



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0706622-8 A2



(22) Data de Depósito: 16/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)

(51) Int.CI.:
B05D 3/00
A61F 2/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE FORMAÇÃO DE FILME ANTIMICROBIANO CURÁVEL, DISPOSITIVO MÉDICO PARA A INTRODUÇÃO EM UM CORPO HUMANO OU ANIMAL , COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO CURÁVEL, E, REVESTIMENTO DE SUPERFÍCIE SÓLIDA ANTIMICROBIANO NÃO-LIXIVIANTE

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2006 US 11/334,049

(73) Titular(es): Hydromer, INC.

(72) Inventor(es): Karen Merritt, Paul N. Chen , Rainer Gruening, Vitaly Falevich, Xin Qu

(74) Procurador(es): Momsen, Leonards & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007001026 de 16/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/084452de 26/07/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE FORMAÇÃO DE FILME ANTIMICROBIANO CURÁVEL, DISPOSITIVO MÉDICO PARA A INTRODUÇÃO EM UM CORPO HUMANO OU ANIMAL, COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO CURÁVEL, E, REVESTIMENTO DE SUPERFÍCIE SÓLIDA ANTIMICROBIANO NÃO-LIXIVIANTE. Composições que formam um filme antimicrobiano de superfície ativa não-lixiviantes e métodos para aplicá-las preferivelmente às superfícies de dispositivos médicos são fornecidas. As composições formam revestimentos duráveis com eficácia antimicrobiana de longa duração sem formação de uma zona de inibição. Opcionalmente os filmes podem ser hidrofilicos. As moléculas de cadeia longa específicas de certas reatividades químicas são covalentemente ligadas em uma matriz polimérica. Estas mantêm uma eficácia anti-microbiana de longa duração sem ser separadas por lixiviação do ambiente aquoso. A matriz polimérica das composições contém os grupo funcionais, que covalentemente ligam a um grupo amina, tiol, carboxila, aldeido ou hidroxila ativos dos compostos de amônio quaternário de cadeia longa selecionados. Na formação de uma ligação covalente com a matriz polimérica, os com postos de cadeia longa tornam-se imobilizados mas ainda mantêm a eficácia antimicrobiana. Estas não se separam por lixiviação por um período de tempo prolongado no ambiente aquoso e mantêm uma eficácia anti-microbiana contra os microorganismos. O revestimento é útil para prevenir a colonização de bactérias em uma variedade de superfícies incluindo as superfícies de dispositivos médicos.

“COMPOSIÇÃO DE FORMAÇÃO DE FILME ANTIMICROBIANO CURÁVEL, DISPOSITIVO MÉDICO PARA A INTRODUÇÃO EM UM CORPO HUMANO OU ANIMAL, COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO CURÁVEL, E, REVESTIMENTO DE SUPERFÍCIE SÓLIDA
5 ANTIMICROBIANO NÃO-LIXIVIANTE”

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito às composições de superfície ativa não-lixiviantes que formam uma película antimicrobiana e aos métodos para aplicá-las a uma superfície para munir a superfície com propriedades anti-microbianas não-lixiviantes. As composições da presente invenção formam revestimentos duráveis com eficácia anti-microbiana de longa duração sem a formação de uma zona de inibição. As composições de acordo com a presente invenção também são direcionadas aos revestimentos duráveis não-lixiviantes que apresentam uma tendência reduzida quanto a coagulação
10 sangüínea.
15

Fundamentos

Os microorganismos podem se desenvolver e se multiplicar na presença de água e condições de temperatura adequadas com uma enorme velocidade. É estimado que sob condições de temperatura e umidade favoráveis um micrório, por exemplo, uma população de bactérias pode dobrar a cada 20 minutos. A proteção de níveis perigosos de micróbios por vários métodos é uma necessidade na nossa vida diária. A prevenção da infecção lavando-se com água ou com sabão e água é um processo comum para reduzir os níveis de organismos microbianos na nossa pele. Vários agentes ou materiais anti-microbianos ou, tendo diversas solubilidades em água e biodisponibilidade para matar micróbios, também são usados em uma ampla faixa de concentrações e aplicações. Os Exemplos de tais agentes ou materiais incluem biocidas, conservantes, anti-microbianos e antibióticos. O modo de ação para tais agentes pode variar.

Um método para controlar o desenvolvimento e proliferação de microorganismos é fornecer uma quantidade controlada de um agente antimicrobiano e tê-la constantemente disponível para matar nas adjacências do agente. O agente antimicrobiano pode ser incrustado ou encapsulado em certos meios com um mecanismo de liberação específica para assegurar a morte do micrório para a proteção de um substrato subjacente ou para a liberação gradual em um ambiente, que precisa ser protegido do ataque microbiano por um período de tempo prolongado. A partir do ponto de vista de um método de teste biológico os agentes antimicrobianos formam uma zona ou área de extermínio em torno dos meios nos quais estes estão incrustados ou encapsulados que varia de acordo com a concentração e força da eficácia do agente antimicrobiano. Uma certa quantidade separa por lixiviação constantemente para fornecer uma zona em que nenhum organismo pode sobreviver. As quantidades eluídas precisam ser acima da Concentração Mínima de Inibição (MIC). Usualmente um potencial de extermínio de cerca de 95% é usado para estabelecer o valor de MIC de um agente antimicrobiano. Os valores de MIC são comumente medidos, para comparar a força da eficácia entre diferentes agentes anti-microbianos. A área resultante de nenhum crescimento de micróbios é conhecida como a “Zona de inibição”.

Outros termos usados para descrever a função antimicrobiana incluem bacterioestático, fungoestático e bioestático. As definições foram em muitos casos sobrepostas com os termos bactericida, fungicida e biocida. No geral, contudo, os termos -cida permanecem para erradicar ou eliminar completamente considerando que os termos -estático permanecem para manter as quantidades em equilíbrio. Deste modo, -estático se refere aos agentes que matam os organismos em uma quantidade substancialmente igual aos organismos recentemente envolvidos. A partir de um ponto de vista do valor MIC, como discutido acima, o valor deve ser de cerca de 50% de poder de extermínio. Contudo, o modo de ação de um composto químico ativo como

ingrediente bacterioestático e bacteriocida é ainda considerado ser o mesmo. A Patente U.S. Nº 2.510.428 divulga as concentrações bacterioestáticas e bacteriocidas que variam de 0,1 ppm a 5% para 2,3-difenilindol, que conta com um gradiente de concentração para a eficácia antimicrobiana. A GB 5 871228 divulga um plástico bioestático formado através da extrusão de estireno/acilonitrila que contem os clorofenóis. A GB871228 estabelece que a eficácia antimicrobiana é mantida após a lavagem repetida e após anos de uso. Os clorofenóis migram para a superfície do plástico para fornecer a atividade bioestática. Contudo, isto forma uma zona de inibição ao redor da superfície 10 do plástico e os clorofenóis gradualmente se esgotam durante algum tempo.

Onde existe um acesso livre de superfícies por organismos microbianos, a aderência dos organismos a tais superfícies ocorre e a contaminação microbiana destas superfícies é uma consequência. Como uma outra consequência, deve ser benéfico para várias aplicações para prevenir a 15 aderência de tais organismos a uma superfície. Vários métodos para efetuar isto foram sugeridos. Uma maneira deve ser aquecer constantemente a superfície a um temperatura além da temperatura de sobrevivência dos organismos. Isto não é sempre prático ou econômico. Outra maneira de estabelecer uma propriedade de superfície anti-microbiana foi sugerida inclui 20 um agente de imobilização antimicrobiano, anti-séptico ou antibiótico na superfície de interesse, por exemplo, , superfícies celulósicas de dispositivos têxteis ou médicos sintéticos, para reduzir a adesão bacteriana e subseqüentemente prevenir a infecção bacteriana. As superfícies são preparadas seqüestrando-se ou incrustando-se os compostos antimicrobianos 25 nos revestimentos de superfície. Estas superfícies envolvem um mecanismo de lixiviamento e criam uma zona de inibição. A ligação química (eletrostática, iônica ou covalente) de ingredientes ativos também foi sugerida obter a prevenção da adesão microbiana em superfícies de interesse. Contudo, em muitos casos os efeitos colaterais toxicológicos são um interesse, por

exemplo, no caso de ligação covalente de pentaclorofenol a uma matriz polimérica. Na maioria dos outros casos a eficácia antimicrobiana é perdida devido à síntese de uma entidade molecular diferente.

Outras tentativas de imobilizar os ingredientes ativos para fornecer uma propriedade anti-microbiana não-lixivante que foi sugerida inclui um mecanismo de ligação iônica quaternária, tal como polímeros de superfície ativa antimicrobiano como divulgado nas Patentes U.S. N°s 4.229.838; 4.613.517; 4.678.660; 4.713.402; e 5.451.424. Contudo, a ligação iônica drasticamente limita a longevidade da eficácia de tais superfícies. Em um tempo relativamente curto em um ambiente aquoso as porções antimicrobianas ionicamente ligadas serão lavadas. Os exemplos adicionais de polímeros de superfície ativa são divulgados nas Patentes U.S. N°s 5.783.502; 6.251.967; e 6.497.868, bem como nos Pedidos de Patente Publicados N°s 2002/0051754, 2002/0177828, 2003/0175503 e 2003/ 117579.

Embora estas referências discutam o lixiviamento reduzido do agente ativo anti-microbiano, elas não divulgam um mecanismo de ligação covalente ou propriedades de superfície hidrofílica que fornece eficácia de longa duração para uma porção não-lixivante. Além disso, existem outras referências que sugerem o uso de agentes ativos anti-microbianos não-lixiviantes para fornecer uma superfície anti-microbiana, mas incluem uma definição de “não-lixiviantes” eu forneceriam uma zona de inibição.

