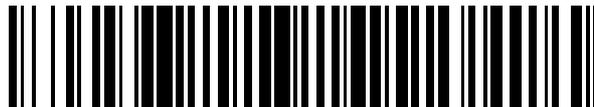


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 020**

51 Int. Cl.:

C08K 5/372 (2006.01)

C08L 69/00 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

C08K 5/00 (2006.01)

C08L 71/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2011 E 11180524 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2568004**

54 Título: **Composición anti-amarilleamiento**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2014

73 Titular/es:

STYRON EUROPE GMBH (100.0%)
Bachtobelstrasse 3
8810 Horgen, CH

72 Inventor/es:

ELBERT, BERNHARD y
JAHNKE, EIKE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 460 020 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

Composición anti-amarilleamiento

5 La presente invención se refiere a una composición de eliminación de radicales y anti-amarilleamiento para materiales poliméricos y composiciones que contienen los mismos. La invención se refiere además a dispositivos médicos que comprenden una composición según la invención y a un método para esterilizar dichos dispositivos.

Los materiales poliméricos encuentran uso en muchos artículos, incluyendo artículos para uso en el campo médico. Dichos artículos requieren con frecuencia ser esterilizados. Una manera común de esterilizar artículos poliméricos para uso médico es exponer el artículo a radiación actínica tal como radiación gamma. En el contexto de artículos de esterilización, se habla típicamente también de radiación "ionizante" o de "alta energía".

10 La radiación de alta energía o actínica produce radicales libres en el material polimérico. El impacto en el material depende de la intensidad de la radiación. A dosis normales (típicamente 2,5 a 10 GGy) para fines de esterilización los materiales tipo silicona, policarbonatos, poliácridatos y poliésteres forman radicales libres, pero el número de radicales libres formados no es suficientemente alto para que se destruya el material o su idoneidad para uso médico. Sin embargo, los radicales libres pueden conducir a decoloración.

15 Si la exposición a radiación tiene lugar en la presencia de oxígeno, la decoloración no es normalmente demasiado pronunciada ya que el oxígeno es capaz de eliminar rápidamente los radicales libres y, así, evitar la formación de especies coloreadas. Sin embargo, también hay una demanda para conducir el procedimiento de esterilización por radiación en ausencia de oxígeno. Esto es verdad en particular para partes complicadas como las carcasas de dializadores de riñón y elementos de filtro sensibles.

20 En ausencia de aire y así oxígeno, los radicales formados en el material polimérico ya no se eliminan o enfrían rápidamente y así tienden a formar radicales conjugados, que finalmente forman especies coloreadas temporalmente o permanentemente. Esto es bastante indeseable, ya que imparte en gran parte el aspecto del artículo esterilizado. En el campo de los dispositivos médicos, esta decoloración es en particular indeseable ya que los médicos preferirían tan poco color como sea posible para que por ej., se valore el color real de un fluido, tal como
25 sangre, contenido en el artículo. Además, un color amarillo es inaceptable desde un punto de vista estético debido a que se considera como una indicación de un artículo "viejo" o "usado".

Los intentos de la técnica anterior para estudiar este problema han dado como resultado mezclas de materiales de polipropilenglicol y polímero, tales como policarbonatos. Con respecto a esto se hace referencia a la patente de
30 EE.UU. 4.904.710. La adición de polipropilenglicol ha tenido éxito parcialmente. Sin embargo, el polipropilenglicol tiene un efecto limitado y reduce la decoloración sólo muy lentamente (hasta 65 días). Esto no es una base de tiempo aceptable para muchos usuarios, en particular ya que implica un inventario aumentado y así mayores costes. Los esfuerzos de la técnica anterior se han dirigido así a medios alternativos, tales como los desvelados en la patente alemana DE 195 42 186, la patente europea EP 0 152 012 y la patente europea EP 0 611 797.

