

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 803**

51 Int. Cl.:

C09D 5/14	(2006.01)
C09D 4/06	(2006.01)
A61L 29/08	(2006.01)
C09D 5/16	(2006.01)
A61L 29/16	(2006.01)
B05D 3/02	(2006.01)
B05D 3/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2009 PCT/US2009/065941**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065421**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2009 E 09764419 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2370525**

54 Título: **Composiciones de recubrimiento curables por UV antimicrobianas sin disolvente**

30 Prioridad:

01.12.2008 US 118988 P
04.03.2009 US 397760

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2017

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US

72 Inventor/es:

OU-YANG, DAVID TIEN-TUNG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 618 803 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

Composiciones de recubrimiento curables por UV antimicrobianas sin disolvente

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de recubrimiento curables por UV antimicrobianas, recubrimientos curables por UV antimicrobianos y recubrimientos antimicrobianos que pueden obtenerse a partir de las mismas. Las composiciones pueden usarse en varias aplicaciones médicas. Uno de los principales desafíos del tratamiento médico moderno es el control de la infección y la propagación de organismos microbianos.

10 Un ámbito en donde este desafío se presenta constantemente es en la terapia de infusión de varios tipos. La terapia de infusión es uno de los procedimientos más comunes para el cuidado de la salud. Los pacientes de hospital, pacientes de atención domiciliaria y otros pacientes reciben fluidos, productos farmacéuticos y productos sanguíneos a través de un dispositivo de acceso vascular insertado en el sistema vascular. La terapia de infusión puede usarse para tratar una infección, proporcionar anestesia o analgesia, proporcionar asistencia alimentaria, tratar crecimientos cancerosos, mantener la presión arterial y el ritmo cardíaco o muchos otros usos clínicamente significativos.

15 La terapia de infusión es facilitada por un dispositivo de acceso vascular. El dispositivo de acceso vascular puede acceder al sistema vascular periférico o central de un paciente. El dispositivo de acceso vascular puede permanecer colocado por un período corto (días), moderado (semanas) o prolongado (de meses a años). El dispositivo de acceso vascular puede usarse para terapia de infusión continua o para terapia intermitente.

20 Un dispositivo de acceso vascular común es un catéter de plástico que se inserta en la vena de un paciente. La longitud del catéter puede variar de unos pocos centímetros para un acceso periférico, a muchos centímetros para un acceso central y puede incluir dispositivos tales como catéteres centrales de inserción periférica (PICC, por sus siglas en inglés). El catéter puede insertarse por vía transcutánea o puede implantarse quirúrgicamente por debajo de la piel del paciente. El catéter, o cualquier otro dispositivo de acceso vascular conectado al mismo, puede ser de una luz o de múltiples luces para la infusión de muchos fluidos simultáneamente.

25 El dispositivo de acceso vascular incluye, comúnmente, un adaptador Luer al que pueden conectarse otros dispositivos médicos. Por ejemplo, puede conectarse un equipo de administración a un dispositivo de acceso vascular en un extremo y una bolsa intravenosa (IV) en el otro. El equipo de administración es un conducto de fluidos para la infusión continua de fluidos y productos farmacéuticos. Comúnmente, un dispositivo de acceso IV es un dispositivo de acceso vascular que puede estar conectado a otro dispositivo de acceso vascular, que cierra el dispositivo de acceso vascular, hecho con estos materiales, puede deformarse con el transcurso del tiempo y/o formar microfisuras sobre su superficie. Otro problema con este tipo de recubrimiento es que el disolvente tarda casi 30 24 horas en evaporarse con calor por completo. Por consiguiente, la tecnología convencional presenta inconvenientes persistentes de procesamiento, rendimiento y coste.

35 Otra limitación es la disponibilidad de agentes antimicrobianos adecuados para uso en dichos recubrimientos. Uno de los agentes antimicrobianos más comúnmente usados para recubrir un dispositivo médico es la plata. Las sales de plata y la plata elemental son agentes antimicrobianos conocidos tanto en la industria de la cirugía médica como en las industrias en general. Usualmente, se incorporan en el material a granel polimérico o se aplican como recubrimiento sobre la superficie de los dispositivos médicos con plasma, por evaporación con calor, electrodeposición o con tecnologías convencionales de recubrimiento con disolventes. Estas tecnologías son tediosas, costosas y poco amigables con el medio ambiente.

40 Además, el rendimiento de los dispositivos médicos recubiertos con plata es mediocre, en el mejor de los casos. Por ejemplo, pueden transcurrir hasta ocho (8) horas antes de que el ión de plata, ionizado a partir de las sales de plata o de plata elemental, alcance la eficacia como agente antimicrobiano. Como resultado de ello, puede producirse una actividad microbiana sustancial antes de que el recubrimiento de plata se torne siquiera eficaz. Además, el compuesto de plata o la plata elemental presenta un color desagradable, de ámbar oscuro a negro.