As superfícies anti-microbianas que utilizam agentes anti-microbianos de cadeia longa com grupos funcionais específicos também foram propostas. Como antagônico para fazer agentes anti-microbianos disponíveis na solução, onde os organismos são atacados em um ambientes aquosos de fluxo livre ou menos móveis porém úmidos com entidades biocidas relativamente pequenas, é sugerido que os agentes anti-microbianos de cadeia longa fornecem superfícies exterminadoras por um diferente modo de ação. O modo de ação sugerido envolve as porções moleculares de cadeia

longa que penetram na célula do micrório. As células perfuradas morrem e a cadeia longa fixada está pronta para a próxima célula a ser perfurada. Contudo, os métodos da técnica anterior utilizando os agentes antimicrobianos de cadeia longa têm desvantagens que incluem a eficácia 5 significantemente reduzida durante o tempo, devido à ligação insuficiente à superfície em uma pilha de corpos de micróbios mortos na superfície, e a formação de uma zona de inibição devido ao lixiviamento ou separação das porções de penetração.

É um objetivo desta invenção fornecer as composições que 10 formam revestimentos duráveis com eficácia antimicrobiana de longa duração sem a formação de uma zona de inibição e sem as desvantagens apresentadas acima.

Um outro objetivo desta invenção é fornecer as composições de superfície ativa que formam película antimicrobiana que inclui as 15 moléculas de cadeia longa que ligam quimicamente com uma matriz polimérica na secagem ou cura da matriz para fornecer uma superfície não-lixivianto tendo eficácia antimicrobiana de longa duração.

É um outro objetivo da invenção fornecer revestimentos de acordo com os objetivos precedentes que são opcionalmente revestimentos 20 orgânicos hidrofílicos e escorregadios que têm boa aderência aos substratos, e, para as aplicações que envolvem o contato com o sangue, para fornecer tais revestimentos não provoca a coagulação sanguínea nas superfícies revestidas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é uma composição de revestimento antimicrobiana não lixivianto que fornece as superfícies na secagem e evaporação 25 de seus solventes carreadores com a prevenção da adesão microbiana, , por exemplo, bacteriana. A presente invenção também inclui um método de preparar e aplicar a composição da invenção. O modo de ação é acreditado ser um mecanismo que perfura a parede microbiana sem formar uma zona de

inibição devido o lixiviamento. Uma matriz polimérica com grupos reativos é reagida com contrapartes de grupos reativos de moléculas antimicrobianas específicas para formar uma matriz polimérica não-lixiviente quimicamente nova, por exemplo, covalentemente ligada, - e converter o potencial antimicrobiano original com base no lixiviamento em um potencial antimicrobiano sem lixivar.

As porções perfuradas de superfícies preparadas são imobilizadas e não são separadas por lixiviação. As porções perfuradas são preferivelmente ligadas de modo covalente de modo que estas não são objetos de hidrólise fácil, que deve permitir que as porções perfuradas sejam liberadas e lavadas. Em termos de MIC, preferivelmente não existe nenhuma zona de inibição formada e o valor MIC é muito abaixo do valor de 50%, e é preferivelmente próximo ou igual a zero. Na praxe as superfícies revestidas com a composição da presente invenção, curadas e expostas à microorganismos, preferivelmente não apresentam uma zona de inibição, mas ainda previnem o crescimento ou colonização de microorganismos em superfícies tratadas.

As superfícies anti-microbianas revestidas não-lixiviantes resultantes podem ser tornadas de modo opcional altamente escorregadias. As ligações covalentes do polímero ao agente anti-microbiano podem ser estabelecidas pelas funções de ésteres, éteres, tioésteres, tioéteres, carbamatos, uretano, uréias, amidas ou mecanismos de ligação comumente usados na polimerização tais como polimerização de radical ou converter as ligações de carbono a carbono insaturadas em ligações de carbono a carbono únicas ramificadas moleculares maiores. O revestimento de superfície polimérica em um substrato com uma propriedade de prevenção da adesão microbiana da presente invenção preferivelmente resistem à exposição extensiva a uma solução de lixiviamento sem perder sua propriedade anti-microbiana. Os substratos revestidos preferivelmente não formam uma zona

de inibição como determinado pelo bioensaio. Os solventes carreadores adequados podem incluir água, metil etil cetonas, N-metilpirrolidonas, tetraidrofuranos, lactatos de etila, diclorometanos, clorofórmios, acetatos de etila, metil éteres propileno glicol, metil éter acetatos propileno glicol, 5 alcoóis, éteres, ésteres, aromáticos, hidrocarbonetos clorados, hidrocarbonetos e misturas destes. A composição é preferivelmente útil para tratar as superfícies dos dispositivos médicos, vestimentas cirúrgicas, hidrogéis, têxteis, papel, roupas, metais, vidro, plásticos e outros.

Em um aspecto, a invenção é direcionada a uma película 10 antimicrobiana curável que forma a composição que compreende uma matriz polimérica, um solvente carreador e pelo menos um composto de cadeia longa que compreende um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com a matriz na evaporação do solvente carreador e secagem ou cura da composição. O grupo funcional é preferivelmente selecionado do grupo que 15 consiste de uma amina, tiol, carboxila, aldeído, hidroxila e combinações dos mesmos. O pelo menos um composto de cadeia longa é não-lixiviante na secagem ou cura da composição e é capaz de penetrar as paredes celulares dos organismos microbianos e prevenir a colonização microbiana na superfície da composição curada. O pelo menos um composto de cadeia longa também tem 20 extensão suficiente para projetar através dos fragmentos orgânicos depositados ao longo do tempo na superfície da composição curada.

A matriz polimérica preferivelmente inclui pelo menos um pré-polímero de poliuretano que compreende pelo menos um grupo funcional capaz de formar uma ligação química, preferivelmente uma ligação covalente, 25 com o grupo funcional do composto de cadeia longa, diretamente ou através um de um reticulador, na secagem ou cura da composição de revestimento.

O composto de cadeia longa é preferivelmente um tensoativo de um tipo selecionado do grupo que consiste de um tensoativo aniônico, catiônico e não-iônico. Preferivelmente, a película que forma a composição

incluir uma combinação de pelo menos dois tensoativos. A combinação de pelo menos dois tensoativos pode incluir os tensoativos tendo extensores de cadeia diferentes. Preferivelmente, o tensoativo é um tensoativo catiônico e, preferivelmente, o tensoativo catiônico é um composto de amônio 5 quaternário.

O composto de amônio quaternário é preferivelmente selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato de dimetilaminoetila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma 10 combinação de um vinilpirrolidona e vinylimidazol quaternizado; poliquaternium 55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N,N-Dimetil-n-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropila) amônio betáína; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betáína; cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-dimetilamônio com 15 um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

Preferivelmente, o tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 15 Å, mais preferivelmente pelo menos cerca de 30 Å e, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 60 Å da superfície de revestimento curado. Dependendo da aplicação desejada e a espessura do composto 20 orgânico, o tensoativo pode ser escolhido para ajustar a distância que este projeta da superfície do revestimento curado e além dos fragmentos orgânicos. Os fragmentos orgânicos podem ser selecionados do grupo que consiste de células microbianas mortas, compostos proteináceos e uma combinação dos mesmos.

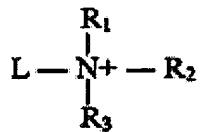
25 Preferivelmente, a película que forma a composição inclui um monômero orgânico hidrofílico solúvel em água, oligômero, prepólipero, polímero ou copolímero de um tipo e em uma quantidade suficiente para fornecer a composição curada com uma redução no atrito de pelo menos cerca de 70% se comparado à superfície não revestida quando cada uma são

umectadas com água ou uma solução aquosa. Preferivelmente, a redução no atrito é de pelo menos cerca de 80%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% e, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 95%.

Em um outro aspecto, a invenção é direcionada a uma composição de revestimento antimicrobiana curável que compreende pelo menos um prepolímero de poliuretano presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 20% com base no peso da composição; pelo menos um solvente carreador capaz de pelo menos dissolver parcialmente o dito prepolímero de poliuretano, presente em uma quantidade de cerca de 99,89% a cerca de 75% com base no peso da composição; e pelo menos uma composto orgânico de cadeia longa tendo um grupo funcional selecionado do grupo que consiste de uma amina, tiol, carboxila, aldeído e hidroxila, presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 10% com base no peso da composição, em que o pré-polímero de poliuretano contém pelo menos um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com o grupo funcional do composto orgânico de cadeia longa na evaporação do solvente carreador. Em uma forma de realização, a composição é capaz de formar uma ligação química diretamente entre o grupo funcional do prepolímero de poliuretano e o composto orgânico de cadeia longa. Em uma outra forma de realização, a composição inclui um reticulador capaz de reticular os grupos funcionais do prepolímero de poliuretano e o composto orgânico de cadeia longa. Preferivelmente, a ligação química é uma ligação covalente.

O composto orgânico de cadeia longa pode ser um tensoativo de um tipo selecionado do grupo que consiste de tensoativo aniónico, catiônico e não-iônico. Preferivelmente, o composto orgânico de cadeia longa é um tensoativo catiônico e, preferivelmente, o tensoativo catiônico é um composto de amônio quaternário. Preferivelmente, o composto de amônio quaternário está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% com base no peso da composição.