35 Especialmente, la última aplicación considera el uso de un compuesto que contiene azufre, preferiblemente un ditionato junto con un polialcohol, de manera que se reduzca la decoloración de resinas de policarbonato durante irradiación. Esta referencia usa grandes cantidades de tiocompuestos, sin embargo los resultados aún no son satisfactorios. Esto es especialmente verdad para composiciones que contienen monotionatos en vez de ditionatos. De hecho resulta que al contrario de la descripción de la patente europea EP-A 0 611 797, las composiciones que contienen monotionatos no muestran ninguna mejora sobre las composiciones que no contienen dicho compuesto.
40 Esto es al menos verdad para composiciones que contienen pequeñas cantidades de tionatos tales como 0,5% o menos.

45 Es así un objeto subyacente a la presente invención proporcionar una composición mejorada para eliminar radicales y/o reducir el amarilleamiento de materiales poliméricos. La presente invención tiene por objeto en particular una composición que reduce la decoloración rápidamente y conduce a bajo amarilleamiento total. La presente invención es beneficiosa tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. Su efecto es pronunciado en particular en ausencia de oxígeno.

Para satisfacer este objeto, la presente invención propone usar una mezcla de un polialquilenglicol y un tiocompuesto con la siguiente fórmula (I):



50 en la que:

R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24 átomos de carbono,

n es un número entero de 1 a 6,

m es un número entero de 1 a 16,

p es 1 ó 0,

A es un átomo de oxígeno o azufre,

q es 1 ó 0, y

R² es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24 átomos de carbono.

- 5 Se ha encontrado que la combinación de un polialquilenglicol con el anterior tiocompuesto conduce a niveles particularmente bajos de amarilleamiento y decoloración, cuando se añade a materiales poliméricos, tales como policarbonatos aromáticos, que se someten a esterilización por radiación de alta energía en presencia o ausencia de oxígeno.

El tiocompuesto según la presente invención se define por la fórmula (I):



en la que:

R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24 átomos de carbono,

n es un número entero de 1 a 6,

m es un número entero de 1 a 16,

- 15 p es 1 ó 0,

A es un átomo de oxígeno o azufre,

q es 1 ó 0, y

R² es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24 átomos de carbono.

Son tiocompuestos preferibles los compuestos con fórmula (II):



en la que v y w son independientemente números enteros de 1 a 6 y R¹ y R² son independientemente grupos alquilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos con 1 a 24 átomos de carbono.

- 25 En una realización lo más preferida, v y w representan números enteros de menores que 4, preferiblemente 2. Los grupos lo más preferidos para R¹ y R² son grupos alquilo de cadena lineal con 8 a 24 y lo más preferido 12 a 18 átomos de carbono.

Se obtiene un compuesto muy preferente cuando tanto v como w representan 2 y R¹ y R² representan un grupo alquilo de cadena lineal C₁₂ o C₁₈.

El compuesto de polialquilenglicol según la presente invención se puede elegir de una amplia variedad de glicoles, tales como glicoles cubiertos por la fórmula (III):



en la que:

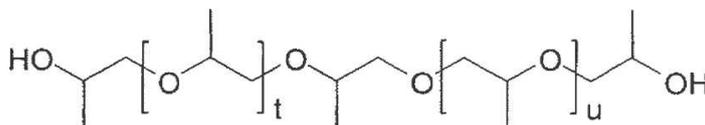
R⁴ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24, preferiblemente 1 a 12 ó 1 a 6 átomos de carbono,

R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo o etilo,

- 35 r y s representan independientemente números enteros de 1 a 2.000, tal como 1 a 1.000, preferiblemente 5 a 500, tal como 5 a 50.

Son polialquilenglicoles preferidos polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol, polihexilenglicol así como poli(THF)glicol. El polipropilenglicol se prefiere en particular.

