

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 379**

51 Int. Cl.:

**C09D 4/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2014 PCT/US2014/015614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14126862**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2014 E 14705953 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2956510**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas exentas de disolvente curables por UV**

30 Prioridad:

**13.02.2013 US 201313766517**

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

**02.11.2017**

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)  
One Becton Drive  
Franklin Lakes, NJ 07417, US**

72 Inventor/es:

**LIN, JANICE y  
MA, YIPING**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 640 379 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 antimicrobianas exentas de disolvente curables por UV

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas y métodos para el uso de dichas composiciones en diversas aplicaciones médicas. Uno de los principales retos del tratamiento médico moderno es la prevención de la infección por organismos microbianos.

10 Un área donde este desafío se presenta constantemente es en la terapia de infusión. La terapia de infusión es uno de los procedimientos de atención sanitaria más comunes. Pacientes hospitalizados, atendidos a domicilio y otros pacientes reciben fluidos, productos farmacéuticos y productos sanguíneos a través de dispositivos de acceso vascular insertados en el sistema vascular. La terapia de infusión puede usarse para tratar una infección, proporcionar anestesia o analgesia, proporcionar apoyo nutricional, tratar crecimientos cancerosos y mantener la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, entre 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 a la vasculatura periférica o central del paciente. El dispositivo de acceso vascular puede permanecer en el interior a corto plazo (días), un plazo moderado (semanas) o a largo plazo (de meses a años). El dispositivo de acceso vascular puede usarse para terapia de infusión continua o para terapia intermitente.

20 Un dispositivo común de acceso vascular es un catéter de plástico que se inserta en la vena de un paciente. La longitud del catéter puede variar desde unos pocos centímetros para el acceso periférico a muchos centímetros para el acceso central mediante dispositivos tales como catéteres vasculares centrales (CVC) y catéteres centrales insertados periféricamente (PICC). El catéter puede ser insertado transcutáneamente o puede implantarse quirúrgicamente debajo de la piel del paciente. El catéter, o cualquier otro dispositivo de acceso vascular unido al mismo, puede tener un único lumen o lúmenes múltiples para infusión de muchos fluidos simultáneamente.

25 El dispositivo de acceso vascular incluye comúnmente un adaptador Luer al que pueden estar unidos otros dispositivos médicos. Por ejemplo, un equipo de administración puede estar unido a un dispositivo de acceso vascular en un extremo y a una bolsa intravenosa (IV) en el otro. El equipo de administración es entonces un conducto de fluido para la infusión continua de fluidos y productos farmacéuticos. Comúnmente, un dispositivo de acceso IV está unido a otro dispositivo de acceso vascular que actúa para cerrar el dispositivo de acceso vascular, permitiendo así la infusión o inyección intermitente de fluidos y productos farmacéuticos. Un dispositivo de acceso IV puede incluir una carcasa y un tabique para cerrar el sistema, el último de los cuales se puede abrir con una cánula roma o Luer macho de un dispositivo médico.

35 El acceso al dispositivo de acceso vascular podría conducir a ciertas complicaciones debido a varios factores, como la contaminación. Las complicaciones asociadas con la terapia de infusión pueden causar morbilidad significativa e incluso mortalidad. Una complicación significativa es la infección de flujo sanguíneo relacionada con el catéter (CRBSI). Un estimado de 250.000 - 400.000 casos de catéter venoso central (CVC) asociados con infecciones de flujo sanguíneo (BSI) se producen anualmente en los hospitales de EE.UU. La mortalidad atribuible se estima entre el 12% y el 25% para cada infección y cuesta al sistema de atención médica \$ 25,000 - \$ 56,000 por episodio.

40 Un dispositivo de acceso vascular puede servir como un nido de infección, dando como resultado un BSI diseminado. Esto puede deberse a la falta de limpieza regular del dispositivo, a una técnica de inserción no estéril, o a patógenos que entran en el trayecto del flujo de fluido a través de cualquiera de los extremos del trayecto posterior a la inserción del catéter. Cuando un dispositivo de acceso vascular está contaminado, los patógenos se adhieren al dispositivo de acceso vascular, colonizan y forman una biopelícula. La biopelícula es resistente a la mayoría de los agentes biocidas y proporciona una fuente de reabastecimiento de patógenos para entrar en el torrente sanguíneo del paciente y causar un BSI. Por lo tanto, se necesitan dispositivos con propiedades antimicrobianas.

45 Un enfoque para prevenir la formación de biopelícula y la infección del paciente es proporcionar un revestimiento antimicrobiano sobre varios dispositivos y componentes médicos. Durante los últimos 35 años, ha sido práctica común el uso de una solución de poliuretano termoplástico como vehículo para revestimientos antimicrobianos. El disolvente es normalmente tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), o una mezcla de ambos. Debido a que el THF puede oxidarse muy rápidamente y tiende a ser muy explosivo, se necesita una costosa instalación de revestimiento a prueba de explosión. Estos duros solventes también atacan muchos de los materiales poliméricos comúnmente utilizados, incluyendo poliuretano, silicona, poliisopreno, policarbonato de butilo, poliuretano rígido, 50 cloruro de polivinilo rígido, acrílicos y caucho de estireno-butadieno (SBR). Por lo tanto, los dispositivos médicos fabricados con estos materiales pueden distorsionarse con el tiempo y / o formar microfisuras en sus superficies. Otro problema con este tipo de revestimiento es que se tarda casi 24 horas en que el disolvente se evapore completamente por calor. En consecuencia, la tecnología convencional tiene problemas persistentes con el procesamiento, el rendimiento y el coste.

55 Otra limitación es la disponibilidad de agentes antimicrobianos adecuados para uso en tales revestimientos. Uno de los agentes antimicrobianos más utilizados en el revestimiento de dispositivos médicos es la plata, como se describe

5 en la patente de EE.UU. No. 4,933,178. Las sales de plata y la plata elemental son agentes antimicrobianos bien conocidos tanto en la industria quirúrgica médica como en las industrias generales de productos de consumo. Generalmente se incorporan al material a granel polimérico o se revisten sobre la superficie de los dispositivos médicos mediante plasma, evaporación por calor, galvanoplastia o tecnologías convencionales de revestimiento con disolvente. Estas tecnologías son tediosas, caras y no respetuosas con el medio ambiente.