Em um aspecto preferido, a invenção é direcionada a uma composição de revestimento antimicrobiana curável que compreende pelo menos um prepolímero de poliuretano presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 20% com base no peso da composição; pelo menos um solvente carreador capaz de pelo menos dissolver parcialmente o dito prepolímero de poliuretano, presente em uma quantidade de cerca de 99,89% a cerca de 75% com base no peso da composição; um componente hidrofílico que compreende um monômero orgânico hidrofílico, oligômero, prepolímero, polímero ou copolímero derivado de álcool vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estirenossulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietila, ácido acrílico, éter vinilmétílico, haleto de vinilpiridilio, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropilmetil celulose, acetato de celulose, nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietila, (met)acrilato de hidroxipropila, etileno glicol (met)acrilatos (por exemplo, (met)acrilato de trietileno glicol (met)acrilamida), N-alquil (met)acril-amidas (por exemplo, N-metil (met)acrilamida e N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, os polímeros de N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil (met)acrilamida), N-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N-metilol (met)acrilamida e poli-N-hidróxi etil (met)acrilamida, e polímeros de N,N-diidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N-dihidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e éter polivinílico), alquilvinil sulfonas, acrilatos de alquilvinilsulfona ou uma combinação dos mesmos, presentes em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 40% com base no peso da composição; e pelo menos um composto de amônio quaternário presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% com base no peso da composição e tendo a seguinte fórmula:



em que:

L representa um grupo de hidrocarboneto que compreende pelo menos um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com o prepolímero de poliuretano, na cura da composição de revestimento pela evaporação do dito solvente carreador, e tendo extensão suficiente para permitir o pelo menos um composto de amônio quaternário se prolongue através e além dos fragmentos orgânicos depositados ao longo do tempo na superfície da composição de revestimento curada, em que o grupo funcional é capaz de reagir com o prepolímero de poliuretano diretamente ou com um reticulador que é capaz de reticular o composto de amônio quaternário com o prepolímero de poliuretano na evaporação do solvente carreador; e pelo menos um dos R₁, R₂ e R₃ representa um grupo de hidrocarboneto que é capaz de penetrar as paredes celulares de um organismo microbiano e exterminar o organismo.

Em uma forma de realização, L tem um comprimento de cadeia entre 1 e cerca de 40 átomos; R₁ e R₃ independentemente têm comprimentos de cadeia entre 1 e cerca de 4 átomos; e R₂ tem um comprimento de cadeia entre cerca de 12 e cerca de 23 átomos. Preferivelmente, L tem um comprimento de cadeia entre cerca de 5 e 30 átomos e, mais preferivelmente, entre cerca de 10 e 25 átomos.

Em uma forma de realização, o prepolímero de poliuretano contem pelo menos um grupo funcional selecionado do grupo que consiste de um isocianato reativo, isocianato bloqueado, tioisocianato, carboxila, amino, vinila e combinações dos mesmos. Preferivelmente, o pelo menos um grupo funcional é selecionado do grupo que consiste de um isocianato reativo, isocianato bloqueado e tioisocianato.

A composição de revestimento também pode incluir um

polímero modificador selecionado do grupo que consiste de poliéster, polialquila, polímero de anidrido maleico, copolímero de anidrido maleico, poliol, poliamina, poliamida, poliacrilato, álcool polivinílico, acetato de polivinila, poliglucosamida, poliglucosamina, polivinilpirrolidona, seus 5 copolímeros e combinações dos mesmos.

Preferivelmente, o componente hidrofílico compreende um polímero, copolímero ou prepólymero selecionado do grupo que consiste de N-polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, alquilpoliol, alcoxipoliol, polisacarídeo, poliglucosamida, poliglucosamina e combinações dos mesmos.

10 Preferivelmente, o componente hidrofílico é presente em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 15% e, mais preferivelmente, cerca de 1% a cerca de 12%, com base no peso da composição em substituição ao do solvente carreador. O polímero, copolímero ou prepólymero hidrofílicos é mais preferivelmente polivinilpirrolidona (PVP). Preferivelmente, o PVP é 15 presente em uma quantidade de pelo menos aproximadamente igual às quantidades do composto de amônio quaternário.

No caso onde um reticulador é usado, o reticulador é preferivelmente selecionado do grupo que consiste de um aziridina, carbodiimida, melamina, um melamina substituído, um derivado de melamina, 20 álcool multifuncional, aldeído multifuncional, amina multi-funcional, isocianato multifuncional e combinações dos mesmos. O reticulador é preferivelmente presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%, e mais preferivelmente cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, com base no peso da composição na reposição do dito solvente carreador.

25 A composição de revestimento também pode incluir um catalisador que intensifica a reação. Os catalisadores preferidos incluem os catalisadores selecionados do grupo que consiste de compostos orgânicos de estanho, compostos orgânicos de cobalto, trimetilamina, trietilamina e combinações dos mesmos. Os exemplos de catalisadores preferidos incluem

dilaurato de dibutiltina e octoato de cobalto.

O solvente carreador pode ser selecionado do grupo que consiste de água, metil etil cetona, N-metilpirrolidona, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, metil éter propileno glicol, 5 acetato de metil éter propileno glicol, álcool de diacetona, éter, éster, hidrocarboneto aromático, hidrocarboneto clorado, hidrocarboneto linear e combinações dos mesmos.

Na fórmula acima, L é preferivelmente de extensão suficiente para permitir um número substancial de átomos de nitrogênio positivamente 10 carregados para permanecer acima dos microorganismos mortos (ou fragmentos orgânicos) que acumulam na superfície da composição curada quando em uso. Preferivelmente, pelo menos cerca de 20%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 30% e, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 50%, dos átomos de nitrogênio positivamente carregados 15 restam acima dos microorganismos mortos e fragmentos que compõe a superfície da composição curada quando em uso. Os grupos R são selecionados ser de dois tipos e comprimento de cadeias para encontrar cada outro e ser eficaz de modo que o composto de amônio quaternário global é 20 eficaz em penetrar e destruir as paredes celulares microbianas e causar a morte da célula.

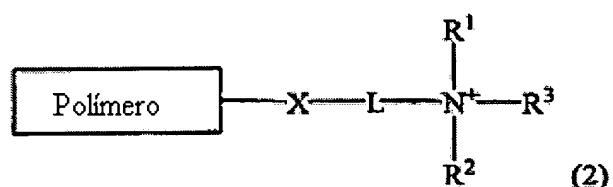
O pelo menos um composto de amônio quaternário é preferivelmente selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado 25 de vinilpirrolidona e metacrilato de dimetilaminoetila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma combinação de um vinilpirrolidona e vinylimidazol quaternizado; poliquaternium 55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N₅N-dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil)amônio betaína; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betaína; cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-

dimetilamino com um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

Preferivelmente, a composição de revestimento contém uma combinação de pelo menos dois dos compostos de amônio quaternário acima listados. Em uma forma de realização preferida, a composição de revestimento contém uma combinação de um cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-estearil dimetil amônio e um cloreto de alquil hidroxietil dimetil -R- amônio. Em uma forma de realização, a composição de revestimento contém uma combinação de pelo menos três dos compostos de amônio quaternário listados acima. Em uma tal forma de realização, a combinação preferivelmente inclui um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio, um cloreto de 3-cloro-hidroxipropil-cocoalquil-dimetil amônio e um cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-estearil-dimetil amônio, por exemplo, uma combinação de Praepagen HY, Quab 360 e Quab 426.

A composição de revestimento também pode incluir um componente adicional intencionado a separar por lixiviação da composição de revestimento curada selecionada do grupo que consiste de um composto de agente antimicrobiano, biocida, antibiótico, medicamento, vitamina, fungicida, fungistato, virucida, germicida, espermacida, agente terapêutico, extrato de plantas e combinações dos mesmos.

Ainda em um outro aspecto, a invenção é direcionada a um revestimento de superfície sólido antimicrobiano não-lixiviante que comprehende uma matriz polimérica sólida covalentemente ligada a um composto antimicrobiano quaternário tendo a seguinte fórmula:



a matriz polimérica compreende um poliuretano curado;

X representa -O-, -S-, -CO-, -COO-, -NH-CO-, ou -NH-;

L representa um ligador multifuncional extensor de cadeia, tendo um comprimento de cadeia suficiente para estender N a 5 aproximadamente igual ou além de quaisquer fragmentos proteináceos que se forma no revestimento de superfície;

N representa nitrogênio ou fósforo; e

R¹, R² e R³ independentemente representam cadeias de carbono, em que pelo menos um grupo R tem extensão suficiente para penetrar e destruir as paredes celulares microbianas, resultando na morte da 10 célula.

Em uma forma de realização, R¹ e R² independentemente representam um grupo de hidrocarbonetos tendo um comprimento de cadeia de um a cerca de quatro átomos, e R³ representa um grupo de hidrocarboneto 15 tendo cerca de 12 a cerca de 23 átomos.

Ainda em um outro aspecto, a invenção é direcionada a um dispositivo médico para introdução em um corpo humano ou animal, que compreende um revestimento de agente antimicrobiano em pelo menos uma superfície do dispositivo, o revestimento antimicrobiano que compreende:

uma matriz polimérica que compreende um componente de 20 poliuretano; e

pelo menos um tensoativo de cadeia longa quimicamente ligado ao componente de poliuretano, o tensoativo se projetando da superfície do revestimento antimicrobiano e tendo uma extensão suficiente para projetar 25 através de fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície do revestimento antimicrobiano como um resultado de ser introduzido em um corpo humano ou animal. O tensoativo é não-lixivante e é capaz de penetrar as paredes celulares dos organismos microbianos e prevenir a colonização microbiana na superfície do revestimento antimicrobiano. Preferivelmente, o

tensoativo de cadeia longa é covalentemente ligado ao componente de poliuretano.

O dispositivo médico também pode incluir um monômero, oligômero, prepolímero, polímero ou copolímero orgânicos hidrofilicos derivados do álcool vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil-lactama, acrilamida, amida, ácido estirenossulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietila, ácido acrílico, éter vinilmétílico, haleto de vinilpiridilio, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropilmetil celulose, acetato de celulose, nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietila, (met)acrilato de hidroxipropila, (met)acrilatos de etileno glicol (por exemplo, (met)acrilato de metileno glicol e (met)acrilamida), N-alquil (met)acrilamidas (por exemplo, N-metil (met)acrilamida e N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil (met)acrilamida), polímeros de N-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N-metilol (met)acrilamida e poli-N-hidroxi etil (met)acrilamida, e polímeros de N,N-diidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N-diidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e poli(éter vinílico), alquilvinil sulfonas, acrilatos de alquilvinilsulfona ou uma combinação dos mesmos.

