

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 624**

51 Int. Cl.:

C10M 125/04	(2006.01)	A61L 29/16	(2006.01)
C10M 125/26	(2006.01)	B05D 3/06	(2006.01)
C10M 129/24	(2006.01)	B05D 3/02	(2006.01)
C10M 133/06	(2006.01)	C09D 4/06	(2006.01)
C10M 133/22	(2006.01)	C08F 220/18	(2006.01)
C10M 133/40	(2006.01)	C08F 222/10	(2006.01)
C10M 169/04	(2006.01)	C09D 5/14	(2006.01)
C10N 20/02	(2006.01)	C09D 5/16	(2006.01)
C10N 30/16	(2006.01)		
A61L 29/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2009 PCT/US2009/065942**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065422**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2009 E 09764420 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2370559**

54 Título: **Composiciones lubricantes antimicrobianas**

30 Prioridad:

01.12.2008 US 118988 P
06.05.2009 US 436404

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

OU-YANG, DAVID TIEN-TUNG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 701 624 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 lubricantes antimicrobianas

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a dispositivos médicos cuya superficie está recubierta con composiciones lubricantes antimicrobianas sin disolvente. Uno de los mayores retos del tratamiento médico moderno es el control de la infección y la diseminación de organismos microbianos.

10 Un área en donde este reto se presenta de manera constante es en la terapia de infusión de diversos tipos. La terapia de infusión es uno de los procedimientos más comunes para el cuidado de la salud. Los pacientes hospitalizados, con cuidados en casa y otros, reciben fluidos, medicamentos, y productos sanguíneos vía un dispositivo de acceso vascular insertado en el sistema vascular. La terapia de infusión se puede utilizar para tratar una infección, proporcionar anestesia o analgesia, proporcionar soporte nutricional, tratar los crecimientos cancerosos, mantener la presión sanguínea y el ritmo cardiaco, o para muchos otros usos clínicamente significativos.

La terapia de infusión se facilita por un dispositivo de acceso vascular. El dispositivo de acceso vascular puede tener acceso a la vasculatura periférica o central de un paciente. El dispositivo de acceso vascular puede ser permanente a corto plazo (días), a plazo moderado (semanas), o a largo plazo (de meses a años). El dispositivo de acceso vascular se puede utilizar para terapia de infusión continua o para terapia intermitente.

25 Un dispositivo de acceso vascular común es un catéter de plástico que se inserta dentro de una vena del paciente. La longitud del catéter puede variar desde unos pocos centímetros para acceso periférico, hasta varios centímetros para acceso central y puede incluir dispositivos tales como catéteres centrales insertados periféricamente (PICC). El catéter se puede insertar de manera transcutánea o se puede implantar quirúrgicamente por debajo de la piel del paciente. El catéter, o cualquier otro dispositivo de acceso vascular unido al mismo, pueden tener un lumen sencillo o múltiples lúmenes para la infusión de muchos fluidos de manera simultánea.

30 El dispositivo de acceso vascular comúnmente incluye un adaptador Luer al que se le puede unir un dispositivo médico. Por ejemplo, se puede unir un aparato para administración a un dispositivo de acceso vascular en un extremo y una bolsa intravenosa (IV) en el otro. El aparato para administración es un conducto hidráulico para la infusión continua de fluidos y medicamentos. Comúnmente, un dispositivo para acceso IV es un dispositivo de acceso vascular que se puede unir a otro dispositivo de acceso vascular, cierra el dispositivo de acceso vascular, y permite la infusión o inyección intermitente de fluidos y medicamentos. Un dispositivo para acceso IV puede incluir un armazón y un septo para el cierre del sistema. El septo se puede abrir con una cánula roma o un Luer macho de un dispositivo médico.

40 Cuando el septo de un dispositivo de acceso vascular no funciona de manera apropiada o tiene características de diseño inadecuadas, se pueden presentar ciertas complicaciones. Las complicaciones asociadas con la terapia de fusión pueden ocasionar morbilidad significativa e incluso mortalidad. Una complicación significativa es la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter (CRBSI). Se estima que anualmente ocurren de 250.000 – 400.000 casos de BSIs asociadas con el catéter venoso central (CVC) en hospitales de los Estados Unidos.