10 Además, el rendimiento de los dispositivos médicos revestidos con plata es mediocre en el mejor de los casos. Por ejemplo, puede tardar hasta ocho (8) horas antes de que el ion plata, ionizado a partir de sales de plata o plata elemental, sea eficaz como agente antimicrobiano. Como resultado, puede producirse una actividad microbiana sustancial antes de que el revestimiento de plata llegue a ser efectivo. Además, muchos revestimientos antimicrobianos con un compuesto de plata o plata elemental son opacos, impidiendo así la visualización de la trayectoria del fluido en un dispositivo de acceso vascular. Tal visualización podría ser importante para los profesionales como un indicador del progreso de la terapia IV. Se necesitan etapas de procesamiento y coste adicionales para mejorar la transparencia de los revestimientos antimicrobianos basados en plata, como se describe en la patente de EE.UU. No. 8,178,120.

15 En la solicitud de patente de EE.UU. No. 20100135949, Ou Yang describió un revestimiento antimicrobiano curable por UV que era mucho más barato de procesar, y que poseía una eficacia antimicrobiana superior en comparación con la tecnología de revestimientos antimicrobianos basados en plata. Sin embargo, se requirió un modificador de reología de esta composición para evitar la separación de fases del agente antimicrobiano insoluble del resto de la composición de revestimiento. El uso del modificador de reología aumenta sustancialmente la viscosidad del revestimiento, lo que prohíbe el uso de la pulverización como un método de aplicación de revestimiento. Por consiguiente, debe añadirse un disolvente a la composición de revestimiento para conseguir una viscosidad trabajable y pulverizable, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. No. 20100137472. El uso de un disolvente puede ser indeseable, como se indicó anteriormente. Además, la adición de un disolvente para disminuir la viscosidad de la composición de revestimiento dará lugar a una mayor separación de fases del agente antimicrobiano dentro de la composición de revestimiento. El documento de patente US 2009/0317435 se refiere a métodos para procesar superficies de sustrato que llevan revestimientos que comprenden un metal y que tienen actividad antimicrobiana. El documento de patente CN 102070983 describe un revestimiento antibacteriano curable por ultravioleta, que comprende óxido de plata y un poliuretano-acrilato aromático para producir un efecto antibacteriano.

20  
25  
30 En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de composiciones mejoradas que impartan capacidad antimicrobiana a dispositivos médicos de diversos tipos, particularmente dispositivos relacionados con la terapia de infusión. Específicamente, existe la necesidad de un revestimiento antimicrobiano eficaz que pueda aplicarse fácilmente a dispositivos médicos construidos de materiales poliméricos y metales. También existe la necesidad de mejorar los métodos de aplicación de tales revestimientos antimicrobianos a dispositivos médicos. Además, existe la necesidad de un revestimiento antimicrobiano eficaz que comprenda agentes antimicrobianos insolubles que estén uniformemente dispersos dentro de la matriz de la composición de revestimiento sin separación de fases observable.

### **Breve compendio de la invención**

35  
40 La presente invención se ha desarrollado en respuesta a problemas y necesidades en la técnica que aún no han sido totalmente resueltos por composiciones y métodos antimicrobianos actualmente disponibles. Por lo tanto, estas composiciones y métodos se desarrollan para reducir complicaciones, tales como el riesgo y la aparición de CRBSI, proporcionando composiciones antimicrobianas mejoradas y métodos de aplicación para su uso junto con dispositivos médicos.

45 La presente invención se refiere a revestimientos curables con ultravioleta (UV) que tienen propiedades antimicrobianas. Los revestimientos pueden curarse por luz en el intervalo 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 revestimientos son particularmente adaptables para uso en dispositivos médicos, particularmente dispositivos médicos usados en terapia de infusión, tales como válvulas sin aguja, válvulas de cierre, juegos de infusión y catéteres. Como se ha mencionado anteriormente, estos dispositivos médicos están compuestos a menudo de materiales poliméricos, especialmente policarbonato (PC), poliuretano (PU), cloruro de polivinilo (PVC), caucho de estireno-butadieno (SBR) y acrílicos.

50  
55 En un aspecto de la invención, las superficies de tales dispositivos se revisten con un revestimiento curable por UV (a veces denominado en lo sucesivo "revestimiento por UV"), que comprende una composición curable por UV y componentes adicionales incorporados en la misma, tales como agentes antimicrobianos uniformemente distribuidos a lo largo de su matriz. Los agentes antimicrobianos son capaces de difundirse a través de y lixiviar de la matriz y matar los organismos microscópicos que están muy cerca de la superficie de revestimiento. Los agentes antimicrobianos, que están uniformemente distribuidos en la matriz de revestimiento por UV, se extraen gradualmente de la matriz cuando una solución IV se difunde en la matriz. Los agentes antimicrobianos están entonces disponibles para matar los microbios que están muy cerca de la superficie de revestimiento.

Las formulaciones de esta invención están generalmente compuestas por una combinación de oligómeros de tipo uretano o poliéster con grupos funcionales acrilato, monómeros de acrilato, fotoiniciadores y agentes antimicrobianos. El revestimiento por UV se encuentra en forma líquida antes del curado por UV. Para algunas formulaciones, los agentes antimicrobianos son relativamente insolubles en el revestimiento líquido. Por consiguiente, los sistemas y métodos de la presente invención proporcionan composiciones antimicrobianas curables por UV que comprenden partículas antimicrobianas insolubles en la escala nano o micro que están distribuidas uniformemente por toda la matriz de revestimiento sin el uso de un agente modificador reológico.

Los revestimientos de la presente invención no tienen disolvente y pueden pulverizarse, limpiarse, sumergirse o distribuirse utilizando otros métodos de revestimiento convencionales para revestir la superficie de un sustrato. A continuación, pueden curarse rápidamente con luz ultravioleta. El curado puede completarse en segundos o minutos dependiendo de la formulación y las condiciones de curado. Los revestimientos de la presente invención son generalmente eficaces en cuestión de minutos en lugar de horas, como con los revestimientos convencionales. Los revestimientos curados son generalmente incoloros y transparentes o translúcidos. La transparencia proporciona los medios importantes para visualizar la trayectoria del fluido dentro del dispositivo médico revestido.