45 El documento WO 2007/021840 describe un material espaciador que se aplica en una capa delgada y se prepara a partir de una pasta catalizadora y una pasta base. La pasta catalizadora comprende un monómero polimerizable, un iniciador de polimerización, un inhibidor de polimerización, una carga y un agente antimicrobiano. La carga puede servir de agente espesante para proporcionar un nivel deseado de viscosidad y/o tixotropía a la composición; preferiblemente, en forma de sílice pirogénica silanizada. La pasta base usada para formar la composición del material espaciador comprende un monómero polimerizable, un acelerador de polimerización, un inhibidor de polimerización, un plastificante no polimerizable y una carga. La pasta base contiene, preferiblemente, monómeros polimerizables, dimetacrilato de uretano (UDMA) y metacrilato de poliéter diuretano (PDM). Un agente fotoactivo tal como, p. ej., benzofenona, benzoína, alfa-dicetonas o sus derivados, se agrega a la pasta base o catalizadora con el fin de hacer el material compuesto curable mediante luz. hecho con estos materiales puede deformarse con el 50 transcurso del tiempo y/o formar microfisuras sobre su superficie. Otro problema con este tipo de recubrimiento es que el disolvente tarda casi 24 horas en evaporarse con calor por completo. Por consiguiente, la tecnología convencional presenta inconvenientes persistentes de procesamiento, rendimiento y coste.

Otra limitación es la disponibilidad de agentes antimicrobianos adecuados para uso en dichos recubrimientos. Uno de los agentes antimicrobianos más comúnmente usados para recubrir un dispositivo médico es la plata. Las sales de plata y la plata elemental son agentes antimicrobianos conocidos tanto en la industria de la cirugía médica como en las industrias en general. Usualmente, se incorporan al material a granel polimérico o se aplican como recubrimiento sobre la superficie de los dispositivos médicos con plasma, por evaporación con calor, electrodeposición o con tecnologías convencionales de recubrimiento con disolventes. Estas tecnologías son tediosas, costosas y poco amigables con el medio ambiente.

Además, el rendimiento de los dispositivos médicos recubiertos con plata es mediocre, en el mejor de los casos. Por ejemplo, pueden transcurrir hasta ocho (8) horas antes de que el ión de plata, ionizado a partir de las sales de plata o de plata elemental, alcance la eficacia como agente antimicrobiano. Como resultado de ello, puede producirse una actividad microbiana sustancial antes de que el recubrimiento de plata se torne siquiera eficaz. Además, el compuesto de plata o plata elemental presenta un color desagradable, de ámbar oscuro a negro.

Por consiguiente, en la técnica, existe la necesidad de contar con composiciones mejoradas que proporcionen una capacidad antimicrobiana a dispositivos médicos de varios tipos, y particularmente, a dispositivos relacionados con la terapia de infusión. Específicamente, existe la necesidad de contar con un recubrimiento antimicrobiano eficaz que pueda aplicarse con facilidad a dispositivos médicos hechos de metales y materiales poliméricos. Asimismo, existe la necesidad de contar con métodos mejorados para aplicar dichos recubrimientos antimicrobianos a dispositivos médicos.

Compendio de la invención

La presente invención se ha desarrollado en respuesta a problemas y necesidades de la técnica que aún no han sido resueltos por completo a través de los métodos y de las composiciones antimicrobianas disponibles en la actualidad. Así, se desarrollan estos métodos y composiciones para reducir complicaciones, tales como el riesgo y la incidencia de infecciones en el torrente sanguíneo relacionadas con el catéter (CRBSI, por sus siglas en inglés), mediante la provisión de métodos y composiciones antimicrobianas mejorados para uso junto con dispositivos médicos.

La presente invención se refiere a recubrimientos curables por luz ultravioleta (UV) (con una longitud de onda de aproximadamente 200 nm a 600 nm) que tienen propiedades antimicrobianas.

Por consiguiente, en la técnica, existe la necesidad de contar con composiciones mejoradas que proporcionen una capacidad antimicrobiana a dispositivos médicos de varios tipos, y particularmente, a dispositivos relacionados con la terapia de infusión. Específicamente, existe la necesidad de contar con un recubrimiento antimicrobiano eficaz que pueda aplicarse con facilidad a dispositivos médicos hechos de metales y materiales poliméricos. Asimismo, existe la necesidad de contar con métodos mejorados para aplicar dichos recubrimientos antimicrobianos a dispositivos médicos.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una composición de recubrimiento curable por luz ultravioleta (UV), antimicrobiana, sin disolvente, que comprende:

una composición curable por UV que comprende de 10% a 90% en peso de un oligómero, de 5% a 90% en peso de un monómero y de 1% a 10% en peso de un fotoiniciador;

de 0,1 a 30 partes en peso de un modificador de reología seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida y poliuretano; y de 0,5 a 50 partes en peso de un agente antimicrobiano que no reacciona químicamente con los otros componentes de la composición, estando referidas las partes por peso a 100 partes por peso de la composición curable por UV.