45 Un dispositivo de acceso vascular puede servir como foco de infección, lo que da como resultado una BSI (infección del torrente sanguíneo) diseminada. Esto se puede ocasionar por falla en la purga regular del dispositivo, una técnica de inserción no estéril, o por patógenos que entran en la ruta del flujo del fluido ya sea a través de cualquier extremo de la ruta subsecuente a la inserción del catéter. Cuando se contamina un dispositivo de acceso vascular, los patógenos se adhieren al dispositivo, lo colonizan, y forman una biopelícula. La biopelícula es resistente a la mayoría de los agentes biocidas y proporciona una fuente inagotable para que los patógenos entren en el torrente sanguíneo del paciente y causen una BSI. Por lo tanto, se necesitan dispositivos con propiedades antimicrobianas.

50 Una estrategia para prevenir la formación de biopelícula y la infección del paciente es proporcionar un recubrimiento antimicrobiano sobre diversos dispositivos médicos y componentes. Muchos dispositivos médicos se elaboran ya sea con materiales metálicos o poliméricos. Estos materiales suelen tener un alto coeficiente de fricción. Lo habitual es mezclar un material con bajo peso molecular o líquido con un bajo coeficiente de fricción en el conjunto de materiales o se utiliza para recubrir la superficie de los sustratos para ayudar con la funcionalidad de los dispositivos.

60 En los últimos 35 años, ha sido una práctica común el uso de una solución de poliuretano termoplástico como vehículo para el recubrimiento antimicrobiano.

Usualmente, el disolvente es tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), o una mezcla de ambos. Debido a que el THF se puede oxidar muy rápidamente y tiende a ser muy explosivo, es necesaria una instalación de recubrimiento a prueba de explosión. Estos disolventes agresivos también atacan muchos de los materiales poliméricos comúnmente utilizados, incluyendo poliuretano, silicona, poliisopreno, policarbonato de caucho butílico,

65

poliuretano rígido, cloruro de polivinilo rígido, acrílicos, y caucho estireno-butadieno (SBR). Por lo tanto, los dispositivos médicos elaborados con estos materiales se pueden deformar con el tiempo y/o pueden formar microfisuras en sus superficies. Otro problema con este tipo de recubrimiento es que el disolvente tarda casi 24 horas en evaporarse completamente mediante calor. Por consiguiente, la tecnología convencional tiene problemas persistentes con el procesamiento, desempeño, y coste.

Otra limitación al uso de dichos dispositivos es la disponibilidad general de agentes microbianos adecuados para emplearse en el control del crecimiento microbiano. Uno de los agentes microbianos más comúnmente utilizados en los dispositivos médicos es la plata. Las sales de plata y la plata elemental son agentes microbianos bien conocidos tanto en la industria de la medicina quirúrgica como en la industrial en general. Usualmente se incorporan en el conjunto de material polimérico o se utilizan para recubrir la superficie de los dispositivos médicos mediante tecnologías de revestimiento por plasma, evaporación con calor, galvanoplastia, o recubrimiento convencional con disolvente. Estas tecnologías resultan tediosas, caras, y no son respetuosas con el medio ambiente.

Además, el desempeño de los dispositivos médicos recubiertos de plata es, en el mejor de los casos, mediocre. Por ejemplo, el ion plata, ionizado a partir de las sales de plata o de plata elemental, puede llevar hasta ocho (8) horas antes de que alcance eficacia como un agente antimicrobiano. Como resultado, puede ocurrir actividad microbiana sustancial incluso antes de que el recubrimiento de plata sea eficaz. Además, el compuesto de plata o la plata elemental tiene un color desagradable, de ámbar oscuro a negro.

Los dispositivos de acceso vascular de este tipo pueden requerir o beneficiarse del uso de un lubricante. Se puede aplicar un lubricante a las partes móviles del dispositivo para facilitar la activación del septo. Sin embargo, con los lubricantes convencionales, bacterias y otros microorganismos también pueden residir en el lubricante. Los lubricantes convencionales no están destinados a prevenir o inhibir significativamente el crecimiento y propagación microbiana. De hecho, los lubricantes convencionales pueden desempeñar un papel en la propagación de los agentes microbianos.

La patente europea EP 0379271 describe una composición lubricante antimicrobiana que comprende un aceite de silicona, p. ej. polidimetilsiloxano DC-360^R, un agente antimicrobiano de diacetato de clorhexidina y etanol-Freón^RTF.

La patente europea EP 0338418 describe una composición lubricante que comprende un aceite lubricante, p. ej. polidimetilsiloxano DC-360^R, un cloruro de benzalconio o un compuesto de amonio cuaternario e hidrocarburo fluorado FreonTM.

