

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 033**

51 Int. Cl.:

C08J 5/18 (2006.01)

A61L 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2017 PCT/US2017/052927**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018 WO18057869**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2017 E 17787280 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020 EP 3515974**

54 Título: **Películas transpirables con propiedades barrera contra los microbios**

30 Prioridad:

26.09.2016 US 201662399743 P
21.09.2017 US 201715711653

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.06.2021

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive, MC 110
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

72 Inventor/es:

ZHANG, JIANBIN;
HERMEL-DAVIDOCK, THERESA y
COUGHLIN, EDWARD BRYAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 834 033 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

Películas transpirables con propiedades barrera contra los microbios

Campo técnico

5 Los principios y realizaciones de la presente invención se refieren en general a películas que incluyen en sus formulaciones de polímero base copolímeros de injerto anfífilos de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO). Específicamente, las películas que se forman a partir de formulaciones de polietileno y poli(óxido de etileno) que incluyen PE-g-PEO proporcionan transpirabilidad y una barrera contra los microbios. Además, se proporcionan agentes microbianos para su inclusión en dispositivos médicos, que comprenden: un copolímero de injerto anfífilo de olefina-poli(óxido de etileno), en el que una porción del poli(óxido de etileno) comprende grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico.

Antecedentes

15 El polietileno (PE) es uno de los materiales poliméricos más utilizados a nivel mundial. El polietileno lineal de baja densidad (LLDPE), en particular, se utiliza en una amplia gama de aplicaciones de películas, desde películas agrícolas, envoltura de sarán y envoltura de burbujas, hasta películas de materiales compuestos y de múltiples capas. También se ha utilizado en la industria de dispositivos médicos, es reciclable y las organizaciones no gubernamentales (ONG) lo consideran uno de los sistemas poliméricos derivados del petróleo "más ecológicos".

20 La mayor parte de la película de polietileno utilizada en el mercado está hecha de película soplada. Las películas de PE tienen excelente tenacidad, flexibilidad y transparencia relativa. Las películas de PE, sin embargo, no son transpirables. El PE es extremadamente hidrófobo. Para hacer que la superficie de una película de PE sea hidrófila, se puede aplicar un recubrimiento hidrófilo, pero el proceso no es trivial. El control del desempeño del recubrimiento también es un desafío debido a la escasa fuerza de unión que se observa a menudo entre el PE y los materiales de recubrimiento.

25 Con respecto a los envases médicos, más allá de los Estados Unidos y los países europeos, las técnicas de esterilización basadas en radiación no están fácilmente disponibles y la esterilización con óxido de etileno (EtO) es el modo principal utilizado. Se necesita un envase transpirable para la esterilización con EtO. Además, los envases de película-película no transpirable están actualmente limitados a los mercados geográficos a los que se pueden vender debido a las limitaciones de altitud que puede experimentar el envase sin que se produzca la apertura de cierres. A grandes altitudes, el aire dentro del envase no transpirable se expande y puede causar la apertura de los cierres, la pérdida de esterilidad del producto y, en última instancia, provocar la retirada del producto. Las bandas superiores de papel son alternativas comunes utilizadas, pero generalmente requieren un recubrimiento adhesivo que aumenta el costo. Además, el papel es susceptible a desgarros y perforaciones, lo que puede resultar en la pérdida de esterilidad del producto y retiradas del mercado. El papel de sellado directo, el papel sin recubrimiento adhesivo, aunque de bajo costo, es difícil de procesar en las máquinas de envasado actuales, puede tener una ventana estrecha de funcionamiento del cierre entre un cierre débil, abierto o un cierre fuerte que da como resultado el desgarro de las fibras o el desgarro del papel. Tanto el cierre débil como los desgarros del papel comprometen la esterilidad del producto. Se pueden usar películas transpirables que no sean de papel, como Tyvek®, pero son sustancialmente más costosas que las películas convencionales. PEBA[®]X son copolímeros de poliamida/éter polimérico disponibles comercialmente que ofrecen transpirabilidad, capacidad de esterilización por vapor de agua a la vez que mantienen una barrera estéril. Como Tyvek, estos son materiales especializados y costosos. Estas películas son de naturaleza más elastómera y no serían aplicables a las bandas de acabado para el envasado primario de dispositivos médicos.

45 Un enfoque para lograr la transpirabilidad de una película polimérica es el concepto de películas microperforadas, que se utiliza en una amplia variedad de aplicaciones comerciales, comúnmente en el envasado de alimentos y la medicina y la salud. Las aplicaciones de envasado de alimentos se aplican principalmente para envolver productos frescos para mejorar la vida útil, pero también se utilizan para envolver cosas tales como panes frescos y otros productos horneados. Estas películas microperforadas están diseñadas para tener tasas de permeabilidad muy selectivas al oxígeno, dióxido de carbono y humedad. La baja tasa de transmisión de vapor de humedad (MVTR) preserva la humedad del producto y extiende su vida útil para la venta. Alternativamente, las películas perforadas también se utilizan en aplicaciones médicas y sanitarias. Típicamente, estas películas tienen perforaciones más grandes y tienen una MVTR muy alta, lo que da como resultado malas propiedades físicas. Estas películas incluyen aplicaciones como sábanas transpirables para pañales y productos para la higiene femenina. También se utilizan en apósitos para heridas, papel de quirófano y exámenes, y similares. Estas películas no tendrían la transpirabilidad adecuada al tiempo que mantendrían tanto una barrera microbiana como las propiedades físicas requeridas para el envasado primario de dispositivos médicos.

55 Otro enfoque para lograr la transpirabilidad es el uso de rellenos rígidos, como talco, y la aplicación de un estiramiento a la película después a la fabricación. Esto da como resultado una película de mala integridad estructural, con poros que no mantendrían una barrera microbiana, y el relleno rígido residual contaminaría el dispositivo médico dentro del envase.

5 Con respecto a los apósitos para heridas, las heridas afectan la vida de millones de personas en el mundo, ya sean agudas o crónicas. El proceso de reparación de una herida aguda implica cuatro fases que incluyen coagulación, inflamación, formación de tejido de granulación y formación de cicatrices. Para heridas crónicas, ya sean vasculares, diabéticas o úlceras por presión, implica una fase inflamatoria prolongada, infecciones persistentes o incapacidad para estímulos reparadores. Se aplica un apósito a la herida para evitar daños mayores y promover el proceso de curación.

10 Por lo general, un apósito para heridas está en contacto directo con la piel o las heridas, y se enfoca en promover la recuperación e impedir un daño mayor, independientemente del tipo de herida (aguda o crónica), la gravedad o la ubicación de las heridas (cutáneas, vasculares o de otro tipo). Los atributos de un apósito para heridas incluyen: detener el sangrado, sellar la herida para acelerar el proceso de coagulación; absorber el exudado para transportar/absorber descargas de fluidos como sangre, plasma, fluidos corporales y similares; prevención de infecciones para proporcionar una barrera física para proteger la herida contra gérmenes, bacterias o daños mecánicos; desbrida la herida para eliminar el esfacelo o materias extrañas de la herida; ajuste de la humedad para controlar la humedad de modo que la herida pueda permanecer húmeda o seca; promover la curación para contribuir a la recuperación mediante granulación y epitelización.

15 Los apósitos para heridas tienen deseablemente las siguientes propiedades físicas/mecánicas/biológicas: resistencia mecánica; permeables al gas/líquido; propiedades de barrera contra gérmenes, bacterias y similares; propiedades de mantenimiento de la humedad; biocompatibilidad. Un enfoque común para cumplir con todas las propiedades es combinar capas de diferentes materiales o diseños, y cada componente proporciona una o dos propiedades/funciones individuales. Un apósito para heridas puede ser un dispositivo complejo, con una capa funcional que normalmente proporciona cierta permeabilidad a los líquidos/gases y propiedades de barrera a las bacterias, una capa portadora que proporciona el rendimiento mecánico y la integridad del apósito, y una capa adhesiva en el medio para mantener juntas la capa funcional y la capa portadora. Por ejemplo, un material compuesto para apósitos para heridas puede comprender una película funcional de poliuretano, que proporciona permeabilidad y algunas propiedades de barrera a las bacterias, una capa adhesiva (podría ser un copolímero de acrilato hipoalérgeno) y una lámina soporte de película integral sustancialmente transparente relativamente rígida, que puede ser de polietileno. La película funcional de poliuretano no es lo suficientemente fuerte para mantener su forma o mantener su integridad. Sin embargo, es deseable que una capa soporte pueda funcionar como apósito para heridas.

20

25

30 Para estimular la curación, se necesita una humedad adecuada. Por ejemplo, para este propósito se han utilizado hidrogeles como poli (óxido de etileno) o poli(etilenglicol), espumas, hidrocoloides, celulosa, películas de poliuretano, etc., denominados apósitos pasivos para heridas. Dichos materiales pueden proporcionar propiedades útiles: proteger la piel peri-herida, mantener un nivel de humedad adecuado e impedir la formación de biopelículas. Se han usado muchos polímeros sintéticos para este propósito, por ejemplo, una red semi-interpenetrante basada en polietilenglicol-gelatina, un hidrogel de alcohol polivinílico esterificado con gelatina, un hidrogel basado en alcohol polivinílico y ácido poliacrílico, etc. Una limitación de los tipos de materiales de hidrogel es la resistencia mecánica. La mayoría de tales materiales tienen malas propiedades mecánicas y, por tanto, para la integridad mecánica se utiliza un sustrato o un portador.