Además, la invención se refiere a un recubrimiento antimicrobiano curable por UV que comprende la composición curable por UV como se define en las reivindicaciones.

Asimismo, la presente invención se refiere a un recubrimiento antimicrobiano curado que puede obtenerse a partir del recubrimiento curable por UV definido anteriormente mediante curado con luz ultravioleta.

Las realizaciones preferidas de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes.

La presente invención se ha desarrollado en respuesta a problemas y necesidades de la técnica que aún no han sido resueltos por completo a través de los métodos y de las composiciones antimicrobianas disponibles en la actualidad. Así, se desarrollan estos métodos y composiciones para reducir complicaciones, tales como el riesgo y la incidencia de infecciones en el torrente sanguíneo relacionadas con el catéter (CRBSI, por sus siglas en inglés), mediante la provisión de métodos y composiciones antimicrobianas mejorados para uso junto con dispositivos médicos.

La presente invención se refiere a recubrimientos curables por luz ultravioleta (UV) (con una longitud de onda de

aproximadamente 200 nm a 600 nm) que tienen propiedades antimicrobianas. Los recubrimientos pueden curarse con una luz en el intervalo establecido anteriormente, a saber, de 200 nm a 600 nm. En algunas realizaciones, puede ser preferible curar la composición con luz en el intervalo de 300 nm a 450 nm. Estos recubrimientos son en particular adaptables para uso en dispositivos médicos, particularmente en dispositivos de acceso intravascular tales como válvulas sin aguja. Como se lo mencionó anteriormente, los dispositivos médicos están comprendidos, usualmente, por sustratos poliméricos, en especial de policarbonato (PC), poliuretano (PU), cloruro de polivinilo (PVC), caucho de estireno butadieno (SBR) y acrílicos.

En un aspecto de la invención, las superficies de dichos dispositivos se recubren con un recubrimiento curable por UV (en ocasiones mencionado a continuación en la presente como "recubrimiento UV") que comprende una composición curable por UV y componentes adicionales incorporados en la misma tales como agentes antimicrobianos uniformemente distribuidos en toda su matriz. Los agentes antimicrobianos son capaces de difundirse a través de la matriz y eliminar organismos microscópicos que se ponen en contacto con la superficie del recubrimiento. Los agentes antimicrobianos, que están uniformemente distribuidos en la matriz del recubrimiento UV, se difunden gradualmente por la matriz cuando la matriz es ablandada con fluidos IV. Los agentes antimicrobianos están entonces disponibles para eliminar los microbios que se ponen en contacto con la superficie del recubrimiento.

Las formulaciones de esta invención comprenden, en general, una combinación de uretano o de oligómero tipo poliéster con grupos funcionales tipo acrilato, monómeros tipo acrilato, fotoiniciadores, modificadores reológicos y agentes antimicrobianos. Las partículas nanométricas o micrométricas de los agentes antimicrobianos están distribuidas uniforme y permanentemente en toda la matriz del recubrimiento.

Los recubrimientos no tienen disolventes y pueden ser rociados, aplicados con un paño, sumergidos o distribuidos mediante el uso de otros métodos de recubrimiento convencionales para recubrir la superficie de un sustrato. Luego, se pueden curar rápidamente con luz ultravioleta. El curado puede completarse en segundos o minutos, según la formulación y las condiciones de curado. Los recubrimientos de la presente invención son generalmente eficaces en minutos en vez de en horas como sucede con los recubrimientos convencionales. Los recubrimientos también tienen, en general, un agradable color claro o un color incluso transparente.

Puede usarse una amplia variedad de oligómeros dentro del alcance de la presente invención. Solamente es necesario que el oligómero sea capaz de curar por UV y de llevar agentes antimicrobianos del tipo descrito en la presente memoria. Los oligómeros pueden ser, p. ej., uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliéteres acrilados, acrílicos acrilados y similares o combinaciones de los anteriores. El grupo funcional acrilado puede ser mono-funcional, bi-funcional, tri-funcional, tetra-funcional, penta-funcional o hexa-funcional.

Al igual que con los oligómeros, puede usarse una amplia variedad de monómeros en las composiciones de la presente memoria. Una vez más, solamente es necesario que la composición general sea curable por UV y que la composición sea capaz de llevar los agentes antimicrobianos. Los monómeros pueden ser, p. ej. acrilato de 2-etil hexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, hexil metil acrilato de dimetoxi fenil acetofenona, metacrilato de 1,6-hexanodiol y similares o combinaciones de estos compuestos.

Para que el curado por UV tenga oportunidad de ocurrir, la composición debe proporcionarse con un fotoiniciador adecuado y compatible. En ciertas realizaciones de la invención, los fotoiniciadores pueden ser: 1) de tipo segmentación de molécula simple, tal como éteres de benzoína, acetofenonas, oximas de benzoílo y óxido de acilfosfina, y 2) de tipo abstracción de hidrógeno, tal como cetona de Michler, tioxantona, antroguionona, benzofenona, metil dietanolamina, 2-N-butoxietil-4-(dimetilamino) benzoato y similares o combinaciones de estos materiales.