Se puede utilizar una amplia variedad de polímeros dentro del alcance de la presente invención. Sólo es necesario que los oligómeros y monómeros sean capaces de curar por UV y de suspender o solvatar los agentes antimicrobianos del tipo descrito en la presente memoria. Los oligómeros se seleccionan entre uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliéteres acrilados, acrílicos acrilados. El grupo funcional acrilado puede ser monofuncional, difuncional, trifuncional, tetrafuncional, pentafuncional o hexafuncional.

Al igual que con los oligómeros, se puede usar un amplio intervalo de monómeros en las presentes composiciones. Una vez más, sólo es necesario que la composición global sea curable por UV y que la composición sea capaz de suspender o solvatar los agentes antimicrobianos. Los monómeros se seleccionan entre acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, acrilato de metilo de dimetoxifenil acetofenona y hexilo, metacrilato de 1,6-hexanodiol.

Con el fin de permitir el curado por UV, la composición está provista de un fotoiniciador adecuado y compatible. Los fotoiniciadores se seleccionan de: 1) tipo de escisión de molécula única, seleccionado de éteres de benzoina, acetofenonas, benzoiloximas y óxido de acilfosfina, y 2) tipo de abstracción de hidrógeno, seleccionado de cetona de Michler, tioxantona, antraquinona, benzofenona, metil dietanol amina, 2-N-butoxietil-4-(dimetilamino) benzoato o combinaciones de estos materiales.

Se pueden usar diversos agentes antimicrobianos en las composiciones de la presente invención. Los agentes antimicrobianos de la presente invención comprenden agentes antimicrobianos insolubles que tienen un tamaño de partícula inferior a 15  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula pequeño de los agentes antimicrobianos facilita la distribución uniforme del agente antimicrobiano insoluble dentro de la matriz de la composición de revestimiento sin sufrir separación de fases.

Anteriormente, se requería un agente modificador reológico para modificar la viscosidad de la composición de revestimiento para evitar la separación de fases. La alta viscosidad de los materiales de revestimiento presentaba dificultades para aplicar los materiales de revestimiento por pulverización. Se añadieron disolventes a los materiales de revestimiento para disminuir la viscosidad y mejorar las propiedades de flujo del material de revestimiento. Sin embargo, estos disolventes son en gran medida indeseables debido a sus propiedades cáusticas. Además, estos disolventes son generalmente inflamables y por lo tanto difíciles de trabajar con seguridad. Además, la adición de disolventes disminuye la viscosidad global de la composición de revestimiento, mejorando así la separación de fases de los agentes antimicrobianos dentro de la matriz de la composición de revestimiento.

Por el contrario, las composiciones de revestimiento de la presente invención utilizan agentes antimicrobianos de pequeño tamaño de partícula para proporcionar una composición de revestimiento estable y de baja viscosidad que se puede aplicar por pulverización sin el uso de disolventes. Se proporciona un agente antimicrobiano que tiene un tamaño de partícula de 15  $\mu\text{m}$  o menos. El tiempo que tarda la separación de fases en producirse es inversamente proporcional al cuadrado de los tamaños de partícula. Limitando el tamaño medio de partícula a 15  $\mu\text{m}$  o menos, el tiempo para la separación de fases se incrementa sustancialmente para ser prácticamente útil. De este modo, se proporciona una formulación de revestimiento que elimina la necesidad de modificadores reológicos y disolventes para proporcionar una composición de revestimiento estable y pulverizable. En particular, el tamaño pequeño de partículas es capaz de permanecer suspendido en la matriz del revestimiento curable por UV sin separación de fases observable.

Los agentes antimicrobianos de la presente invención son generalmente compatibles con los otros componentes de la composición. Los agentes antimicrobianos son además eficaces en la eliminación de microbios y otros patógenos indeseables. Específicamente, se prefiere que dicho agente antimicrobiano no reaccione químicamente con los otros componentes de la composición. Agentes antimicrobianos adecuados dentro del alcance de la presente invención son aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario.

Las formulaciones de la presente invención también demuestran buena adhesión a numerosas superficies plásticas (tales como PC, PU, PVC, acrílicos y SBR). La formulación se puede curar con luz ultravioleta adecuada (longitudes de onda de 200 nm a 600 nm, y en ciertas realizaciones en el intervalo de 300 nm a 450 nm). Cuando se endurece, el recubrimiento es sustancialmente transparente o translúcido, proporcionando así un medio para visualizar la trayectoria del fluido de dispositivos médicos revestidos, tales como conectores sin aguja, válvulas de cierre, dispositivos de acceso Luer y catéteres IV.

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones de revestimiento antimicrobianas que superan muchas de las limitaciones de la tecnología existente. La presente invención emplea componentes conocidos que han conseguido aceptación para uso médico. Estos componentes se combinan y utilizan de forma fácil y eficiente. Como se ha expuesto anteriormente, las composiciones de la presente invención incluyen generalmente oligómeros, monómeros, fotoiniciadores y agentes antimicrobianos finos insolubles. Las composiciones resultantes se aplican fácilmente a las superficies de dispositivos médicos y se curan rápidamente mediante luz UV. Específicamente, la presente invención se refiere a una composición de revestimiento por UV que comprende:

- a) un adhesivo, que tiene;
  - un oligómero de 10 partes a 90 partes en peso en 100 partes de composición de revestimiento curable por UV, seleccionándose el oligómero del grupo que consiste en uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliésteres acrilados y acrílicos acrilados;
  - un monómero de 5 partes a 90 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, seleccionándose el monómero del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, acrilato de metilo de dimetoxifenil acetofenona y hexilo, y metacrilato de 1,6 hexanodiol; y
  - un fotoiniciador de 1 parte a 10 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, seleccionándose el fotoiniciador del grupo que consiste en uno o más éteres de benzoina, una acetofenona, una benzoiloxima, un óxido de acilfosfina, una cetona de Michler, una tioxantona, una antraquinona, una benzofenona, una metil dietanol amina y un 2-N-butoxietil-4-(dimetilamino) benzoato; y
- b) un agente antimicrobiano insoluble que comprende un tamaño de partícula menor de 15  $\mu\text{m}$  y que se proporciona en una concentración de 0,5 partes a 50 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, el agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario; en el que dicha composición de revestimiento no comprende un modificador de reología.