En una realización lo más preferida, el polipropilenglicol es un compuesto de fórmula (IV):



en la que t y u pueden representar independientemente números enteros de 5 a 30, preferiblemente 10 a 20. En la realización lo más preferido r representa 15 y s representa 16.

El polialquilenglicol según la presente invención tiene preferiblemente un peso molecular promedio (M_p) en el intervalo de 200 a 4.000 g/mol, preferiblemente 300 a 3.000 g/mol tal como 500 a 2.000 g/mol.

- 5 En la composición según la presente invención el polialquilenglicol y el tiocompuesto se pueden usar en una proporción de 1:1 a 50:1, preferiblemente 30:1 o 20:1, más preferiblemente 12:1.

Se encontró que ya cantidades muy pequeñas de los tiocompuestos proporcionaban buenos resultados. Esto es 2.000 ppm o menos, 1.500 ppm o menos, preferiblemente 1.000 ppm o menos o incluso 850 ppm o menos tales como 500 ppm o incluso 50 ppm o menos ya producen una mejora significativa. Al mismo tiempo, se encontró que son posibles cantidades mayores de tiocompuestos, pero no necesariamente beneficiosas.

La composición según la presente invención se puede formular como sea conveniente para el fin. Por ejemplo, se puede fundir el tiocompuesto y fundirlo con el polialquilenglicol en el estado líquido. Sin embargo, otros métodos clásicos tales como extrusión también son posibles.

15 Si se prepara en forma de una formulación líquida o sólida, las formulaciones se pueden mezclar después con un componente polimérico. En la alternativa, también es posible mezclar el compuesto de polialquileo, el tiocompuesto y el componente polimérico, en cualquier orden determinado sin preparar una formulación separada del polialquilenglicol y el tiocompuesto.

20 El compuesto polimérico, al que se puede añadir la composición según la presente invención, no está limitado en particular. Se prefieren materiales poliméricos que experimentan decoloración en la irradiación con rayos de alta energía, tales como rayos gamma. Ejemplos de dichos materiales poliméricos son polímeros transparentes que comprenden grupos aromáticos, tales como polímeros acrílicos, poliésteres y poliamidas y en particular policarbonatos así como mezclas de co-polímeros y polímeros de los mismos. Son policarbonatos preferidos, especialmente policarbonatos y poliésteres aromáticos así como mezclas y copolímeros de los mismos. Los policarbonatos derivados de bisfenol A son preferidos dentro del contexto de la presente invención.

25 Cuando se usan con un material polimérico, las cantidades de los compuestos según la presente invención son como sigue:

polialquilenglicol: 5 % en peso o menos, preferiblemente 3% en peso, lo más preferiblemente 0,5-1,5% en peso, tal como 1% en peso;

30 tiocompuesto: preferiblemente 0,5% en peso o menos; más preferiblemente 0,2% en peso o 0,15% en peso o menos, tal como 0,005-0,01% en peso, por ej., 0,005-0,09% en peso, preferiblemente 0,8-0,09% en peso, especialmente 0,085% en peso o menos y

material polimérico: 99,5% en peso o menos, tal como 5-99,5% en peso, preferiblemente 30-99% en peso y lo más preferiblemente 80-99% en peso.

35 Los porcentajes anteriores están todos basados en el peso total de la composición. Los intervalos indicados se tienen que interpretar como que desvelan cada uno y todos los valores que caen dentro de los intervalos determinados. Son simplemente representaciones abreviadas que se deberían interpretar como individualización de cada valor dentro del intervalo. Por otra parte, los intervalos anteriores se deben interpretar como que desvelan no sólo los valores individuales en cada intervalo sino también como individualización de cualquier combinación entre los valores individuales de estos intervalos.

40 La composición que contiene polialquileo/tiocompuesto/material polimérico según la presente invención puede contener estabilizantes al calor como estabilizantes P168, trifenilfosfina, fosfato tal como Weston 705 y similares; agentes de liberación de molde; pigmentos; abrillantadores ópticos y otros componentes.