O dispositivo médico preferivelmente inclui um polímero, copolímero ou prepolímero hidrofilicos selecionados do grupo que consiste de N-polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, alquilpoliol, alcoxipoliol, polissacarídeo, poliglucosamida, poliglucosamina e combinações dos mesmos.

Preferivelmente, o tensoativo é um tipo selecionado do grupo que consiste de um tensoativo aniônico, catiônico e não-iônico. Em uma

forma de realização, o revestimento antimicrobiano inclui uma combinação de pelo menos dois tensoativos. A combinação de pelo menos dois tensoativos pode incluir os tensoativos tendo diferentes comprimentos de cadeia. Preferivelmente, o tensoativo é um tensoativo catiônico. Preferivelmente, o 5 tensoativo catiônico é um composto de amônio quaternário.

O composto de amônio quaternário pode ser selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato de dimetilaminoetila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma 10 combinação de um vinilpirrolidona e vinylimidazol quaternizado; poliquaternium 55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N₅N-dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil)-amônio betáína; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betáína; cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-dimetilamino com 15 um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

Preferivelmente, o tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 15 Å, mais preferivelmente pelo menos cerca de 30 Å e, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 60 Å da superfície do revestimento antimicrobiano.

20 Preferivelmente, o revestimento antimicrobiano inclui um polímero, copolímero ou prepolímero hidrofílicos de um tipo e em uma quantidade suficiente para fornecer o revestimento com uma redução no atrito de pelo menos 70% se comparado à superfície não-revestida quando cada um são umectados com água ou uma solução aquosa. A redução no atrito é 25 preferivelmente de pelo menos cerca de 80%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% e, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 95%.

Os objetivos adicionais, vantagens e novos aspectos da invenção serão apresentados em parte no relatório descritivo e exemplos que seguem, e em parte se tornarão evidentes àqueles habilitados na técnica no

exame do seguinte, ou podem ser aprendidos na prática da invenção. Os objetivos e vantagens da invenção podem ser realizados e obtidos por intermédio das instrumentalidades e combinações particularmente apontadas nas reivindicações em anexo.

5 **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção diz respeito a uma composição de revestimento anti-microbiana não-lixiviante que fornece as superfícies na secagem e evaporação dos solvente carreadores da composição com um revestimento de superfície de prevenção da adesão de bactérias. A presente
10 invenção também inclui os métodos para preparar e aplicar a composição da invenção.

Como usado no relatório descritivo e reivindicações aqui contidas, os seguintes termos tem os seguintes significados e definições particulares apresentados abaixo:

15 O termo “ligação química” como aqui usado denota-se ser amplamente interpretado abranger não somente a ligação covalente e ligação iônica mas também as interações, tais como, por exemplo, forças de van der Waals e ligações de hidrogênio ao grau que estes não podem ser superados pela interação hidrolítica com água assim como causar o agente antimicrobiano originalmente ligado se tornar lixiviável e formam uma entidade antimicrobiano dividida que cria uma zona de inibição.
20

25 O termo “antimicrobiano” como aqui usado é intencionado incluir um material que se encaixa em uma atividade biológica ou que é eficaz contra microorganismos. As porções antimicrobianas adequadas para o uso na presente invenção podem incluir um tensoativo aniônico, catiônico e não-iônicos que fornecem, após a cura da composição de revestimento, uma película de agente antimicrobiano, não-lixiviante durável, que funciona sem a formação de uma zona de inibição devido a lixiviação.

A composição de revestimento de acordo com a invenção

preferivelmente inclui uma matriz polimérica que contem os grupos funcionais que podem ligar covalentemente com grupos ativos amina, tiol, carboxila, aldeído ou hidroxila de selecionado compostos tensoativos, catiônicos e não-iônicos aniônicos de cadeia longa. O comprimento dos compostos de cadeia longa selecionados são longos o suficiente para projetar através de fragmentos orgânicos depositados durante o tempo no revestimento resultante durante o uso. Estes compostos de cadeia longa se tornam não-lixiviantes na cura da composição de revestimento e são capazes de penetrar nas paredes celulares de organismos microbianos e interromper as atividades funcionais celulares para prevenir a colonização microbiana na superfície revestida.

Os agentes anti-microbianos de cadeia longa podem incluir um porção amina não substituída, uma porção hidróxi, um aldeído ou uma porção química capaz de formar uma ligação covalente com uma porção amina (tal como, por exemplo, uma porção aldeído, uma porção epóxido ou uma porção de isocianato) ou uma porção química capaz de formar uma ligação iônica com uma porção amina (tal como, por exemplo, uma porção de fosfato, uma porção de sulfato ou uma porção de carboxilato), ou qualquer combinação possível de qualquer uma ou mais destas porções sozinhas ou em combinação. Além disso, o termo “molécula antimicrobiana” como aqui usado pode significar qualquer uma ou mais moléculas antimicrobianas sozinhas ou uma combinação de agentes anti-microbianos diferentes. Além disso, a função amina não-substituída do agente antimicrobiano pode servir como função de repouso para modular em mais função de isocianato reativo através de reações conhecidas com fosgénio ou derivados de fosgénio. No geral, o grupo funcional individual pode estar presente nas estruturas poliméricas, o reticulador ou o agente antimicrobiano para complementar o grupo funcional com limitação da posição na matriz polimérica ou na porção antimicrobiana.

O termo não-lixiviente como aqui usado significa que o revestimento já não mais libera quantidades de uma porção antimicrobiana original em concentrações que são biologicamente ativas, isto é, não são mais biocidas em termos de uma zona de inibição. As concentrações que separam 5 por lixiviação estão abaixo dos níveis de eficácia atuais em uma solução aquosa e portanto não controlam o desenvolvimento microbiano. As amostras de testes revestidas com composições da presente invenção foram submetidas à lixiviação extensiva na presença de solução salina ou água desmineralizada por pelo menos 28 dias antes dos testes biológicos. Os revestimentos de 10 acordo com a invenção não perdem sua eficácia após o ciclo de lixiviação de 28 dias, confirmando que a porção antimicrobiana foi ligada à superfície. A condição antimicrobiana não-lixiviente, após o ciclo de lixiviação de 28 dias, foi confirmada por teste microbiológico quando a.) nenhuma zona de inibição 15 é detectada e b.) nenhuma adesão ou crescimento de micróbios foi evidente após 24 horas de exposição microbiana e 5 dias de tempo de incubação das superfícies lixiviadas que foram revestidas com as composições de acordo com a presente invenção.

Os abastecimentos de carvão antimicrobiano de acordo com a invenção, na secagem e na cura, fornecem uma superfície anti-microbiana 20 não-lixiviente com eficácia de longa duração contra um microrganismo alvo para, preferivelmente, pelo menos cerca de 3 meses. Preferivelmente, a eficácia é mantida por pelo menos cerca de 6 meses, mais preferivelmente pelo menos cerca de 9 meses e, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 1 ano. Os microorganismos alvos podem incluir *Escherichia coli* e/ou 25 *Staphylococcus aureus*.

Em uma forma de realização da presente invenção, uma matriz polimérica com grupos reativos é reagida com contra-partes de grupos reativos de moléculas antimicrobianas específicas para formar uma nova porção covalentemente ligada em uma matriz polimérica não-lixiviente

convertendo-se o agente antimicrobiano original em um revestimento de superfície anti-microbiano polimérico ativo que não tem um modo de ação com base em uma lixiviação. Em uma outra forma de realização, as ligações covalentes podem ser estabelecidas pelos reticuladores. Deste modo, as 5 ligações covalentes do polímero do agente antimicrobiano podem ser estabelecidas pelas funções de ésteres, éteres, tioésteres, tioéteres, carbamatos, uretanos, uréias, amidas ou mecanismos de ligação comumente usados na polimerização tais como polimerização de radical ou converter ligações de carbono a carbono não saturadas em ligações de carbono a carbono únicas ramificadas moleculares maiores ou pelo uso de reticuladores. 10 As superfícies revestidas antimicrobianas não lixiviantes resultantes podem ser feitas de modo opcional altamente escorregadias.

A presente invenção também fornece os métodos para ligar um revestimento polimérico antimicrobiano a uma superfície de substrato e 15 dispositivos médicos correspondentes. A presente invenção fornece os métodos para fazer um dispositivo médico tendo pelo menos uma superfície anti-microbiana que formam agentes antimicrobianos imobilizados em uma superfície polimérica. Um método da presente invenção inclui converter uma molécula antimicrobiana que compreende uma material funcional amina 20 (RNEfe) e combinar o material funcional amina com uma porção de aldeído, uma porção de epóxido, uma porção de isocianato, uma porção de fosfato, uma porção de sulfato ou uma porção de carboxilato, que é capaz de formar uma ligação química com o material funcional amina, a ligação à dois materiais juntos para formar um agente antimicrobiano imobilizado ou 25 biomolécula microbioestática em uma superfície de um dispositivo médico com ou sem a propriedade escorregadia.

Um outro método da presente invenção inclui converter uma molécula antimicrobiana que compreende um material funcional hidroxila (ROH) e combinar o material funcional hidroxila com uma porção de

epóxido, uma porção de isocianato, uma porção de fosfato, uma porção de sulfato ou uma porção de carboxila, que é capaz de formar uma ligação química com o material funcional hidroxila, para ligar aos dois materiais para formar um polímero antimicrobiano imobilizado não-lixivante em uma 5 superfície de um dispositivo médico com ou sem a propriedade escorregadia. A invenção também inclui o uso de tais polímeros antimicrobianos modificados para revestir os materiais de revestimento feitos de policarbonato, PVC, poliuretano, vidro, cerâmica e outros. A superfície resultante não é somente um agente antimicrobiano sem formar uma zona de 10 inibição (nenhuma lixiviação), mas também tem propriedades anti-embaçamento e anti-congelamento. Os usos para tais revestimentos incluem estufas para plantas, paredes de salas de limpeza, paredes de salas de manuseio de comidas, portas de congeladores e outros.