El documento WO 99/32168 describe artículos médicos elaborados de un material base y un agente antimicrobiano y/o lubricante. El agente antimicrobiano y/o el agente lubricante migran a la superficie del material base del artículo médico para proporcionar su efecto respectivo.

El documento US 3,223,629 describe una composición lubricante que comprende un aceite de polisiloxano, formaldehído y/o fenilbiguanida que se considera como un agente antimicrobiano y arcilla hectorita.

El documento US 4,339,336 describe una composición lubricante que comprende un aceite lubricante (aceite mineral), un compuesto de amonio cuaternario que se considera como un agente antimicrobiano y un mejorador de copolímero VI.

El documento WO 2008/014447 describe una composición lubricante antimicrobiana que comprende una silicona fluorada que se considera como un aceite lubricante y como un modificador reológico, y un agente antimicrobiano que puede ser, entre otros, clorhexidina, dihidrocloruro de clorhexidina y/o base de clorhexidina.

El documento US 6,127,320 se refiere a métodos y composiciones para lubricar superficies de caucho de sitios de acoplamiento en aplicaciones médicas.

Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de métodos mejorados para conferir capacidad antimicrobiana a dispositivos médicos de varios tipos, y en particular, dispositivos relacionados con la terapia de infusión. Específicamente, existe la necesidad de un lubricante antimicrobiano eficaz que se pueda utilizar en relación con varios tipos de dispositivos médicos. Hay una necesidad de un lubricante que ayude a prevenir la propagación microbiana y pueda ser útil y eficaz para matar agentes microbianos al contacto.

COMPENDIO DE LA INVENCION

1. Un dispositivo médico que está recubierto superficialmente con una composición lubricante antimicrobiana sin disolvente, comprendiendo la composición lubricante:

- (i) un aceite lubricante seleccionado del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetil siloxano, y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano;
- (ii) un modificador reológico seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de

poliamida, poliuretano y sílice pirógena; y

(iii) un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles, compuestos de amonio cuaternario, cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído, en donde el modificador reológico está presente en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, en donde el agente antimicrobiano está presente en la cantidad de 0,5 a 50 partes en peso en 100 partes del aceite lubricante.

2. El dispositivo médico del punto 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario.

3. El dispositivo médico del punto 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído.

4. El dispositivo médico del punto 1, en donde el aceite lubricante es un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano.

5. El dispositivo médico del punto 1, en donde el aceite lubricante tiene una viscosidad de 50,000 mPas (cps) o menor.

6. El dispositivo médico del punto 1, en donde la composición lubricante antimicrobiana comprende el modificador reológico en la cantidad de 0,2 partes en peso a 20 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, o en la cantidad de 0,2 partes en peso a 10 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante.

7. El dispositivo médico del punto 1, en donde el modificador reológico es sílice pirógena.

8. El dispositivo médico del punto 1, en donde la composición lubricante antimicrobiana comprende el agente antimicrobiano en una cantidad de 0,5 partes en peso a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, o en una cantidad de 0,5 partes en peso a 20 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante.

9. El dispositivo médico del punto 1, en donde la composición lubricante comprende: (i) un aceite lubricante que comprende:

(i) un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano:

(ii) un modificador reológico que comprende sílice pirógena; y

(iii) un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en cloruro de cetilpiridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexideno y cloruro de benzalconio.

10. El dispositivo médico de cualquiera de los puntos 1 a 9, en donde las partículas de tamaño nanométrico del agente antimicrobiano se distribuyen de manera uniforme y permanente en toda la matriz del lubricante.

11. El uso de una composición lubricante antimicrobiana sin disolvente que comprende:

(i) un aceite lubricante seleccionado del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetil siloxano y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano;

(ii) un modificador reológico seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirógena; y

(iii) un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles, compuestos de amonio cuaternario, cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído, en donde el modificador reológico está presente en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, en donde el agente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,5 a 50 partes en peso en 100 partes del aceite lubricante para recubrimiento de la superficie de un dispositivo médico.

La presente invención se ha desarrollado en respuesta a problemas y necesidades en la técnica que aún no se han resuelto por completo con las composiciones y métodos antimicrobianos disponibles en la actualidad. Por lo tanto, estas composiciones y métodos se han desarrollado para reducir complicaciones, tales como el riesgo y la aparición de CRBSI, al proporcionar composiciones antimicrobianas y métodos mejorados para uso en asociación con dispositivos médicos.