35

40 Otro grupo de películas permeables usadas a menudo en vendajes para heridas son las películas de polímeros no tejidos. Mediante electrohilado, los polímeros pueden formar fibras a micro/nanoescala y luego una película no tejida. Muchos materiales se han convertido en películas a través de este proceso, por ejemplo, polilactida, poli(ácido glicólico), poli(ácido acrílico), policaprolactona, polietilenglicol, poliuretano, etc. Se puede lograr un buen rendimiento mecánico con estos materiales, sin embargo, el control de la humedad probablemente se convierta en un equilibrio, o viceversa.

45 Existe una necesidad continua de preparar películas transpirables para la industria médica. Existe la necesidad de una película de banda de acabado basada en una resina básica, que permita la esterilización con EtO y la capacidad de venta global. También existe la necesidad de películas médicas que tengan propiedades físicas y de procesamiento robustas para satisfacer un amplio espectro de líneas y productos de envasado. También se necesitan películas para apósitos para heridas que cumplan con los criterios de transpirabilidad, humedad y barrera microbiana. También existe la necesidad de proporcionar películas para apósitos para heridas que proporcionen protección antimicrobiana continua y promoción de la cicatrización de heridas.

50 El documento US 2014058045 describe películas respirables para dispositivos médicos o envases que tienen propiedades de barrera microbiana que comprenden un copolímero anfifílico de injerto, preparado mediante el injerto de cadenas de poli(óxido de etileno) en una plataforma de EVA, usando polimerización de oxo-aniones por apertura de anillo, mezclado con polietileno y poli(óxido de etileno).

Sumario

55 Se proporcionan películas que proporcionan tanto transpirabilidad como barrera microbiana. Mediante la incorporación de un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO), en el que una porción del PEO del PE-g-PEO comprende grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico, en películas de PE con poli(óxido de etileno) PEO libre, una película de PE transpirable y barrera microbiana se puede fabricar con PE de calidad comercial mediante procedimientos de película convencionales tales como la extrusión por moldeo y la

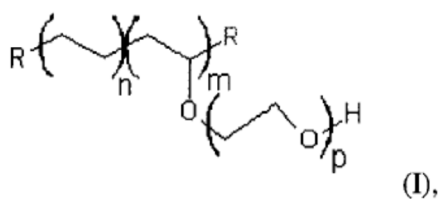
conversión de película potencialmente soplada. Al ajustar la composición del componente de la película y los parámetros del proceso, se pueden ajustar con precisión las propiedades de permeabilidad y barrera de la película. Inherentemente, la película tiene superficies hidrófilas, así como superficies porosas hidrófilas. La estructura microporosa y la hidrofilia superficial de la película están más o menos controladas por la termodinámica, por lo que, hasta cierto punto, es un procedimiento de formación de película robusto para hacer películas transpirables con superficies hidrófilas. Las películas de la invención se pueden reciclar y reprocesar de la misma manera que las películas de PE tradicionales. Tales películas permitirían la esterilización con EtO y la capacidad de venta global. Las películas cumplen con un amplio espectro de líneas y productos de envasado.

La superficie de la película contiene el copolímero de injerto PE-PEO, que proporciona hidrofilia y biocompatibilidad a la superficie. Una estructura no tejida así formada tiene una sensación táctil deseada inherente y cumple respecto a la comodidad del contacto con la piel. Los cepillos de PEO injertados en la superficie de la película pueden servir naturalmente como un agente de supresión de biopelículas, lo que permite una curación eficaz y un posible tratamiento con antibióticos de las infecciones, si las hubiera. El grupo terminal de PEO también se puede convertir en diolatos de diazenio, que es un agente de liberación de óxido nítrico. Esto puede agregar la funcionalidad de liberación controlada de óxido nítrico a la película, lo que permite una protección antimicrobiana continua y una promoción de la cicatrización de heridas.

A continuación, se enumeran varias realizaciones. Se entenderá que las realizaciones enumeradas a continuación pueden combinarse no solo como se enumera a continuación, sino en otras combinaciones adecuadas de acuerdo con el alcance de la descripción.

Un primer aspecto es una película para un dispositivo médico o envase formada a partir de una mezcla que comprende: una formulación polimérica base que comprende polietileno y poli(óxido de etileno), estando presente el polietileno en la mezcla en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a menos que aproximadamente 70% en peso y el poli(óxido de etileno) está presente en la mezcla en una cantidad en el intervalo de más que aproximadamente 25 a aproximadamente 50% en peso; y un aditivo que comprende un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) que está presente en la mezcla en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0% en peso, en el que una porción de la PEO del copolímero de injerto anfifílico (PE-g-PEO) comprende grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico en el que la película es tanto transpirable como barrera microbiana. La película puede tener una permeabilidad al aire antes de la esterilización en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 25 segundos por 100 cc de acuerdo con las Medidas de Permeabilidad al Aire del Densímetro Gurley y una permeabilidad porcentual de menos que 0,1%. La película puede tener un porcentaje de penetración en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,075%. La película puede tener la forma de un apósito para heridas o un envase para dispositivos médicos.

El PE-g-PEO puede ser un producto de la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno de un copolímero de etileno y acetato de vinilo que tiene de 10 a 40 por ciento en peso de acetato de vinilo, en el que el PE-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (I):



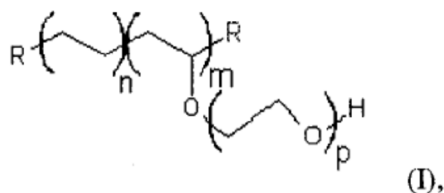
en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; el valor molar de m está en el intervalo de 2 a 40 por ciento en moles; el valor molar de n está en el intervalo de 60 a 98 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno.

La película de la reivindicación 1, en la que el PE-g-PEO tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 500 kDa, una densidad de cepillo en el intervalo de 17-18 y un promedio de unidades de EO en cepillo en el intervalo de 120-125. El PE-g-PEO puede comprender PVOH460-g-PE07. Una porción del PEO del copolímero de injerto anfifílico (PE-g-PEO) puede comprender grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico. El agente de liberación de óxido nítrico puede comprender un diolato de diazenio.

Otro aspecto es un agente microbiano para inclusión en dispositivos médicos que comprende: un copolímero de injerto anfifílico de olefina-poli(óxido de etileno), en el que una porción del poli(óxido de etileno) comprende grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico. El agente de liberación de óxido nítrico comprende un diolato de diazenio.

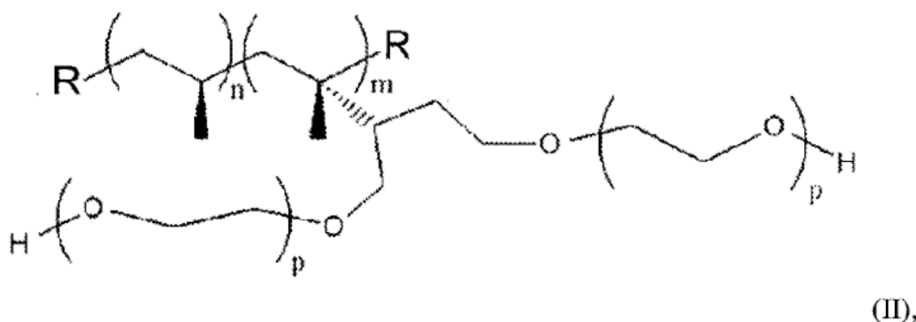
El copolímero de injerto anfifílico puede comprender un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO), un copolímero de injerto anfifílico de polipropileno-poli(óxido de etileno) (PP-g-PEO), o mezclas de los mismos.

En una realización, el copolímero de injerto anfifílico comprende un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) que es un producto de la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno de un copolímero de etileno y acetato de vinilo que tiene de 10 a 40 por ciento en peso de acetato de vinilo en el que el PE-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (I):



5 en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; el valor molar de m está en el intervalo de 2 a 40 por ciento en moles; el valor molar de n está en el intervalo de 60 a 98 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno.

10 En una realización, el copolímero de injerto anfifílico comprende un copolímero de injerto anfifílico de polipropileno-poli(óxido de etileno) (PP-g-PEO) que es un producto de un copolímero de polipropileno-anhídrido maleico (PP-MA) que tiene 10-50 por ciento en peso de anhídrido maleico en el que el PP-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (II):



15 en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; los porcentajes molares de unidades de anhídrido maleico injertadas, m, están en el intervalo de 2 a 10 por ciento en moles; los valores molares de unidades de propileno, n, están en el intervalo de 98 a 90 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno.

20 Un aspecto adicional es una película para apósitos para heridas que comprende una mezcla de: una formulación polimérica de base que comprende polietileno y poli(óxido de etileno); y cualquier agente microbiano descrito en este documento; donde la película es transpirable y proporciona una barrera microbiana. El agente de liberación de óxido nítrico puede comprender un diolato de diazenio. La película para apósitos para heridas puede tener una permeabilidad al aire antes de la esterilización en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 25 segundos por 100 cc de acuerdo con las Mediciones de Permeabilidad al Aire del Densímetro Gurley y una permeación porcentual de menos que 0,1%.

