menos el 60%, y lo más preferentemente por lo menos el 80% de subproductos de un recipiente comparable sin una capa de barrera. En la mayoría de las realizaciones, la capa 52 de barrera cubre por lo menos el 75% de la capa 51 única.

La capa 52 de barrera puede comprender una sola capa o puede ser un estratificado de múltiples capas. En la FIG. 2b, la capa 52 de barrera es un estratificado de la capa 54 adhesiva y la capa 53 de barrera esterilizante. Los adhesivos apropiados para su uso en la capa 54 adhesiva incluyen adhesivos sensibles a la presión (PSA), adhesivos activados por el calor, adhesivos de adhesión en caliente, y similares. Son preferidos los adhesivos sensibles a la presión, incluyendo los adhesivos basados en acrílicos y elastómeros tales como caucho natural o cauchos sintéticos que contienen polímeros o copolímeros de estireno, butadieno, acrilonitrilo, isopreno e isobutileno. En una realización, los adhesivos sensibles a la presión están basados en copolímeros de ésteres de ácido acrílico, tales como, por ejemplo, acrilato de 2-etilhexilo, con comonomeros polares tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, N-vinillactamas, acilamida, metacrilamida, monómeros polietoxilados, y sus combinaciones.

La capa 54 adhesiva puede ser una capa revestida continua, de microfibras soplada, o estampada. La capa 54 adhesiva puede estar directamente revestida sobre la superficie exterior de la capa 51 única, o la capa 54 adhesiva se puede transferir desde un forro con el que está combinada la capa 52 de barrera. Típicamente, la capa adhesiva tiene un grosor en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 2 mils (de 2,5 a 50 micrómetros).

En otra realización, la capa 52 de barrera es un estratificado que comprende una capa termoplástica que está térmicamente adherida al exterior del recipiente 20. Las etiquetas adhesivas de transferencia térmica pueden ser también apropiadas e incluyen poliolefina, poliolefina oxidada, copolímeros de poliolefina tales como los de etileno-acetato de vinilo (EVA) y otros adhesivos de fusión en caliente. Los polímeros que forman película termoplástica adicionales que se pueden utilizar como adhesivo de transferencia térmica para la capa 52 de barrera, solos o en combinación, incluyen poliolefinas (lineales o ramificadas), poliamidas, poliestirenos, nailon, poliésteres, copolímeros de poliéster, poliuretanos, polisulfonas, poli(cloruro de vinilideno), copolímeros de estireno-anhídrido maleico, copolímeros de estireno-acrilonitrilo, ionómeros basados en sales de sodio o cinc de ácido etilenometacrílico, poli(metacrilatos de metilo), compuestos celulósicos, fluoroplásticos, polímeros y copolímeros acrílicos, policarbonatos, poli(acrilonitrilos), y copolímeros de etileno-acetato de vinilo. Los ejemplos específicos de termoplásticos útiles como adhesivo de transferencia térmica termoplástico incluyen acrilatos tales como etileno-ácido metacrílico, etileno-acrilato de metilo, etileno-ácido acrílico y etileno-acrilato de etilo. En una realización preferida, la capa de transferencia térmica comprende una mezcla de un polietileno y un homopolímero o copolímero de propileno.

En algunas realizaciones, la capa adhesiva misma puede ser una barrera significativa para prevenir el ingreso del esterilizante o puede ser un medio de barrera primaria. Los aditivos que mejoran la función de barrera en las composiciones adhesivas incluyen compuestos fluoroquímicos, agentes de nucleación para mejorar la cristalinidad, partículas metálicas, y cargas orgánicas y similares.

El uso de una capa 52 de barrera que se adhiere a la mayor parte o a toda la pared exterior del recipiente permite una barrera casi completa al óxido de etileno conseguida con una construcción translúcida, transparente u opaca por la aplicación de un simple estratificado, tal como una etiqueta adhesiva sensible a la presión, hecha de materiales que proporcionan una capa de barrera efectiva. Los recipientes de botellas o tubos delgados de polietileno de alta densidad tienen niveles reducidos de esterilizante gaseoso tal como óxido de etileno o productos de reacción de óxido de etileno aplicando una capa de barrera, tal como una etiqueta, a la mayor parte o a toda la superficie principal del recipiente.

El grosor de la capa de barrera en cada una de estas construcciones depende del material. Para construcciones poliméricas formadas de una sola capa, la capa es preferentemente de 750 micrómetros o más, más preferentemente 1000 micrómetros o más. Las construcciones de una sola capa apropiadas incluyen poliolefinas tales como HDPE y poli(acrilatos de polipropileno) tales como PMMA, policarbonato, poliamidas, poliestirenos, nailon,

5 poliésteres, copolímeros de poliéster, poliuretanos, polisulfonas, y similares. Estas construcciones son rígidas, lo que puede ser apropiado para ciertas aplicaciones, tales como la inserción dentro de un orificio corporal. Otras construcciones pueden ser tan delgadas como de 25 micrómetros o menos. Por ejemplo, una construcción que se encontró que funciona muy bien era ACLAR 11A con un grosor de 25 micrómetros. Un estratificado de PET (37 micrómetros) revestido con HDPE (25 micrómetros en cada lado) también funcionaba muy bien. Otras construcciones potenciales se muestran en los ejemplos.

10 Como se representa en la FIG. 1, cada extremo del recipiente 20 está preferentemente cerrado para prevenir que los fluidos dentro del recipiente 20 se escapen. En el extremo 21, el recipiente 20 está cerrado opcionalmente por un conjunto de toma de aire que incluye un tapón 32 de toma de aire unido con seguridad en el extremo 21 del recipiente. El tapón 32 de toma de aire se puede unir con seguridad en el extremo 21 del recipiente 20 por cualquier técnica apropiada, por ejemplo, adhesivamente, por soldadura (química, por rotación, térmica, ultrasónica, etc.), un cierre roscado con un tapón, etc.

15 El tapón 32 de toma de aire incluye un cierre 34 sobre la abertura 35 en el tapón 32 de toma de aire. En la realización representada, la abertura 35 está situada en la banda 33 que de otro modo cierra el camino de paso a través del tapón 32 de toma de aire. En algunas realizaciones, la abertura 35 puede ser del mismo tamaño que la banda 33, pero se puede preferir que la abertura 35 sea significativamente menor de tal modo que no puedan pasar fácilmente excesivas cantidades de fluidos desde dentro del recipiente 20 a través de la abertura 35 después de que se ha perforado o abierto de otro modo el cierre 34.

20 El conjunto 30 de toma de aire también incluye una cubierta 36 y elemento 37 de perforación asociado. La cubierta 36 puede servir para proteger por lo menos parcialmente el cierre 34 de la abertura no deseada. Además, la cubierta 36 puede también impedir preferentemente que el elemento 37 de perforación abra el cierre 34 hasta que se desee la apertura del cierre 34. El elemento 37 de perforación se diseña para abrir el cierre 34 perforando, rasgando, cortando, perforando, etc. Por ejemplo, el elemento de perforación puede ser de la forma de un troquel circular hueco que abre pinchando o perforando el cierre 34.

25 En una realización, la cubierta 36 puede estar unida roscadamente con el tapón 32 de toma de aire de tal modo que cuando se enrosca la cubierta 36 hacia abajo, el elemento 37 de perforación abre el cierre 34. En otra realización, la cubierta 36 está unida deslizablemente con el tapón 32 de toma de aire de tal modo que cuando la cubierta 36 se empuja hacia abajo el elemento 37 de perforación abre el cierre 34. Otras variaciones serán conocidas por los expertos en la técnica de, por ejemplo, envasado.

30 Se pueden usar varios mecanismos para mantener la relación de unión, pero espaciada, entre el cierre 34 y el elemento 37 de perforación. Por ejemplo, la cubierta 36 puede estar unida roscadamente con el tapón 32 de toma de aire o el recipiente 20 mismo. Puede ser preferido que estén provistos retenes u otras estructuras para prevenir que la cubierta 36 se desenganche del tapón 32 de toma de aire después de que la cubierta 36 ha sido parcialmente roscada en él. En otra alternativa, las roscas usadas para unir la cubierta 36 sobre el tapón 32 de toma de aire pueden ser no reversibles. Cualquier retén u otra estructura puede también impedir preferentemente que la cubierta 35 36 sobre el tapón 32 de la toma de aire cuando está parcialmente roscada en él para prevenir el avance no deseado o accidental de la cubierta 36 sobre el tapón 32 de la toma de aire de modo que el elemento 37 de perforación no perforare indeseablemente el cierre 34.

40 El conjunto 30 de toma de aire tal como se representa en la FIG. 1 está en un estado cerrado en el que preferentemente realiza la función de cerrar el extremo 21 del recipiente 20 de tal modo que cantidades significativas de fluidos dentro del recipiente no pueden escapar de él y, similarmente, cantidades significativas de fluidos fuera del recipiente 20, por ejemplo, aire u otros gases, no pueden entrar en el recipiente 20. Por cantidades significativas, se entiende que el paso si es pequeño, pueden pasar cantidades infinitesimales de gases y/o fluidos, pero no pasarán cantidades funcionalmente significativas que pueden alterar la eficacia de la preparación antiséptica a través del conjunto 30 de toma de aire en su estado cerrado. Por ejemplo, los recipientes típicos envasados como para ser transportados (es decir, apropiadamente llenos y cerrados) colocados en un horno a 60 grados Celsius durante 14 días típicamente perderán el 2% o menos de peso de contenidos, y preferentemente el 1% o menos (con un tamaño de muestra de por lo menos cinco recipientes).

50 La FIG. 3 representa la cubierta 36 después del avance sobre el tapón 32 de la toma de aire una distancia suficiente para provocar que el elemento 37 de perforación abra el cierre 34. Además, puede ser preferido que después del avance de la cubierta 36 sobre el tapón 32 de la toma de aire se proporcionen retenes u otras estructuras para restringir o prevenir la inversión del avance de la cubierta 36 sobre el tapón 32 de la toma de aire. Si la cubierta 36 está unida roscadamente con el tapón 32 de la toma de aire, la rotación de la cubierta 36 alrededor del eje 12 provocará que se mueva el elemento 37 en forma de arco alrededor del eje 12 lo que puede contribuir a la abertura del cierre 34 cuando se gira la cubierta 36.

55 La cubierta 36 se puede diseñar tal que el elemento 37 de perforación comprende un paso de toma de aire o se puede proporcionar un paso de toma de aire en cualquier parte de la cubierta 36. Preferentemente se proporciona un paso de toma de aire deliberado tal como un agujero de toma de aire para restringir la entrada de aire dentro del recipiente de modo que la composición antiséptica no fluye fuera del recipiente 20 demasiado rápidamente. Si la

salida del flujo fuera del recipiente 20 es demasiado rápida, puede provocar goteo indeseado del aplicador. Aunque se puede desear limitar la velocidad de flujo fuera del recipiente 20, también puede ser deseable proporcionar agujeros de toma de aire que tengan un diámetro suficientemente grande para que la composición antiséptica fluya fuera del recipiente con una velocidad que no sea demasiado lenta para uso durante, por ejemplo, procedimientos quirúrgicos.