Según la invención, se agrega un modificador reológico a la composición. El modificador reológico permite controlar las características de flujo de la composición y modificarlas según se desee. El modificador reológico también puede colaborar en la distribución uniforme del agente antimicrobiano y de otros materiales dentro de la composición. Entre los modificadores reológicos adecuados pueden incluirse arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirogénica o combinaciones de estos materiales.

Pueden usarse varios agentes antimicrobianos en las composiciones de la presente invención. Solamente es necesario que el agente antimicrobiano sea compatible con los otros componentes de las composiciones y que sea eficaz para controlar los agentes microbianos. Específicamente, se requiere que el agente antimicrobiano no reaccione químicamente con los otros componentes de la composición. Como se analizó anteriormente, en ciertas realizaciones, se prefiere que el agente antimicrobiano sea capaz de desplazarse dentro de la matriz de la composición de manera que pueda administrarse en el sitio del agente microbiano. Entre los ejemplos de agentes antimicrobianos adecuados que están dentro del alcance de la presente invención se incluyen aldehídos, anilidas, biguanidas, plata elemental o sus compuestos, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario y similares o combinaciones de los anteriores.

La composición de recubrimiento según la invención no tiene disolventes. Como se lo mencionó anteriormente,

muchos recubrimientos convencionales emplean disolventes agresivos tales como THF y DMF. La presente invención opera sin el uso de disolventes y, por lo tanto, evita las dificultades presentadas por el uso de disolventes convencionales.

5 Las formulaciones también demuestran una buena adherencia sobre numerosas superficies plásticas (tal como de PC, PU, PVC, acrílicas y de SBR). La formulación puede curarse con una luz ultravioleta adecuada (longitud de onda de aproximadamente 200 nm a 600 nm y en ciertas realizaciones, en el intervalo de 300 nm a 450 nm).

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones antimicrobianas de recubrimiento que superan muchas de las limitaciones de la tecnología existente. La presente invención emplea componentes conocidos que lograron su aceptación para uso médico. Estos componentes se combinan y se emplean con facilidad y eficacia. Como se lo estableció anteriormente, las composiciones de la presente invención incluyen, en general, oligómeros, monómeros, fotoiniciadores, modificadores reológicos y agentes antimicrobianos adecuados. Las composiciones resultantes se aplican fácilmente sobre las superficies de dispositivos médicos y se curan rápidamente por luz UV.

Descripción detallada de la invención

15 La presente descripción detallada de la invención proporciona una descripción adicional de cada uno de los aspectos de la invención compendiada anteriormente. En un aspecto de la invención, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano curable por luz ultravioleta (UV). El recubrimiento que comprende una composición curable por UV comprende un oligómero, un monómero y un fotoiniciador que, juntos, son capaces de formar una composición de polímero curable por UV. La composición también incluye un modificador de reología con el fin de mejorar las características de flujo de la composición y una distribución uniforme de los componentes dentro de las composiciones. Por último, se incorpora a las composiciones de recubrimiento curables por UV, un agente antimicrobiano eficaz.

20 Las composiciones de recubrimiento curables por UV comprenden principalmente uno o más oligómeros y uno o más monómeros, combinados con uno o más fotoiniciadores adecuados. En el siguiente análisis, la composición de recubrimiento curable por UV comprenderá 100 partes en peso. Los materiales agregados a la composición de recubrimiento curable por UV pueden incluir modificadores reológicos, agentes antimicrobianos y otros aditivos. Estos materiales serán definidos en partes en peso agregados a 100 partes en peso de la composición de recubrimiento curable por UV.

30 El oligómero se selecciona, generalmente, del grupo que consiste en uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliésteres acrilados, acrílicos acrilados y similares o combinaciones de los mismos. El grupo funcional acrilado se selecciona del grupo que consiste en acrilatos mono-funcionales, bi-funcionales, tri-funcionales, tetra-funcionales, penta-funcionales y hexa-funcionales. Puede usarse cualquier oligómero que sea compatible con los otros componentes de la composición que estén dentro del alcance de la presente invención. El oligómero comprende de 10% a 90% de la composición curable por UV. En realizaciones preferibles, el oligómero comprende de 20% a 80% de la composición curable por UV. En otras realizaciones preferibles de la invención, el oligómero comprende de 30% a 70% de la composición curable por UV.

40 El monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilato de 2-etil hexil, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornil, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, hexil metil acrilato de dimetoxi fenil acetofenona, metacrilato de 1,6-hexanodiol y similares o combinaciones de estos compuestos. Una vez más, puede usarse cualquier monómero que sea compatible con los otros componentes de la composición que estén dentro del alcance de la presente invención. El monómero comprende de 5% a 90% de la composición curable por UV. En realizaciones preferibles, el monómero comprende de 10% a 75% de la composición curable por UV. En otras realizaciones preferibles de la invención, el monómero comprende de 20% a 60% de la composición curable por UV.