25 Otro aspecto es un método para fabricar un dispositivo médico que comprende: obtener un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO); combinar el PE-g-PEO con una formulación polimérica base que comprende un polietileno y un poli(óxido de etileno) para formar una mezcla, que comprende: el polietileno en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a menos que aproximadamente 70% en peso; el poli(óxido de etileno) en una cantidad en el intervalo de más que aproximadamente 25 a aproximadamente 50% en peso; y el PE-g-PEO en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0% en peso; formar una película a partir de la mezcla; y tratar la película de PE-g-PEO con un agente de liberación de óxido nítrico para convertir los grupos terminales de una porción de PEO; donde la película es tanto transpirable como una barrera microbiana. La película puede tener una permeabilidad al aire antes de la esterilización en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 25 segundos por 100 cc de acuerdo con las Medidas de Permeabilidad al Aire del Densímetro Gurley y una permeación porcentual de menos que 0,1%. El agente de liberación de óxido nítrico puede comprender un diolato de diazenio. El PE-g-PEO puede ser un producto de la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno de un copolímero de etileno y acetato de vinilo que tiene de 10 a 40 por ciento en peso de acetato de vinilo, en el que el PE-g-PEO es según la Fórmula (I).

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 proporciona una micrografía de microscopio electrónico de barrido (SEM) de la superficie de una película según una realización;

La Figura 2 proporciona una micrografía de microscopio electrónico de barrido (SEM) de la sección transversal de una película según una realización; y

La Figura 3 proporciona micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM) con dos aumentos de la superficie de un material de referencia de papel transpirable.

5 Descripción detallada

Los siguientes términos tendrán, para los propósitos de esta solicitud, los respectivos significados que se establecen a continuación.

10 Las películas transpirables son aquellas cuyas microporosidades permiten la permeabilidad al Aire de tal manera que permiten cambios en la presión atmosférica (por ejemplo, 3,45 kPa-68,95 kPa (0,5-10 psi)) sin romper sus cierres. Las películas transpirables también son adecuadas para la esterilización con óxido de etileno (EtO). Las películas respirables se pueden adaptar para que tengan velocidades de permeación selectivas a las moléculas de interés, por ejemplo, aire/oxígeno, dióxido de carbono y humedad. Se sabe que muchos productos de papel son altamente transpirables, es decir, que permiten una alta permeabilidad al Aire, pero los productos basados en papel son susceptibles de tener dificultades en las máquinas de envasado de dispositivos médicos y de desgarros y perforaciones durante la manipulación.

Las películas que tienen barreras microbianas excluyen un porcentaje deseado de un organismo de desafío objetivo. Se sabe que muchos papeles son barreras microbianas ineficaces debido a su estructura de poros relativamente grande.

20 Una formulación polimérica de base es un material del que se puede fabricar una película. Preferiblemente, las formulaciones poliméricas de base utilizadas junto con los copolímeros de injerto anfífilos de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) descritos en este documento comprenden polietileno (PE) y poli(óxido de etileno) (PEO). Un polietileno ejemplo incluye, pero no se limita a, polietileno lineal de baja densidad (LLDPE). Los PEO ejemplo tienen pesos moleculares de aproximadamente 100 kg/mol. La formulación base puede incluir además otros ingredientes, seleccionados independientemente de uno o más de los siguientes: cargas reforzantes y no reforzantes, plastificantes, antioxidantes, estabilizadores, aceite de procesamiento, aceites extendedores, lubricantes, antiadherentes, agentes antiestáticos, ceras, agentes espumantes, pigmentos, retardantes de llama y otros coadyuvantes de procesamiento conocidos en la técnica del mezclado. Las cargas y agentes de extensión que se pueden utilizar incluyen compuestos inorgánicos convencionales tales como carbonato cálcico, arcillas, sílice, talco, dióxido de titanio, negro de humo y similares. Los aceites de procesamiento son generalmente aceites parafínicos, nafténicos o aromáticos derivados de fracciones de petróleo. Los aceites se seleccionan entre los que se utilizan habitualmente junto con los plásticos o cauchos específicos presentes en la formulación.

35 La referencia a copolímeros de injerto anfífilos de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) significa que se forma un copolímero de injerto a partir de un monómero o prepolímero que contiene etileno-acetato de vinilo y poli(óxido de etileno), dando como resultado una cadena principal de polietileno y cadenas laterales de PEO. El monómero o prepolímero que contiene etileno-acetato de vinilo puede proporcionar una funcionalidad o reactividad deseada para aceptar cadenas laterales, y pueden tener una cadena principal de polietileno con grupos colgantes adecuados para incorporar PEO.

Un aditivo es un componente añadido a una formulación que no es reactivo dentro de la formulación.

40 Los principios y realizaciones de la presente invención se refieren en general a películas para un dispositivo médico o envases fabricados a partir de una formulación polimérica base a la que se le añade un aditivo que comprende un copolímero de injerto anfífilo de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) mediante un procedimiento de masa fundida, pero se puede incorporar mediante otros mecanismos, tales como disolución en un disolvente compatible. En el presente documento también se proporcionan métodos para fabricar y usar estos dispositivos médicos y componentes.

45 Las realizaciones de la presente invención proporcionan beneficios sobre la técnica anterior. Las películas basadas en polietileno descritas en este documento son transpirables con propiedades de barrera contra los microbios. Las películas tienen una estructura microporosa y pueden proporcionar una excelente permeabilidad a los gases/líquidos, al tiempo que mantienen una buena propiedad de barrera. El componente principal de la película es el polietileno, que es hidrófobo, mientras que la superficie de la película y la estructura porosa en sí es hidrófila. Según los materiales utilizados para hacer esta película, la película también tendrá una buena biocompatibilidad. Tras el tratamiento con un agente de liberación de óxido nítrico, la película proporcionará protección antimicrobiana continua y promoverá la cicatrización de heridas.

55 Los copolímeros de injerto de PE-g-PEO tienen dos tipos de segmentos. Los segmentos de PE son miscibles con una poliolefina tal como el polietileno y los segmentos de PEO son hidrófilos, lo que proporciona funcionalidad en la superficie de los dispositivos médicos. Es decir, la incorporación de segmentos polares, amorfos y flexibles de PEO en una poliolefina hidrófoba cristalina tal como el PE conduciría a un aumento de las permeabilidades a los gases, porque se sabe que los segmentos de PEO con unidades polares de oxígeno de éter tienen buena afinidad con las

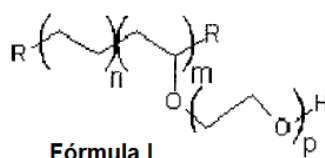
moléculas de CO₂, H₂O y con otros gases ligeros (por ejemplo, He, H₂, O₂, N₂), lo que da como resultado un alto nivel de sorción/solubilidad, difusividad y permeabilidad.

Procedimiento general de síntesis de PE-g-PEO y preparación de una mezcla con formulación de polímero base

5 Los copolímeros de injerto anfífilicos de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) son aditivos para las formulaciones poliméricas base de componentes de dispositivos médicos. Estos copolímeros se tratan en la patente de EE.UU. nº 9.150.674. El procedimiento para fabricar copolímeros de injerto anfífilicos implica injertar poli(óxido de etileno) en una plataforma de etileno y acetato de vinilo (EVA) utilizando la química de polimerización de apertura de anillo mediante oxo-aniones. Los copolímeros de injerto basados en polietileno se preparan a partir de poli(etileno-co-acetato de vinilo). El carácter anfífilico resultará de la incorporación de cadenas laterales hidrófilas de poli(óxido de etileno) (PEO).

15 Un procedimiento para preparar copolímeros anfífilicos basados en polietileno comprende obtener un copolímero de etileno y acetato de vinilo que tiene entre 2 y 40 por ciento en peso de acetato de vinilo; hacer reaccionar el copolímero de etileno-acetato de vinilo con metóxido de potasio para preparar una mezcla de alcóxido de potasio polimérico y coproducto acetato de metilo; realizar la destilación en una mezcla de alcóxido de potasio polimérico y coproducto acetato de metilo para eliminar el coproducto acetato de metilo; realizar una polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno sobre el alcóxido de potasio polimérico; eliminar partes alícuotas durante la polimerización por apertura del anillo de óxido de etileno para permitir la variación sistémica en el grado de polimerización de las cadenas laterales de óxido de etileno; y recolectar un copolímero de injerto anfífilico basado en polietileno.

20 Un copolímero de PE-g-PEO ejemplar se muestra según la Fórmula (I).



25 en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; el valor molar de m está en el intervalo de 2 a 40 por ciento en moles; el valor molar de n está en el intervalo de 60 a 98 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno. La referencia a "n" es con respecto a unidades de etileno, "m" es a unidades de PEO, y "p" es a unidades de óxido de etileno de la cadena injertada.

El valor porcentual molar de m puede estar en el intervalo de 10 a 40 por ciento en moles. El valor porcentual molar de n puede estar en el intervalo de 60 a 90 por ciento en moles. El valor porcentual molar de p puede estar en el intervalo de 5 a 400.

30 En una o más realizaciones, el copolímero de etileno y acetato de vinilo tiene un índice de fluidez de la masa fundida de 0,3 a 500 dg/min.

35 En una o más realizaciones, la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de -20 a 100°C. En una realización específica, la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se realiza a una temperatura de reacción de más que 30°C. En otra realización específica, la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se realiza a una temperatura de reacción de 60°C.

La polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se puede realizar en condiciones alcalinas. La polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se puede realizar usando 1,3-propanosultona y/o trietilamina.

En una o más realizaciones, el copolímero de injerto anfífilico basado en polietileno tiene una polidispersidad en el intervalo de 2 a 10, o incluso de 1,05 a 1,25.