Cuando se equilibra el deseo de flujo del recipiente que no sea demasiado rápido ni demasiado lento, se puede preferir que la composición antiséptica para la piel sea capaz de salir del recipiente en 60 segundos o menos, preferentemente 45 segundos o menos, y posiblemente más preferentemente 30 segundos o menos.

Los agujeros de toma de aire apropiados para uso con aplicadores que contienen composiciones antisépticas con viscosidades de, por ejemplo, 5-10 centipoises o menos (por ejemplo, composiciones acuosas) que se dispensan al interior de una espuma hidrófila de celda abierta, pueden tener, por ejemplo, un diámetro de 2.500 micrómetros o menos, más preferentemente 2.000 micrómetros o menos, y lo más preferentemente 1.800 micrómetros o menos. En el extremo inferior, los diámetros de los agujeros de toma de aire pueden ser de, por ejemplo, 500 micrómetros o más, preferentemente 750 micrómetros o más o posiblemente 1.000 micrómetros o más.

Hasta que se perfora o abre de otro modo, el cierre 34 previene que los fluidos dentro del recipiente 20 escapen a través de la abertura 35. Similarmente, el cierre 34 preferentemente previene que los fluidos, por ejemplo, aire, esterilizantes (tales como óxido de etileno), etc. entren en el recipiente 20 hasta que el cierre 34 se perfora o abre de otro modo. El cierre 34 mismo se puede construir de varios materiales. El cierre 34 puede incluir materiales de barrera similares a los escogidos para las paredes del recipiente, aunque el cierre 34 puede incluir también estratificados de lámina metálica, por ejemplo, estratificados de lámina de aluminio. Se puede preferir que los estratificados de lámina incluyan una capa de poliolefina sellable térmicamente, una capa de poliéster, una capa de lámina de aluminio y una o más capas adhesivas intermedias TRISEAL TS-PE/1 o TS-U/1, disponibles de Tekni-plex, Flemington, NJ. Como alternativa a un estratificado de lámina metálica, el cierre 34 puede estar construido en forma de un estratificado de dos o más capas poliméricas, puede ser solo una capa metálica, o cualquier otra construcción apropiada capaz de proporcionar las propiedades de barrera descritas aquí. En otra alternativa, el cierre 34 se puede fabricar con la misma construcción que las paredes del recipiente como se describe anteriormente.

El cierre 34 puede estar unido al recipiente 20 por cualquier técnica apropiada, tal como adhesivamente, térmicamente (por ejemplo, por sellado térmico, soldadura térmica, ultrasónicamente, etc.), soldadura química (usando por ejemplo, disolventes), etc.

En la realización representada, se usa el tamaño de la abertura 35 para restringir el paso de fluidos a través del conjunto de toma de aire después de abrir el cierre 34. Alternativamente, se podría abrir el interior del tapón 34 de toma de aire, es decir, no incluir una abertura 35 restringida, y la cubierta 36 y el tapón 32 de toma de aire se podrían diseñar para ofrecer uno o más caminos de paso para el paso de fluidos después de la abertura del cierre 34 (por medio de, por ejemplo, estructuras de rosca suelta, etc.)

En otra alternativa para un conjunto 30 de toma de aire usado con respecto a un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención, puede ser posible reemplazar un tapón 32 de toma de aire roscado y la cubierta 36 por, por ejemplo, una cubierta con montura de bayoneta que proporciona la deseada función de impedir que el elemento 37 de perforación abra el cierre 34 hasta que se desee. La montura de bayoneta puede proporcionar también la retención de la cubierta 36 sobre el tapón 32 de toma de aire después de abrir el cierre 34. Se pueden imaginar otros mecanismos capaces de proteger el cierre 34, que sujeten el elemento 37 de perforación, y que retengan la cubierta 36 sobre el tapón de toma de aire después de la apertura del cierre 34 en lugar de las realizaciones ilustrativas específicamente descritas aquí.

Puede ser deseable también evitar "puntos de pinzamiento" en los dispensadores de la presente invención. Un punto de pinzamiento es un sitio en el que los componentes en el dispensador se juntan de una manera que pudiera pinchar o atrapar de otro modo la piel del usuario, el guante quirúrgico, ropas, etc. Con respecto al dispensador 10, se deben evitar los puntos de pinzamiento proporcionando una falda 39 como parte de la cubierta 36 como se ve en, por ejemplo, las FIGS.1 y 3. La falda 39 se extiende sobre cualquier rosca o puntos de pinzamiento que de otro modo estarían expuestos antes que la cubierta 36 se haga avanzar para abrir el cierre 34. Aunque no se representa, se podría proporcionar una falda sobre el conjunto 40 de dispensación para cubrir cualquier rosca o puntos de pinzamiento expuestos.

Un ejemplo de otro conjunto 130 de toma de aire que no incluye un elemento de perforación se representa en la FIG. 4, en la que el extremo 121 de un recipiente 120 se representa junto con un cierre 134 removible sobre el tapón 132 de toma de aire. El cierre 134 cubre la abertura 135 en el tapón 132 de toma de aire. El cierre 134 representado incluye una lengüeta 139 opcional. La lengüeta 139 se puede agarrar y tirar de ella para retirar el cierre 134 del tapón 132 de toma de aire. Con el tapón 134 retirado, la abertura 135 proporciona un camino de paso al contenedor 120 para aire u otros fluidos. Aunque no se representa, el tapón 132 puede incluir una válvula de un solo paso tal que los fluidos pueden entrar en el recipiente 120 a través de la abertura 135 pero está impedida la salida de fluidos del recipiente 120 a través de la abertura 135.

Volviendo al extremo 22 opuesto del recipiente 20, se representa un ejemplo de un conjunto 40 de dispensación que se puede usar con respecto a los dispensadores de composición antiséptica para la piel de la presente invención. El conjunto de dispensación 40 incluye un tapón 42 de barrera situado en el extremo 22 del recipiente 20. El tapón de barrera 42 puede estar unido con seguridad en el extremo 22 del recipiente 20 por cualquier técnica apropiada, por ejemplo, adhesivamente, por soldadura (química, por rotación, térmica, ultrasónica, etc.), por medio de un cierre roscado con un tapón, etc.

El tapón 42 de barrera incluye un cierre 44 sobre una abertura 45 en el tapón 42 de barrera. Hasta que se perfora o se abre de otro modo, el cierre 44 previene que los fluidos dentro del recipiente 20 escapen a través de la abertura 45. Similarmente, el cierre 44 preferentemente previene que los fluidos, por ejemplo, aire, entren en el recipiente 20 hasta que se perfora o abre de otro modo el cierre 44. El cierre 44 mismo puede estar construido de varios materiales. Por ejemplo, el cierre 44 puede estar formado de un estratificado que incluye una lámina metálica (por ejemplo, estratificados de aluminio/polímero, una de las construcciones de la pared del recipiente, o cualquier otra construcción apropiada como se discute con respecto al cierre 34 anterior. El cierre 44 se puede unir por cualquier técnica apropiada, por ejemplo, adhesivamente, térmicamente (por ejemplo, termosellado, soldadura térmica, ultrasónicamente, etc.), soldadura química (usando, por ejemplo, disolventes).

El conjunto 40 de dispensación incluye también una punta 46 de dispensación y elemento 47 de perforación asociado. La punta 46 de dispensación puede servir para proteger por lo menos parcialmente el cierre 44 de la abertura no deseada. Además, la punta 46 de dispensación puede preferentemente también impedir que el elemento 47 de perforación abra el cierre 44 hasta que se desee la abertura del cierre 44. El elemento 47 de perforación puede incluir una púa usada para abrir el cierre 44 por punción, rasgado, corte, perforación, etc. Por ejemplo, el elemento de perforación puede estar en la forma de un troquel circular hueco que abre por perforación o corte el cierre 44. La punta 46 de dispensación incluye también las aberturas 48 formadas en ella que permiten que la composición antiséptica para la piel situada dentro del recipiente 20 pase a través de ellas después de que se ha abierto el cierre 44.

Se pueden usar varios mecanismos para mantener la relación de unión, pero espaciada, entre el cierre 44 y el elemento 47 de perforación. Por ejemplo, la punta 46 de dispensación puede estar unida roscadamente con el tapón 42 de barrera o el recipiente 20 mismo. Puede ser preferido que se proporcionen retenes u otras estructuras para prevenir que la punta 46 de dispensación se desenganche del tapón 42 de barrera después de que la punta 46 de dispensación se ha roscado parcialmente en él. En otra alternativa, las roscas usadas para unir la punta 46 de dispensación sobre el tapón 42 de barrera pueden ser no reversibles. Cualquier retén u otra estructura pueden sujetar también preferentemente la punta 46 de dispensación sobre el tapón 42 de barrera cuando está parcialmente roscada sobre él para prevenir el avance no deseado o accidental de la punta 46 de dispensación sobre el tapón 42 de barrera de modo que el elemento 47 de perforación no perfora indeseadamente el tapón 44.

El conjunto 40 de dispensación tal como se representa en la FIG. 1 está en un estado cerrado en el que realiza preferentemente la función de cerrar el extremo 22 del recipiente 20 de tal modo que cantidades significativas de fluidos dentro del recipiente 20 no pueden escapar de él y, similarmente, cantidades significativas de fluidos fuera del recipiente 20, por ejemplo, aire u otros gases, no pueden entrar en el recipiente 20. Por cantidades significativas, se entiende que pueden pasar pequeñas cantidades de gases y/o fluidos, pero no pasarán cantidades funcionalmente significativas a través del conjunto 40 de dispensación en su estado cerrado.

Después del avance de la punta 46 de dispensación sobre el tapón 42 de barrera hacia el extremo 21 del recipiente 20 durante una distancia suficiente, el elemento 47 de perforación perfora o abre de otro modo el cierre 44. Puede ser preferible que después del avance de la punta 46 de dispensación sobre el tapón 42 de barrera, se proporcionen retenes u otras estructuras para restringir o prevenir la inversión del avance de la punta 46 de dispensación sobre el tapón 42 de barrera. Debido a que la punta 46 de dispensación representada está roscadamente unida con el tapón 42 de barrera, la rotación de la punta 46 de dispensación alrededor del eje 12 provoca que el elemento 47 de perforación se mueva en arco alrededor del eje 12 lo que puede contribuir a la abertura del cierre 44 a medida que la punta 46 de dispensación se gira con respecto al cierre 44.

Si tanto la cubierta 36 del conjunto 30 de toma de aire como la punta 46 de dispensación del conjunto 40 de dispensación están unidos roscadamente con el dispensador 10 de composición antiséptica para la piel en los extremos opuestos del recipiente 20, puede ser deseable si se proporcionan las roscas de tal modo que un usuario pueda rotar la cubierta 36 y la punta 46 en sentidos opuestos alrededor del eje 12 abrir simultáneamente los cierres 34 y 44 en los extremos opuestos del recipiente 20.

En el dispensador 10 de composición antiséptica para la piel representado, está situado un aplicador 50 sobre las aberturas 48 en la punta 46 de dispensación. Como resultado, la composición antiséptica para la piel pasa a través de las aberturas 48 y al interior del aplicador 50 cuando se abre el cierre 44. El aplicador 50 puede estar hecho de varios materiales, por ejemplo, espuma, masas fibrosas no tejidas, estructuras tejidas o hiladas, estructuras cosidas, etc.