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

La invención se refiere además a un revestimiento curable por ultravioleta (UV) antimicrobiano que comprende la composición de la invención.

### Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de los dibujos adjuntos, cuando se consideren en conjunción con la siguiente descripción. Aunque los dibujos representan sólo realizaciones típicas de la invención y por lo tanto no deben considerarse limitantes del alcance de la invención, los dibujos adjuntos ayudan a explicar la invención con más detalle.

La figura 1 muestra una tabla que resume los resultados de varias pruebas llevadas a cabo de acuerdo con el ejemplo 1 descrito en la presente memoria, de acuerdo con una realización representativa de la presente invención.

La figura 2 muestra varias gráficas de contorno que demuestran las velocidades de elución del agente antimicrobiano de acuerdo con diversas realizaciones representativas de la presente invención.

La figura 3 muestra varias imágenes que demuestran la separación de fases de una suspensión de control y una suspensión de ensayo preparadas con CHA grueso y fino, respectivamente, de acuerdo con una realización representativa de la presente invención.

La figura 4 muestra un gráfico que cuantifica la separación de fases de la suspensión de control y la suspensión de ensayo proporcionadas en la figura 3 de acuerdo con una realización representativa de la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

Esta descripción detallada de la invención proporciona una descripción adicional de cada uno de los aspectos de la invención resumidos anteriormente. En un aspecto de la invención, se proporciona un revestimiento antimicrobiano curable por ultravioleta (UV). El revestimiento comprende una composición curable por UV que comprende un

oligómero, un monómero y un fotoiniciador que son capaces juntos de formar una composición polimérica curable por UV. Además está incorporado dentro de las composiciones de revestimiento curables por UV un agente antimicrobiano eficaz.

5 Las composiciones de revestimiento curables por UV comprenden principalmente uno o más oligómeros y uno o más monómeros, combinados con uno o más fotoiniciadores adecuados. En la siguiente descripción, la composición de revestimiento curable por UV comprenderá 100 partes en peso. Los materiales añadidos a la composición de revestimiento curable por UV pueden incluir agentes antimicrobianos solubles, agentes antimicrobianos insolubles y otros aditivos. Estos materiales se definirán en partes en peso añadidas a 100 partes en peso de la composición de revestimiento curable por UV.

10 El oligómero se selecciona del grupo que consiste en uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliéteres acrilados, acrílicos acrilados. El grupo funcional acrilado se selecciona del grupo que consiste en acrilatos monofuncionales, difuncionales, trifuncionales, tetrafuncionales, pentafuncionales y hexafuncionales. Cualquier oligómero de este grupo que sea compatible con los otros componentes de la composición puede utilizarse dentro del alcance de la presente invención. El oligómero comprende de 10% a 90% de la composición curable por UV. En algunas realizaciones, el oligómero comprenderá del 20% al 80% de la composición curable por UV. En ciertas realizaciones de la invención, el oligómero comprenderá de 30% a 70% de la composición curable por UV.

15 El monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, acrilato de metilo de dimetoxifenil acetofenona y hexilo, metacrilato de 1,6-hexanodiol. Una vez más, cualquier monómero de este grupo que sea compatible con los otros componentes de la composición puede utilizarse dentro del alcance de la presente invención. El monómero comprende de 5% a 90% de la composición curable por UV. En algunas realizaciones, el monómero comprenderá de 10% a 75% de la composición curable por UV. En ciertas realizaciones de la invención el monómero comprenderá de 20% a 60% de la composición curable por UV.

20 El fotoiniciador se selecciona del grupo que consiste en un tipo de escisión de molécula única, seleccionado entre éteres de benzoína, acetofenonas, benzoiloximas y óxido de acilfosfina, y tipos de extracción de hidrógeno que consisten en cetona de Michler, tioxantona, antraquinona, benzofenona, metil dietanol amina y 2-N-butoxiethyl-4-(dimetilamino) benzoato. El fotoiniciador también se seleccionará de tal manera que sea compatible con los otros componentes de la composición identificados dentro del alcance de la presente invención. El fotoiniciador comprende de 1,0% a 10% de la composición curable por UV. En algunas realizaciones, el fotoiniciador comprenderá de 1% a 8,5% de la composición curable por UV. En ciertas realizaciones de la invención, el fotoiniciador comprenderá de 2% a 7% de la composición curable por UV.

25 El agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario. El agente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,5 a 50 partes en peso en comparación con 100 partes en peso de la composición curable por UV. En otras realizaciones, el agente antimicrobiano puede estar presente en la cantidad de 0,5 a 30 partes en peso de la composición. En ciertas realizaciones adicionales, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad de 3 a 14 partes en peso.

30 En algunos casos es deseable proporcionar una composición de revestimiento curable por UV, pulverizable, que contenga un agente antimicrobiano insoluble. El agente antimicrobiano es insoluble en las composiciones de revestimiento curables por UV pero es soluble en fluidos de infusión. El revestimiento es hidrófilo al curar; por lo tanto, en escenarios de uso clínico, el fluido IV se difundirá en el revestimiento antimicrobiano curado y disolverá lentamente los agentes antimicrobianos. El agente antimicrobiano disuelto se extrae entonces del revestimiento antimicrobiano y proporciona protección antimicrobiana a los dispositivos médicos revestidos. El agente antimicrobiano insoluble facilita un control adicional sobre la velocidad de liberación del agente antimicrobiano más allá de la simple difusión y lixiviación, proporcionando así una eficacia antimicrobiana duradera.