40 Una composición ejemplar de copolímero de PE-g-PEO se lista en la Tabla 1.

Tabla 1. Copolímero ejemplar de PE-g-PEO

Nomenclatura (PE-XXX-g-PEO-z)	Peso molecular (kDa)	Números medios de intervalo -CH ₂ -CH ₂ - (Densidad del cepillo) (n)	Unidades medias de EO en el cepillo (p)	Ganancia de masa (%)
PE-460-g-PEO-7	447,6	17,4	122	1100

La combinación del copolímero de injerto anfífilo de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) con la formulación polimérica de base se realiza mediante procesamiento de la masa fundida. La expresión "procesamiento de la masa fundida" se usa para significar cualquier procedimiento en el que los polímeros, tales como la poliolefina, se funden o ablandan. El procesamiento de la masa fundida incluye extrusión, peletización, soplado o colada de la película, termoconformado, mezclado en forma de masa fundida de polímero, hilado de fibras u otros procedimientos en estado fundido.

Se puede utilizar cualquier equipo adecuado para un procesamiento de la masa fundida siempre que proporcione suficiente mezclado y control de temperatura. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema de procesamiento de polímeros continuo, tal como una extrusora, un dispositivo estático de mezclado de polímeros, tal como un mezclador Brabender, o un sistema semicontinuo de procesamiento de polímeros, tal como un mezclador BANBURY. El término "extrusora" incluye cualquier máquina para la extrusión de poliolefinas. Por ejemplo, el término incluye máquinas que pueden extruir material en forma de polvo o pelets, láminas, fibras u otras formas y/o perfiles deseados. En general, una extrusora funciona alimentando material a través de la garganta de alimentación (una abertura cerca de la parte trasera del cilindro) que entra en contacto con uno o más husillos. El o los husillos giratorios empujan la poliolefina hacia el interior de uno o más cilindros calentados (por ej., puede haber un husillo por cilindro). En muchos procedimientos, se puede establecer un perfil de calentamiento para el cilindro en el que tres o más zonas de calentamiento independientes controladas mediante un controlador proporcional-integral-derivado (PID) pueden aumentar gradualmente la temperatura del cilindro desde la parte trasera (por donde entra el plástico) a la frontal. Cuando se usa una extrusión de masa fundida, el mezclado puede tener lugar durante la etapa de extrusión de la masa fundida. El calor producido durante la etapa de extrusión proporciona la energía necesaria para el mezclado entre diferentes componentes. Se puede mantener una temperatura igual o superior a la temperatura de fusión del polímero durante un tiempo suficiente para mezclar todos los componentes. Por ejemplo, el tiempo de mezcla puede ser de al menos 5 segundos, al menos 10 segundos o al menos 15 segundos. Normalmente, el tiempo de mezcla es de 15 a 90 segundos.

La temperatura de mezcla adecuada durante el mezclado de la masa fundida de polietileno, PEO y el aditivo debe ser suficiente para fundir o ablandar el componente de la composición que tiene el punto de fusión o ablandamiento más alto. La temperatura típicamente varía entre 60 y 300°C, por ejemplo, entre 100 y 280°C, entre 90 y 150°C. Un experto en la técnica entenderá que una poliolefina típicamente se funde o se ablanda en un intervalo de temperatura en lugar de bruscamente a una temperatura. Por tanto, puede ser suficiente que la poliolefina esté en un estado parcialmente fundido. Los intervalos de temperatura de fusión o ablandamiento se pueden aproximar a partir de la curva del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la poliolefina.

Los tres componentes, PE, PEO y PE-g-PEO, se dosifican en una extrusora de doble husillo. La alimentación se puede realizar a través de tres mecanismos de alimentación individuales o uno o dos mecanismos de alimentación combinando los componentes en consecuencia. Después de mezclar en la extrusora de doble husillo a una temperatura elevada se logra una mezcla homogénea.

Tabla 2. Formulaciones ejemplares (con la condición de que los ingredientes totalicen 100% en peso)

Ingrediente de la mezcla	A, en peso	B, en peso
Formulación polimérica base	95-99,99%	95-99,99%
Polietileno	50-< 70%	55-65%
Poli(óxido de etileno)	>25-50%	30-45%
Ingredientes opcionales adicionales	0-10%	0-10%
Aditivo de copolímero de injerto anfífilo de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO)	0,01-5%	0,01-5%

En una o más realizaciones, que incluyen las Formulaciones A y B, y C ejemplares, el aditivo de copolímero de injerto anfífilo de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) puede estar presente en cantidades de 0,01 a aproximadamente 5,0% en peso; de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,0% en peso; aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5% en peso; de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1% en peso; o aproximadamente 0,5% en peso. En una o más realizaciones, incluidas las Formulaciones ejemplares A y B, y C, el poli(óxido de etileno) puede estar presente en cantidades de más que 25 a aproximadamente 50% en peso, o de aproximadamente 25,1 a aproximadamente 50% en peso; de aproximadamente 30 a aproximadamente 45% en peso; aproximadamente 35 a aproximadamente 43% en peso; o incluso aproximadamente 40% en peso. En una o más realizaciones, que incluyen las Formulaciones ejemplares A y B, y C, el polietileno puede estar presente en cantidades de 50 a menos que 70% en peso, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 69,9% en peso; aproximadamente 53 a aproximadamente

65% en peso; de aproximadamente 55 a aproximadamente 65% en peso; o incluso aproximadamente 55-59,5% en peso.

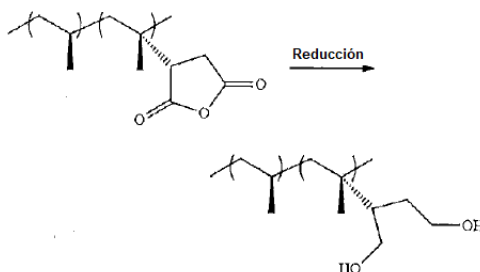
El polietileno lineal de baja densidad (LLDPE) adecuado para su uso en el procedimiento de la invención incluye copolímeros de etileno y α -olefinas. Las alfa-olefinas incluyen 1-buteno, 1-hexeno y 1-octeno, las similares, y mezclas de los mismos. La densidad del LLDPE está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,865 a aproximadamente 0,925 g/cm³ (ASTM D792-13) y un índice de fluidez de la masa fundida de menos que 0,5 g/10 min a más que 20 g/10 min según los requisitos del procedimiento de fabricación y la aplicación final (190°C/2,16 kg, ASTM D1238-13). El LLDPE está disponible comercialmente, por ejemplo, Dowlex™ 2045.01 G LLDPE de Dow Chemical Company. El LLDPE adecuado se puede producir mediante catalizadores de polimerización de olefinas de Ziegler, de sitio único, u otros cualesquiera.

Los poli(óxidos de etileno) (PEO) disponibles comercialmente adecuados tienen pesos moleculares en el intervalo de 5.000 y 200.000 g/mol. Por ejemplo, PEO 5kDa, PEO 100 kDa y PEO 200 kDa. Se pueden utilizar en combinación PEOs de diferentes pesos moleculares. Las resinas de PEO pueden tener una solubilidad en agua de 0,1% a 100% a 20°C y presión atmosférica.

Procedimiento general de síntesis del PP-g-PEO

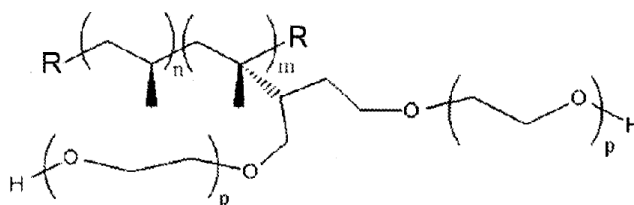
Los copolímeros de injerto anfífilicos de polipropileno-poli(óxido de etileno) (PP-g-PEO) se describen en la patente de EE.UU. nº 9.150.674. El procedimiento para fabricar copolímeros de injerto anfífilicos implica el injerto de poli(óxido de etileno) en una plataforma de polipropileno maleado usando química de polimerización por apertura de anillo con oxo-aniones. Los copolímeros de injerto basados en polipropileno se preparan a partir de polipropileno isotáctico injertado con anhídrido maleico. El carácter anfífilico resultará de la incorporación de cadenas laterales hidrófilas de poli(óxido de etileno) (PEO).

La preparación de copolímeros anfífilicos basados en polipropileno comprende: obtener un polipropileno injertado con anhídrido maleico en el que los porcentajes molares de unidades de anhídrido maleico injertadas están en el intervalo de 2 y 10 por ciento en moles; los valores molares de las unidades de propileno están en el intervalo de 98 a 90 por ciento en moles; hacer reaccionar el polipropileno injertado con anhídrido maleico con un agente reductor para preparar un copolímero de iPP-diol, en el que el contenido de diol es igual al porcentaje molar de las unidades de anhídrido maleico injertadas originalmente:



y posteriormente realizar la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno sobre el copolímero de iPP-diol; y aislar un copolímero anfífilico de iPP-g-PEO.

Se muestra un copolímero PP-g-PEO ejemplar según la Fórmula (II).



Fórmula (II)

en la que R representa los grupos terminales presentes en el polipropileno catalizado por metallocenos o catalizadores de Ziegler-Natta que incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; los porcentajes molares de unidades de anhídrido maleico injertadas, m, están en el intervalo de 2 a 10 por ciento en moles; los valores molares de las unidades de propileno, n, están en el intervalo de 98 a 90 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500. La cantidad de diol después de la reducción del anhídrido maleico puede estar en el intervalo de 2 a 10 por ciento en moles.