45 La composición que contiene material polimérico según la presente invención se puede usar de manera favorable para fabricar dispositivos médicos que requieren ser esterilizados, tales como carcasas, depósitos de sangre, reactores y similares.

La esterilización se puede conducir en presencia o ausencia de oxígeno. Si la esterilización por radiación gamma u otra radiación de alta energía se efectúa en presencia o ausencia de oxígeno, la composición según la presente invención experimenta decoloración considerablemente reducida.

Ejemplos 1 a 4

50 Todas las formulaciones se prepararon como sigue: Se preparó una cantidad total de 4,00 kg de material por adición de las cantidades relativas indicadas a continuación de los compuestos en un mezclador Henschel. Se añadió el policarbonato en forma de gránulos molidos (polvo), el polipropilenglicol se añadió como un líquido (aceite), mientras que los tiocompuestos se añadieron como polvos. El procedimiento de mezcla llevó 3 min para preparar mezclas

homogéneas.

Ejemplo		1	2	3	4
Material polimérico	policarbonato a base de bisfenol A	100%	99%	98,914%	98,871%
Polialquilenglicol	polipropilenglicol (Synalox 100 D95)		1%	1%	1%
Tiocompuesto	3,3'-tiodipropionato de dioctadecilo			0,129%	
	3,3'-tiodipropionato de didodecilo				0,086%
Porcentaje en peso basado en peso de composición completa					

5 Se extruyó la mezcla resultante y se cortó en gránulos usando un extrusor Brabender ZSK 25 que funcionaba a una temperatura de fusión de 300°C. Se secaron los gránulos obtenidos y se moldearon por inyección en una máquina para moldeo por inyección Demag. La temperatura de fusión fue 300°C mientras el molde tenía una temperatura de 90°C. Se fabricaron chips ópticos de 3,2x30x80 mm y se realizaron las mediciones ópticas según ASTM D 1925.

Después se sometieron los chips a radiación gamma (2,5 GGy). La radiación se usó en una atmósfera exenta de aire y oxígeno. Se midió el índice de amarillez después de 1, 7, 14, 21 y 35 días después de irradiación. Los resultados mostrados en las Tablas 1 y 2 se muestran también en la Figuras 1 y 2.

10 Tabla 1

Radiación Gamma en aire (Índice de Amarilleamiento)

Ejemplo N°	No Radiación	1 Día	7 Días	14 Días	21 Días	35 Días
1	1,61	20,15	16,56	14,86	14,17	13,93
2	1,34	14,19	10,34	9,86	9,74	9,76
3	1,08	11,15	8,97	8,62	8,51	8,48
4	1,23	11,43	8,85	8,47	8,31	8,27

Tabla 2

Radiación Gamma en ausencia de oxígeno (Índice de amarilleamiento)

Ejemplo N°	No Radiación	1 Día	7 Días	14 Días	21 Días	35 Días
1	1,61	52,05	51,19	30,65*	51,61	47,81
2	1,34	32,50	26,24	23,32	18,59	18,20
3	1,08	26,18	22,06	24,44	19,47	17,64
4	1,23	27,23	21,75	18,15	18,18	14,21

15 *Valor erróneo, lo más probablemente debido a penetración de oxígeno.

Ejemplos 5 a 8

20 Se preparó una segunda serie de muestras con concentraciones variables de los componentes tiocompuestos y se sometió a condiciones de irradiación comparables como se documenta en las Tablas 3 y 4. El tiempo de almacenaje se redujo a 21 días que contiene la extensión de tiempo más interesante de una a dos semanas que es la diana deseada en el mercado de los dispositivos médicos.