45 El fotoiniciador se selecciona del grupo que consiste en el tipo de segmentación de molécula simple, tal como éteres de benzoína, acetofenonas, oximas de benzoílo y óxido de acilfosfina, y tipos de abstracción de hidrógeno que consisten en cetona de Michler, tioxantona, antroguionona, benzofenona, metil dietanolamina y 2-N-butoxietil-4-(dimetilamino) benzoato. El fotoiniciador también se selecciona de manera que sea compatible con los otros componentes de la composición utilizables que estén dentro del alcance de la presente invención. El fotoiniciador comprende de 1,0% a 10% de la composición curable por UV. En realizaciones preferibles, el fotoiniciador comprende de 1% a 8,5% de la composición curable por UV. En otras realizaciones preferibles de la invención, el fotoiniciador comprende de 2% a 7% de la composición curable por UV.

50 Como se menciona anteriormente, se agregan ciertos componentes adicionales a la composición curable por UV. Entre estos, se destacan modificadores reológicos y agentes antimicrobianos adecuados. Como se menciona anteriormente, las cantidades de estos componentes adicionales serán expresadas en partes en peso agregadas a 100 partes en peso de la composición curable por UV.

55 El modificador reológico se selecciona del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida y poliuretano. El modificador reológico comprende, generalmente, de 0,1 a 30 partes en peso agregadas a 100 partes en peso de la composición curable por UV, es decir, que la composición curable por UV es de 100 unidades en

peso, mientras que el modificador reológico comprende de 0,1 a 30 partes del peso adicional. En realizaciones preferibles, el modificador reológico comprende de 0,1 a 20 partes en peso comparado con 100 partes en peso de la composición curable por UV. En otras realizaciones preferibles, el modificador reológico comprende de 0,2 a 10 partes en peso comparado con 100 partes en peso de la composición curable por UV.

- 5 El agente antimicrobiano se selecciona, generalmente, del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, plata, compuesto de plata, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario. El agente antimicrobiano está presente, generalmente, en la cantidad de 0,5 a 50 partes en peso comparado con 100 partes en peso de la composición curable por UV. En realizaciones preferibles, el agente antimicrobiano puede estar presente en la cantidad de 0,5 a 30 partes en peso de la composición. En otras realizaciones preferibles, el agente antimicrobiano está presente en la cantidad de 0,5 a 20 partes en peso.

El agente antimicrobiano puede disolverse en la composición curable por UV o bien, puede distribuirse uniformemente en la misma. De esta manera, se descubrió que un agente antimicrobiano suficiente puede migrar dentro de la composición para ponerse en contacto con el lugar de la actividad microbiana. En cualquier caso, el agente antimicrobiano no reacciona químicamente con los otros componentes de las composiciones.

- 15 Las formulaciones de recubrimiento UV pueden ser de acrilato de tipo uretano o poliéster tal como 7104, 7101, 7124-K, 7105-5K de Electronic Materials Inc. (EMI) (EM Breckenridge, Co.), 1168-M, I-20781 de Dymax Corporation (Torrington, CT.), UV 630 de Permabond Engineering Adhesives (Somerset, NJ). La viscosidad del recubrimiento debe ser inferior a 10.000 mPa·S (cps), preferiblemente inferior a 5.000 mPa·S (cps), y más preferiblemente de entre 20 y 1.000 mPa·S (cps).

20 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

- 25 Se formularon composiciones curables por UV que están dentro del alcance de la presente invención y se evaluó su velocidad de eliminación microbiana y su zona de inhibición, como se establece en la Tabla 1 más abajo. Cada una de las composiciones era esencialmente idéntica, salvo por el agente antimicrobiano que se varió como se establece más abajo. La composición comprendía una composición curable por UV denominada EMI 7104. La composición curable por UV comprendía de 30% a 70% de oligómero, de 20% a 60% de monómero, de 2% a 7% de fotoiniciador. Se agregaron a 100 partes de la composición curable por UV, 2,6 partes de sílice pirogénica obtenidas de Cabot y denominadas MS-55 de Cabot. Asimismo, se agregaron 7,2 partes de agente antimicrobiano. En la formulación, se usó el agente antimicrobiano específico de la siguiente manera:

30 Número de muestra

1. Diacetato de clorhexidina
2. Alexidina
3. Sulfadiazina de plata
4. Acetato de plata
- 35 5. Hidrato de citrato de plata
6. Cetrimida
7. Cloruro de cetilpiridinio
8. Cloruro de benzalconio
9. o-Ftalaldehído
- 40 10. Plata elemental

En cada una de las composiciones se evaluó la presencia de tres (3) agentes microbianos, a saber: *Staphylococcus epidermidis* (bacteria gram positiva); *Pseudomonas aeruginosa* (bacteria gram negativa); y *Candida albicans* (hongo o levadura). Los resultados son compilados en la Tabla 1.