Puede ser preferido que el aplicador 50 esté hecho de un material o materiales que retienen fluidos, por ejemplo, por absorción, adsorción, etc. Un ejemplo de un material potencialmente preferido es una espuma de poliuretano de

celda abierta.

Puede ser preferido, sin embargo, que el aplicador 50 esté construido de una almohadilla de espuma capaz de que pasen fluidos a su través. En algunos casos, puede ser preferido que el aplicador 50 esté construido de una espuma relativamente hidrófila. La espuma hidrófila puede tener, por ejemplo, una energía superficial aparente de 35 dinas/centímetro o más. Puede ser deseable incluso una energía superficial aparente más alta con respecto a algunas composiciones antisépticas para la piel, por ejemplo, puede ser preferible una energía superficial aparente de 40 dinas/centímetro o más. Se puede preferir, sin embargo que las espumas hidrófilas usadas como aplicadores en la presente invención tengan una energía superficial aparente de 45 dinas/centímetro o más, posiblemente 50 dinas/centímetro o más. En algunos casos, se puede preferir que la espuma hidrófila sea humedecible por agua desionizada (teniendo de este modo una energía superficial aparente de 70 dinas/centímetro o más). A menos que se indique lo contrario, la energía superficial aparente se determina según el procedimiento de "Ensayo de la energía superficial aparente" descrito aquí.

Sorprendentemente, las espumas hidrófilas usadas con composiciones antisépticas para la piel acuosas proporcionan superior eficacia antimicrobiana comparada con las espumas hidrófobas tradicionales. Puede ser posible una mejora de la eficacia similar para antisépticos acuosos aplicados usando cepillos para lavar de espuma para su uso para, por ejemplo, desinfectar las manos de personal clínico (por ejemplo, doctor, enfermera, etc.). Puede ser preferido que las distancias mínimas entre las aberturas 48 en la punta 46 de dispensación y la superficie exterior del aplicador 50 sean generalmente consistentes. La uniformidad en las distancias mínimas entre las aberturas 48 y la superficie exterior del aplicador 50 pueden reducir la tendencia de la composición antiséptica para la piel a gotear del aplicador 50 durante la dispensación de la composición antiséptica para la piel.

Puede ser útil también controlar el tamaño y distribución de las aberturas 48 en la punta 46 de dispensación para llenar preferente y uniformemente el aplicador 50. Las dimensiones apropiadas para las aberturas 48 pueden ser, por ejemplo, de 5 milímetros (mm) a 6,5 mm. El tamaño y distribución de las aberturas 48 puede variar basado en varios factores, por ejemplo, la porosidad y energía superficial aparente del aplicador 50 que rodea la punta 46 de dispensación, la viscosidad y tensión superficial de la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente 20, el número de aberturas 48 en la punta 46, etc.

El aplicador 50 puede tener varias formas diferentes dependiendo del uso deseado del dispensador 10 de composición antiséptica para la piel. Una forma apropiada para un aplicador 50 puede ser, por ejemplo, una forma cilíndrica circular como se representa en la FIG. 5. Puede ser preferido que el cilindro sea un cilindro recto como se representa, aunque se pueden proporcionar también cilindros oblicuos.

Otra variación de la forma de los aplicadores usados con respecto a los dispensadores de composición antiséptica para la piel de la presente invención se representa en la FIG. 6. El aplicador 150 representado como parte del dispensador de composición antiséptica para la piel está en la forma de un cono truncado con bases circulares en cada extremo.

Otra variación más de la forma de un aplicador usado con respecto a un dispensador de composición antiséptica para la piel según la presente invención se representa en las FIGS 7 y 8. El aplicador 250 del dispensador 210 de composición antiséptica para la piel incluye dos principales superficies 252 opuestas separadas por una superficie 254 del borde. La superficie 254 de borde puede ser plana como se muestra, aunque se pueden usar también otros perfiles de borde en lugar del perfil plano mostrado.

La FIG. 8 ilustra otra característica potencial de los aplicadores usados con respecto a dispensadores de composición antiséptica para la piel de la invención. El recipiente 220 es alargado de modo tal que define un eje 212 longitudinal a lo largo de su longitud. Aunque las superficies 252 principales pueden estar situadas en planos que son generalmente paralelos al eje 212, puede ser preferido que las superficies 252 principales estén situadas en planos que no son paralelos al eje 212 longitudinal del recipiente 220. Las superficies 252 principales del aplicador 250 ilustrado están inclinadas para formar un ángulo β (beta) con el eje 212 longitudinal en la FIG. 7. El ángulo β (beta) puede ser, por ejemplo, de 2,5 grados o más, preferentemente de 5 grados o más (aunque esto depende en cierto modo de la longitud del aplicador 250 y de la morfología del recipiente 220 conectado a él).

Cuando se describe aquí que las principales superficies de los aplicadores están situadas en un plano o que definen un plano, se debe entender que la superficie principal no necesita ser necesariamente plana ella misma. En su lugar la superficie principal se puede desviar en cierto modo de la verdadera superficie planar, por ejemplo, puede ser ligeramente curvada, ondulante, o incluir varias otras desviaciones de una verdadera superficie planar.

Una potencial ventaja de proporcionar un aplicador 250 con una superficie 252 principal inclinada es que durante su uso, por ejemplo, sobre la piel de un paciente, el recipiente 220 (que sirve como mango) está separado de la piel del paciente cuando la superficie 252 está apoyada plana sobre la piel. Como resultado, se puede proporcionar una separación entre la mano del usuario y la piel del paciente. Esa separación puede reducir la posibilidad de contacto entre la mano del usuario y la piel del paciente, mejorando por ello la técnica aséptica en el uso del dispensador 210 de composición antiséptica para la piel. Si el aplicador 250 es blando y/o conformable (tal como una espuma), las superficies 252 principales inclinadas no evitarán típicamente que el dispensador 210 sea usado para dispensar

composición antiséptica para la piel dentro de orificios corporales, por ejemplo, vagina, recto, etc.

Entre las variaciones de aplicadores que se pueden describir con respecto a las FIGS. 7 y 8, una variación de diseño de aplicador puede incluir superficies principales que están inclinadas a diferentes ángulos del eje 212 longitudinal. En otra variación, una de las principales superficies puede estar situada en un plano que es paralelo al eje 212 longitudinal, mientras que la otra superficie principal está inclinada con respecto al eje 212 principal.

Cuando el recipiente 220 es de forma tubular alargada, puede ser preferido que las superficies 252 principales estén situadas de tal modo que el eje 212 longitudinal definido por el recipiente 220 no corte una o ambas superficies 252 principales.

La FIG. 9 representa otra variación de aplicadores usados con respecto a los dispensadores de composición antiséptica para la piel. El aplicador 350 del dispensador 310 de composición antiséptica para la piel incluye dos superficies 352 principales que, en la realización representada, son generalmente paralelos entre sí. La superficie 352 inferior está situada en un plano que forma un ángulo α (alfa) con el eje 312 longitudinal definido por el recipiente 320. El aplicador 350 inclinado puede ser útil para proporcionar separación entre la mano del usuario en el recipiente 320 y la piel del paciente durante la dispensación de la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente 320. El ángulo α (alfa) puede ser preferentemente de 15 grados o menos, en algunos casos de 10 grados o menos. En el extremo opuesto del intervalo, puede ser preferido que el ángulo α (alfa) sea de 5 grados o más.

La FIG. 10 representa otra característica opcional de algunas realizaciones de dispensadores de composición antiséptica para la piel de la presente invención. El dispensador 410 de composición antiséptica para la piel incluye un aplicador 450 en un extremo. El aplicador 450, sin embargo, está situado en una funda 460. La funda 460 está preferentemente hecha de materiales (por ejemplo, películas, etc.) que son impermeables a la composición antiséptica para la piel situada dentro del recipiente 420. Como resultado, cuando se suministra la composición antiséptica para la piel al aplicador 450 mientras el aplicador 450 está situado dentro de la funda 460, cualquier cantidad de la composición antiséptica para la piel que escapa del aplicador 450 se retiene dentro de la funda 460.

Además, la funda 460 puede ser agarrada por el usuario para perforar el(los) cierre(s) y dispensar la composición antiséptica al aplicador. La funda 460 se puede retirar a continuación para poner al descubierto el aplicador. De esta manera, el aplicador se llena fácilmente con la composición antiséptica sin contaminación del aplicador por las manos del usuario.

La funda 460 está preferentemente retenida alrededor del aplicador 450 hasta que se desee su retirada. La retención de la funda se puede efectuar por medio de una funda 460 que está dimensionada para encajar ajustadamente sobre el aplicador 450. Alternativamente, la funda 460 puede incluir puntos de soldadura, adhesivos, u otras estructuras/materiales que ayudan a retener la funda 460 sobre el aplicador 450 hasta que se desee su retirada.

En un método para usar una funda 460 con respecto a un dispensador 410 de composición antiséptica para la piel, la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente 420 se dispensa dentro del aplicador 450 por cualquier técnica apropiada (por ejemplo, comprimiendo el recipiente 420, permitiendo que la composición antiséptica para la piel drene dentro del aplicador 450 por la fuerza de gravedad, etc.). Cualquier cantidad de composición antiséptica para la piel que gotearía de otro modo del aplicador 450 es captada dentro de la funda 460. Después de que se dispensa la composición antiséptica para la piel desde el recipiente 420, la funda 460 y el aplicador 450 situado en ella se pueden comprimir y desprender. Típicamente, esta secuencia de compresión y desprendimiento dará como resultado que sustancialmente toda la composición antiséptica para la piel retorna al aplicador 450 (particularmente cuando el aplicador 450 se construye de una espuma hidrófila). Después, la funda 460 se puede retirar del aplicador 450, que a continuación está listo para su uso para dispensar la composición antiséptica para la piel a un paciente. Las fundas deseadas para su uso de la manera que se acaba de describir son preferentemente flexibles para permitir la compresión del aplicador 450 como se acaba de describir. En ciertas circunstancias, tales como la preparación de áreas más pequeñas, puede ser deseable usar la funda para sacar por compresión algo de la composición antiséptica del aplicador para ser retenida en la funda.

El volumen de la funda 460 es preferentemente por lo menos tan grande como el volumen de la composición antiséptica para la piel en el recipiente 420. Típicamente, aunque no necesariamente, el volumen de la funda 460 será por lo menos el 200% del volumen de la composición antiséptica para la piel en el recipiente 420. Puede ser preferible que el volumen de la funda 460 sea el 300% o más del volumen de la composición antiséptica para la piel dentro del recipiente 420. El volumen de la funda se mide con una almohadilla aplicador vacía insertada totalmente dentro de una funda vertical que no tiene punta de dispensación unida. La masa de agua que puede llenar la funda se registra y convierte a volumen suponiendo una densidad de 1 g/cm^3 . El volumen de la funda no debería ser tan grande que la funda interfiriera con la activación del dispensador. Por ejemplo, en algunas realizaciones la punta 46 de dispensación se rota con respecto al recipiente para abrir el cierre 44 de dispensación. Una funda que se extiende demasiado arriba del recipiente haría incómodo agarrar la almohadilla del aplicador cubierta por la funda en una mano y el recipiente en la otra sin agarrar inadvertidamente la funda.