Um outro método da presente invenção inclui reticular os 15 agentes antimicrobianos reativos para formar polímeros de revestimento de superfície antimicrobianos não-lixiviantes, que imobilizam o agente antimicrobiano. Os reticuladores adequados para imobilizar o agente antimicrobiano, e capazes de formar uma superfície polimérica antimicrobiana, incluem as moléculas multifuncionais com pelo menos duas 20 funcionalidades de isocianatos, grupos carboxila, derivados de ácido acrílico, grupos aldeído, grupos álcool, aziridinas ou carbodiimida. O material da composição semi-reticulada pode ser utilizado como um material polimérico antimicrobiano ou como um agente de revestimento antimicrobiano. Este se torna completamente reticulado na secagem e cura. Além disso, tais materiais 25 reticulados também podem ser modificados para conter os agentes antimicrobianos, antibióticos ou medicamentos opcionalmente adicionais não submetidos à imobilização completa, ligação covalente ou reticular com o reticulador anteriormente mencionado para o propósito de um artifício intencional e controlado para o desempenho aprovativo antimicrobiano ou

terapêutico.

O método preferido de ligação antimicrobiana, adequado para um modo antimicrobiano não-lixiviante de ação, é a formação de uma ligação covalente reagindo-se um grupo de isocianato livre disponível de um prepolímero de poliuretano com uma amina ou grupo hidroxila de compostos antimicrobianos específicos de amônio quaternário que têm porções moleculares de cadeia longa. A ligação iônica ou outra interação química são somente úteis para as composições da presente invenção se as superfícies isentas de micróbios são detectadas de acordo com a definição de “não-lixiviante” acima mencionada.

Também foi descoberto que nem todos os compostos de amônio quaternário tem a propriedade desejável de não-lixiviante e simultaneamente mantendo a eficácia antimicrobiana não aderente. Surpreendentemente, foi descoberto que um composto de amônio quaternário tendo a fórmula abaixo encontra estes requerimentos:



em que pelo menos um dos grupos R_1 , R_2 ou R_3 tem um comprimento suficiente para penetrar as paredes celulares de organismos microbianos, assim como exterminar as células e prevenir a colonização microbiana na superfície das composições curadas; e R_4 tem um comprimento suficiente de modo que pelo menos um dos outros grupos R se projete através dos fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície da composição curada e o grupo funcional OH- em R_4 será covalentemente ligado à matriz polimérica da composição de revestimento na secagem ou cura da composição. Preferivelmente, R_4 tem um comprimento suficiente de modo que N é ou se projeta através de quaisquer fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície da composição curada.

Adicionalmente, o grupo R₄ pode conter grupos que aumentam a reação na posição alfa com relação ao grupo reativo em R₄. Estes compostos de amônio quaternário adequados com grupos de reação dissolvidos em água são usados para ligação covalente para isocianato residual que contem poliuretano 5 contido na matriz polimérica da composição.

Os compostos de amônio quaternário adequados têm três importantes fins: (a) estes contêm um grupo funcional tal como amina primária, grupos hidroxila ou tiol a ser capazes de reagir com o grupo isocianato residual do prepolímero PU para formar uma uréia, carbamato e 10 tiocarbamato respectivamente; (b) a cadeia de carbono com o grupo de reação de isocianato funcional é longo o suficiente para permitir que o composto quaternário produza através de qualquer formação proteinácea; e (c) o composto contem pelo menos uma cadeia de carbono adicional capaz de perfurar a parede celular dos organismos microbianos. Em uma forma de 15 realização, a cadeia de carbono adicional é de 13 átomos de carbono ou maior.

O pelo menos um composto de amônio quaternário é preferivelmente selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio (Praepagen HY), poliquaternium 11, um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato de 20 dimetilaminoetila, poliquaternium 16, poliquaternium 44 (vinilpirrolidona e vinil imidazol quaternizado), poliquaternium 55 (copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila), N,N-dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil) amônio betaina (Ralufon DL-OH), ácido N-alquil amidopropil- 25 N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betaina (Ralufon CAS-OH) e cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-dimetilamônio com um grupo alquila de cadeia longa. Os grupos alquila de cadeia longa preferidos incluem dodecila (por exemplo, Quab 342), cocoalquila (por exemplo, Quab 360) e/ou estearila (por exemplo, Quab 426).

Preferivelmente, a composição de revestimento contem uma combinação de pelo menos dois dos compostos de amônio quaternário listados acima. As combinações preferidas incluem o seguinte: (1) Ralufon DL-OH e Quab 360; (2) Praepagen HY e Quab 426; (3) Quab 342 e Ralufon CAS-OH; e (4) Praepagen HY e Quab 360. Mais preferivelmente, a composição de revestimento contém uma combinação de 3-cloro-2- cloreto de hidroxipropil-estearil dimetil amônio (Quab 426 da Degussa) e cloreto de alquil hidroxietil dimetil - R- amônio (Preapagen HY da Clariant). Preferivelmente, as combinações de compostos quaternários são incluídas na razão de cerca de 3:1 a cerca de 1:3 com relação a cada outro.

Preferivelmente, a composição de revestimento também inclui um monômero, oligômero, prepolímero, polímero ou copolímero orgânicos hidrofílicos derivados de álcool vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estirenossulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietila, ácido acrílico, éter vinilmetílico, haleto de vinilpiridilio, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropilmetil celulose, acetato de celulose, nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietila, (met)acrilato de hidroxipropila, etileno glicol (met)acrilatos (por exemplo, (met)acrilato de metileno glicol) e (met)-acrilamida), N-alquil (met)acrilamidas (por exemplo, N-metil (met)acril-amida e N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil (met)acril-amida), polímeros de N-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N- metilol (met)acrilamida e poli-N-hidroxietil (met)acrilamida, e os polímeros de N,N-diidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N-diidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e poli(éter vinílico), alquilvinil sulfonas, acrilatos de alquilvinilsulfona ou uma combinação dos

mesmos.

Mais preferivelmente, a composição de revestimento inclui um polímero, copolímero ou prepolímero hidrofílicos selecionados do grupo que consiste de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, alquilpoliol, alcoxipoliol, 5 polissacarídeo, poliglucosamida, poliglucosamina e combinações dos mesmos. Preferivelmente, o polímero, copolímero ou prepolímero hidrofílicos estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 40%, e mais preferivelmente de cerca de 0,2% a cerca de 15%, com base no peso da composição na reposição do solvente carreador. O polímero, copolímero ou 10 prepolímero hidrofílicos é mais preferivelmente polivinilpirrolidona (PVP).

Com respeito à combinação de um poliuretano, um composto de amônio quaternário e um solvente carreador, como discutido acima, é acreditado que os polímeros hidrofílicos inesperadamente aumentam o desempenho do revestimento antimicrobiano. Foi descoberto que alguns 15 amônios quaternários que contêm revestimentos requerem uma certa quantidade de PVP para garantir a ativação apropriada quando o revestimento curado é transferido em um revestimento hidrolizado e ativado. As quantidades de PVP necessárias podem ser de pelo menos cerca de uma 20 quantidade equivalente ao composto quaternário antes de uma lubricidade visível ser obtida.

A concentração de PVP preferida é de cerca de 0,1 a cerca de 5% da composição de revestimento, onde nenhuma lubricidade específica é intencionada. A concentração de PVP preferida é de cerca de 2 a cerca de 12% da composição de revestimento, onde alta lubricidade é intencionada.

Enquanto não estando ligado pela teoria, é acreditado que a interação dipolo-dipolo entre o polímero hidrofílico e água é necessária para penetrar ao longo do complexo de PVP para orientar o complexo de amônio quaternário em uma posição perpendicular. Isto é acreditado aumentar a função antimicrobiana da composição curada orientando-se o composto

antimicrobiano para projetar da superfície do revestimento curado.

Em uma forma de realização, a composição de revestimento também pode incluir pelo menos um agente auxiliar para a melhora do desempenho da composição de revestimento e/ou o revestimento resultante na

5 superfície revestida.

Preferivelmente, o agente auxiliar é selecionado de um tensoativo ou agente de umectação, emulsificador, corante, pigmento, colorante, absorvente de UV, radical de descontaminante, anti-oxidante, iniciador de radical, agente anti-corrosão, clareador óptico, alvejadores fluorescentes reativos ou traçadores, ativadores de alvejamento, catalisadores de alvejamento, enzimas não ativadas, sistemas estabilizadores de enzima, quelantes, auxiliadores de revestimento, catalisadores metálicos, catalisadores de óxido metálico, catalisadores organometálicos, promotores que formam películas, endurecedores, aceleradores de ligação, agente de fluxo, agente de nivelamento, agente de desespumação, lubrificante, partícula de resíduo metálico, modificador reológico, agente de engrossamento, partícula de óxido metálico condutivo ou não condutivo, partícula magnética, agente anti-estático, agentes de controle do pH, perfumes, conservantes, biocida, pesticida, agente anti-impurezas, algicida, bactericida, germicidas, disinfetantes, fungicida, agente de resultado biológico, vitamina, medicamento, agente terapêutico ou uma combinação dos mesmos.

Em uma forma de realização, a concentração do agente auxiliar para o aumento do desempenho é de 0,001% a 10%, preferível de 0,01% a 5%, com base no peso da composição de revestimento.

25 Em uma forma de realização, a composição de revestimento contem um solvente orgânico em uma quantidade de 0% a 50% e água em uma quantidade de 0,5% a 95%, preferivelmente de 1% a 50% em peso.