Ejemplo		5	6	7	8
Material polimérico	policarbonato a base de bisfenol A	98,838%	98,967%	98,914%	98,871%
Polialquilenglicol	polipropilenglicol (Synalox 100 D95)	1%	1%	1%	1%
Tiocompuesto	3,3'-tiodipropionato de dioctadecilo			0,215%	0,043%
	3,3'-tiodipropionato didodecilo	0,162%	0,033%		
Porcentaje en peso basado en peso de composición completa					

Tabla 3

Radiación Gamma en aire (Índice de Amarilleamiento)

Ejemplo N°	No Radiación	1 Día	7 Días	14 Días	21 Días
5	1,04	14,18	8,63	8,51	8,44
6	1,16	16,18	9,19	9,51	9,27
7	1,09	14,76	8,84	9,04	8,80
8	1,22	16,49	9,15	9,14	9,03

5 Tabla 4

Radiación Gamma en ausencia de oxígeno (Índice de amarilleamiento)

Ejemplo N°	No Gamma	1 Día	7 Días	14 Días	21 Días
5	1,04	30,17	24,00	10,73*	18,56
6	1,16	31,84	24,30	20,21	18,98
7	1,09	31,98	24,30	12,21*	20,66
8	1,22	31,55	23,36	21,77	18,57

* Valor erróneo, lo más probablemente debido a penetración de oxígeno

Se sometió la segunda serie a condiciones de irradiación comparables aunque no idénticas. La dosis de radiación fue un poco mayor como se puede deducir de los valores del índice de amarilleamiento mayores totales después de 1 día (con y sin oxígeno).

10

Como se puede ver a partir de las tablas 3 y 4, el cambio de concentración de los tiocomponentes no dio como resultado un cambio significativo de la eficacia de los aditivos - incluso a concentraciones muy bajas. La presente invención por lo tanto permite usar cantidades mucho menores de compuestos que contienen azufre cuando se compara con la técnica anterior.

15 Ejemplos 9 a 17 (comparativo)

En una tercera serie se investigó el efecto de un alquilglicol y un tiocompuesto como aditivos separados en ausencia de oxígeno (% en peso):

20

ES 2 460 020 T3

Día				1	7	14	21
Ej.	PC a base de bisfenol A	polipropilenglicol (Synalox 100 D95)	3,3'-tiodipropionato de dioctadecilo				
9	100,00	0	0	52,05	51,19	30,65	51,61
10	99,75	0,25	0	45,06	41,05	34,39	34,26
11	99,50	0,50	0	39,96	33,86	29,29	28,13
12	99,00	1,00	0	32,50	26,24	23,32	18,59
13	99,914	0	0,086	53,00	48,95	48,03	47,36
14	99,829	0	0,171	52,57	49,78	49,13	47,86
15	99,658	0	0,342	52,75	48,96	47,93	46,20

Este dato muestra claramente que mientras la adición del tiocompuesto solo no conduce a una mejora significativa sobre el material de PC sin aditivos. El polipropilenglicol, por otra parte, no conduce a ninguna mejora. Teniendo en cuenta esto, es completamente sorprendente que la combinación según la presente invención conduzca a una mejora sobre el uso de PPG solo.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

i) un polialquilenglicol con un peso molecular promedio (M_p) en el intervalo de 200 a 4.000 g/mol y

ii) un tiocompuesto con la fórmula (I):



en la que:

R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24 átomos de carbono,

n es un número entero de 1 a 6,

m es un número entero de 1 a 16,

10 p es 1 ó 0,

A es un átomo de oxígeno o azufre,

q es 1 ó 0, y

R^2 es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con 1 a 24 átomos de carbono.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el polialquilenglicol es un polipropilenglicol.

15 3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el tiocompuesto presenta fórmula (II):



en la que:

v y w son independientemente números enteros de 1 a 6

20 y R^1 y R^2 son independientemente grupos alquilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos con 1 a 24 átomos de carbono.

4. Composición según la reivindicación 3, en la que R^1 y R^2 comprenden cada uno 12 a 18 átomos de carbono.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción del compuesto polialquilenol al tiocompuesto está dentro del intervalo de 1:1 a 20:1.