Además, se debe advertir que la funda 460 está preferentemente abierta en el extremo que mira hacia el recipiente

420 de modo que la funda 460 puede retener cualquier composición antiséptica en exceso y aún ser fácilmente retirada. Además, la abertura en la funda 460 permite que entre un gas esterilizante (por ejemplo, óxido de etileno) y esterilice la espuma y sea retirado fácilmente por aireación después de que la esterilización es completa.

5 El aplicador 450 cubierto con la funda 460 sobre el dispensador 410 se puede envasar adicionalmente en un envase exterior tal como una bolsa, bolsita, caja, etc., que es permeable a esterilizantes tales como óxido de etileno. De esta manera, se puede esterilizar todo el exterior del dispensador 410. En uso, el personal clínico retira el envase exterior y suministra asépticamente el aplicador 450 cubierto con la funda al campo estéril. La composición antiséptica en el recipiente 420 se desprende dentro del aplicador 450 y se distribuye masajeando el aplicador 450 cubierto con funda (si es necesario). Finalmente, se retira la funda 460 y se aplica el antiséptico al paciente usando el aplicador 450, con el recipiente 420 actuando como mango.

10 En realizaciones en las que el aplicador y punta de dispensación están unidos roscadamente o deslizablemente con el recipiente, la funda 460 es preferente y suficientemente rígida para prevenir que se enganche en el mecanismo durante la activación. Para fundas hechas de polietileno de baja densidad, el grosor de la funda debe ser, por ejemplo, mayor de 50 micrómetros, más preferentemente mayor de 75 micrómetros, y lo más preferentemente mayor de 85 micrómetros.

Protocolos de ensayo

Se pueden usar los siguientes protocolos de ensayo para determinar las propiedades físicas discutidas anteriormente con respecto a la invención

Ensayo de permeabilidad de óxido de etileno gaseoso

20 La permeación de óxido de etileno (ETO) a través de varias películas de etileno por una unidad de área dada durante un periodo de tiempo especificado se midió usando el siguiente procedimiento. Se sujetó con abrazaderas una película de grosor conocido entre dos cámaras de ensayo de vidrio de (1,6 pulgadas (4,06 cm) de diámetro en la base), que se pegaron a la película con una junta tórica en cada lado. Se colocó aguas arriba de la película un cilindro de 100 por ciento de EPO bajo una presión de 60 psi (0,41 MPa) y se permitió pasar un lento flujo, 10 ml/h, de ETO a través de la cámara aguas arriba mientras la cámara aguas abajo era barrida con nitrógeno gaseoso a 40 ml/h a través de un tubo de adsorción de carbón vegetal durante 2 horas. El tubo de carbón vegetal de 8 mm x 100 mm contenía carbón vegetal de cáscara de coco ORBO 20228 en dos secciones, frontal (400 mg) y posterior (200 mg) y está comercialmente disponible de Supelco, Bellefonte, Pa.

25 Idealmente el ETO es atrapado en la porción frontal. Se analiza la parte posterior para mostrar que la mayor parte si no todo el ETO se encuentra en la porción frontal. Si se encuentra ETO significativo (>10%) en la porción posterior sugiere que el tubo estaba sobrecargado y que ha pasado algo de ETO a su través.

30 Las secciones individuales se retiraron del tubo de muestreo y se extrajeron durante más de 2 h con 2,0 ml de acetona para desorber el ETO.

35 Las disoluciones del extracto se analizaron por cromatografía de gases (GC) usando el siguiente equipo y condiciones:

Instrumento: Cromatógrafo de gases Agilent 6890 o 5890 de Agilent Technologies o equivalente

Columna: Agilent HP-INNOWAX, 30 m x 0,25 mm, película de 0,5 μ

Portador: Helio a 1,6 ml/min

Inyección: 1 μl con división de flujo "split" 1/20 (200°C)

40 Programación del horno: 30°C (mantener 4 minutos) a continuación a 20°C/min hasta 240°C (esperar 10 min).

Detección: Ionización de llama (240°C).

45 En estas condiciones el óxido de etileno se eluyó en forma de pico a 2,0±0,1 minutos. Se preparó una disolución de referencia de ETO recogiendo volúmenes conocidos de óxido de etileno gaseoso a temperatura y presión ambiente. Esta se inyectó en un vial sellado que contiene un volumen conocido de acetona, en la que es extremadamente soluble. Se preparó una serie de disoluciones estándar de concentraciones conocidas por diluciones en serie de este estándar con acetona.

Los estándares se inyectaron en las mismas condiciones que los extractos de muestra de modo que se estableció una curva de calibración de área de pico frente a concentración de ETO. Las concentraciones de la muestra se estimaron por interpolación de los valores del área del pico sobre esta curva.

50 De este modo la permeación de ETO (ml/h/in²) = (concentración de extracto de ETO x (ml de gas/ ml de disolución)) x (volumen de disolución de extracto (ml))/(área de la película (in²) x (tiempo de ensayo (h))

En la que: volumen de disolución de extracto = 2 ml.

Área de la película = 1,227 in² (7,916 cm²)

Tiempo de ensayo = 2 horas.

5 La permeación de ETO se convirtió de ml de ETO/h/in² a ml de ETO/h/cm². A continuación, usando una densidad de ETO igual a 0,882 g/cm³, la permeación de ETO se convirtió a mg de ETO/h/cm² y se dividió entre el grosor de la película en micrómetros para dar mg de ETO/h/cm²/μm.

Ensayo de subproductos de óxido de etileno gaseoso

10 Se construyeron bolsas pequeñas dobles térmicamente selladas (de 3 in (7,62 cm) por 5 in (12,70 cm)) con una anchura de la línea de cierre de 0,48 cm de las primeras 12 películas listadas en la Tabla 1a. Las bolsas se llenaron con 25 ml de agua del grifo y se expusieron a un ciclo de esterilización de ETO estándar en esterilizante de ETO STERIVAC 4XL de 3M, 3M, St. Paul, MN. El ciclo de esterilización era de 4,5 horas de exposición a ETO a 37°C con un tiempo de aireación de 2,25 horas.

15 Los contenidos de las bolsas se retiraron y analizaron para ver el ETO residual y los productos de conversión, clorhidrinas de etileno (ECH) y etilenglicol (EG) usando ANSI/AAMI/ISO 10993-7 Biological Evaluation of Medical Devices – Part 7: Etilene oxide sterilization and ANSI/AAMI St30: Determining Residual Ethylene Chlorohydrins and Ethylene Glycol in Medical Devices by Biotest Laboratories, Inc. Minneapolis, MN. Los resultados se dan en partes por millón (ppm).

Ensayo de la energía superficial aparente

20 El método para medir la energía superficial era el método de ensayo de la AATCC 118-1983, con las modificaciones descritas a continuación. Las energías superficiales medidas según este método de ensayo modificado se denominan aquí energías superficiales “aparentes”. El método de ensayo de la AATC 118-1983 modificado determina la energía superficial de un tejido o espuma evaluando la resistencia del aplicador al humedecimiento por medio de una serie de composiciones de metanol/agua seleccionadas. Empleando varias mezclas de metanol y agua en el ensayo de resistencia del aplicador, se puede conseguir la medida de varias energías superficiales. Los valores de tensión superficial se extrapolaron de los datos dados en el Handbook of Chemistry and Physics 56th ed., página F-42, CRC Press, representando los datos y generando una curva de regresión usando la siguiente fórmula: tensión superficial = - 0.0000777x3 + 0.0163756x2 - 1.3499137x + 71.1475488, en la que x=porcentaje en volumen de metanol.

Las composiciones y sus tensiones superficiales representativas son como sigue:

Líquido No.	Porcentaje en volumen de Metanol/Agua	Tensión superficial (dinas/cm a 20°C)
1	80/20	28
2	70/30	30
3	57/43	33
4	46/54	36
5	39/61	39
6	32/68	42
7	27/73	45
8	24/76	47
9	20/80	50
10	14/86	55
11	9/91	60
12	0/100	72

30 El procedimiento de ensayo era como sigue. Una muestra del material de espuma de aplicador se colocó de tal modo que la superficie principal usada para el ensayo era horizontal. Por conveniencia, los ensayos se efectuaron a 23-25°C (temperatura ambiente) a aproximadamente 50% de humedad relativa. Usando el método de la AATCC 118-1983 excepto que comenzando con el líquido de más baja tensión superficial mostrado anteriormente, se colocaron suavemente cinco gotas de líquido de ensayo sobre la superficie del aplicador. Adviértase que la gota se colocó sobre la superficie, es decir, no se dejó caer sobre o impactar en la superficie. Si el aplicador no era homogéneo, (por ejemplo, era un estratificado o otra construcción no homogénea), el líquido de ensayo se colocó en

varias localizaciones sobre la superficie que miraban hacia la composición antiséptica impregnante. Si tres de las cinco gotas se absorbieron en el aplicador en 60 segundos, se usó el líquido de ensayo de la siguiente energía superficial más alta. Cuando quedaban por lo menos tres gotas sobre la superficie del aplicador, se registró la energía superficial aparente como el valor del líquido de más alto número que había absorbido por lo menos 3 gotas. (Para que un líquido humedezca una superficie la tensión superficial del líquido debe ser menor que la energía superficial del sólido. Se podría conseguir una determinación más precisa de la energía superficial aparente preparando fluidos con tensiones superficiales intermedias cuyos fluidos numerados se muestran en la tabla anterior)

Actividad antimicrobiana de la piel humana

Se examinaron dos formulaciones para ver la actividad antimicrobiana con un método similar al método de ensayo de la ASTM E-1173-93, Ensayo Estándar para la Evaluación de una Preparación para la Piel Pre-operativa, excepto que las composiciones se aplicaron sobre las espaldas (consideradas un sitio "seco") de voluntarios sanos y los recuentos de la flora bacteriana de referencia como se describe en la sección 7.1 del método ASTM no eran tan altos. Las preparaciones se compararon siempre con la aplicación de 2 etapas de Lavado Quirúrgico BETADINE (7,5% povidona-yodo, Purdue Frederick Company, Norwalk, CT) y Disolución Quirúrgica BETADINE ("pintura" 10% povidona-yodo, Purdue Frederick Company, Norwalk, CT) por las instrucciones del fabricante. Todos los estudios eran diseños de bloques al azar.

El día del estudio, se tomaron dos muestras para el recuento microbiano de referencia, una de la parte superior de la espalda y una de la parte inferior de la espalda, en lados opuestos de la espina dorsal. Las formulaciones de ensayo y el control se usaron al azar sobre la espalda usualmente cuatro a través de la parte superior de la espalda y cuatro a través de la parte inferior de la espalda. Se tomaron muestras de las bacterias residuales de todos los sitios 2,0 minutos después de la finalización de la aplicación. Las formulaciones se aplicaron usando cada una de dos esponjas, la esponja No. 3 sobre la punta del aplicador y la esponja No. 4 sobre su mango de esponja, como se describe en el Ejemplo 5. La preparación se aplicó pintando simplemente una tira de 2 x 5 pulgadas (5,08 x 12,7 cm) con una presión moderada con un movimiento de ida y vuelta durante 30 segundos (aproximadamente 30 veces). Se aplicó el Lavado Quirúrgico BETADINE y la Disolución Quirúrgica BETADINE siguiendo las instrucciones del fabricante. El Lavado Quirúrgico BETADINE se aplicó con una gamuza saturada y se lavó durante 5 minutos, se limpió; y se aplicó la Disolución Quirúrgica BETADINE de una forma en espiral hacia afuera partiendo del centro.