El valor porcentual molar de propileno puede estar en el intervalo de 90 a 98 por ciento en moles, el valor porcentual molar de diol derivado de la reducción de anhídrido maleico puede estar en el intervalo de 10 a 2 por ciento en moles, y el valor molar porcentual de p puede estar en el intervalo de 5 a 400 por ciento en moles.

- 5 En una o más realizaciones, la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de -20 a 150°C. En una realización específica, la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se realiza a una temperatura de reacción mayor que 30°C. En otra realización específica, la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se realiza a una temperatura de reacción de 130°C.

La polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno se puede realizar en condiciones alcalinas. La polimerización por apertura de anillo con óxido de etileno se puede realizar usando 1,3-propanosultona y/o trietilamina.

- 10 En una o más realizaciones, el copolímero anfífilo de iPP-g-PEO tiene una polidispersidad en el intervalo de 2 a 8.

Procedimiento general para la formación de dispositivos y/o envases médicos

- 15 Los materiales poliméricos de base con aditivo de PE-g-PEO preparados de acuerdo con el procedimiento de la invención pueden conformarse en artículos útiles mediante métodos de conformación estándar conocidos en la técnica, por ej., mediante extrusión de película soplada, extrusión de película colada, moldeo por inyección o soplado, peletización, formación de espuma, termoconformado, combinación en forma de polímero fundido o hilado de fibras. Por ejemplo, para preparar un polímero modificado se puede usar cualquier técnica tratada anteriormente en las realizaciones que describen los procedimientos de masa fundida, formando de este modo varios artículos útiles, dependiendo del tipo de técnica de procesamiento de masa fundida utilizada.

- 20 Con respecto a las películas, las mezclas de la presente invención pueden usarse en general para formar películas deseadas, tales como películas sopladas o coladas. Las técnicas de extrusión de película soplada y película colada son conocidas por los expertos en la técnica en el área de producción de películas plásticas delgadas.

- 25 También se pueden utilizar polímeros con aditivo PE-g-PEO en películas coextruidas. Los expertos en la técnica conocen la formación de películas sopladas coextruidas. El término "coextrusión" se refiere al procedimiento de extrusión de dos o más materiales a través de una única matriz con dos o más orificios dispuestos de manera que los productos extruidos se fusionen en una estructura laminar, por ejemplo, antes del enfriamiento o templado. Si se une una matriz de película colada a la extrusora de doble husillo, se puede formar una película colada al final del procedimiento de mezcla. De lo contrario, la mezcla se peletiza en pelets y se puede hacer pasar por un procedimiento de película soplada para su formación. La película pasa a través de un baño de agua o disolvente para eliminar el componente PEO, ya sea en línea o fuera de línea.

- 30 Normalmente, el procedimiento de formación de la película para el polietileno se realiza mediante soplado. Para convertirla en una película de barrera microbiana transpirable adecuada para aplicaciones médicas, generalmente se adopta un procedimiento de fabricación de no tejidos para controlar la microestructura de la película. La película se puede fabricar mediante una combinación de procedimientos de mezcla de masa fundida, formación de películas y extracción. Puede ser una combinación de operaciones unitarias distintas o un procedimiento continuo. De cualquier manera, el polietileno (PE) se funde mezclado con poli(óxido de etileno) (PEO) y polietileno injertado con poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO). La composición de las mezclas se controla para lograr la microestructura deseada. A continuación, las mezclas se hacen pasar por un procedimiento de formación de películas para formar una película con un grosor que varía de 1 µm a decenas de µm. La película se extrae con agua u otro disolvente para eliminar uno de los componentes de la mezcla, PEO, para formar una estructura microporosa.

40 Aplicaciones

- 45 Las películas descritas en el presente documento pueden proporcionar funcionalidades combinadas de apósito de hidrocoloides y apósito de espuma: buena permeabilidad a la humedad, propiedades de barrera microbiana, funcionalidades de descarga de fluidos/líquidos y la opción de tener un agente promotor de la cicatrización/antimicrobiano de liberación controlada. No requiere material soporte. También puede servir como película funcional para la terapia de heridas con presión negativa.

- 50 Las películas descritas en el presente documento pueden usarse para apósitos de heridas. La superficie hidrófila es biocompatible y puede proporcionar un confortable contacto con la piel. La permeabilidad a los gases hace que el apósito para heridas sea transpirable y ayude al proceso de curación. La propiedad de barrera puede impedir cualquier infección adicional. La permeabilidad a los líquidos brinda la opción de que la descarga de fluidos de la herida, si la hay, pase a través del apósito y evite la posibilidad de que se acumule presión dentro del apósito. La película también podría usarse para aplicaciones de filtración. La superficie hidrófila funciona excelentemente, pero no se limita a, soluciones acuosas. La gran biocompatibilidad de la película la hace también adecuada para fines de biofiltración, por ejemplo, filtración de sangre, etc. La propiedad de superficie hidrófila y la buena permeabilidad hacen que la película sea adecuada para cualquier tipo de aplicación de parches de contacto con la piel. También se puede utilizar como forro de pañales.

- 55

Las películas descritas en el presente documento proporcionan una combinación única de propiedades y funciones que pueden satisfacer todos los requisitos del apósito para heridas. La construcción principal de la película es el polietileno, que proporciona un excelente desempeño e integridad mecánicas. Este puede servir como función portadora del apósito. La película también tiene una excelente permeabilidad, que puede transportar cualquier descarga desde la herida hacia el exterior para minimizar cualquier acumulación de presión interior. Además, la película puede transportar aire o humedad a la herida para promover la cicatrización. La propiedad de barrera de la película puede evitar que la herida se contamine más con bacterias o cualquier otra forma de infección externa. La superficie de la película y la superficie de su estructura porosa son hidrófilas, lo que las hace biocompatibles y adecuadas para el contacto piel/herida. La superficie de la película y la superficie de su estructura porosa están cubiertas con óxido de polietileno. Las cadenas de PEO en la superficie pueden cumplir dos funciones. Primero, las cadenas de PEO en la superficie pueden formar una capa de cepillo e impedir la formación de biopelículas. En segundo lugar, las cadenas de PEO también pueden ajustar el entorno de humedad de la herida, lo que puede promover el proceso de curación.

Las películas descritas en el presente documento también se pueden utilizar para aplicaciones de envasado en las que existan requisitos de permeabilidad a los gases como esterilización con óxido de etileno (EtO) y propiedades barrera. Las películas poliméricas para dispositivos y envases médicos están sujeta a una amplia gama de criterios estrictos que incluyen: proporcionar una barrera estéril y soporte estructural para el producto durante la vida útil del producto (hasta 5 años) después de la esterilización; ser capaces de producirse con altas productividades con una amplia ventana de fabricación; económicas; satisfacer las demandas/limitaciones de un mercado global en expansión; satisfacer las crecientes demandas de gestión ambiental.

Ejemplos

El copolímero de injerto de PE-g-PEO ensayado en el presente documento se preparó de acuerdo con los métodos de la patente de EE.UU. nº 9.150.674. Específicamente, se preparó un copolímero de injerto basado en polietileno a partir de un material de partida de poli(etileno-co-acetato de vinilo). Para injertar cadenas laterales de polímero de óxido de etileno en la cadena principal de polietileno se usa la polimerización por apertura de anillo controlada, para preparar copolímeros de polietileno-injerto-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) que tienen grupos laterales funcionalizados. La incorporación de cadenas laterales hidrófilas de poli(óxido de etileno) (PEO) sobre la cadena principal de polietileno dio como resultado un copolímero con las características anfífilas deseadas.

Más específicamente, el copolímero de injerto anfífilo de la presente invención se preparó en una secuencia sintética de dos etapas. En primer lugar, se realizó una reacción de hidrólisis en la plataforma de EVA mediante la cual se eliminaron las unidades de acetato para producir copolímeros de etileno y alcohol vinílico (EVOH) y un coproducto acetato de metilo. Las unidades de acetato se eliminaron por reacción con metóxido de potasio y el coproducto acetato de metilo se eliminó por destilación. El alcóxido de potasio polimérico resultante se utilizó luego para iniciar la polimerización por apertura de anillo (ROP) de óxido de etileno. En la segunda etapa del procedimiento, se llevó a cabo la polimerización de oxo-aniones sobre el copolímero de etileno y acetato de vinilo para producir el nuevo copolímero de injerto basado en polietileno.

El PE-g-PEO preparado y usado en los Ejemplos 1-3 fue PE-460-g-PE0-7, que tiene un peso molecular de 447,6 kDa, un número promedio de intervalos -CH₂-CH₂- (densidad de cepillo) (n) de 17,4, un promedio de unidades de EO en cepillo (p) de 122 y una ganancia de masa (%) de 1100.

Ejemplo 1 (referencia)

Se fabricó una serie de mezclas fundidas. Los siguientes componentes se mezclaron en seco: un polietileno lineal de baja densidad (LLDPE) Dowlex™ 2045, poli(óxido de etileno) (PEO) (100 kg/mol) y el PE-460-g-PE0-7. En una mezcladora de doble husillo (Brabender Modelo R.E.E.6) que tenía una velocidad del rotor de 20 rpm a 150-160°C, se alimentaron secuencialmente LLDPE, PE-460-g-PE0-7 y PEO. La velocidad del rotor se incrementó a 150 rpm tras la fusión de todos los materiales de la alimentación. La temperatura se mantuvo a 150-160°C durante 5 minutos. Una vez completada la mezcla del lote, la mezcla se inactivó rápidamente en nitrógeno líquido para congelar la morfología.