Como se mencionó previamente, ciertos tipos de dispositivos médicos requieren un lubricante a fin de que funcione sin contratiempos y de manera eficaz. Si un dispositivo se mueve repetidamente de una posición a otra, a menudo se emplea un lubricante. Un ejemplo de este tipo de dispositivo es un dispositivo de acceso IV del tipo previamente descrito. Estos dispositivos pueden tener, por ejemplo, un septo interno que se acciona repetidamente. Por ejemplo, el septo se puede abrir con una cánula roma o un Luer macho de un dispositivo médico. Una vez que se retira la cánula o el Luer, el septo debe volver a su configuración cerrada original. Por lo tanto, se pueden emplear lubricantes para facilitar un funcionamiento sin contratiempos y confiable del dispositivo.

Como resultado, en un aspecto descrito se encuentran los lubricantes que tienen propiedades antimicrobianas, y están destinados para uso en dispositivos médicos. Los lubricantes son particularmente útiles en dispositivos de acceso intravascular como válvulas sin aguja del tipo previamente descrito. Los mismos dispositivos médicos se componen de sustratos poliméricos, especialmente sustratos elastoméricos (p. ej. poliuretano, silicona, poliisopreno, caucho de butilo). Sus superficies están recubiertas con el lubricante, que contiene agentes antimicrobianos distribuidos uniformemente en toda su matriz. Los agentes antimicrobianos pueden difundirse a través de la matriz y

matar a los organismos microscópicos que entran en contacto con la superficie del lubricante.

5 Las formulaciones del lubricante en esta invención se componen por una mezcla o combinación de uno o más aceites lubricantes, modificadores reológicos y agentes antimicrobianos. En la mezcla, las partículas de tamaño nanométrico o micrométrico de los agentes antimicrobianos se distribuyen de manera uniforme y permanente a lo largo de la matriz del lubricante. Los modificadores reológicos se utilizan para controlar las propiedades de la mezcla resultante. La formulación del lubricante no tiene disolvente. Por lo tanto, se evitan los problemas previamente mencionados cuando se utilizan disolventes agresivos tales como THF y DMF.

10 El aceite lubricante se selecciona del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetilsiloxano, o un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano. Se prefiere que estos materiales tengan una viscosidad inferior a 50,000 mPa·S (cps).

15 Como se mencionó con anterioridad, se agrega un modificador reológico a los materiales previamente enumerados. Dichos modificadores reológicos se seleccionan del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirógena. Cualquier modificador reológico que sea compatible con el lubricante y con los agentes antimicrobianos es aceptable para usarse en la composición.

20 También se añade un agente antimicrobiano a la composición lubricante. El agente antimicrobiano puede ser cualquier agente que sea compatible con los otros componentes de la formulación lubricante. Además, se prefiere que el agente antimicrobiano supere ciertas limitaciones de la técnica anterior. Los agentes antimicrobianos se seleccionan del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles, compuestos de amonio cuaternario, cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído.

25 En algunas realizaciones de la invención, estos componentes se mezclan de manera uniforme para producir el lubricante antimicrobiano. Por lo tanto, la fabricación y el procesamiento son relativamente fáciles y económicos. Además, dado que los agentes antimicrobianos se distribuyen uniformemente en la matriz del lubricante, éstos se difunden gradualmente fuera de la matriz. Esto da como resultado el control de los agentes microbiológicos y específicamente en la destrucción de los microbios que entran en contacto con la superficie del lubricante.

30 Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de lubricantes antimicrobianos que son eficaces para recubrir la superficie de los dispositivos médicos. El lubricante proporciona una lubricación efectiva del dispositivo médico, al mismo tiempo que proporciona propiedades antimicrobianas significativas. El lubricante está formulado sin el uso de disolventes agresivos u otros agentes químicos que complicarían el procesamiento y la formulación. Además, la formulación es eficaz como un agente antimicrobiano, ya que el agente antimicrobiano puede difundir fácilmente a través del lubricante y alcanzar el sitio de actividad microbiana.

40 DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

A fin de que se comprenda con facilidad la manera en que se obtuvieron las características y ventajas previamente mencionadas de la invención, se suministrará una descripción más particular de la invención previamente descrita de manera breve, con referencia a realizaciones específicas de la misma que se ilustran en el dibujo adjunto. Este dibujo representa solo una realización típica de la invención.