35 Los agentes antimicrobianos insolubles pueden incluir cualquier agente antimicrobiano como se define en la reivindicación 1, o una combinación de agentes antimicrobianos que sean insolubles en las composiciones de revestimiento curables por UV descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, los agentes antimicrobianos insolubles pueden incluir además agentes antimicrobianos o combinaciones de agentes antimicrobianos que tienen baja solubilidad. Además, algunas realizaciones de la presente invención comprenden una mezcla de agentes antimicrobianos solubles e insolubles. En cualquier caso, se prefiere que el agente antimicrobiano no reaccione químicamente con los otros componentes de las composiciones.

40 Ejemplos no limitativos de agentes antimicrobianos insolubles incluyen diacetato de clorhexidina, base de clorhexidina, alexidina (diclorhidrato), triclosán, octenidina (diclorhidrato) y rifampicina. Otros agentes antimicrobianos insolubles pueden incluir yoduro de alquilpiridinio, y varios péptidos anfifílicos que están unidos covalentemente a resinas insolubles en agua. Agentes antimicrobianos adicionales de la presente invención pueden incluir centrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, o-ftalaldehído y minociclina. Por consiguiente,

algunas realizaciones de la presente invención pueden incluir una combinación de agentes antimicrobianos solubles e insolubles.

5 Generalmente, los materiales insolubles son incapaces de disolverse en un líquido o solución. Como tales, los materiales insolubles podrían separarse de la fase líquida con el tiempo, dando como resultado un tipo de separación de fases. En la presente invención, la separación de fases de este tipo es indeseable. En particular, la separación de fases mediante la cual se separan agentes antimicrobianos insolubles de los componentes restantes de la composición curable por UV es indeseable.

10 La separación de fases dentro de una composición de revestimiento antimicrobiana da como resultado generalmente una distribución desigual del agente antimicrobiano insoluble dentro del material de revestimiento. Esto puede conducir a un gasto desigual del agente antimicrobiano en el revestimiento final del dispositivo médico. En consecuencia, la presente invención supera este tipo de separación de fases controlando el tamaño de partícula del agente antimicrobiano. Como tal, se proporciona una composición de revestimiento curable por UV estable.

15 El tamaño de partícula de los agentes antimicrobianos de la presente invención proporciona un retardo significativo en el proceso de separación de fases, proporcionando con ello tiempo suficiente para preparar, aplicar y curar el revestimiento curable por UV antes de la separación de fases observable. La velocidad de una partícula antimicrobiana esférica que cae en la matriz de fluido viscoso de la composición de revestimiento es proporcional al cuadrado del radio de la esfera del agente antimicrobiano. Por lo tanto, a medida que disminuye el tamaño de partícula del agente antimicrobiano, el tiempo que tarda en producirse la separación de fases aumenta significativamente. Además, las partículas antimicrobianas no crean redes, como se observa con modificadores reológicos, tales como sílice pirógena. De este modo, puede(n) añadirse agente(s) antimicrobiano(s) a la composición de revestimiento sin afectar sustancialmente la viscosidad de la composición de revestimiento.

20 En algunas realizaciones, una composición de revestimiento curable por UV, que se puede pulverizar, comprende un agente antimicrobiano insoluble que tiene un tamaño de partícula de menos de 10  $\mu\text{m}$ , en el que el agente antimicrobiano insoluble está presente en una concentración de menos de 8,9% en peso con relación a los componentes restantes de la composición de revestimiento curable por UV. En otras realizaciones, una composición de revestimiento curable por UV que se puede pulverizar comprende un agente antimicrobiano insoluble que tiene un tamaño de partícula de menos de 15  $\mu\text{m}$ , en el que el agente antimicrobiano insoluble está presente en una concentración de menos del 14,0% en peso con relación a los componentes restantes de la composición de revestimiento curable por UV. Además, en algunas realizaciones, una composición de revestimiento curable por UV, pulverizable, comprende un agente antimicrobiano insoluble que tiene un tamaño de partícula reducido en una concentración de 2,0% a 14% en peso.

25 Las composiciones de revestimiento curables por UV de la presente invención comprenden además una viscosidad de trabajo que permite que la composición de revestimiento se aplique a un dispositivo médico mediante pulverización. De acuerdo con esto, algunas realizaciones de la presente invención incluyen un agente antimicrobiano insoluble que tiene al menos uno de los tamaños de partícula reducidos previamente indicados, en el que la composición de revestimiento tiene una viscosidad de 5 centipoises a 500 centipoises.

30 El uso de agentes antimicrobianos insolubles que tienen este tamaño de partícula imparte dos ventajas a la composición de revestimiento curable por UV sobre la técnica anterior. En primer lugar, el tamaño de partícula reducido elimina la necesidad de un modificador reológico para evitar la separación de fases. El tamaño pequeño de partícula del agente antimicrobiano es capaz de permanecer suspendido en la matriz del revestimiento curable por UV sin separación de fases observable. Como tal, el agente antimicrobiano insoluble permanece uniformemente distribuido a través de la matriz de la composición de revestimiento a lo largo de los procesos de aplicación y curado con UV. Una vez curado, el agente antimicrobiano insoluble es libre de extraerse de la matriz curada del revestimiento, impartiendo de este modo actividad antimicrobiana a fluidos y superficies en contacto con, o en proximidad a, la superficie revestida del dispositivo médico.

35 En segundo lugar, la composición de revestimiento curable por UV es significativamente menos viscosa que las formulaciones de la técnica anterior, que requieren el uso de un modificador reológico para evitar la separación de fases. Por consiguiente, las ventajas combinadas de la presente invención proporcionan una composición de revestimiento curable por UV, pulverizable, en la que pueden usarse agentes antimicrobianos insolubles sin necesidad de modificadores reológicos o disolventes duros.

40 Algunas formulaciones de revestimiento por UV de la presente invención pueden ser acrilato de tipo uretano o poliéster, tales como 7104, 7101, 7124-K, 7105-5K de Electronic Materials Inc. (EMI) (Breckenridge, CO), 1168-M, I-20781 de Dymax Corporation (Torrington, CT) y UV 630 de Permabond Engineering Adhesives (Somerset, NJ).