Se usó un mínimo de 8 sujetos según la secciones 8.2-8.3 del método de ensayo de la ASTM E1173. Todos los sujetos se abstuvieron de usar productos antimicrobianos durante un mínimo de 2 semanas. Se determinó la reducción logarítmica media respecto a la referencia para cada composición. Si se trataron múltiples sitios, se determinó la reducción logarítmica para cada sitio. Los resultados se dieron como reducciones logarítmicas medias (media numérica de los valores de reducción logarítmica).

Adviértase que se determinó primero un neutralizador apropiado para cada formulación ensayada según el método de ensayo de la ASTM E1173-83 sección 6.7. Para la mayoría de los sistemas poliméricos se usó la siguiente disolución de muestra neutralizante: 0,4 g de dihidrogenofosfato de potasio, 10,1 g de hidrogenofosfato de sodio, 1,0 g de tensioactivo TRITON X100 disponible de Union Carbide Corp., Houston, TX, 4,5 g de lecitina (CAS# 8002-43-5, disponible de Fisher Scientific, Fairlawn, NJ como CAT No. 03376-250), 45,0 g de TWEEN 80 (ICI), 10 g de tiosulfato de sodio, y agua desionizada para llevar el volumen total hasta 1 litro. La disolución de muestra se preparó añadiendo todos los componentes conjuntamente y calentando con agitación hasta aproximadamente 60°C hasta que se disolvieron. Se colocó a continuación en recipientes y se esterilizó al vapor.

Glosario

Acrónimo	Descripción química
EVOH	Etileno-alcohol vinílico
PETG	Poli(tereftalato de etileno) modificado con glicol
PP	Polipropileno
HDPE	Polietileno de alta densidad
PVDC	Poli(cloruro de vinilideno)
PET	Poli(tereftalato de etileno)
EVA	Etileno-acetato de vinilo
ETO	Óxido de etileno

ECH	Clorhidrinas de etileno
EG	Etilenglicol
CXA	Adhesivo co-extruido

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se evaluaron películas termoplásticas comercialmente disponibles de grosor variable para ver la permeabilidad de ETO usando el ensayo de permeabilidad al óxido de etileno gaseoso descrito anteriormente. Las descripciones de veintinueve de las películas más útiles evaluadas se muestran en la Tabla 1a y se muestran los grosores de las películas y los resultados del ensayo de permeabilidad de ETO en la Tabla 1b.

10 Se cortó un círculo de muestra de cada una de dos botellas. Una botella estaba hecha de HDPE (comercialmente disponible como FORTIFLEX B53-35H-011 de Solvay Polyethylene North America, Houston, TX) y la otra botella era de PP/EVOH/PP/PP y se usó para embotellar kétchup (comercialmente disponible de H. J. Heinz, Pittsburg, PA). Las muestras se evaluaron usando el ensayo de permeabilidad de óxido de etileno gaseoso. El grosor de la muestra y los resultados del ensayo de permeabilidad de ETO se muestran en la Tabla 1b.

Tabla 1a: Descripción de películas comercialmente disponibles

Película No.	Nombre del producto	Descripción química	Fuente, Dirección
1	OXYSHIELD OEB	Nylon/EVOH/ nylon	Allied Signal
			Morristown, NJ
2	OXYSHIELD OEB	Nylon/EVOH/ nylon	Allied Signal
			Morristown, NJ
3	OXYSHIELD OEB-R	Nylon/EVOH/ nylon	Allied Signal
			Morristown, NJ
4	OXYSHIELD OUB-R	Nylon/EVOH/ nylon	Allied Signal
			Morristown, NJ
5	ACLAR 33C	Fluoropolímero	Allied Signal
			Morristown, NJ
6	ACLAR 33C	Fluoropolímero	Allied Signal
			Morristown, NJ
7	ACLAR 22A	Fluoropolímero	Allied Signal
			Morristown, NJ
8	ACLAR 22A	Fluoropolímero	Allied Signal
			Morristown, NJ

ES 2 425 561 T3

Tabla 1a: Descripción de películas comercialmente disponibles			
Película No.	Nombre del producto	Descripción química	Fuente, Dirección
9	ACLAR 11A	Fluoropolímero	Allied Signal
			Morristown, NJ
10	ACLAR 11A	Fluoropolímero	Allied Signal
			Morristown, NJ
11	PACUR 6763	PETG	Pacur
			Oshkosh, WI
12	PACUR 6763	PETG	Pacur
			Oshkosh, WI
13	360 HB-2	PP orientado	QPF
			Streamwood, IL
14	250 HB-2	PP orientado	QPF
			Streamwood, IL
15	225HBHE	PP orientado	QPF
			Streamwood, IL
16	BARRIALON 26	HDPE/PVDC/ HDPE	Phoenix Films, Clearwater, FL (Distributor)
			Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
17	BARRIALON 50	PVDC	Phoenix Films, Clearwater, FL (Distributor)
			Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
18	BARRIALON 56	PP/PVDC/PP	Phoenix Films, Clearwater, FL (Distributor)
			Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
19	3M DMT Clear	PET	3M, St. Paul, MN
20	Film Plus	HDPE/PET/HDPE	Loparex, Inc., Willowbrook, IL
21	3M SCOTCHPAK 135	PET/EVA	3M, St. Paul, MN
22	CAPRAN DF	Nailon	Allied Signal
			Morristown, NJ

ES 2 425 561 T3

Película No.	Nombre del producto	Descripción química	Fuente, Dirección
23	CAPRAN EMBLEM	Nailon biaxialmente orientado	Allied Signal
	2500		Morristown, NJ
24	PET-SiOx	PET/Óxido de silicio	Phoenix Films, Clearwater, FL (Distributor)
			Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
25	ACLAR 22C	Fluoropolímero	Allied Signal, Morristown, NJ
26	SCOTCHPAK 29312	PET/EVA	3M, St. Paul, MN
27	SCOTCHPAK6	PET/LDPE	3M, St. Paul, MN
28	SCOTCHPAK 33	PET/EVA	3M, St. Paul, MN
29	BARRIALON 25	PVDC/HDPE	Phoenix Films, Clearwater, FL (Distributor)
			Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan

Película número	Grosor		Permeación de ETO	
	Mils (micrómetros)	ml de ETO/h/in ² (ml de ETO/h/cm ²)	mg de ETO/h/cm ²	mg de ETO/h/cm ² /micrómetro
1	0,60(15,24)	0,085 (0,0132)	11,620	0,762
2	1,00 (25,40)	0,062 (0,0096)	8,476	0,334
3	1,00 (25,40)	0,013 (0,0020)	1,777	0,070
4	1,00 (25,40)	0,009 (0,0014)	1,230	0,048
5	0,78 (19,81)	0,028 (0,0043)	3,830	0,193
6	2,00 (50,80)	0,017 (0,0026)	2,324	0,046
7	0,75 (19,05)	0,012 (0,0019)	1,640	0,086
8	3,00 (76,20)	0,111 (0,0172)	15,175	0,199
9	1,00 (25,40)	0,018 (0,0028)	2,461	0,097
10	0,60 (15,24)	0,016 (0,0025)	2,187	0,144

ES 2 425 561 T3

Tabla 1b: Grosor de película y resultados del Ensayo de Permeabilidad de Óxido de Etileno				
Película número	Grosor		Permeación de ETO	
	Mils (micrómetros)	ml de ETO/h/in ² (ml de ETO/h/cm ²)	mg de ETO/h/cm ²	mg de ETO/h/cm ² /micrómetro
11	10,00 (254,00)	0,015 (0,0023)	2,051	0,008
12	5,00 (127,00)	0,047 (0,0073)	6,425	0,051
13	0,80 (20,32)	0,047 (0,0073)	6,425	0,316
14	1,22 (30,99)	0,058 (0,0090)	7,929	0,256
15	1,36 (34,54)	0,022 (0,0034)	3,008	0,087
16	2,60 (66,04)	0,009 (0,0014)	1,230	0,019
17	2,00 (50,80)	0,002 (0,0003)	0,273	0,005
18	2,40 (60,96)	0,018 (0,0028)	2,461	0,040
19	1,50 (38,10)	0,001 (0,0002)	0,137	0,004
20	Total: 3,00 (76,20) Por capa: 0,75/1,50/0,75 (19,05/38,10/19,05)	0,010 (0,0016)	1,367	0,018
21	0,86 (21,84)	0,001 (0,0002)	0,137	0,006
22	1,00 (25,40)	0,001 (0,0002)	0,137	0,005
23	0,98 (24,89)	0,001 (0,0002)	0,137	0,005
24	0,48 (12,19)	0,001 (0,0002)	0,137	0,011
Muestra de Botella ¹ de HDPE	80,00(2030)	0,015 (0,0023)	2,05	0,0032
Muestra de Botella ² de PP/EVO H/PP/PP	60,00 (1520)	0,077 (0,012)	10,5	0,021

¹La botella se sopló de FORTIFLEX B53-35H-011 disponible de BP Solvay Polyethylene North America, Houston, TX. La muestra se cortó de la botella.

²La botella de PP/EVOH/PP/PP está comercialmente disponible como Heinz Ketchup de H. J. Heinz Company, Pittsburgh, PA. La muestra se cortó de la botella,

5 En general, los datos indican que incrementando los grosores de película de barrera disminuye la permeabilidad al óxido de etileno gaseoso esterilizante. Parecía haber diferencias, sin embargo, entre materiales de la misma clase química. Por ejemplo, las películas 5-10 muestran significativas diferencias de permeabilidad aunque pertenezcan a la misma clase química general. Esto puede estar relacionado con el grosor de la capa de barrera principal (capa termoplástica fluorada) y/o la cristalinidad de la capa de barrera principal y/u otras capas en la construcción. En general, las construcciones de película 7, 11, 17, 19, y 21-24 rindieron del mejor modo con valores de permeabilidad

iguales o menores de 0,011 mg de ETO/h/cm²/micrómetro. Es también evidente que el HDPE grueso (>2000 micrómetros) tenía relativamente baja permeabilidad al óxido de etileno.

Ejemplo 2

5 Los contenidos de doce bolsas construidas de doce películas termoplásticas comercialmente disponibles de grosores variables se analizaron para ver ETO, ECH y EG usando el Ensayo de Subproductos de Óxido de Etileno Gaseoso descrito en los Protocolos de Ensayo.