45 La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de un conjunto de catéter según la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 Con referencia ahora a la figura 1, un dispositivo de acceso vascular (también conocido como dispositivo extravascular, dispositivo de acceso intravenoso, puerto de acceso y/o cualquier dispositivo conectado o que funcione con un sistema extravascular) 10 se utiliza para introducir una sustancia a través de un catéter 12 a través de la piel 14 y dentro de un vaso sanguíneo 16 de un paciente 18. El dispositivo de acceso vascular 10 incluye un cuerpo 20 con un lumen y un septo 22 colocado dentro del lumen. El septo 22 tiene una hendidura 24 a través de la cual un dispositivo extravascular separado 26, tal como una jeringa, puede introducir una sustancia dentro del dispositivo de acceso vascular 10.

55 El dispositivo 10 también incluye un lubricante antimicrobiano 40 aplicado al septo 22 con el fin de facilitar el funcionamiento del dispositivo e inhibir el crecimiento y la propagación de organismos microbianos. El lubricante ayuda a prevenir los patógenos microbianos dentro del dispositivo de acceso vascular 10, incluyendo el catéter 12 y el extremo 32 del catéter 12, y/o el sistema extravascular 28 al que está conectado el dispositivo de acceso vascular 10. El lubricante se pone en contacto con patógenos microbianos conforme entra al septo 22 para disminuir la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes a los que se les fija el dispositivo de acceso vascular 10 o cualquier otro dispositivo en un sistema extravascular 28.

60 Un agente patógeno puede ingresar al dispositivo 10 o al sistema 28 de varias formas. Por ejemplo, un agente patógeno puede residir en el dispositivo 10 o el sistema 28 antes del primer uso. Un agente patógeno también se

5 puede introducir en el dispositivo 10 desde la superficie externa del dispositivo, la superficie externa de un dispositivo separado 26, y/o el entorno circundante cuando una estructura, tal como una punta 30 del dispositivo separado 26, se inserta en el dispositivo 10 a través de la hendidura 24 del septo 22. Un agente patógeno se puede introducir dentro del fluido que se infunde en el sistema desde un dispositivo separado 26. Finalmente, un agente patógeno se puede introducir desde un vaso sanguíneo 16 dentro del sistema 28 entrando por el extremo 32 del catéter 12 durante una extracción de sangre o un período de reflujo sanguíneo cuando se utiliza el dispositivo 10. Los patógenos microbianos incluyen cualquier agente que ocasione una enfermedad o daño de otra manera o tenga el potencial de dañar a un paciente si se recibe dentro del sistema vascular de ese paciente, incluyendo un patógeno, bacteria, parásito, microbio, biopelícula, hongo, virus, proteína que alimenta un patógeno, protozoo y/u otros microorganismos y/o agentes dañinos y productos de los mismos.

10 Como se discutió previamente, el lubricante antimicrobiano utilizado según la presente invención comprende un aceite lubricante; un modificador reológico; y un agente antimicrobiano. El aceite lubricante es cualquier material que es capaz de lubricar el dispositivo médico seleccionado al que se aplica. Para muchos de los tipos de dispositivos aquí descritos, el aceite lubricante generalmente se selecciona del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetil siloxano y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano. En algunas realizaciones preferidas, el aceite lubricante es un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano. En algunas realizaciones, el aceite lubricante tiene una viscosidad de 50,000 mPa•S (cps) o menor y preferiblemente 1000 mPa•S (cps) o menor.

15 La composición lubricante antimicrobiana también comprende uno o más modificadores reológicos. Según la invención, el modificador reológico se agrega en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante. En otras realizaciones preferidas, la composición lubricante puede comprender un modificador reológico en una cantidad de 0,2 a 20 partes en peso de los modificadores reológicos en 100 partes en peso del aceite lubricante. En otras realizaciones preferidas, la composición lubricante puede contener un modificador reológico en una cantidad de 0,2 a 10 partes en peso de los modificadores reológicos en 100 partes en peso del aceite lubricante.

20 Como se discutió previamente, el modificador reológico se selecciona del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirógena. En ciertos casos, se puede preferir la sílice pirógena.

25 La composición también contiene uno o más agentes antimicrobianos como se indicó previamente. El agente antimicrobiano se selecciona de modo que sea compatible con los otros componentes de la composición lubricante antimicrobiana. Además, el agente antimicrobiano es compatible con el dispositivo médico al que se aplica la composición lubricante antimicrobiana.