A composição de revestimento pode ser revestida na superfície de um objeto selecionado do grupo que consiste de um metal, liga metálica,

plástico, vidro, pele humana, pele animal ou material fibroso. O objetivo também pode ser um dispositivo médico para a introdução em um corpo humano ou animal, que inclui a composição de revestimento em pelo menos uma superfície do dispositivo.

5 O dispositivo médico pode ser pelo menos parcialmente feita de um metal ou liga metálica que consiste de aço inoxidável, níquel, níquel-cobalto, titânio, NiTi, tântalo, nitinol, metal terroso raro, prata, ouro, platino, tungstênio, combinações dos mesmos ou ligas ou artigos laminados destes.

10 O dispositivo médico pode ser pelo menos parcialmente feito de poliuretano, policarbonato, poliéteres, poliésteres, cloreto de polivinila, poliestireno, polietileno, polipropileno, acetato de polivinila, borrachas de silicone, látex borracha, copolímeros de poliéster-poliéter, metacrilatos de etileno, silicona, borrachas naturais e sintéticas, náilon, PEBAK, poliamida ou combinações dos mesmos.

15 O dispositivo médico pode ser pelo menos parcialmente feito de vidro tal como óculos ópticos, lentes óticas, óculos de polarização, espelhos, espelhos ópticos, prismas, vidro de quartzo e outros.

20 Em uma forma de realização, o dispositivo médico é revestido por uma composição de revestimento de acordo com a invenção através de imersão, escovação, irrigação, pulverização, revestimento de barra, revestimento rolo, depósito eletrolítico, pulverização eletroestática, galvanização, tratamento à vácuo, tratamento de pressão ou combinações dos mesmos.

25 O dispositivo médico pode estar na forma de um tubo, tubo capilar, fios, folhas, espiral, vara, treliça ou rede de fios.

 O dispositivo médico pode ser um bastão cirúrgico, um implante ortopédico, um arame guia, um arame guia da tubulação, um tubo guia espiralado, um cateter espiralado, um sonda expansível ou não-expansível, um espiral de eletrodos, uma agulha, uma lâmina, um marca-

passo ou um dispositivo médico metálico similar.

O dispositivo médico também pode ser um tablete, uma cápsula, tubulação, um tubo capilar, uma lâmina, um fibra, uma bandagem para ferimentos, um separador de tecidos, um fio de sutura, um balão, uma chapa, um cateter, um cateter de diálise, um cateter urinário, um tubo de direção, um dreno de ferimentos, uma sonda ou um dispositivo médico similar.

Em uma outra forma de realização, o agente auxiliar é de modo opcional quimicamente ligado e/ou fisicamente incorporado na composição de revestimento ou incorporado no revestimento terminado na superfície do objeto.

Ainda em uma outra forma de realização, o agente auxiliar é opcionalmente um conservante selecionado do grupo que consiste de parabenos, liberadores de formaldeído, haloalquilas, haloalquinilas, ácidos alquílicos, ácidos arílicos, isotiazolinonas, quats, óxido de zinco, zincos orgânicos, iodo, povidona-iodo, clorexidina, bronopol, triclosano, clotrimazol, miconazol, propiconazol, tebuconazol, tolnaftato, clioquinol, prata coloidal, complexos de prata e sais de prata ou combinações dos mesmos.

Em uma outra forma de realização, o agente auxiliar é opcionalmente um agente antimicrobiano selecionado do grupo que consiste de antibióticos, anti-sépticos, desinfetantes incluindo tetraciclinas, rifamicinas, rapamicina, macrólidos, penicilinas, cefalosporinas, antibióticos de beta-lactama, aminoglicosídeos, cloramfenicol, sulfonamidas, glicopeptídeos, quinolonas, ciprofloxacina, ácido fusídico, trimetoprima, metronidazol, clindamicina, mupirocina, polienos, azotas, fluconazol, inibidores de beta-lactama e outros.

Em uma outra forma de realização, o agente auxiliar é opcionalmente um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste de analgésicos, agentes anti-inflamatórios, anti-prurítico tópico, anti-coceira, não

esteróides, acetaminofeno, éster etilsalicílico, cânfora, bufexamac, ibuprofeno, indometacina, esteróides tais como hidrocortisona, desonida, triamcinoloneacetonida, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, benzoato de betametasona, propionato de clobetasol, 5 halcinonida, desoximetasona, amcinonida, fluocinonida, fluandrenolida, dipropionato de alclometasona, fluocinolona acetonida, diacetato de diflorasona, furoato de mometasona, fluorometolona, pivalato de clocortolona, triamcinolona acetonida, halcinonida, agentes dermatológicos, extrato de alcatrão de antralina, agente ceratolítico do ácido salicílico, uréia, 10 um agente anestésico local tal como lidocaína, benzocaína, um agente anti-acne tais como peróxido de benzoíla, derivados de vitamina A, um agente removedor de verruga tal como ácido salicílico, ácido lático, e outros; e outros agentes semelhantes e complexos de ciclodextrina destes.

Em uma outra forma de realização, o agente auxiliar é 15 opcionalmente um medicamento selecionado do grupo que consiste de um medicamento anti-trombogênico, ou agente anti-trombogênico, ou medicamento que previne a sonda de restenose, incluindo taxol, paclitaxel, derivados de paclitaxel, dexametasona e derivados, heparina e seus derivados, aspirina e hirudina, um derivado de medicamento de óxido nítrico, um 20 medicamento de liberação de óxido nítrico, tacrolimus, everolimus, ciclosporinas, sirolimus, angiopeptina e enoxaprina e outros ou combinações dos mesmos.

Em uma outra forma de realização, o agente auxiliar é 25 opcionalmente um composto impermeável à radiação selecionado do grupo que consiste de diatrizoato, iotalamato, metrizoato, iodipamida, ácido triiodobenzóico, ácido iotalâmico, ácido iopanóico, ácido triiodofenílico, ácido iodotalâmico, iodo, iodetos, bromo, brometo de perfluorooctila, samário sulfato de bário, érbio, sais de bismuto (incluindo sais óxi e óxidos), óxido de titânio, óxido de zircônio, ouro, platina, prata, tântalo, nióbio, tungstênio,

ouro, titânio, irídio, platina ou rênio e combinações dos mesmos.

O objeto de metal ou de liga metálica pode ser feito de um metal ou ligas metálicas selecionadas do grupo que consiste de alumínio, magnésio, berílio, ferro, zinco, aço inoxidável, níquel, níquel-cobalto, crômio, 5 titânio, tântalo, metal terroso raro, prata, ouro, platina, tungstênio, vanádio, cobre, latão, bronze e outros ou combinações dos mesmos ou artigos laminados destes.

Os objetos de plástico podem ser feitos de polímeros selecionados do grupo que consiste de poliuretano transparentes ou não 10 transparentes, policarbonato, poliéteres, poliésteres, cloreto de polivinila, poliestireno, polietileno, polipropileno, acetato de polivinila, silicone borrachas, látex borracha, copolímeros de poliéster-políéter, metacrilatos de etileno, silicone, borrachas naturais e sintéticas, náilon, poliamida ou combinações dos mesmos.

15 Os objetos de vidro podem ser pelo menos parcialmente feitos de vidro, tais como óculos ópticos, lentes óticas, óculos de polarização, espelhos, espelhos ópticos, prismas, vidro quartzo, cerâmicas e outros.

Os objetos de plástico podem incluir protetores de face, 20 protetores de capacete, óculos de natação, protetores de face do cirurgião, lâmina de plástico para acondicionar alimentos, paredes de estufas para plantas, tetos de estufas para plantas, espelhos, protetores de ventos, objetos que se movem sob a água, protetores de janelas de aviões, balões de ar para passageiros, luvas, aventais, esponjas e outros.

Os objetos de vidro podem incluir óculos de janelas, óculos de 25 estufas para plantas, lâminas de vidro, protetores de face, óculos ópticos, lentes óticas, óculos de polarização, espelhos, espelhos ópticos, prismas, vidro de quartzo, antenas parabólicas, óculos dos faróis dianteiros dos automóveis, pára-brisas de automóveis, óculos da luz do controle de aviões, luzes de trilha e outros.

O material fibroso pode conter metal, vidro, plástico ou celulose, e pode incluir materiais poliméricos na forma de filtros para prevenir a contaminação microbiana vinda do ar (por exemplo, materiais de tecido e não-tecido, membranas de moldagem em tais materiais, materiais unidos por rotação e materiais de eletro-rotação), produtos têxteis tais um roupas, tendas para o propósito de prevenir a colonização microbiana em um processo auto-descontaminante.

Os compostos, produtos e composições da presente invenção são úteis para uma variedade de propósitos, incluindo qualquer uso conhecido para o material de partida antimicrobiano de matriz polimérica preferido como descrito acima. Em formas de realização preferidas, os , compostos, produtos e composições presentemente descritos são adequados para aplicações tais como: a) Tratamento de superfícies de dispositivos médicos; b) Tratamento de superfícies em salas de operação médica, odontológicas e veterinárias; c) tratamento de superfícies que necessitam de cuidados de higiene gerais em casas; d) Tratamento de superfícies em enfermarias e instalações de uso diário; e) Tratamento de superfícies de bens consumíveis; f) Tratamento de superfícies em indústrias de processamento alimentício, fabricação de cosméticos e outros; g) Tratamento de materiais para acondicionamento de alimentos; h) Tratamento de superfícies de uso na agricultura, por exemplo, no tratamento de sementes, cuidados animais etc. e i) Tratamento de produtos industriais, químicos, pigmentos, tintas, corantes, resinas, adesivos, produtos têxteis, papel, couro, madeira, emplastro, e outras superfícies que necessitam de tratamento.