La descripción de las películas se muestra en la Tabla 1a y el grosor de las películas y los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Grosor de la película, volumen de agua en la bolsa, y subproductos

Película No.	Grosor mils (micrómetros)	Volumen de agua (ml)	Subproductos		
			ETO (ppm)	ECH (ppm)	EG (ppm)
20	3,00 (76,20)	45	20	ND ¹	ND
12	5,00 (127,00)	30	ND	ND	ND
9	1,00 (25,40)	57	ND	ND	ND
6	2,00 (50,80)	50	15	ND	ND
25	3,00 (76,20)	40	1	ND	ND
26	3,95 (100,33)	40	34	ND	ND
27	2,40 (60,96)	40	ND	ND	ND
28	4,00 (101,6)	40	ND	ND	ND
16	2,60 (66,04)	15	7	ND	ND
29	1,00 (25,40)	15	4	ND	ND
3	1,00 (25,40)	25	5	ND	ND
4	1,00 (25,40)	25	9	ND	ND

¹ND quiere decir no detectado. El límite de detección del ensayo es 1 parte por millón.

10 La selección de material estaba basada en encontrar una película con muy bajos o no detectables niveles de ETO, ECH o EG. Se encontró que el ensayo de permeabilidad de ETO gaseoso y el ensayo de subproductos de ETO gaseoso se correlacionaban muy bien en un intervalo de permeabilidades de 0 a 0,93 ml de ETO/h/cm². Por lo tanto, se usó el más simple ensayo de subproductos de ETO gaseoso para calificar los materiales.

Ejemplo 3

15 Once tubos triestratificados coextruidos (fabricados por Teel Plastics Company Baraboo, WI), que se cerraron en un extremo, se llenaron con un volumen dado de agua. Los tubos tenían un diámetro exterior de 19 mm y eran de 16,8 cm de longitud. Un tapón de plástico sólido hecho de HDPE se pegó en el extremo sin cerrar con adhesivo SCOTCH Weld DP 100 (comercialmente disponible de 3M). Los tubos llenos se esterizaron en un ciclo de esterilización de 100% de ETO de 3M STERIVAC 4XL durante 4,2 horas a 37°C y se airearon durante 2,2 horas. El agua se retiró de los tubos y se analizó como se describe para el Ejemplo 2. La descripción química del tubo, grosor, tamaño y resultados del análisis de un volumen dado de agua esterilizada con ETO se dan en la Tabla 3.

20

ES 2 425 561 T3

Además, dos muestras de tubo de HDPE de una capa que se obtuvieron de Norden Pac International, Kalmar, Sweden y dos ampollas de plástico (4 pulgadas (10,2 cm)) de longitud y con un diámetro interno de 0,74 pulgadas (1,88 cm) con grosores de pared como se indica en la Tabla 3 se hicieron de HDPE. Los tubos y ampollas se llenaron con agua, se esterizaron, y se analizó el agua de una manera similar a la de los tubos triestratificados.

5 Los resultados se muestran también en la Tabla 3.

Tabla 3: Descripción del tubo coextruido y resultados del análisis de agua esterilizada con ETO						
Tubo No.	Descripción química	Grosor (micrómetros)	Vol. de agua (ml)	Subproductos		
				ETO (ppm)	ECH (ppm)	EG (ppm)
1	HDPE ³ /CXA ⁴ /PET ¹	533,4/50,8/76,2	45	1	ND ⁵	ND
2	HDPE/CXA/PET ¹	482,6/50,8/127,0	45	1	ND	ND
3	HDPE/CXA/PET ¹	304,8/50,8/177,8	45	1	ND	ND
4	HDPE/CXA/PET ¹	254,0/50,8/228,6	45	1	ND	ND
5	HDPE/CXA/PET ¹	533,4/50,8/76,2	45	63	1	2
6	HDPE/CXA/PET ²	482,6/50,8/127,0	45	ND	ND	ND
7	HDPE/CXA/PET ²	304,8/50,8/177,8	45	ND	ND	ND
8	HDPE/CXA/PET ²	254,0/50,8/228,6	45	ND	ND	ND
9	HDPE/Admer ⁵ /PET ²	203,2/50,8/152,4	40	ND	ND	ND
10	HDPE/Admer/PET ²	254,0/50,8/152,4	40	ND	ND	ND
11	HDPE/Admer/PET ²	304,8/50,8/152,4	40	ND	ND	ND
12	HDPE ⁶	432,0	40	301	ND	ND
13	HYPE ⁷	432,0	40	317	ND	ND
14	Ampolla de HDPE	2540,0	40	0,45	ND	ND
15	Ampolla de HDPE	3175,0	40	ND	ND	ND

¹PET está comercialmente disponible de Eastman Chemical Co., Kingsport, TN.
²PET está comercialmente disponible como DMT Clear Polyester de 3M, St. Paul, MN.
³HDPE está comercialmente disponible como Polietileno HHM 5202 de Phillips Marlex, Houston, TX.
⁴CXA (Adhesivo Co-Extruido) está comercialmente disponible como acrilato de etileno modificado con anhídrido BYNEL 2169 de E.I. duPont de Nemours and Company, Wilmington, DE.
⁵Admer está comercialmente disponible como Adhesivo ADMER AT1614A de Mitsui Chemicals America, Inc., Purchase, NY.
⁶ND quiere decir no detectado. El límite del ensayo es 1 parte por millón.
⁷Tubos de HDPE obtenidos de Norden Pac International, Kalmar, Sweden,

Estos ejemplos demuestran que las construcciones hechas de PET y HDPE proporcionan una excelente barrera al ETO. Estas construcciones son también translúcidas o transparentes y son relativamente delgadas y de relativamente bajo coste de fabricar. Las botellas de polietileno relativamente delgado (17 mil(432 micrómetros))

tenían altos niveles (que exceden de 300 ppm) de óxido de etileno. Las ampollas de HDPE que tienen grosores de pared de más de 2.500 micrómetros, sin embargo, mostraron ser excelentes barreras para el esterilizante químico óxido de etileno. Adviértase que esto es consistente con los resultados del Ejemplo 1, que mostró que el HDPE relativamente grueso era una barrera efectiva del óxido de etileno.

5 Ejemplo 4. Barreras cerámicas

Se obtuvieron varios tubos CERAMIS de CCL Container una división de CCL Ind., Don Mills, Ontario, Canada. Los tubos tenían un diámetro interno de 0,88 in (2,2 cm) y una longitud (medida desde la base de la boca hasta el extremo del tubo) de 4,52 in (11,48 cm) y estaban hechos de un estratificado construido de las capas descritas en la Tabla 4a.

Tabla 4a: Descripción, capas y grosores de la construcción de tubo estratificado		
Capa número	Descripción	Grosor (micrómetros)
1	Película de polietileno co-extruido (tubo interior)	150
2	Laca estratificada	4
3	PET SiOx (Ceramis™)	12
4	Laca estratificada	4
5	Películas de polietileno co extruido (tubo exterior)	11

10 En un extremo del tubo había una boca. Se evaluaron dos diseños de boca: 1) una punta nasal con rosca y 2) una
 15 abertura mayor con una boca nº 16 (punta roscada con un diámetro de abertura interna de 0,313 in (0,795 cm) y un
 diámetro externo de rosca de 0,496 in (1,19 cm)). Se soldó térmicamente una película de barrera de estratificado de
 lámina al extremo de la boca de algunos tubos mientras que se colocó un tapón roscado ajustado sobre el extremo
 de algunos otros tubos.

A continuación se llenaron los tubos con aproximadamente 26 ml de agua a través del extremo opuesto a la boca y se sellaron térmicamente usando un sellador térmico de barra. Los tubos CERAMIS eran todos transparentes permitiendo la visualización del nivel de fluido.

20 Los tubos se esterilizaron en esterilizante de óxido de etileno STERIVAC 4XL de 3M usando un cartucho 4-134 y un
 ciclo de 37°C. La cámara del esterilizador tenía un volumen de 115 litros. Se suministró óxido de etileno (127 g) por
 medio del cartucho 4-134 que da una dosis de ETO de 1.104 mg/l. Los tubos se retiraron en menos de una hora
 después de la finalización del ciclo (muy poco tiempo de aireación) y se envasaron en hielo seco hasta que se
 ensayaron.

25 Los tubos se ensayaron para ver los niveles de óxido de etileno (ETO), clorhidrinas de etileno (ECH) y etilenglicol
 (EG). Las muestras se ensayaron según la ANSI/AAMI/ISO 10993-7 Biological Evaluation of Medical Devices- Part
 7: Ethylene oxide sterilization y la ANSI/AAMI/ISO ST30: Determining Residual Ethylene Chlorohydrins and Ethylene
 Glycol in Medical Devices by Biotest Laboratories, Inc. Minneapolis, MN. Se obtuvieron también tubos de
 30 estratificado de lámina de CCL que tienen una punta nº 16 y un cierre de lámina para propósitos comparativos. Los
 tubos de control, que se llenaron de agua, pero no se esterilizaron se ensayaron también para confirmar la ausencia
 de ETO, ECH y EG.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 4b

Tabla 4b: Subproductos en los tubos			
Descripción del tubo	Óxido de etileno (ppm)	Clorhidrinas de etileno (ppm)	Etilenglicol (ppm)
Punta nasal-Sin cierre con tapón	10	ND ¹	ND
	9	ND	ND

ES 2 425 561 T3

Tabla 4b: Subproductos en los tubos			
Descripción del tubo	Óxido de etileno (ppm)	Clorhidrinas de etileno (ppm)	Etilenglicol (ppm)
	9	ND	ND
	10	ND	ND
	10	ND	ND
	7	ND	ND
	7	ND	ND
	6	ND	ND
	12	ND	ND
	13	ND	ND
Media	9,3	ND	ND
Boca nº 16 con cierre sin tapón	6	<1	<1
	7	<1	<1
	6	<1	<1
	6	<1	<1
	7	<1	<1
Media	6,4	<1	<1
CCL CERAMIS nº16 con cierre de lámina y tapón	4	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
	4	<1	<1
	4	<1	<1
	4	<1	<1
Media	3,6	<1	<1
Tubos de lámina CCL	3	<1	<1

Descripción del tubo	Óxido de etileno (ppm)	Clorhidrinas de etileno (ppm)	Etilenglicol (ppm)
	3	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
Media	3	<1	<1
Control	<1	<1	<1
	<1	<1	<1
	<1	<1	<1
Media	<1	<1	<1

¹ND quiere decir no detectable. El límite del ensayo era 1 parte por millón,

Los resultados indican que el estratificado CERAMIS era una excelente barrera para el óxido de etileno. Una combinación del cierre de lámina y el tapón sobre el extremo del tubo parecía proporcionar la menor penetración de óxido de etileno dentro del tubo y un nivel comparable a un tubo de lámina.

5 **Ejemplo 5**

Se evaluaron siete esponjas, que estaban comercialmente disponibles o disponibles como parte de un dispensador, para ver la energía superficial aparente usando el Método de Ensayo de la Energía Superficial Aparente descrito en los Protocolos de Ensayo.

10 La Tabla 5a contiene una descripción de las esponjas. La Tabla 5b contiene la energía superficial aparente de las esponjas.