30 Según la invención, el agente antimicrobiano está presente en la composición lubricante antimicrobiana en una cantidad de 0,5 a 50 partes en peso en 100 partes del aceite lubricante. En una realización preferida, el agente antimicrobiano puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante. En ciertas realizaciones, el agente antimicrobiano puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 20 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante.

35 Los agentes antimicrobianos aceptables son aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario. En ciertas realizaciones, el agente antimicrobiano se puede seleccionar del grupo que consiste en cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído.

40 En resumen, la composición de lubricante antimicrobiano se formula a partir de los siguientes: un lubricante seleccionado del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetil siloxano y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano; un modificador reológico seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirógena; y un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en cloruro de cetilpiridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído.

55 EJEMPLOS

Ejemplo 1

60 La Tabla 1 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes formulaciones de lubricantes. Como se muestra en la Tabla 1, la plata elemental (10) y el compuesto de plata (3, 4 y 5), no según la invención, tienen todos una eliminación por contacto relativamente baja hasta 8 diacetato y cloruro de benzalconio tienen todos una eliminación por contacto significativa dentro de 1 minuto.

Tabla 1. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	S. epidermidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			S. epider	P. aerug	C. albicans
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
1	100	ND	ND	98,2	ND	ND	64,4	100	ND	20,0	9,0	20,2
2	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	11,0	+	14,5
3	0,0	26,0	100	0,0	49,7	100	0,0	38,3	94,6	7,0	6,0	8,0
4	0,0	8,0	100	9,7	36,1	100	0,0	22,2	75,5	8,0	8,8	10,8
5	0,0	20,0	100	96,0	91,2	100	0,0	74,1	90,1	10,5	9,0	10,8
6	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	30,5	7,0	21,8
7	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	14,5	0,0	13,0
8	0,0	100	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	27,0	0,0	21,3
9	0,0	100	ND	21,2	100	ND	64,4	100	ND	20,5	0,0	8,3
10	0,0	0,0	78,9	0,0	37,4	27,8	0,0	3,7	30,0	0,0	0,0	+

5 Nota 1. Formulaciones de lubricantes:
Med.-460 (350 mPa•S (cps))
Modificador reológico: M-5
Agente(s) antimicrobiano(s)

10 Nota 2. Agente(s) antimicrobiano(s)
Muestras #

- 15 1. Diacetato de clorhexidina
2. Alexidina
3. Sulfadiazina argéntica
4. Acetato argéntico
5. Hidrato de citrato argéntico
6. Cetrimida
20 7. Cloruro de cetil piridio
8. Cloruro de benzalconio
9. o-ftalaldehído
10. Plata elemental

25 Nota 3. Microbios.

S. epider: *Staphylococcus epidermidis*
P. aerug: *Pseudomonas aeruginosa*
C. albicans: *Candida albicans*

30 Nota 4. ND = sin datos, todos los microbios han sido eliminados.

Ejemplo 2

Con base en los datos de la prueba inicial, una realización preferida de la invención del lubricante se puede formular de la siguiente manera:

- 35 1. Lubricante(s) - Med-460, 350 mPa•S (cps) de Nusil Silicone Technology (Carpinteria, CA)
2. Modificador(es) reológico(s) - sílice pirógena de Cabot Corporation (Tuscola, IL)
3. Agente(s) antimicrobiano(s): cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina o cloruro de benzalconio.

Ejemplo 3 (no según la invención)

40 La Tabla 2 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Las muestras 1-5 incluyeron el lubricante Med.-360 que se compone de poldimetilsiloxano con una viscosidad de 350 mPa•S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 45 1. diacetato de clorhexidina
2. cetrimida
3. cloruro de cetil piridio
4. cloruro de benzalconio
50 5. o-ftalaldehído.

Tabla 2. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	S. epidermidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			S. epider	P. aerug	C. albicans
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
1	93,6	ND	ND	97,6	ND	ND	50,0	100	ND	19,0	6,5	13,0
2	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	31,5	20,5	21,0
3	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	19,5	17,0	14,0
4	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	28,0	16,5	23,0
5	98,2	ND	ND	63,4	100	ND	100	ND	ND	30,0	17,0	14,0

5 Ejemplo 4 (no según la invención)

La Tabla 3 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Muestras 6-10 lubricante Med.-360 que se compone de polidimetilsiloxano con una viscosidad de 1000 mPa·S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 10 6. diacetato de clorhexidina
7. cetrimida
8. cloruro de cetil piridio
9. cloruro de benzalconio
15 10. o-ftalaldehído