25 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un material polimérico como un componente más.

7. Composición según la reivindicación 6, en la que el material polimérico es un policarbonato.

8. Composición según la reivindicación 7, en la que el policarbonato es un policarbonato aromático tal como un policarbonato derivado de bisfenol A.

30 9. Composición según las reivindicaciones 6, 7 u 8, en la que los compuestos están presentes en las siguientes cantidades basadas en el peso total de la composición:

polialquilenglicol:	5% en peso o menos;
tiocompuesto:	0,5% en peso o menos;
material polimérico:	99,9% en peso o menos

10. Composición según la reivindicación 9, en la que el tiocompuesto está presente en 0,9% en peso o menos basado en el peso total de la composición.

11. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como eliminador de radicales y/o un agente anti-amarilleamiento para composiciones poliméricas.

35 12. Dispositivo médico que comprende una composición según las reivindicaciones 6 a 10.

13. Método para esterilizar el dispositivo médico según la reivindicación 12, que comprende la etapa de exponer el dispositivo a rayos actínicos.

14. Método según la reivindicación 13, en el que el dispositivo se expone en ausencia de oxígeno.

FIG. 1

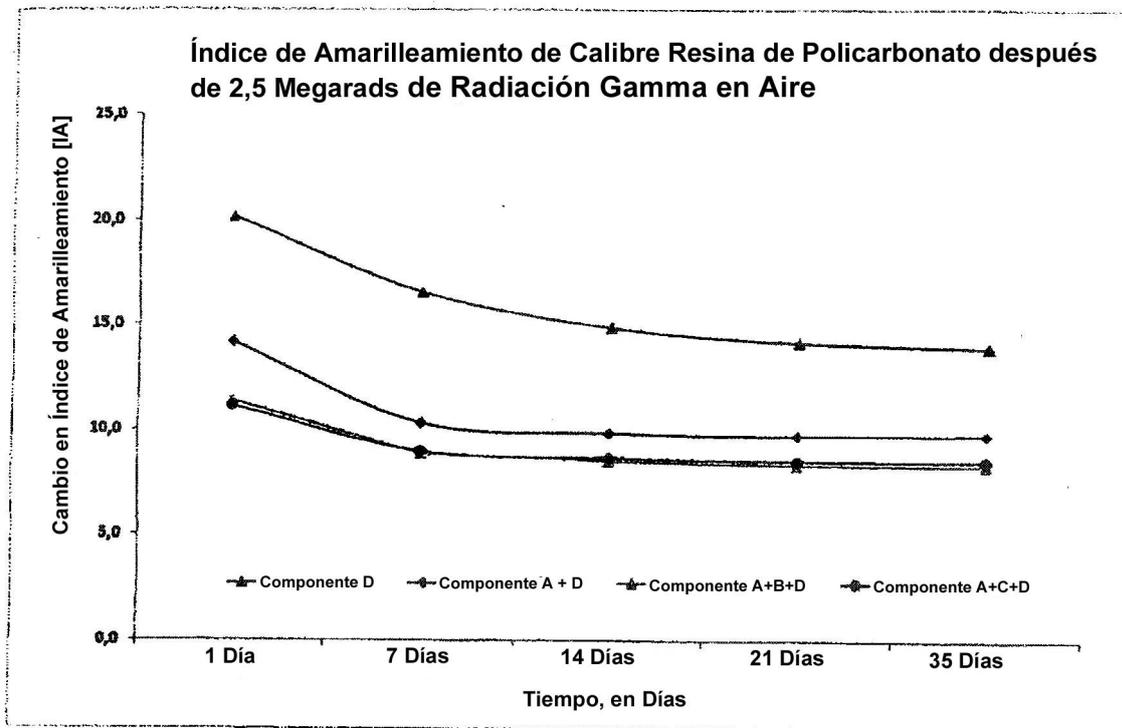


FIG. 2