45 El revestimiento antimicrobiano de acuerdo con la presente invención se puede aplicar a una amplia gama de dispositivos médicos usados en la terapia de infusión tales como, pero sin limitarse a, conectores sin aguja, válvulas de cierre, equipos IV, catéteres IV y dispositivos de acceso Luer.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Los conectores sin agujas revestidos con composiciones de revestimiento curables por UV que incluyen diacetato de clorhexidina (CHA) dentro del alcance de la presente invención se ensayaron en cuanto a la eficacia junto con dos conectores sin aguja disponibles comercialmente: uno con una formulación antimicrobiana basada en plata y el otro con un tabique impregnado con CHA.

#### Muestras nº

1. Composición según la presente invención con diacetato de clorhexidina al 1%
2. Composición según la presente invención con diacetato de clorhexidina al 3%
3. Composición según la presente invención con diacetato de clorhexidina al 5%
4. Composición según la presente invención con diacetato de clorhexidina al 9%
5. Conector sin aguja con clorhexidina / tabique impregnado de plata
6. Conector sin aguja con recubrimiento antimicrobiano basado en plata

Cada muestra se probó en tres (3) agentes microbianos, a saber: *Staphylococcus epidermidis* (bacterias grampositivas); *Pseudomonas aeruginosa* (bacterias gramnegativas); y *Candida albicans* (levadura u hongos). El tiempo de contacto fue de 24 horas. Algunas de las muestras fueron preacondicionadas durante 7 días con fluido IV continuo fluyendo a través de las muestras antes de la prueba. Los resultados se resumen en la tabla de la figura 1, que muestra una clara ventaja de las composiciones antimicrobianas de acuerdo con la presente invención sobre las tecnologías existentes.

### Ejemplo 2

La velocidad de elución del agente antimicrobiano está bien definida y puede controlarse controlando el espesor del revestimiento, el área de cobertura y la concentración del agente antimicrobiano. En este ejemplo, la concentración de diacetato de clorhexidina eluida dentro de un dispositivo Luer se representa como una función del espesor del revestimiento (unidad: mil o milésima de pulgada), de la altura del revestimiento (unidad: pulgada) y de la concentración de diacetato de clorhexidina (unidad: % peso / peso). El dispositivo Luer tenía un volumen interno cilíndrico que tenía 2,54 cm (1 pulgada) de alto y tenía un volumen interno de 0,12 ml, en el intervalo de volúmenes internos de muchos conectores sin aguja. La concentración de CHA eluida es para dispositivos después de 7 días de preacondicionamiento. Dado que la concentración mínima inhibitoria para *Staphylococcus epidermidis* es de 2 µg/ml, la formulación del revestimiento y el área de cobertura pueden diseñarse fácilmente para mantener una eficacia adecuada durante un tiempo de uso prolongado. Los resultados de estas pruebas se muestran en la figura 2.

### Ejemplo 3

Se realizó una comparación de tiempo de separación de fases de CHA fino frente a CHA grueso sin un modificador de reología. Se prepararon dos suspensiones de revestimiento antimicrobiano; se monitorizaron 100 ml de cada suspensión en cilindros graduados para separación de fases. Cada suspensión contenía CHA al 10% (p/p) en una solución de revestimiento curable por UV a base de acrilato. Se proporcionó una muestra de suspensión de control que comprendía 10% en peso de CHA grueso con un tamaño medio de partícula de 17 µm. También se proporcionó una muestra de suspensión de ensayo que comprendía 10% en peso de CHA fino (Medichem, España) con un tamaño medio de partícula de 6 µm. Los tamaños medios de partícula se determinaron a partir de una distribución de tamaño de partícula medida a través de un contador de partículas basado en imágenes.

Las suspensiones se incubaron a temperatura ambiente y se tomaron imágenes de las suspensiones en (a) t = 0 minutos (inmediatamente después de la mezcla), (b) t = 20 minutos, (c) t = 5 horas y (d) t = 16 horas. La separación de fases se observó en la suspensión de control a t = 20 minutos, mientras que la separación de fases se retrasó y no se detectó en la suspensión de ensayo hasta t = 16 horas. Por consiguiente, la suspensión de ensayo mostró un aumento de 48 veces en la estabilidad de la suspensión sobre la suspensión de control. Por tanto, la reducción del tamaño de partícula retrasó sustancialmente la separación de fases en la suspensión de ensayo de revestimiento antimicrobiano. Las imágenes tomadas durante este experimento se muestran en la figura 3. Además, a medida que las fuerzas gravitatorias hacían que el CHA sólido se hundiera y se separara por fases del revestimiento por UV líquido, se cuantificó y se representó gráficamente frente al tiempo la aparición de la fase sólo líquida en la parte superior de los cilindros graduados. Los resultados de este experimento se muestran en la figura 4.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de revestimiento curable por UV que comprende:

a) un adhesivo, que tiene;

5 un oligómero de 10 partes a 90 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, seleccionándose el oligómero del grupo que consiste en uretanos alifáticos acrilados, uretanos aromáticos acrilados, poliésteres acrilados, poliésteres insaturados, poliéteres acrilados y acrílicos acrilados;

10 un monómero de 5 partes a 90 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, seleccionándose el monómero del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, diacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, tetraacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, acrilato de metilo de dimetoxifenil acetofenona y hexilo, y metacrilato de 1,6-hexanodiol; y

15 un fotoiniciador de 1 parte a 10 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, seleccionándose el fotoiniciador del grupo que consiste en uno o más éteres de benzoína, una acetofenona, una benzoiloxima, un óxido de acilfosfina, una cetona de Michler, una tioxantona, una antraquinona, una benzofenona, una metil dietanol amina y un 2-N-butoxietyl-4-(dimetilamino) benzoato; y

20 b) un agente antimicrobiano insoluble que comprende un tamaño de partícula menor de 15  $\mu\text{m}$ , y que se proporciona en una concentración de 0,5 partes a 50 partes en peso en 100 partes de una composición de revestimiento curable por UV, el agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bifenoles y compuestos de amonio cuaternario; en el que dicha composición de revestimiento no comprende un modificador de reología.

2. La composición de revestimiento curable por UV de la reivindicación 1, en la que el tamaño de partícula es menor de 10  $\mu\text{m}$ .

3. La composición de revestimiento curable por UV de la reivindicación 1, que comprende además una viscosidad de 5 mPa.s (centipoise) a 500 mPa.s (centipoise).