Tabla 3. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	S. epidermidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			S. epider	P. aerug	C. albicans
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
6	100	ND	ND	100	ND	ND	37,0	100	ND	18,5	6,5	11,5
7	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	28,5	17,0	19,5
8	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	18,5	0	15,0
9	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	28,5	«+»	27,5
10	99,1	ND	ND	87,8	ND	ND	100	ND	ND	30,0	0	15,5

20 Ejemplo 5 (no según la invención)

La Tabla 4 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Las muestras 11-15 incluyeron el lubricante Med.-400 que se compone de politrifluoropropilmetil siloxano con una viscosidad de 350 mPa·S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 25 11. diacetato de clorhexidina
12. cetrimida
13. cloruro de cetil piridio
14. cloruro de benzalconio
30 15. o-ftalaldehído

Tabla 4. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	S. epidermidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			S. epider	P. aerug	C. albicans
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
11	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	18,0	«+»	12,5
12	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	33,5	0	23,0
13	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	19,5	0	15,0
14	89,1	100	ND	7,32	100	ND	6,52	100	ND	17,0	0	15,5
15	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	29,0	0	15,5

35 Ejemplo 6 (no según la invención)

La tabla 5 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Las muestras 16-20 incluyeron el lubricante Med.-400 que se compone de politrifluoropropilmetil siloxano con una

viscosidad de 1000 mPa•S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 16. diacetato de clorhexidina
- 17. cetrimida
- 18. cloruro de cetil piridio
- 19. cloruro de benzalconio
- 20. o-ftalaldehído

Tabla 5. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	S. epidermidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			S. epider	P. aerug	C. albicans
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
16	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	«+»	«+»	10,0
17	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	«+»	«+»	24,5
18	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	«+»	«+»	14,0
19	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	«+»	«+»	32,0
20	91,8	ND	ND	80,5	100	ND	100	ND	ND	23,0	0	9,0

Ejemplo 7 (no según la invención)

La tabla 6 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Las muestras 21-25 incluyeron el lubricante Med.-420, que se compone de un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano con una viscosidad de 350 mPa•S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 21. diacetato de clorhexidina
- 22. cetrimida
- 23. cloruro de cetil piridio
- 24. cloruro de benzalconio
- 25. o-ftalaldehído

Tabla 6. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	S. epidermidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			S. epider	P. aerug	C. albicans
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
21	100	ND	ND	90,2	ND	ND	23,9	100	ND	22,0	«+»	10,5
22	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	40,0	«+»	27,5
23	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	40,0	0	19,5
24	100	ND	ND	100	ND	ND	IOD	ND	ND	40,0	«+»	31,0
25	100	ND	ND	95,1	ND	ND	100	ND	ND	40,0	0	16

Ejemplo 8 (no según la invención)

La tabla 7 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Las muestras 26-30 incluyeron el lubricante Med.-420 que se compone de un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano con una viscosidad de 1000 mPa•S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 26. diacetato de clorhexidina
- 27. cetrimida
- 28. cloruro de cetil piridio
- 29. cloruro de benzalconio
- 30. o-ftalaldehído

Tabla 7. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴						Zona de inhibición (mm)					
	S. epidennidis ³			P. aeruginosa			C. albicans			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>albicans</i>
26	100	ND	ND	97,6	ND	ND	34,8	100	ND	40,0	9,0	17,0
27	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	40,0	«+»	27,5
28	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	40,0	0	22,0
29	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	38,5	«+»	32,0
30	100	ND	ND	92,7	ND	ND	97,8	ND	ND	40,0	0	10,5

Ejemplo 9 (no según la invención)

La Tabla 8 ilustra la eliminación por contacto y la zona de inhibición de diferentes composiciones lubricantes. Las muestras 31-35 incluyeron el lubricante Med.-460 que se compone de un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano con una viscosidad de 1000 mPa•S (cps). El agente antimicrobiano varió de la siguiente manera:

- 31. diacetato de clorhexidina
- 32. cetrimida
- 33. cloruro de cetil piridio
- 34. cloruro de benzalconio
- 35. o-ftalaldehído

Tabla 8. La eliminación por contacto (% de eliminación) y la zona de inhibición (mm) de diferentes formulaciones lubricantes¹.