A presente invenção pode ser usada para preparar, entre outras coisas, produtos agrícolas, composições de limpeza, esponjas antimicrobianas, agentes de alvejamento antimicrobianos, enchedores antimicrobianos para tintas, plásticos, ou concreto, e para tratar estruturas de concreto tais como abrigo de semoventes, onde a infestação microbiana é um

problema.

As superfícies e substratos tratáveis com as composições da presente invenção incluem, mas não são limitados a, produtos têxteis, carpete, forro de carpete, artigos de tapeçaria, roupas, esponjas, plásticos, metais, dispositivos médicos de silicone, poliuretano, PVC e outros para tubos de drenagem, diálise e cateteres urinários, tubos biliares e sondas biliares, tubos de alimentação, hidrogéis medianos, aplicações de carreadores tópicos e transdérmicos, hidrogéis biodegradáveis com aplicações tópicas e internas, bandagens cirúrgicas, lâminas anti-embaçamento anti-microbianas, forro de estufa para plantas, portas de congeladores, alvenaria, sílica, areia, alumina, cloroidrato de alumínio, dióxido de titânio, carbonato de cálcio, madeira, pérolas de vidro, recipientes, telhas, assoalhos, desvios laterais, cortinas, produtos marinhos, tendas, mochilas, material de telhados, cercas, remates, isolamento, chapas para revestimento de paredes, receptáculos de entulho, engrenagens de exterior, sistemas de purificação de água, e solo. Além disso, os artigos tratáveis com as composições da presente invenção incluem, mas não são limitados a, filtros de ar e materiais usados para a fabricação destes, filtros de aquário, almofadas amortecedoras, enchimento de fibras para tapeçaria, placa de fibra de vidro, vestimentas íntimas e aparentes, espumas de poliuretano e polietileno, sacos de areia, lonas impermeabilizadoras, velas de navios, cordas, sapatos, meias, toalhas, esfregões descartáveis, lingerie, produtos de higiene feminina e roupas íntimas; cosméticos, loções, cremes, ungüentos, desinfetantes, conservantes de madeira, plásticos, adesivos, tintas, polpa, papel, água refrigerante, e aditivos de lavanderia e superfícies que comunicam comida ou não comida no geral. Outros exemplos incluem no geral controle de odor em vestimentas, projeto de band aid antimicrobiano, materiais de barreira protetora para o cuidado animal incluindo controle da mastite, projeto de limpeza de salas e tratamento de paredes em salas de manuseio de comida.

Os revestimentos da presente invenção também podem ser adequados em aplicações militares, tais como proteção contra ataques biológicos, auto-descontaminação de aviões, carregamentos, frotas, caixas, e envelopes de guerra, uniformes, vias do exército e outros.

5 Além disso, após tratar uma superfície ou tecido com as composições da presente invenção, a superfície ou tecido podem, opcionalmente, ser aquecidos para adicionalmente completar a reticulação e ligação da composição à superfície ou substrato na evaporação dos carreadores de solvente.

10 Tratar safras alimentícias (por exemplo, perecíveis tais como vegetais, frutas, ou grãos) em um processo pré ou pós colheita com as composições da presente invenção concedem a proteção antimicrobiana para a superfície externa da safra alimetícia. É acreditado que tal proteção ocorre sem difundir, migrar ou lixivar o agente antimicrobiano do revestimento 15 antimicrobiano ligado do item alimentício, e fornece uma proteção antimicrobiana prolongada, segura e não tóxica. O método envolve tratar as frutas e os vegetais no ciclo de enxágüe, durante ou após a limpeza/pulverização de água normais ou durante ou depois do branqueador. A limpeza completa das frutas e vegetais na planta de processamento é preferida para inicialmente remover os microorganismos. Como aquele de 20 habilidade na técnica reconheceria, as máquinas são usadas inicialmente para remover os produtos químicos do solo usados no crescimento, bactérias de refugo, e outros materiais estranhos. Estas máquinas também usam pulverizadores de água de alta velocidade para limpar os produtos. Após a 25 limpeza, alimentos brutos ou outros materiais de safra são preparados para outro processamento tal como branqueamento (isto é, o alimento é imerso em água de 190 a 210°F (87,78 a 98,89°C) ou exposto ao vapor).

Tratar luvas cirúrgicas com os compostos, produtos e composições da presente invenção antes ou durante um procedimento

cirúrgico pode prevenir a colonização e a contaminação. É acreditado que as luvas tratadas fornecem uma atividade antimicrobiana prolongada com proteção antimicrobiana segura e não tóxica. As luvas cirúrgicas são tratadas, preferivelmente, submerso-as em uma composição da presente invenção.

- 5 Este método permitirá aos doutores usar as luvas com um menor risco de contaminação cruzada.

Além disso, aquele de habilidade comum na técnica será capaz de implementar vários outros usos finais com base na divulgação dos compostos, produtos e composições da presente invenção. Por exemplo, os 10 seguintes usos, aplicações e substratos, também são contemplados nas forma de realização particularmente preferidas: tratar implantes ortopédicos, pele ou outros tecidos (ossos, tecidos macios) para o uso em um transplante para reduzir a contaminação microbiana. A composição é do mesmo modo útil em qualquer formulação de pasta de dentes conhecida na técnica para aumentar 15 as propriedades que combatem às cárries de tais composições através do tratamento anti-microbiano dos dentes.

As formas de realização preferidas dos compostos, produtos, composições, e métodos antimicrobiano acima descritos são apresentados nos exemplos abaixo. Outras características da invenção tornar-se-ão aparentes a 20 partir dos seguintes exemplos, que são somente para propósitos ilustrativos e não são intencionados ser uma limitação da presente invenção.

A composição de revestimento antimicrobiana da presente invenção tem várias vantagens com relação aos revestimentos que se eluem com biocidas convencionais, bem como com relação às supostas composições 25 bacterioestáticas não eluentes da técnica anterior. As propriedades vantajosas da composição de revestimento anti-bacteriana da presente invenção após a cura são: a película de revestimento resultante não separa por lixiviação qualquer agente anti-microbiano; o agente antimicrobiano é imobilizado pelo revestimento de matriz polimérica; a película de revestimento resultante tem

uma eficácia de longa duração contra micróbios; a película de revestimento resultante, com seu modo não-lixiviente de ação, não tem nenhum efeito colateral ou toxicidade secundária, que é importante para os produtos que necessitam de aprovação reguladora; e a película de revestimento resultante 5 pode ser opcionalmente escorregadia quanto uma ampla variedade de aplicações médicas, veterinárias, de acondicionamento alimentício, têxteis, em tecidos poliméricos, em lares, no cuidado pessoal, em bens de consumo, anti-embaçamento, em construções, agrícolas e outras aplicações.

O teste adicional do impacto molecular e celular-biológico 10 também foi avaliado. O revestimento de acordo com a presente invenção não revela um potencial de citotoxicidade de acordo com o método de teste padrão ISO 100993, parte 5. A exposição à solução protéica não revelou um compromisso quanto ao desempenho antimicrobiano de longo termo, não-lixiviente. Estas descobertas são particularmente importantes quando um 15 revestimento da presente invenção é aplicado na área onde o contato do tecido é envolvido bem como quando em contato com proteína alimentícia ou proteína corporal.

Os testes de contato sanguíneo supreendentemente revelaram 20 um impacto na velocidade de coagulação onde o sangue é trazido em contato com as superfícies, tratadas de acordo com a presente invenção. O sangue tende a coagular mais lentamente ou nunca quando em contato com a superfície tratada de acordo com a presente invenção.

Com um procedimento de teste dinâmico o qual simula a taxa 25 de fluxo de uma solução biliar que contem micróbios, foi descoberto que em pelo menos uma semana não se desenvolveu nenhum lodo ou biopelícula em uma superfície revestida de acordo com a presente invenção. As amostras não revestidas e as amostras com revestimento escorregadio (sem o composto antimicrobiano) apresentaram a formação de biopelícula no seu teste dinâmico, dentro de uma semana.

Experimental

Procedimento Lixiviante

As composições de acordo com a presente invenção foram revestidas em 2 cm com 2 cm de amostras de teste de poliuretano em um lado,

5 secadas com ar por cerca de 10 minutos e depois secadas em forno e curadas na temperatura elevada por cerca de 50 a 95°C por cerca de 30 minutos. As amostras curadas foram submetidas à lavagem em uma solução de tampão de fosfato (PBS) por 1, 7, 14, 21 e 28 dias, e por 2 e 3 meses e mais a cerca de 23°C. As amostras foram colocadas em 100ml de solução lixiviante de PBS.

10 Após uma breve agitação, os 100 ml de solução lixiviante foi substituída a cada semana. Após cada intervalo de tempo as amostras foram lavadas 3 vezes em 5 ml de água desmineralizada, secadas por 10 minutos na temperatura ambiente e depois submetidas ao teste microbiano.

Preparação da Solução de Revestimento

15 As soluções de revestimento que contem PU, e opcionalmente PVP, de acordo com a técnica anterior foram preparadas. A estas soluções foi adicionado 10% de um prepolímero de poliuretano que contem cerca de 6% de grupos de isocianato livres medidos por titulação antes da adição.

A concentração de isocianato em porcentagem presente no 20 prepolímero de poliuretano foi determinada com 25 ml de uma solução 0,1 N de dibutilamina (leve excesso de quantidade separadas) misturada por 15 minutos. O excesso foi novamente titulado com 0,1 N de HCl contra um indicador azul de bromofenol até um amarelo pálido ser observado.

Preparação e Uso das Soluções de Revestimento

25 O isocianato livre que contem as soluções de revestimento foi brevemente misturado e depois de 5% a 15% das soluções aquosas de 40 a 90% de compostos de amônio quaternário (os quais contêm um grupo ativo de acordo com a presente invenção) foram adicionados e de novo brevemente misturados. A mistura foi deixada em observação em uma primeira avaliação

quanto a reatividade. As misturas foram observadas até gel em cerca de 2 a 4 horas, indicando uma baixa velocidade de reação, que deu tempo para o processo de revestimento atual.