Esponja No.	Nombre comercial/Nombre genérico	Descripción	Fuente, Dirección
1	Esponja Illbruck	Versión filtrada de la Esponja nº 2 comprimida 2,5:1.	Illbruck Inc., Minneapolis, MN
2	Esponja Illbruck	Esponja de poliuretano de tipo polyester, flexible, de poro abierto, reticulada P90Z; tamaño de poro = 80-100 ppi (31,5-39,4 ppcm (poros por cm lineal)); densidad = 1,9 lb/ft ³ (30,4 kg/m ³); fuerza de compresión = 0,25 psi (1,72 kPa) a 25% de compresión y 0,45 psi (3,10 kPa) a 65% de compresión.	Illbruck Inc.
3	Esponja de poliuretano Wilsorb	Esponja de poliuretano, polyester, de celda abierta flexible: Densidad =1.8 lb/ft ³ (28.8 Kg/m ³) (ASTM 3574)	Illbruck Inc.

Esponja No.	Nombre comercial/Nombre genérico	Descripción	Fuente, Dirección
	Wilsorb	fuerza de compresión = 0,56 psi (3,86 kPa) a 25% de compresión o 0,81 psi (5,58 kPa) a 65% de compresión; Tamaño de poro = 85 ppi (33,5 ppcm).	
4	Stick de esponja QFC-90SW	Poliuretano de celda abierta reticulado	QFC Industries, Arlington, TX
5	Allegiance-Cat. No. 4463	Espuma	Allegiance, McGaw Park, IL
6	Previal FX- Cat. No. 4vail-FX		Allegiance
7	Pharmaseal Scrub Care Surgical Scrub Brush sponge, Cat. No. 4454A	Esponja de poliuretano de celda abierta reticulado.	Baxter Healthcare Corp., Pharmseal Div., Valencia, CA

Esponja número	Tensión superficial aparente (dinas/cm a 23°C)
1	33
2	30
3	Mayor de 72 (humedecida con agua desionizada)
4	30
5	30
6	Menor de 28 (el fluido 1 no humedeció)
7	33

Se encontró que las esponjas comercialmente disponibles usadas para desinfectar la piel de un paciente o las manos del personal clínico ensayadas (Esponja No. 1, 2, 4, 5, 6 y 7) tenían energías superficiales aparentes menores o iguales a 33 dinas/cm cuando se ensayaron a 23°C. Se encontró que la esponja hidrófila (esponja No. 3) tenía una energía superficial aparente mayor que la del agua (72 dinas/cm) y mucho mayor de 33 dinas/cm cuando se ensayó a 23°C.

Ejemplo 6

La esponja hidrófila (esponja No. 3 en el Ejemplo 5) y la esponja hidrófoba (esponja No. 4) se usaron para aplicar las formulaciones antisépticas A y B en la Tabla 6a a la piel de seres humanos voluntarios usando la Actividad Antimicrobiana de la Piel Humana descrita en los Protocolos de Ensayo.

Tabla 6a: Formulaciones antisépticas			
Componente	CAS No.	Formulación	
		A (porcentaje en peso)	B (porcentaje en peso)
Polímero de acrilato ¹		5,00	5,00
Povidona-yodo USP ²		7,50	7,50
Ácido láctico ³	79-33-4	5,00	5,00
Ácido málico ⁴	617-48-1	2,00	2,00
Brij 700 ⁵	9005-00-9	1,40	0,75
MACKAM 50-SB ⁶	68139-30-0	0,00	1,25
CRODAPHOS SG ⁷	73361-29-2	1,00	0,00
AMMONYX LMDO ⁸	Confidencial	0,75	0,00
Agua		77,35	78,50
pH		3,5-4	3,5-4

¹Polímero de óxido de amina (metacrilato de estearilo (10%)/metacrilato de iotabutilo (20%)/óxido de amina de metacrilato de dimetilaminometilo (50%)/metacrilato de metilo(20%)) comercialmente disponible de 3M, St. Paul, MN.
²Povidona-yodo USP está comercialmente disponible de BASF Corporation, Mt. Olive, NJ.
³Ácido Láctico, High Pure 88, USP está comercialmente disponible de Purac America, Lincolnshire, IL.
⁴Ácido málico, DL, está comercialmente disponible de Universal Preserv-a-Chem, Edison, NJ.
⁵BRIJ 700 steareth-10 está comercialmente disponible de ICI, Wilmington, DE.
⁶ La cocoamidopropilhidroxisultaina MACKAM 50-SB está comercialmente disponible de McIntyre Group Ltd., Unversity Park, IL.
⁷CRODAPHOS SG (fosfato de PPG-5-Ceteth-10) está comercialmente disponible de Croda, Inc., Parsippany, NJ.
⁸AMMONYX LMDO (óxido de lauramidopropildimetilamina) está comercialmente disponible de Stepan, Northfield, IL.

5

Los datos sin procesar se convirtieron a Log₁₀ (Unidades Formadoras de Colonias (CFU)/cm²). Se calculó la reducción logarítmica para cada una de las formulaciones de la preparación restando el logaritmo del recuento post-preparación de la media del logaritmo del recuento de referencia duplicado. Se calcularon las medias y las desviaciones estándar del logaritmo del recuento y las reducciones logarítmicas. Dado que el estudio era un diseño de bloques al azar cada sujeto recibió cada tratamiento. Las comparaciones principales de interés fueron la esponja hidrófila No. 3 frente a la esponja No. 4 hidrófoba en un mango.

La tabla 6b muestra las reducciones logarítmicas resultantes

Tabla 6b: Medias y desviaciones estándar de las reducciones logarítmicas para las formulaciones antisépticas A and B en la esponja No. 3 y la esponja No. 4										
Prep.	Esponja No.	Sujetos con recuento de referencia igual a 2,5 o más (reducción logarítmica)			Sujetos con recuento de referencia menor de 2,5 (reducción logarítmica)			Todos los sujetos (reducción logarítmica)		
		N ¹	Media	Std ²	N	Media	Std	N	Media	Std
A	4	4	0,8	1,8	4	1,9	0,5	8	1,3	1,4
A	3	4	2,5	1,1	4	2,2	0,2	8	2,3	0,7
B	4	4	0,6	1,4	4	1,9	0,9	8	1,2	1,3
B	3	4	2,3	1,2	4	2,1	0,2	8	2,2	0,8
Control	Gamuza	4	2,5	1,0	4	1,7	1,2	8	2,1	1,1

¹N quiere decir número de sujetos

²Std quiere decir desviación estándar,

Los resultados sorprendentemente indican que para ambas formulaciones antisépticas A y B, la esponja hidrófila No. 3 dio como resultado una significativamente más alta reducción logarítmica comparada con la esponja hidrófila No. 4 (probabilidad<0,03).

Ejemplo 7

Un tubo de polietileno de alta densidad con un diámetro interior de 18 mm y una longitud de 150 mm que tiene un grosor de pared de 0,56 mm obtenido de Teel Plastics, Baraboo, WI se cerró en un extremo con un tapón de HDPE (>10 mm) usando un adhesivo epoxi (epoxi de dos partes Scotchweld DP100 de 3M, disponible de 3M Company, St. Paul, MN). El tapón se llenó también con el epoxi hasta un grosor mayor de 25 mm para asegurar una barrera absoluta al óxido de etileno. El tubo se llenó con 32 ml de agua desionizada y se cerró el otro extremo de la misma manera. Se dejó curar el epoxi durante 24 horas. Se preparó un total de 4 tubos de esta manera. Una etiqueta de película de barrera estratificada de poliéster se aplicó subsecuentemente al exterior limpio de los tubos. La etiqueta de barrera era de material de etiqueta de poliéster nº 7740 (disponible de 3M Company, Maplewood, MN) construida de una capa de poliéster (PE) transparente de 38 micrómetros, una capa de PSA acrílica del alta adherencia nº 320 de 20 micrómetros, y un forro de papel kraft densificado de 81 µm. Se retiró el forro y se aplicó la capa de PSA directamente sobre el tubo. La etiqueta cubría toda la longitud del tubo y se solapaba en la costura en por lo menos 6 mm.

Los cuatro tubos (dos con etiquetas de barrera y dos sin etiquetas de barrera) se esterilizaron en un Steri-Vac Sterilizer/Aerator 5XL de 3M (3M Healthcare, St. Paul, MN) usando un cartucho Steri-Gas 4-100 de 3M (100 g de óxido de etileno) y un ciclo de 37°C (sin tiempo de precalentamiento). Los tubos se retiraron después de tres horas y se airearon durante 19 horas, 19 minutos.

Se usó la aireación para asegurar que el óxido de etileno se venteó fuera de la cámara. Los tubos se colocaron inmediatamente en un congelador y se congelaron para asegurar que no hay pérdida de óxido de etileno o productos de reacción de óxido de etileno. Estos tubos se transportaron congelados a Braun Intertec (Minneapolis, MN) para su análisis usando un método de cromatografía de gases validado por Braun Intertec. Se midieron los niveles tanto de óxido de etileno como de etilenglicol. Las muestras se analizaron una semana después de la esterilización pero se almacenaron congeladas hasta que se ensayaron. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 7:

Tabla 7

Muestra	Descripción	Residuo de ETO ¹	Residuo de EG ²
1	Sin etiqueta	52	270
2	Sin etiqueta	51	270
3	Con etiqueta	7,7	43
4	Con etiqueta	5,3	36

¹Las unidades son µg/ml. El ensayo tiene un límite de detección de subproducto de 2,8 µg/ml de ETO
²Las unidades son µg/ml. El ensayo tiene un límite de detección de subproducto de 2,0 µg/ml de EG

5 Los datos indican que los tubos sin una etiqueta (el control) tenían un nivel medio de ETO de 51,5 µg/ml y un nivel medio de EG de 270 µg/ml. Los tubos de muestra (con etiqueta) tenían un nivel medio de ETO de 6,5 µg/ml y un nivel medio de EG de 39,5 µg/ml. Estos resultados indican que la unión de esta etiqueta de película de barrera reduce los niveles de óxido de etileno y de subproductos de óxido de etileno en 87% y 85% en peso, respectivamente.

Las realizaciones específicas precedentes son ilustrativas de la práctica de la invención.

10 Esta invención se puede practicar apropiadamente en ausencia de cualquier elemento u objeto no específicamente descrito en este documento.

Serán evidentes varias modificaciones o alteraciones de esta invención para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de esta invención, y se debe entender que esta invención no va a estar excesivamente limitada a las realizaciones ilustrativas descritas aquí, sino que va a estar controlada por las limitaciones descritas en las reivindicaciones y cualquiera equivalentes a esas limitaciones.