Ejemplo 2 (referencia)

Se formó una serie de películas que tenían la siguiente composición.

Ingrediente de la mezcla	Ejemplo 2, en peso
Polietileno	55%
Poli(óxido de etileno)	40%
Aditivo de copolímero de injerto anfífilo de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO)	5%

- 5 Las películas se fabricaron como sigue. Se cortó una mezcla preparada según el Ejemplo 1 en pequeños trozos, que se colocaron entre láminas de películas Kapton y luego se colocaron entre las placas de metal calentadas de una prensa de compresión (Carver, Inc). El espesor de las películas se controló con papel de aluminio de 0,08 mm a 150-155°C y 103421,4 kPa (15.000 psi) durante 60 segundos. Las películas se enfriaron en nitrógeno líquido una vez que dejaron las placas calientes. Las películas de mezclas de polímeros se pelaron en nitrógeno líquido.

Sumario de las películas.

Película x cuentas ⁽¹⁾	Ejemplo 2-A x 4	Ejemplo 2-B x 2	Ejemplo 2-C x 3
Temperatura (°C)	150	150	150
Presión, kPa (psi)	103421,4 (15.000)	103421,4 (15.000)	103421,4 (15.000)
Placas de moldeo	Kapton	Kapton	Kapton
Tamaño de la plantilla (cm ²)	36	36	-100
Espesor de la plantilla (mm)	0,08	0,16	0,24
Tensioactivo	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Método de pelado	-196°C	-196°C	-196°C
(1) "x cuentas" se refiere a cuentas de capa de película.			

Se obtuvieron películas porosas a partir de las mezclas prensadas, seguido de extracción de PEO con agua a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, las películas se secaron a temperatura ambiente a alto vacío.

- 10 El Ensayo de Desafío con Aerosol utilizó *Bacillus atropheus* como organismo de desafío. El porcentaje de penetración se calculó a partir del desafío microbiano para cada muestra. La diferencia de presión fue de 50,8 mm de Hg (2" de Hg).

- 15 Las Mediciones de la Permeabilidad al Aire con el Densímetro Gurley se obtuvieron basándose en el tiempo requerido en segundos para que 100 cc de aire pasaran a través del material a una presión constante por centímetro (pulgada) cuadrado de material.

Sumario de las propiedades de la película, permeabilidad a los gases y barrera antimicrobiana, versus materiales de referencia.

Material	Material Permeable Ensayo de Desafío con Aerosol		Mediciones de la Permeabilidad al Aire con el Densímetro Gurley (segundos por 100 cc)
	Caudal de Aire (LPM)	Penetración (%)	Sin esterilización
Películas de PE/PEO/PE-g-PEO de los Ejemplos 2-A, 2-B, 2-C	4,2-6,4	0,017-0,071	3,5-7,7
Material de Referencia: papel transpirable	0,26	0,004	211,6
Material de Referencia: filtro de 0,85 µm	6,1	0,001	5,4

- 20 Las películas de PE/PEO/PE-g-PEO proporcionan tanto una permeabilidad a los gases aceptable (transpirabilidad) como propiedades de barrera antimicrobiana. Los resultados de FTIR de la superficie muestran un pico de PEO.

La Figura 1 es una micrografía de microscopio electrónico de barrido (SEM) de la superficie de la película de acuerdo con el ejemplo 2-A con un aumento de 100x en una escala de 100 µm (Señal A = SE2, Tamaño de Apertura 30,00 µm, EHT = 10,00 kV, WD = 11,0 mm, Sonda = 200,0 nA).

- 25 La Figura 2 es una micrografía de microscopio electrónico de barrido (SEM) de la sección transversal de la película según el Ejemplo 2-C con un aumento de 500x en una escala de 20 µm (Señal A = QBSA, Tamaño de Apertura 30,00 µm, EHT = 10,00 kV, WD = 10,4 mm, Sonda = 200,0 nA).

La Figura 3 proporciona micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM) con dos aumentos (100x y 500x) de la superficie de un material de referencia de papel transpirable (señal A = SE2, tamaño de apertura 30,00 µm, EHT = 5,00 kV, WD = 9,8 mm, modo de vacío = alto vacío).

5 Se proporcionan propiedades mecánicas de una película de la invención, del material de referencia y de la película de PE comparativa.

	Resistencia a la tracción, kPa (psi)	Elongación en el punto de ruptura	Perforación, kg (1bf)	Desgarro (g)
Película de PE/PEO/PE-g-PEO del Ejemplo 2	2.682,1 (389)	50%	0,77 (1,7)	88
Material de referencia: papel transpirable	49.938,7 (7243)	6%	2,13 (4,7)	47
Película comparativa de PE	177.884,8 (25800)	500%	2,13 (4,7)	310

Ejemplo 3 (referencia)

Se formó una serie de películas con diferentes composiciones como sigue.

Ingrediente de la mezcla	Ejemplo 3-A, en peso	Ejemplo 3-B, en peso	Ejemplo 3-C, en peso	Ejemplo 3-D, en peso
Polietileno	59,5%	59,0%	57,5%	57,5%
Poli(óxido de etileno)	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Aditivo de copolímero de injerto anfífilo de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO)	0,5%	1,0	2,5	2,5

10 Las películas se hicieron de acuerdo con el Ejemplo 2.

Sumario de las películas.

Película x cuentas ⁽¹⁾	Ejemplo 3-A x 1	Ejemplo 3-B X 1	Ejemplo 3-C x 3	Ejemplo 3-D x 1
Temperatura (°C)	150	150	150	150
Presión, kPa (psi)	103421,4 (15.000)	103421,4 (15.000)	103421,4 (15.000)	103421,4 (15.000)
Placas de moldeo	Papel de aluminio	Papel de aluminio	Papel de aluminio	Papel de aluminio
Tamaño de la plantilla (cm ²)	36	36	36	100
Espesor de la plantilla (mm)	0,2	0,2	0,2	0,2
Tensioactivo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Método de pelado	N ₂ líquido	N ₂ líquido	N ₂ líquido	N ₂ líquido

(1) "x cuentas" se refiere a cuentas de capa de película.

Se obtuvieron películas porosas a partir de las mezclas prensadas, seguido de extracción de PEO con agua a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, las películas se secaron a temperatura ambiente a alto vacío.

15 Sumario de las propiedades de la película, permeabilidad a los gases y barrera antimicrobiana, frente a un material de referencia ensayado como se establece en el Ejemplo 2.

Material	Material Permeable Ensayo de Desafío con Aerosol		Mediciones de la Permeabilidad al Aire con el Densímetro Gurley (segundos por 100 cc)
	Caudal de Aire (LPM)	Penetración (%)	Sin esterilización
Película de PE/PEO/PE-g-PEO del Ejemplo 3-A	2,00	0,044	5,4
Película de PE/PEO/PE-g-PEO del Ejemplo 3-B	0,82	0,013	23,8
Película de PE/PEO/PE-g-PEO del Ejemplo 3-C	1,05	0,004	24,3
Película de PE/PEO/PE-g-PEO del Ejemplo 3-D	1,65	0,005	17,3
Material de Referencia: papel transpirable	0,24	0,006	157,0

Las películas de PE/PEO/PE-g-PEO proporcionan tanto una permeabilidad aceptable a los gases (transpirabilidad) como propiedades de barrera antimicrobiana.

5 También se realizaron mediciones del ángulo de contacto de las películas. Las superficies de las películas se pueden humedecer completamente. La gota de agua se absorbió instantáneamente en la estructura porosa al instante y también humedeció completamente la superficie de los poros. Esto demostró que tanto la superficie de la película como la superficie de la estructura porosa son hidrófilas.

10 Las películas de PE/PEO/PE-g-PEO de una o varias capas se procesan fácilmente en líneas convencionales de películas coladas y sopladas dentro de los parámetros operativos estándar de poliolefinas y se pueden reprocesar fácilmente.

Ejemplo 4 (de la invención)

Las películas de acuerdo con los Ejemplos 2-3 se tratan para convertir una porción de los grupos terminales del PEO del copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) para incluir un agente de liberación de óxido nítrico. El tratamiento se basa en las siguientes reacciones.

15 $PE-PEO-OH \rightarrow (PE-PEO-SH) \rightarrow PE-PEO$ -diolatos de diazenio (agente de liberación de óxido nítrico).

Ejemplo 5 (de la invención)

20 Un copolímero de injerto anfifílico de olefina-poli(óxido de etileno) se hace reaccionar con un precursor de un agente de liberación de óxido nítrico para formar un aditivo microbiano que puede usarse como ingrediente en una formulación polimérica base para formar dispositivos médicos. Uno de tales copolímeros es el copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO), que se prepara de acuerdo con los métodos de la patente de EE.UU. nº 9.150.674. Otro de tales copolímeros es el copolímero de injerto anfifílico de polipropileno-poli(óxido de etileno) (PP-g-PEO), que se prepara de acuerdo con los métodos de la patente de Estados Unidos nº 9.150.674. Las reacciones son según lo que sigue.

25 $PE-PEO-OH \rightarrow (PE-PEO-SH) \rightarrow PE-PEO$ -diolatos de diazenio (agente de liberación de óxido nítrico); o $PP-PEO-OH \rightarrow (PP-PEO-SH) \rightarrow PP-PEO$ -diolatos de diazenio (agente de liberación de óxido nítrico).