Tabla 1. Eliminación por contacto y zona de inhibición de formulaciones de recubrimiento UV¹

N.º de muestra ²	Eliminación por contacto (% de eliminación)									Zona de inhibición (mm)		
	<i>S. epidermidis</i> ³			<i>P. aeruginosa</i>			<i>C. albicans</i>			S.	P.	C.
	1 min	1 h	8 h	1 min	1 h	8 h	1 min	1 h	8 h	<i>epider</i>	<i>aerug</i>	<i>albican</i>
1	74,4	100	SD	90,6	100	SD	desarrollo	100	SD	22,5	13,5	23,0
2	79,3	100	SD	71,4	100	SD	desarrollo	100	SD	13,5	0,0	13,5
3	0,0	35,5	100	44,3	85,5	100	desarrollo	desarrollo	100	14,0	13,5	18,0
4	4,6	32,2	100	20,0	29,8	100	desarrollo	desarrollo	desarrollo	13,0	12,0	15,0
5	11,5	31,4	10	37,1	36,2	100	desarrollo	desarrollo	100	7,0	6,5	9,0
6	100	SD	SD	100	SD	SD	100	SD	SD	28,5	7,5	24,0
7	100	SD	SD	100	SD	SD	100	SD	SD	18,0	0,0	15,0
8	20,7	SD	100	100	SD	SD	desarrollo	100	SD	21,5	0,0	22,5
9	2,3	20,3	100	7,1	0,0	100	desarrollo	desarrollo	100	0,0	0,0	0,0
10	1,2	44,1	100	24,3	46,8	100	desarrollo	desarrollo	desarrollo	105	9,0	12,0

SD - sin datos en vistas del 100% de eliminación previa.
Desarrollo - desarrollo microbiano continuo.

5 Cada una de las composiciones resultó generalmente eficaz frente a la eliminación de los agentes bacterianos. Todas las composiciones, salvo la que contenía plata elemental, resultaron eficaces frente a la eliminación de *Candida albicans* en una (1) hora. Como se establece en la Tabla 1, el cloruro de ceftipiridinio y la cetrimida resultaron generalmente más eficaces que los otros agentes antimicrobianos.

Ejemplo de referencia 2

10 En estos ejemplos, se incorporaron varios agentes antimicrobianos a las composiciones de recubrimiento curables por UV que están dentro del alcance de la presente invención. Cada una de las formulaciones incluía 100 partes de recubrimiento UV 7104, 2,6 partes de sílice pirogénica [denominada M-5] y 5,0 partes de agente antimicrobiano. Se incluyeron plata y clorhexidina en la prueba dado que son agentes antimicrobianos de uso común en las tecnologías médicas. Los resultados de estas pruebas se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2. Eliminación por contacto y zona de inhibición de agentes antimicrobianos selectivos en una formulación UV (5% de agentes)

Productos	Eliminación por contacto (%)			Zona de inhibición		
	S. Epi	P. Aeru	C. Albi	S. Epi	P. Aeru	C. Albi
1 minuto (5%)						
Diacetato de clorhexidina	37,6	0,0	39,0	21,5	13,5	19,0
Cetrimida	72,2	96,6	87,8	30,0	0,0	23,0

Productos	Eliminación por contacto (%)			Zona de inhibición		
	S. Epi	P. Aeru	C. Albi	S. Epi	P. Aeru	C. Albi
1 minuto (5%)						
Cloruro de cetilpiridinio	100,0	100,0	100,0	16,5	0,0	13,0
Cloruro de benzalconio	15,8	0,0	58,5	23,5	0,0	23,5
Plata ^{tz}	--	--	--	--	--	--
Gluconato de clorhexidina ^{tz}	--	--	--	--	--	--

Al usar 7 partes de agente antimicrobiano, se obtuvieron los resultados establecidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Eliminación por contacto (%) y zona de inhibición (mm) de agentes antimicrobianos selectivos en una formulación UV (7% de agentes)

Productos	Eliminación por contacto (%)			Zona de inhibición		
	S. Epi	P. Aeru	C. Albi	S. Epi	P. Aeru	C. Albi
1 minuto (7%)						
Diacetato de clorhexidina	24,6	37,7	26,3	21,8	11,5	17,3
Cetrimida	100	100	97,3	28,5	"+"	20,5
Cloruro de cetilpiridinio	100	100	100	16,3	0,0	13,0
Cloruro de benzalconio	100	100	72,9	24,8	0,0	23,5
Plata	0,0	0,0	13,7	7,5	7,5	10,0
Gluconato de clorhexidina	0,0	0,0	2,0	13,0	0,0	0,0

5

Ejemplo de referencia 3

En la Tabla 4, se preparó la formulación establecida anteriormente utilizando cloruro de cetilpiridinio (formulación N.º 1) como agente antimicrobiano. Esta composición presenta una eliminación por contacto del 100% en 1 minuto. La misma formulación utilizando diacetato de clorhexidina (formulación N.º 4) como agente, presenta una eliminación por contacto del 100% en 1 hora para los tres tipos de microorganismos. Sin embargo, ambas composiciones convencionales presentaron una eliminación por contacto del 100% para microbios seleccionados solo después de aproximadamente 8 horas (en donde ambas utilizaban un compuesto de plata o el plata elemental como agente).