Muestra # ²	Eliminación por contacto (% de eliminación) ⁴									Zona de inhibición (mm)		
	<i>S. epidermidis</i> ³			<i>P. aeruginosa</i>			<i>C. albicans</i>			<i>S. epider</i>	<i>P. aerug</i>	<i>C. albicans</i>
	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.	1 min.	1 h.	8 h.			
31	100	ND	ND	91,2	100	ND	0	100	ND	21,5	8,0	15,0
32	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	29,5	16,0	26,5
33	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	21,0	0	19,5
34	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	38,5	10,5	39,0
35	100	ND	ND	100	ND	ND	100	ND	ND	30,0	0	19,5

También se apreciará que generalmente se prefiere un lubricante con una viscosidad inferior a 50,000 mPa•S (cps). Dichos lubricantes pueden ser los siguientes: polidimetilsiloxano con una viscosidad inferior a 50,000 mPa•S (cps); trifluoropropil copolímero de polisiloxano con una viscosidad inferior a 50,000 mPa•S (cps); y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano con una viscosidad inferior a 50,000 mPa•S (cps).

Como se mencionó previamente, los modificadores reológicos se seleccionan de arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano, sílice pirógena. La cantidad del modificador debe ser inferior a 30 partes en peso en 100 partes en peso del lubricante, preferiblemente inferior a 20 partes en peso, y lo más preferiblemente entre 0,2 a 10 partes en peso en 100 partes del lubricante.

Los agentes antimicrobianos pueden ser aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario para las formulaciones. En algunas realizaciones preferidas, los agentes podrían ser cloruro de cetil piridio, cetrimida, y cloruro de benzalconio, alexidina o diacetato de clorhexidina. La cantidad del agente en la formulación debe ser inferior a 50 partes en peso en 100 partes en peso del lubricante, preferiblemente inferior a 30 partes en peso, y lo más preferiblemente entre 0,5 y 20 partes en peso en 100 partes en peso del lubricante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico que está recubierto superficialmente con una composición lubricante antimicrobiana sin disolvente, comprendiendo la composición lubricante:
- 10 (i) un aceite lubricante seleccionado del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetil siloxano, y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano;
- (ii) un modificador reológico seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirógena; y
- (iii) un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles, compuestos de amonio cuaternario, cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio, y o-ftalaldehído,
- 15 en donde el modificador reológico está presente en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, en donde el agente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0,5 a 50 partes en peso en 100 partes del aceite lubricante.
- 20 2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles y compuestos de amonio cuaternario.
3. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído.
- 25 4. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el aceite lubricante es un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano.
5. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el aceite lubricante tiene una viscosidad de 50,000 mPa•s (cps) o menor.
- 30 6. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la composición lubricante antimicrobiana comprende el modificador reológico en una cantidad de 0,2 partes en peso a 20 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, o en una cantidad de 0,2 partes en peso a 10 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante.
- 35 7. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el modificador reológico es sílice pirógena.
8. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la composición lubricante antimicrobiana comprende el agente antimicrobiano en una cantidad de 0,5 partes en peso a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, o en una cantidad de 0,5 partes en peso a 20 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante.
- 40 9. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la composición lubricante comprende:
- (i) un aceite lubricante que comprende un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano;
- (ii) un modificador reológico que comprende sílice pirógena; y
- 45 (iii) un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexideno y cloruro de benzalconio.
10. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde se distribuyen partículas de tamaño nanométrico del agente antimicrobiano de manera uniforme y permanente a lo largo de la matriz lubricante.
- 50 11. El uso de una composición lubricante antimicrobiana sin disolvente que comprende:
- (i) un aceite lubricante seleccionado del grupo que consiste en polidimetilsiloxano, politrifluoropropilmetil siloxano y un copolímero de dimetilsiloxano y trifluoropropilmetilsiloxano;
- 55 (ii) un modificador reológico seleccionado del grupo que consiste en arcilla orgánica, cera de ricino, cera de poliamida, poliuretano y sílice pirógena; y
- (iii) un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, anilidas, biguanidas, bisfenoles, compuestos de amonio cuaternario, cloruro de cetil piridio, cetrimida, alexidina, diacetato de clorhexidina, cloruro de benzalconio y o-ftalaldehído,
- 60 en donde el modificador reológico está presente en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso en 100 partes en peso del aceite lubricante, en donde el agente antimicrobiano está presente en la cantidad de 0,5 a 50 partes en peso en 100 partes del aceite lubricante para recubrir la superficie de un dispositivo médico.

FIG. 1