15

REIVINDICACIONES

1. Un dispensador de composición antiséptica para la piel que comprende:
- 5 un recipiente (20) cerrado que define un volumen interior, en el que el recipiente comprende una o más paredes (23; 51) poliméricas libres de capas de lámina metálica;
- una capa (52) de barrera unida a por lo menos una porción de la superficie externa de las paredes (23; 51), siendo la capa (52) de barrera sustancialmente impermeable al óxido de etileno;
- 10 una composición antiséptica para la piel localizada dentro del volumen interior del recipiente (20), tal que la composición antiséptica para la piel está expuesta a la una o más paredes (23; 51) poliméricas del recipiente (20); y
- medios de dispensación para dispensar la composición antiséptica para la piel;
- en el que el recipiente (20) es impermeable a las fases líquido y vapor de la composición antiséptica para la piel, y en el que la capa (52) de barrera cubre menos del 100% de una o más de las paredes (23; 51) y se une usando un adhesivo sensible a la presión, adhesivo activado por el calor, o adhesivo de fusión en caliente.
- 15 2. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que la capa de barrera (52) cubre por lo menos el 60% de una o más de las paredes (23; 51).
3. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que la composición antiséptica para la piel comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en yodo, un complejo de yodo, clorhexidina, triclosan, octenidina y sus combinaciones.
- 20 4. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que la capa (52) de barrera comprende poliéster.
5. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que una o más paredes (23; 51) comprende una capa seleccionada del grupo que consiste en una capa de poliolefina, una capa de poliolefina halogenada, y una capa de poliolefina termoplástica que contiene radicales perfluorados.
- 25 6. Un dispensador según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un cierre (44) de dispensación que comprende una capa de cierre unida sobre un orificio de dispensación en el recipiente.
7. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que el recipiente (20) comprende una abertura de toma de aire (35; 135) en el volumen interior del recipiente (20), en el que la toma de aire está localizada a distancia del orificio de dispensación.
- 30 8. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que la una o más paredes (23; 51) libres de capas de lámina metálica son flexibles.
9. Un dispensador según la reivindicación 1, en el que la capa (52) de barrera comprende una capa seleccionada del grupo que consiste en una capa de poliolefina, una capa de poliolefina halogenada, una capa cerámica, una capa de estratificado de película de lámina metálica, y una capa de poliolefina termoplástica que contiene radicales perfluorados.
- 35 10. El dispensador de la reivindicación 1, en el que el recipiente (20) es sustancialmente impermeable al óxido de etileno.
11. El dispensador de la reivindicación 1, en el que la capa (52) de barrera comprende una etiqueta o película delgada.
- 40 12. El dispensador de la reivindicación 1, en el que la composición antiséptica para la piel no está expuesta a la capa (52) de barrera.

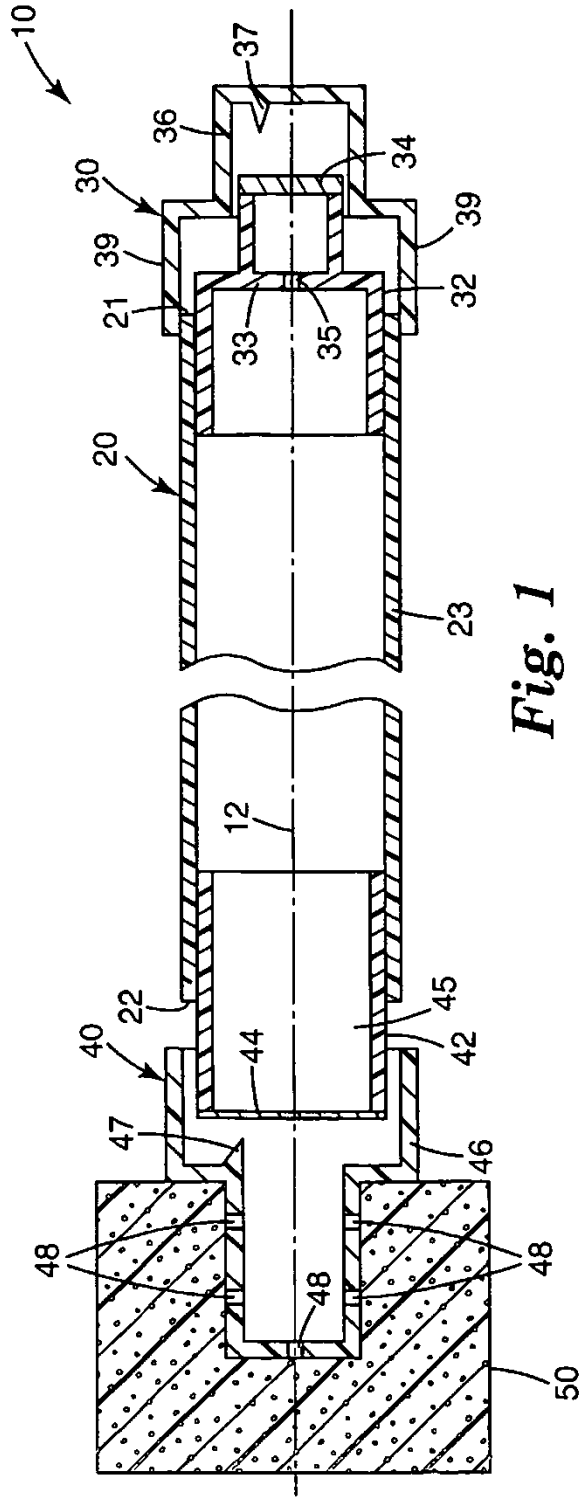


Fig. 1

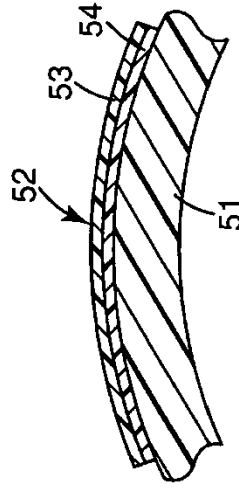


Fig. 2b

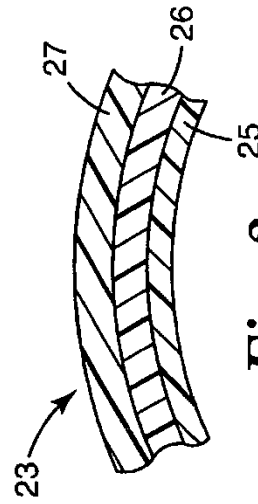


Fig. 2a

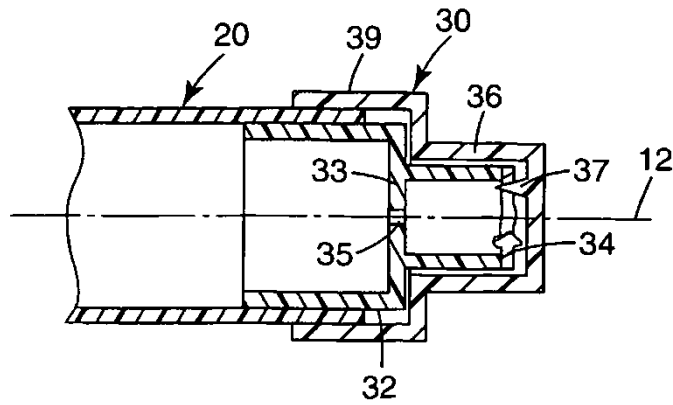


Fig. 3

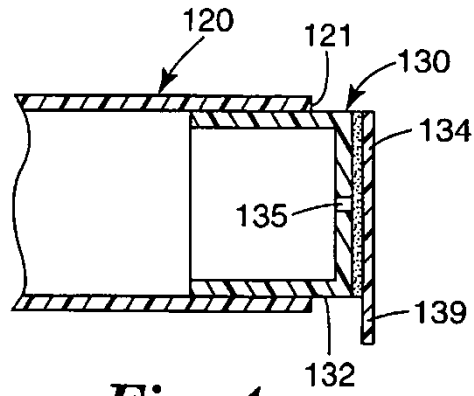


Fig. 4

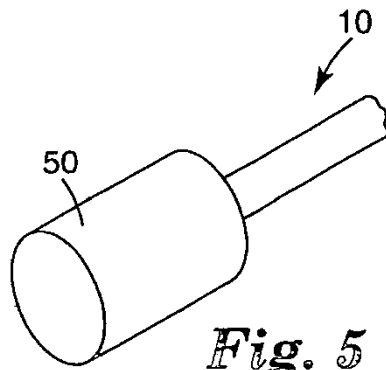


Fig. 5

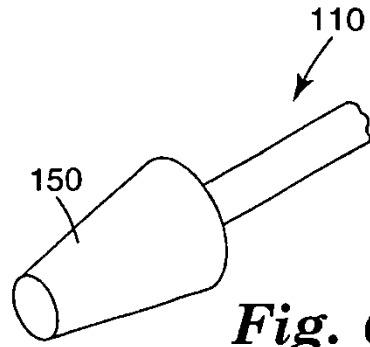


Fig. 6

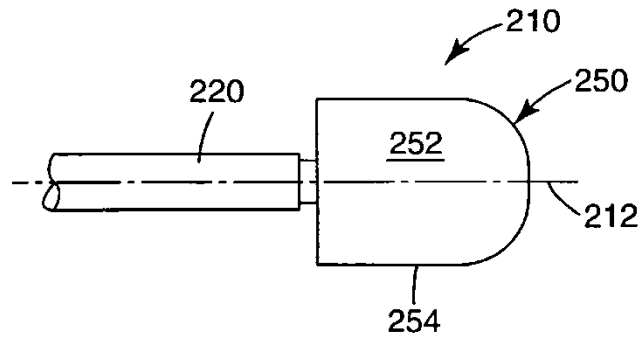


Fig. 7

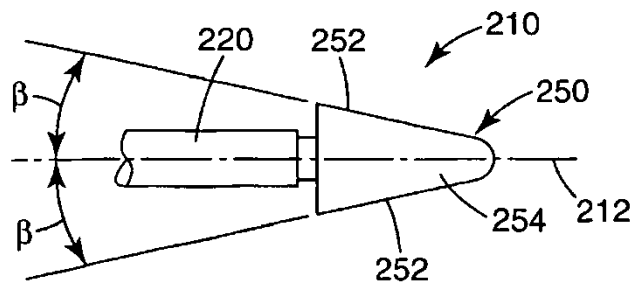


Fig. 8

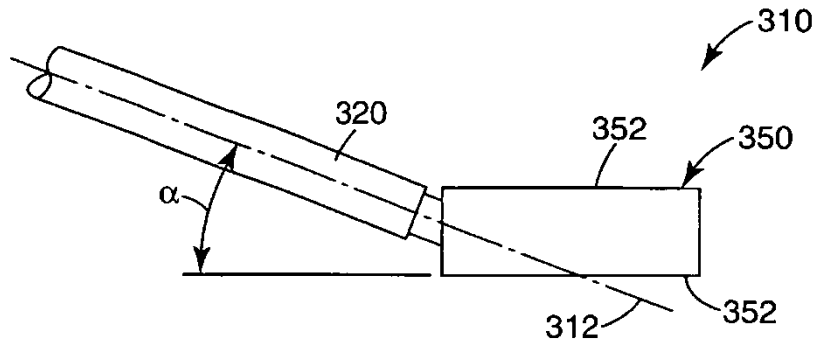


Fig. 9

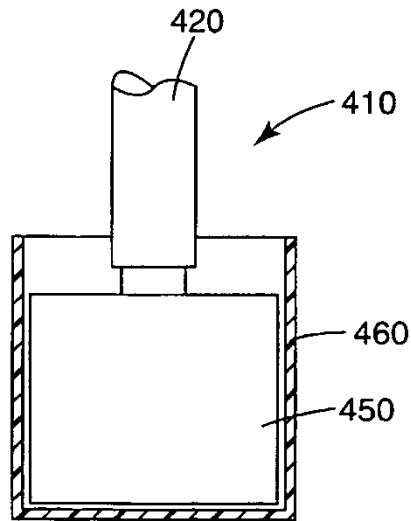


Fig. 10