10

Tabla 4. Análisis de la formulación comercial

Productos	Eliminación por contacto (%)			Zona de inhibición (mm)		
	S. Epi	P. Aeru	C. Albi	S. Epi	P. Aeru	C. Albi
Formulación comercial 1						
1 min	--	--	--	--	--	--
1 h	0,0	9,2	11,0			

ES 2 618 803 T3

Productos	Eliminación por contacto (%)			Zona de inhibición (mm)		
	S. Epi	P. Aeru	C. Albi	S. Epi	P. Aeru	C. Albi
Formulación comercial 1						
8 h	100	99,7	0,0			
Formulación comercial 2						
1 min	0,0	0,0	13,7	7,5	7,5	10,0
1 h	0,0	100	95,2			
8 h	100	100	89,5			
(CP)1						
1 min	100	100	100	16,3	0,0	13,5
1 h	100	100	100			
8 h	100	100	100			
(CP)4						
1 min	24,6	37,7	26,3	21,8	11,5	17,3
1 h	100	100	100			
8 h	100	100	100			
(CP)1: Cloruro de cetilpiridinio						
(CP)4: Diacetato de clorhexidina como agente						

Ejemplo de referencia 4

5 La Tabla 5 muestra que los cuatro agentes identificados anteriormente pueden presentar una eliminación por contacto del 100% en 1 hora y durar hasta casi 4 días cuando se utiliza *S. epidermidis* como microbio. Sin embargo, las formulaciones de agente de plata convencionales no presentan en absoluto ninguna eliminación por contacto en 1 hora comenzando por el día 1.

Tabla 5. Pruebas de velocidad de lixiviación salina para agentes antimicrobianos seleccionados (eliminación por contacto en 1 hora utilizando *Staphylococcus epidermidis* como microbio)

	0 h	24 h	48 h	72 h	94 h
1	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100

ES 2 618 803 T3

	0 h	24 h	48 h	72 h	94 h
5	0,0	1,96	0,0	0,0	0,0
6	100	76,5	55,4	87,8	100

* Nota:

1. Cloruro de cetilpiridinio
2. Cetrimida
3. Cloruro de benzalconio
4. Diacetato de clorhexidina
5. Plata
6. Gluconato de clorhexidina

Ejemplo de referencia 5

5 Se llevaron a cabo las pruebas de lixiviación salina en las composiciones descritas anteriormente. Como se establece en la Tabla 6, se observó que el gluconato de clorhexidina pierde significativamente su capacidad de eliminación por contacto en 1 hora transcurridas 48 horas al usar *P. aeruginosa* como microbio. Sin embargo, los otros agentes parecen mantener la capacidad de eliminación por contacto hasta 94 horas.

Tabla 6. Pruebas de velocidad de lixiviación salina para agentes antimicrobianos seleccionados (eliminación por contacto en 1 hora utilizando *Pseudomonas aeruginosa* como microbio)

	0 h	24 h	48 h	72 h	94 h
1	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	99,4
4	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100
6	100	96,0	96,5	1,2	0,0

* Nota: 1. Cloruro de cetilpiridinio

2. Cetrimida
3. Cloruro de benzalconio
4. Diacetato de clorhexidina
5. Plata
6. Gluconato de clorhexidina

10 Ejemplo de referencia 6

A partir de los datos de la Tabla 7, resulta evidente que ambas formulaciones convencionales (plata o gluconato de clorhexidina) pierden significativamente su eficacia transcurridas 24 horas al usar *Candida albicans* como microbio.

Los cuatro mejores agentes sometidos a prueba presentan una eficacia del 100% para un período de hasta 94 horas.

Tabla 7. Pruebas de velocidad de lixiviación salina para agentes antimicrobianos seleccionados (eliminación por contacto en 1 hora utilizando *Candida albicans* como microbio)

	0 h	24 h	48 h	72 h	94 h
1	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100
5	95,2	97,6	62,4	30,0	39,7
6	87,6	100	29,1	25,4	12,7

* Nota: 7. Cloruro de cetilpiridinio
 8. Cetrimida
 9. Cloruro de benzalconio
 10. Diacetato de clorhexidina
 11. Plata
 12. Gluconato de clorhexidina

5

Ejemplo de referencia 7

En este ejemplo, se prepararon varias formulaciones que están dentro del alcance de la presente invención. Se varió la composición curable por UV mediante el uso de diversas formulaciones de propiedad exclusiva fabricadas por EMI. Se calculó la actividad antimicrobiana y se la comparó con el alargamiento a la rotura. Los datos se dan a continuación:

10

Tabla 8. Alargamiento a la rotura

<i>S. epidermidis</i> - 1 h					
	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
1	100	100	100	100	100
11	100	90,5	10,6	0	0
31	90,7	0	23,4	0	0
41	100	100	100	100	100
51	100	100	100	100	100
<i>P. aeruginosa</i> - 1 h					
	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h

ES 2 618 803 T3

	<i>S. epidermidis</i> - 1 h				
	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
1	100	100	99,8	100	100
11	100	100	0	0	0
31	100	100	0	0	0
41	100	100	98,8	100	100
51	100	0	0	0	0
	<i>C. albicans</i> - 1 h				
	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
1	100	100	91,7	89,7	97,1
11	100	59,6	22,2	0	0
31	50	24,5	8,33	0	0
41	100	100	97,9	95,5	99,6
51	100	73,9	12,5	0	0

REIVINDICACIONES

1. Una composición de recubrimiento curable por luz ultravioleta (UV) antimicrobiana sin disolvente, que comprende:
 5 una composición curable por UV que comprende de 10% a 90% en peso de un oligómero, de 5% a 90% en peso de un monómero y de 1% a 10% en peso de un fotoiniciador;
 de 0,1 a 30 partes en peso de un modificador de reología seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, y poliuretano; y
 de 0,5 a 50 partes en peso de un agente antimicrobiano que no reacciona químicamente con los otros
 10 componentes de la composición, estando referidas dichas partes por peso a 100 partes por peso de la composición curable por UV.
2. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el oligómero se selecciona del grupo que consiste en uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliésteres acrilados y acrílicos acrilados.
3. El recubrimiento curable por UV antimicrobiano según la reivindicación 2, en donde el grupo funcional acrilado se
 15 selecciona del grupo que consiste en acrilatos mono-funcionales, bi-funcionales, tri-funcionales, tetra-funcionales, penta-funcionales y hexa-funcionales.
4. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilato de 2-etil hexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de
 20 pentaeritritol, hexil metil acrilato de dimetoxi fenil acetofenona y metacrilato de 1,6-hexanodiol.
5. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el fotoiniciador se selecciona del grupo que consiste en éteres de benzoína, acetofenonas, oximas de benzoílo, óxido de acilfosfina, y cetona de Michler, tioxantona, antroguionona, benzofenona, metil dietanolamina y 2-N-butoxietil-4-(dimetilamino) benzoato.
- 25 6. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, plata, compuesto de plata, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario.
7. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en diacetato de clorhexidina, alexidina y cloruro de benzalconio.
- 30 8. La composición de recubrimiento antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, diacetato de clorhexidina, alexidina y cloruro de benzalconio.
9. La composición antimicrobiana de recubrimiento según la reivindicación 8, en donde el agente antimicrobiano es alexidina, o en donde el agente antimicrobiano es cetrimida y cloruro de cetilpiridinio, o en donde el agente antimicrobiano es diacetato de clorhexidina, o en donde el agente antimicrobiano es cloruro de benzalconio.
- 35 10. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde la composición comprende un modificador reológico en la cantidad de 0,2 a 20 partes en peso en 100 partes en peso de la composición curable por UV, o en donde la composición comprende un modificador reológico en la cantidad de 0,2 a 10 partes en peso en 100 partes en peso de la composición curable por UV.
- 40 11. La composición de recubrimiento curable por UV antimicrobiana según la reivindicación 1, o en donde la composición comprende un agente antimicrobiano en la cantidad de 0,5 a 30 partes en peso en 100 partes en peso de la composición curable por UV, o en donde la composición comprende un agente antimicrobiano en la cantidad de 0,5 a 20 partes en peso en 100 partes en peso de la composición curable por UV.
12. La composición de recubrimiento curable por UV según la reivindicación 1, que comprende:
 45 a) una composición curable por UV, que tiene:
 de 10% a 90% en peso del oligómero seleccionado del grupo que consiste en uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliésteres acrilados y acrílicos acrilados;
 de 5% a 90% en peso del monómero seleccionado del grupo que consiste en acrilato de 2-etil hexilo, acrilato de
 50 isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, hexil metil acrilato de dimetoxi fenil acetofenona y metacrilato de 1,6-hexanodiol;

b) de 0,1 a 30 partes en peso de un modificador de reología en 100 partes de composición curable por UV, modificador de reología que se selecciona del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida y poliuretano;

5 c) de 0,5 a 50 partes en peso de agente antimicrobiano en 100 partes de composición curable por UV, agente antimicrobiano que se selecciona del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, plata, compuesto de plata, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario; y

d) de 1 a 10 partes de fotoiniciador.

13. Un recubrimiento antimicrobiano curable por UV que comprende la composición curable por UV como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

10 **14.** Un recubrimiento antimicrobiano curado que puede obtenerse a partir del recubrimiento curable por UV como se define en la reivindicación 13 por curado con luz ultravioleta.