REIVINDICACIONES

1. Una película para un dispositivo o envase médico formada a partir de una mezcla que comprende:

Una formulación polimérica de base que comprende polietileno y poli(óxido de etileno), estando presente el polietileno en la mezcla en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a menos que aproximadamente 70% en peso y estando el poli(óxido de etileno) presente en la mezcla en una cantidad en el intervalo de más que 25 a 50% en peso; y

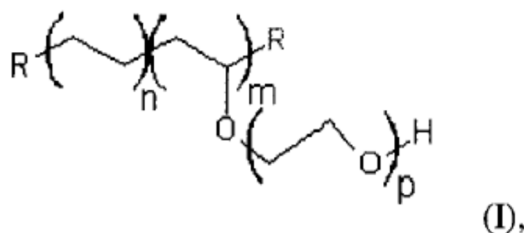
Un aditivo que comprende un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) que está presente en la mezcla en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0% en peso, en el que una porción del PEO del copolímero de injerto anfifílico (PE-g-PEO) comprende grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico;

donde la película es tanto transpirable como una barrera microbiana.

2. La película según reivindicación 1, en la que la película tiene una permeabilidad al aire antes de la esterilización en el intervalo de 3,5 a 25 segundos por 100 cm³ de acuerdo con las Medidas de Permeabilidad al Aire del Densímetro Gurley y una permeación porcentual de menos que 0,1%, preferiblemente en donde la película tiene una penetración porcentual en el intervalo de 0,001 a 0,075%.

3. La película según la reivindicación 1 o 2, en forma de apósito para heridas o envase de dispositivos médicos.

4. La película según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el PE-g-PEO es un producto de polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno de un copolímero de etileno y acetato de vinilo que tiene de 10 a 40 por ciento en peso de acetato de vinilo, en donde el PE-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (I):



en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; el valor molar de m está en el intervalo de 2 a 40 por ciento en moles; el valor molar de n está en el intervalo de 60 a 98 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno.

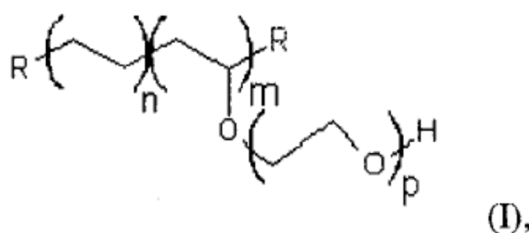
5. La película según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el PE-g-PEO tiene un peso molecular en el intervalo de 400 a 500 kDa, una densidad de cepillo en el intervalo de 17-18, y un promedio de unidades de EO en el cepillo en el intervalo de 120-125, preferiblemente en donde el PE-g-PEO comprende PVOH460-g-PEO7.

6. La película de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente de liberación de óxido nítrico comprende un diolato de diazenio.

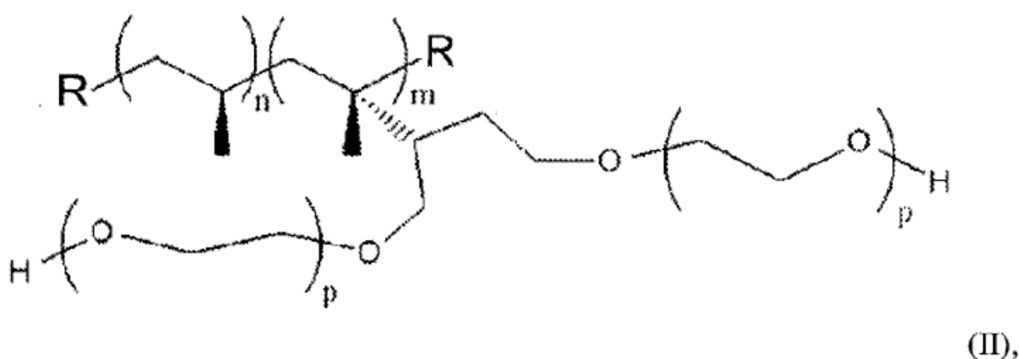
7. Un agente microbiano para inclusión en dispositivos médicos que comprende: un copolímero de injerto anfifílico de olefina-poli(óxido de etileno), en donde una porción del poli(óxido de etileno) comprende grupos terminales convertidos en un agente de liberación de óxido nítrico.

8. El agente microbiano según la reivindicación 7, en el que el agente de liberación de óxido nítrico comprende un diolato de diazenio.

9. El agente microbiano según la reivindicación 7 u 8, en el que el copolímero de injerto anfifílico comprende un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO), un copolímero de injerto anfifílico de polipropileno-poli(óxido de etileno) (PP-g-PEO), o mezclas de los mismos, preferiblemente en donde el copolímero de injerto anfifílico comprende un copolímero de injerto anfifílico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO) que es un producto de la polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno de un copolímero etileno y acetato de vinilo que tiene de 10 a 40 por ciento en peso de acetato de vinilo en donde el PE-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (I):



5 en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; el valor molar de m está en el intervalo de 2 a 40 por ciento en moles; el valor molar de n está en el intervalo de 60 a 98 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno, y en donde el copolímero de injerto anfífilico comprende un copolímero de injerto anfífilico de polipropileno-poli(óxido de etileno) (PP-g-PEO) que es un producto de un copolímero de polipropileno-anhídrido maleico (PP-MA) que tiene 10-50 por ciento en peso de anhídrido maleico en el que el PP-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (II):



10 en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; los porcentajes molares de unidades de anhídrido maleico injertadas, m, están en el intervalo de 2 a 10 por ciento en moles; los valores molares de unidades de propileno, n, están en el intervalo de 98 a 99 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno.

15 10. Una película de apósito para heridas, que comprende una mezcla de: una formulación polimérica de base que comprende polietileno y poli(óxido de etileno); y el agente microbiano de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9; en donde la película es transpirable y proporciona una barrera microbiana.

11. La película de apósito para heridas según la reivindicación 10, en la que el agente de liberación de óxido nítrico comprende un diolato de diazenio.

20 12. La película de apósito para heridas según la reivindicación 10 u 11, que tiene una permeabilidad al aire antes de la esterilización en el intervalo de 3,5 a 25 segundos por 100 cm³ de acuerdo con las Medidas de Permeabilidad al Aire del Densímetro Gurley y una permeación porcentual de menos que 0,1%.

13. Un método para fabricar un dispositivo médico, que comprende:

Obtener un copolímero de injerto anfífilico de polietileno-poli(óxido de etileno) (PE-g-PEO);

25 Combinar el PE-g-PEO con una formulación polimérica base que comprende un polietileno y un poli(óxido de etileno) para formar una mezcla, que comprende:

El polietileno en una cantidad en el intervalo de 50 a menos que 70% en peso;

El poli(óxido de etileno) en una cantidad en el intervalo de más que 25 al 50% en peso;

El PE-g-PEO en una cantidad en el intervalo de 0,01 a 5,0% en peso;

Formar una película a partir de la mezcla; y

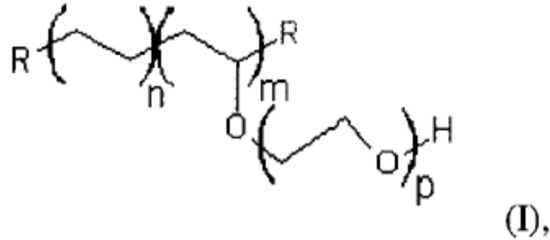
30 Tratar la película o el PE-g-PEO con un agente de liberación de óxido nítrico para convertir los grupos terminales de una porción del PEO;

14. El método según la reivindicación 13, en el que la película tiene una permeabilidad al aire antes de la esterilización en el intervalo de 3,5 a 25 segundos por 100 cm³ según las Medidas de Permeabilidad al Aire del Densímetro Gurley

y una permeación porcentual menor que 0,1%.

15. El método según la reivindicación 13 o 14, en el que el agente de liberación de óxido nítrico comprende un diolato de diazenio.

5 16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que el PE-g-PEO es un producto de polimerización por apertura de anillo de óxido de etileno de un copolímero de etileno y acetato de vinilo que tiene de 10 a 40 por ciento en peso de acetato de vinilo, en donde el PE-g-PEO es de acuerdo con la Fórmula (I):



10 en donde R es hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido con vinilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o hidrocarbilo sustituido con vinilo; el valor molar de m está en el intervalo de 2 a 40 por ciento en moles; el valor molar de n está en el intervalo de 60 a 98 por ciento en moles; y p está en el intervalo de 5 a 500 unidades de óxido de etileno.