25 4. Un revestimiento curable por ultravioleta (UV) antimicrobiano que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

<p style="text-align: center;"><b>% de destrucción de microorganismos</b></p>						
muestra nº	Candida albicans		Pseudomonas aeruginosa		Staphylococcus epidermidis	
	tiempo 0	después de 7 días de preacodionamiento	tiempo 0	después de 7 días de preacodionamiento	tiempo 0	después de 7 días de preacodionamiento
1	100	99.32474	100	99.94724	99.99977	99.84784
2	99.99969	99.98851	99.99999	99.99997	100	99.97153
3	99.98815	99.99992	99.99999	99.99999	99.99953	99.99411
4	99.99969	99.99994	99.99928	100	100	99.99607
5	79.60467	43.33333	99.99788	99.97878	64.36222	76.13483
6	91.74257	NA	99.98535	NA	80.96671	NA

**FIG. 1**

Gráficas de contorno de CHA calculado ( $\mu\text{g/ml}$ )

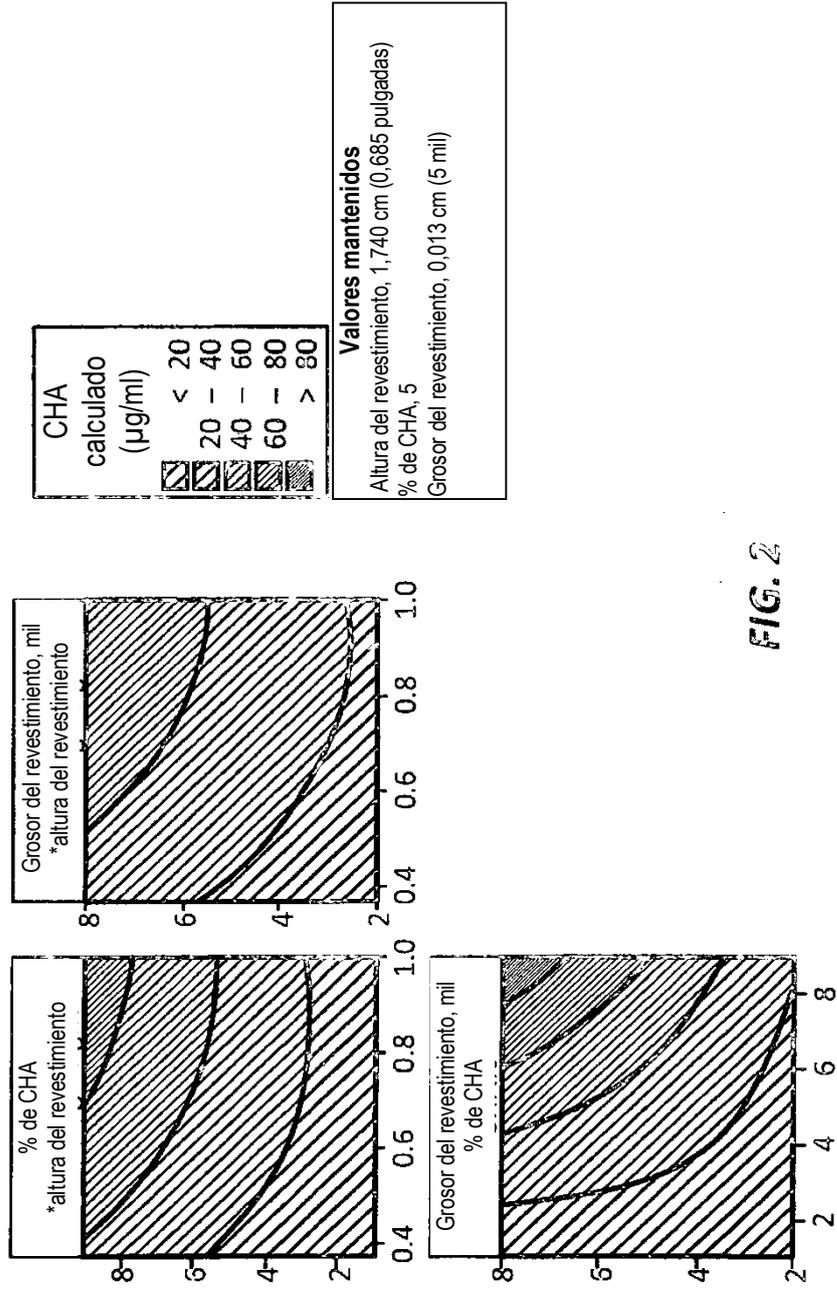
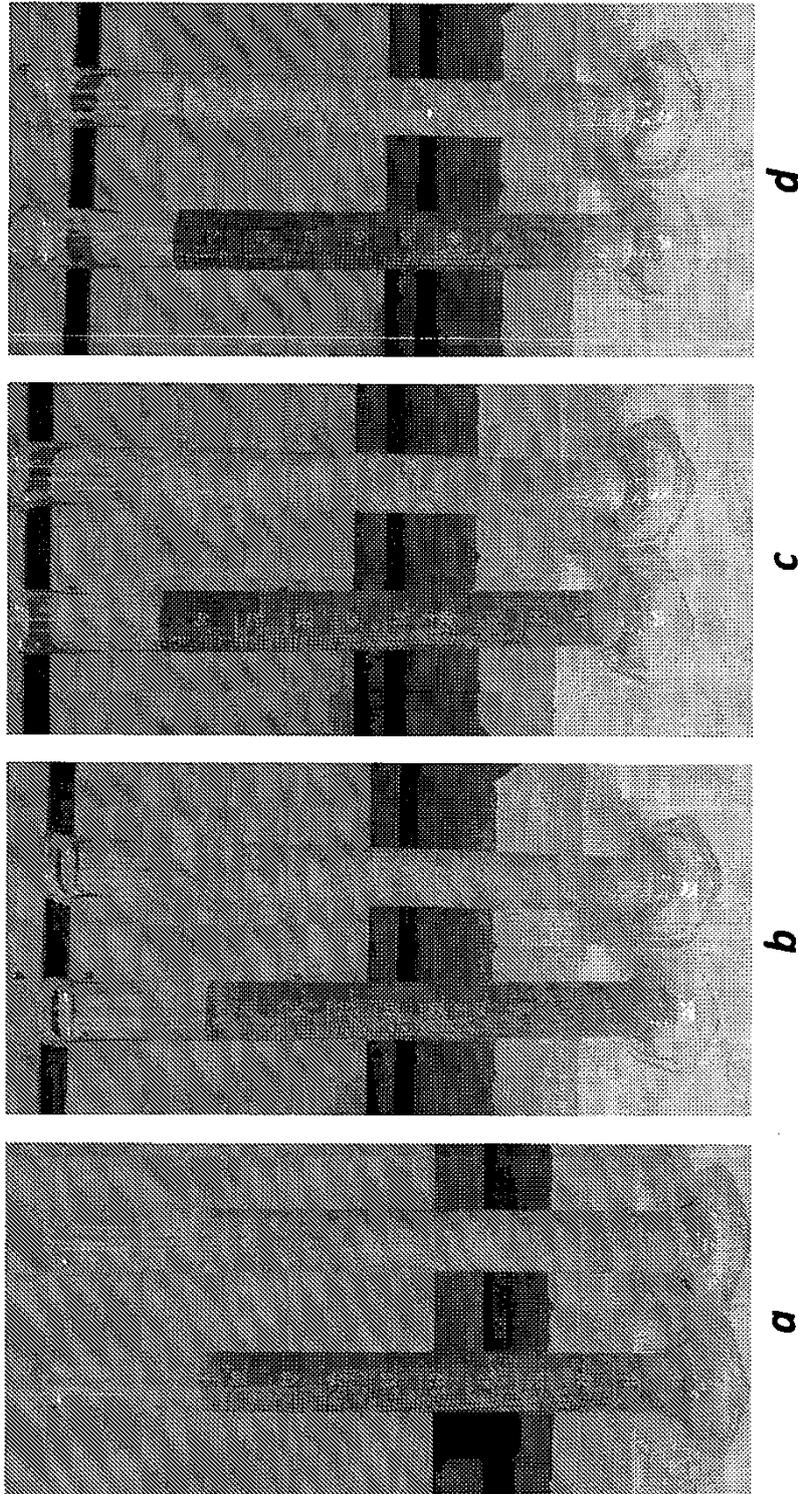


FIG. 2



**FIG. 3**

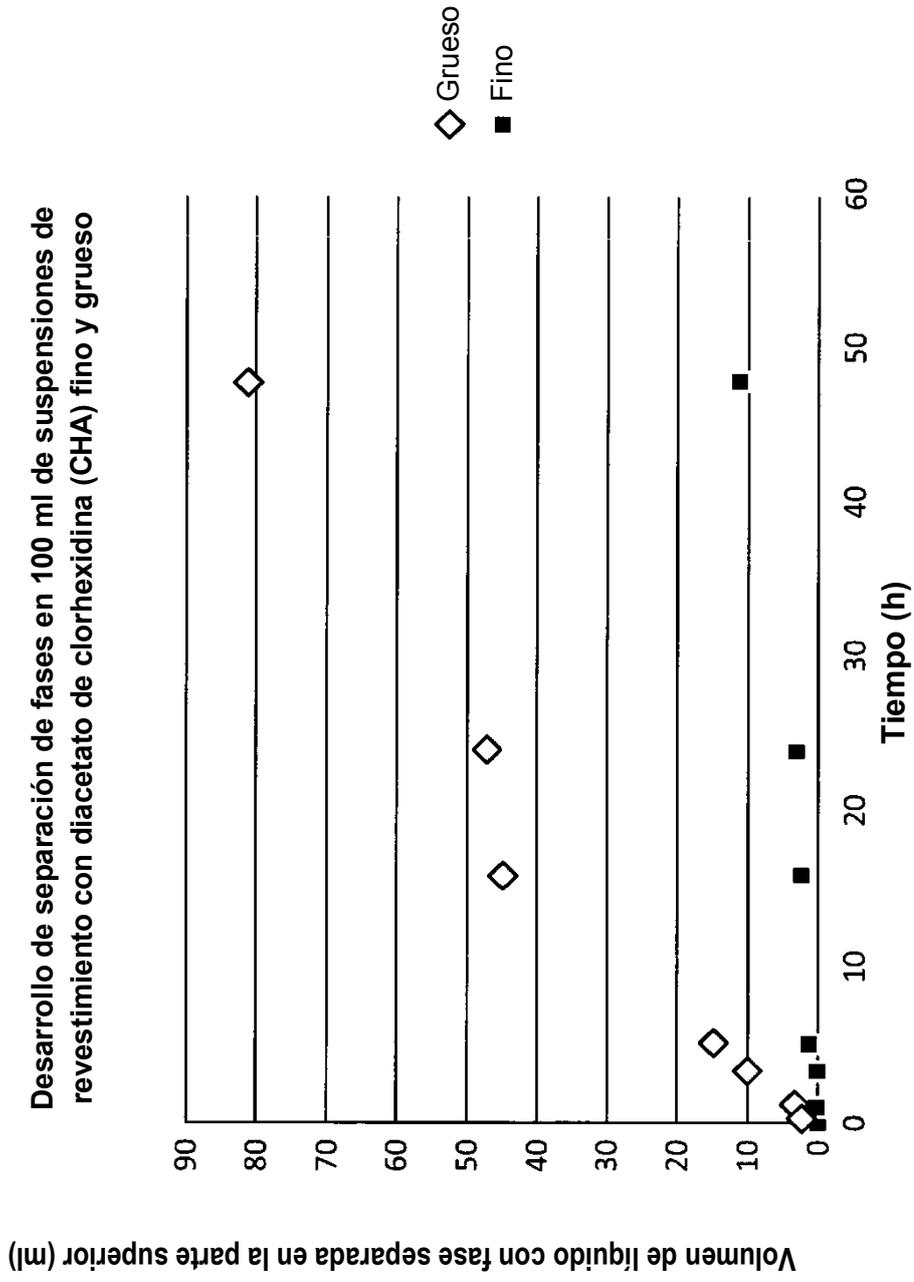


FIG. 4