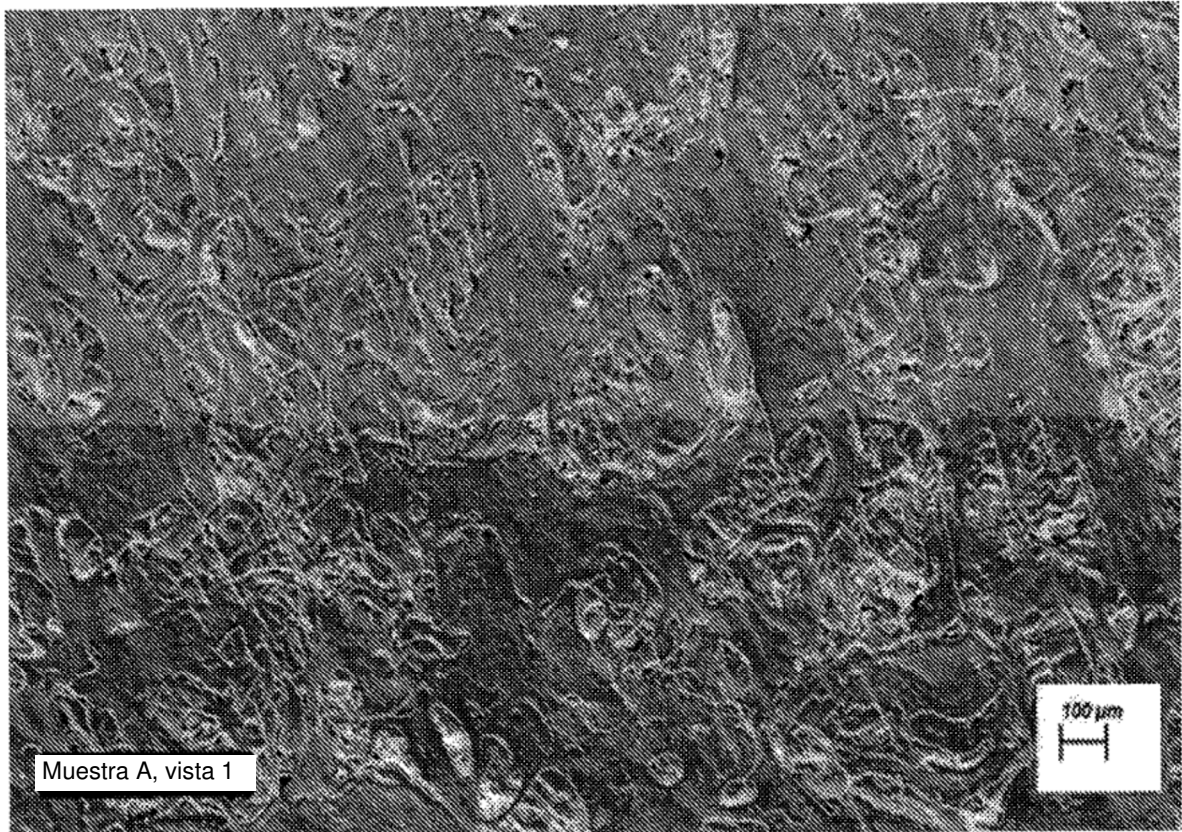


FIG. 1

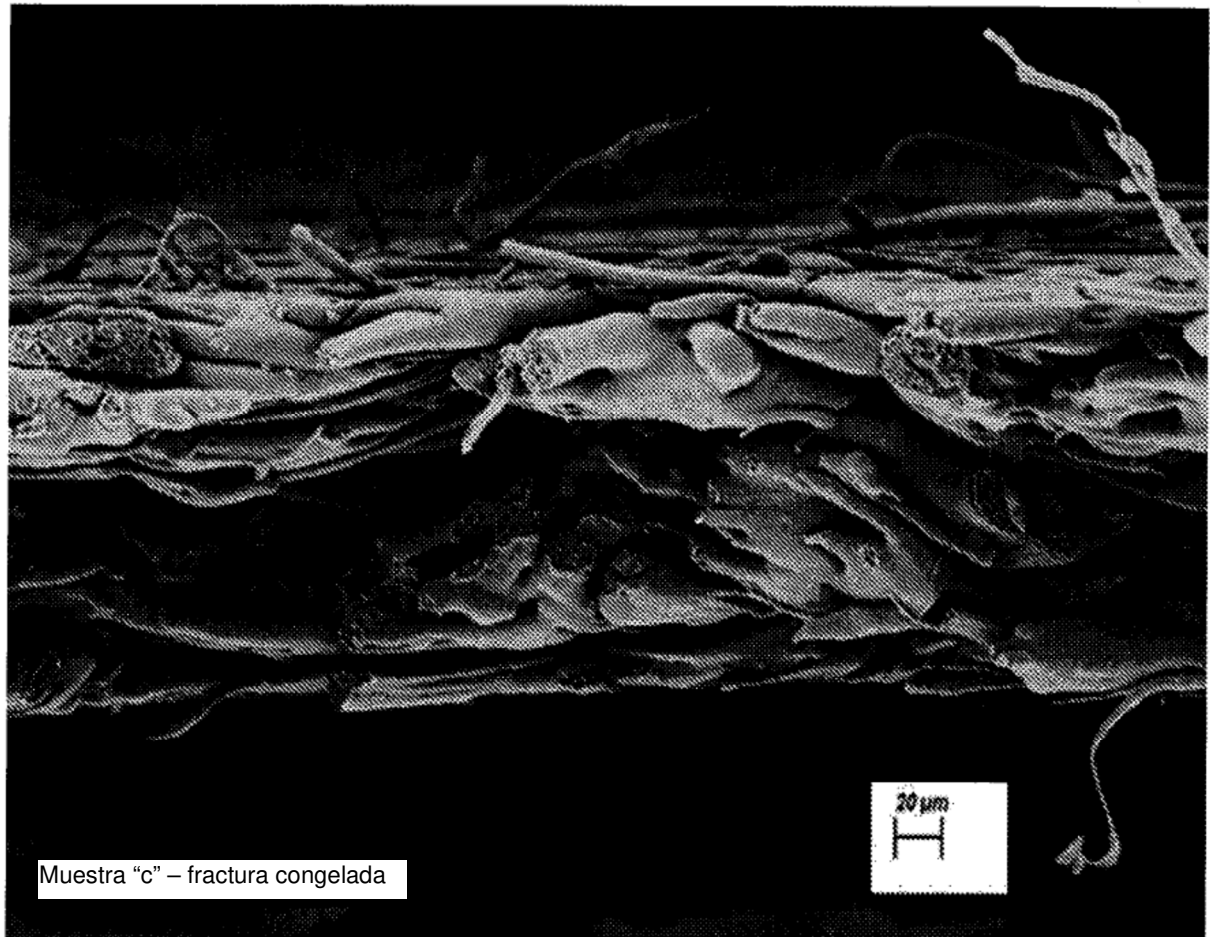


FIG. 2

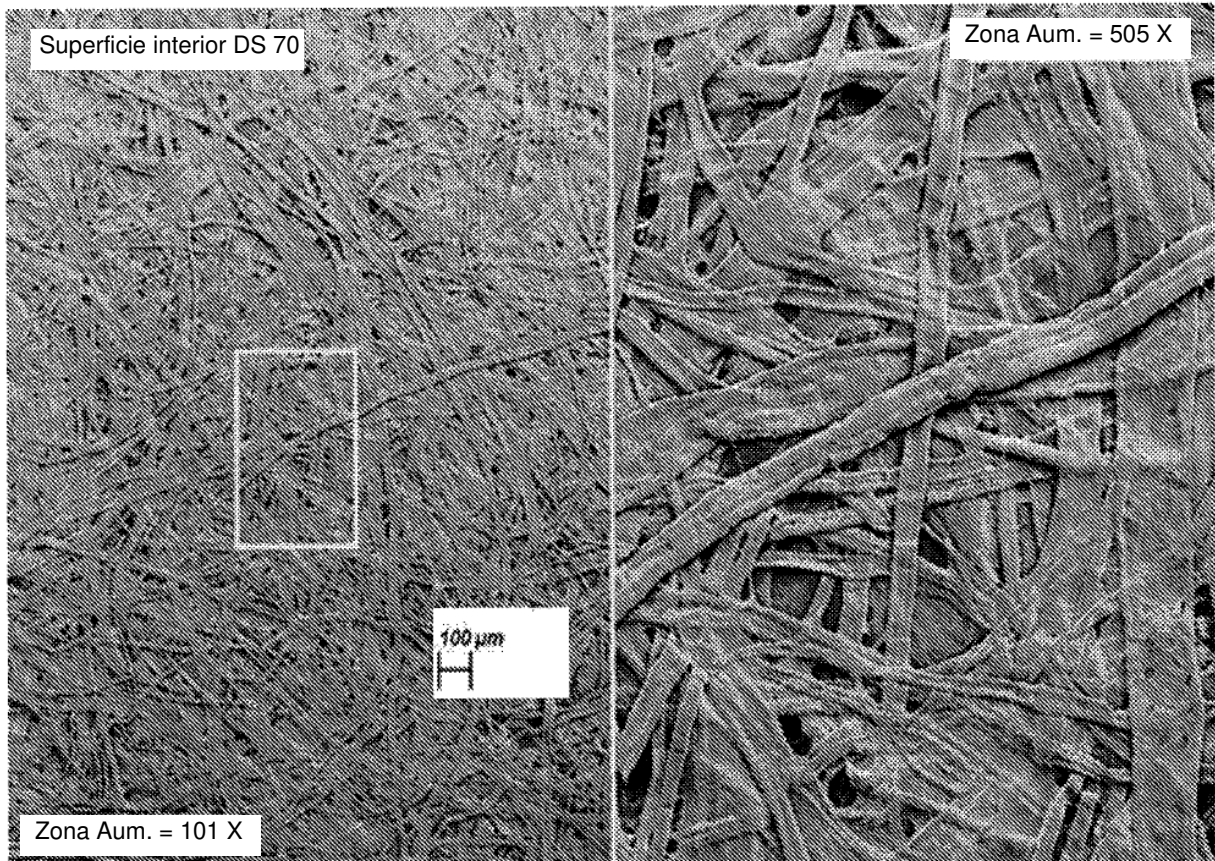


FIG. 3
REFERENCIA