Outras amostras de soluções de revestimento com grupos
5 reativos que contêm agentes anti-microbianos e longas cadeias de carbono a carbono de acordo com a presente invenção foram preparadas em uma maneira similar. A solução de revestimento final foi aplicada imediatamente após a mistura do isocianato adicional que contem o prepolímero de poliuretano e o grupo reativo que contem os agentes anti-microbianos por
10 cerca de 15 minutos. O revestimentos teve boa adesão e não deteriorou na presença de água ou PBS. Algumas das amostras tiveram propriedades de lubrificação.

Surpreendentemente foi descoberto que apesar da presença de água, existe a interação suficiente com a reação de competição do isocianato
15 residual e a amina primária, hidroxila e função tiol do agente antimicrobiano. Também foi descoberto que a composição final tem uma vida em pote de poucas horas, dependendo da temperatura, grupo reativo do agente antimicrobiano e possível interação catalítica. A composição reativa de revestimento é aplicada a uma variedade de substratos, curados e
20 subseqüentemente lavadas com água para remover qualquer excesso de agente antimicrobiano não reagido. Isto foi repetido várias vezes com PBS fresco em uma base semanal para assegurar a remoção completa.

Teste Microbiano

Uma suspensão bacteriana de *E. coli* e *Ps. aeruginosa* e *St.
25 aureus* com 1×10^6 células/ml cada em uma solução tampão estéril foi preparada para a exposição microbiana. 25 µl da suspensão foram adicionados às gotas na amostra dentro de uma placa de Petri e imediatamente cobertas com placas de ágar. A placa foi fechada, lacrada e incubada a 37°C por 24 horas. Após a incubação o crescimento bacteriano das colônias foi contado

após 5 dias na placa fechada evitando que o ágar seque. As contagens das colônias foram registradas de modo numérico e através de microfotógrafos para mostrar a extensão do desenvolvimento microbiano para as amostras e controles para cada organismo após cada semana do período de lixiviação 5 total. Os testes de bactérias são realizados a 37°C e deixados por 24 horas para desenvolver na superfície revestida com poliuretano. Uma pelota de bactérias fornecida pela MicroBioLogics (ATCC # 25922 para *E. coli* e ATCC # 29213 para *S. aureus*) foi cultivada em 5 ml de uma solução de caldo LB e deixada 10 incubar por 4 horas antes de 40 µl serem pipetados na superfície de poliuretano revestida. Os resultados foram visualizados com um microscópio de 20 X.

Exemplos:

Controles

As formulações de acordo com patentes US 4.467.073, US 15 4.642.267 e US 6.054.504 foram usadas como controles que não contêm nenhum agente antimicrobiano com e sem o prepolímero de poliuretano adicional que contém os grupos de isocianato adicionais.

Amostra Não Revestida

Após o procedimento de lixiviação descrito acima, 20 primeiramente 0, 7, 14, 21 e 28 dias de lixiviação, as amostras de poliuretano não revestidas apresentaram um crescimento ou colonização bacterianos excessivos significantes com os organismos *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* de acordo com o teste microbiano descrito acima.

Exemplo 1 - Uma formulação básica médica típica para a aplicação da 25 presente invenção foi preparada usando a solução de revestimento de partida de acordo com a Patente US 4.642.267, Exemplo 1, como segue:

A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.) e 2 g de poliuretano linear (Estane 5703, B. F. Goodrich Co.). A 10 g

da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g do composto de amônio quaternário, cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-estearil-dimetilamônio (Quab 426). A solução resultante 5 foi aplicada a tais substratos como resinas de poliuretano e permitidas secar. O revestimento resultante foi um revestimento altamente durável, que ficou escorregadio quando úmido e tem propriedade antimicrobiana prevenindo-se a colonização de bactérias sem a diminuição da eficácia no período estendido de lixiviação. Nenhuma zona de inibição foi detectável após a manifestação e 10 liberação iniciais do quat não reagido durante a lixiviação inicial.

Exemplo 2 - Uma formulação básica anti-embaçamento típica para a aplicação da presente invenção foi preparada usando a solução de revestimento de partida de acordo com a Patente US 4.467.073, Exemplo 1, como segue:

15 2,5 g de polivinilpirrolidona, PVP-K90, foram dissolvidos em 100 ml de uma mistura de 75% de álcool de diacetona e 25% de cicloexano, seguido por 1,0 g tensoativo de dioctil sulfosuccinato de sódio e 5,0 g de prepolímero de isocianato Tycel 7351 (Hughson Chemicals, Lord Corporation). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um 20 prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g do composto de amônio quaternário, cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-cocoalquil-dimetil-amônio (Quab 360). Os revestimentos aplicados de acordo com esta composição e curados por 24 horas a 72°F (22,22°C) eram transparentes, incolores, duros e resistentes à 25 arranhões e não embaçam quando resfriados até 32°F (0°C) e então mantidos em uma proveta de água em ebulição. O revestimento tem uma excelente adesão a plásticos de policarbonato, poliéster, polimetil-metacrilato e acetato de celulose e tem propriedades antimicrobianas prevenindo-se a colonização de bactérias sem a diminuição da eficácia por um período estendido de

lixiviação. Nenhuma zona de inibição foi detectável após a manifestação e liberação iniciais do quat não reagido durante a lixiviação inicial.

Exemplo 3 - Uma formulação básica médica típica foi preparada de acordo com a Patente US 4.642.267, Exemplo 2, como segue:

A 47 g de água e 10 g N-metilpirrolidona são adicionados 10 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.) e 33 g de uma dispersão aquosa de poliuretano linear (Neorez R940, Polivinil Chemical Industries). Películas de moldagem das dispersões viscosas resultantes ficaram escorregadias quando úmidas (coeficiente de fricção 0,08) e absorveram a água formando um elástico, as películas transparentes úteis como bandagens para queimaduras e ferimentos. A solução também pode ser usada para rotacionar fibras que são flexíveis e elásticas quando úmidas e podem ser usadas para produzir espumas hidrofílicas por intermédio de espumação mecânica ou moldagem de películas com a adição de acetona e secagem com calor no vácuo.

Exemplo 4 - A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de cloreto de alquil hidroxietil dimetil R amônio (R = C12) Preapagen HY (Clarent). A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secado com ar e curado de acordo com a preparação da amostra descrita acima e lixiviando em uma solução salina na temperatura ambiente por 0, 1, 7, 14, 21 e 28 dias. Um crescimento significante foi observado na amostra após 7 dias de lixiviação e todas as semanas seguintes com St. aureus sob as condições do método de teste microbiano descrito, mas nenhum crescimento ou colonização respectivamente foram observados após

todos os períodos de lixiviação e exposição aos organismos *E. coli*. Deste modo, a composição acima apresentou eficácia extensiva contra *Escherichia coli*, mas falhou após 7 dias contra o *Staphylococcus aureus*.

Exemplo 5 - (Exemplo Comparativo) Uma formulação básica médica típica que não contem nenhum agente antimicrobiano não-lixiviante de acordo com a Patente US 6.054.504, Exemplo 3, foi preparada como segue:

Duas gramas de prepolímero de poliisocianato de poliuretano (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) preparado através da reação de um excesso molar 2 de diisocianato de difenilmetano (MDI) com ricinoleato de poliol, foram combinadas com 35 g de metil etil cetona, 10 g tetraidrofurano, 10 g N-metilpirrolidinona, 30 g de álcool de diacetona, 3 g de polivinilpirrolidinona (KOLLIDON 90F, BASF). Uma superfície de cloreto de polivinila limpa foi revestida com a solução usando um esfregão de algodão. A superfície foi secada com ar por 30 minutos e curada a 80°C por 30 minutos.

Um substrato de poliuretano ao invés de PVC foi usado e revestido através de imersão. A amostra revestida por imersão foi lixiviada de acordo com a preparação de amostra mencionada acima e exposta a organismos de *Escherichia coli*. Em cada caso as amostras apresentaram um crescimento bacteriano excessivo significante sob as condições do método de teste microbiano descrito.

Exemplo 6 - (Exemplo Comparativo) Uma outra amostra revestida por imersão foi tratada de acordo com a preparação de amostra mencionada no Exemplo 5 e exposta para organismos de *Staphylococcus aureus* após lixiviar a amostra de acordo com o método acima. Em cada caso as amostras apresentaram um crescimento bacteriano excessivo significante sob as condições do método de teste microbiano descrito.

Exemplo 7 - A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF

Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de cloreto de 5 3-cloro-2-hidroxipropil-lauril dimetil amônio, Quab 342 (Degussa). A solução resultante foi aplicada a um superfície de poliuretano limpa revestindo-se uma lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. O crescimento ou colonização 10 respectivamente iniciados para mostrar na amostra após 7 dias de lixiviação e todas as semanas seguintes com St. aureus sob as condições do método de teste microbiano descrito. Com a exposição a E. Coli e crescimento ou colonização respectivamente iniciadas para mostrar após 14 dias de lixiviação.

15 **Exemplo 8 - (Exemplo Comparativo)** Duas gramas do pré-polímero de poliisocianato de poliuretano (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) preparado através da reação de um excesso molar 2 de diisocianato de difenilmetano (MDI) com ricinoleato de poliol, foram combinadas com 35 g de metil etil cetona, 10 g de tetraidrofurano, 10 g de N-20 metilpirrolidinona, 30 g de álcool de diacetona, 3 g de polivinilpirrolidinona (KOLLIDON 90F, BASF). Uma superfície de poliuretano limpa foi revestida com a solução em um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Após cada 25 tempo de lixiviação, as amostras apresentaram um crescimento bacteriano excessivo significante sob as condições do método de teste microbiano descrito.

Exemplo 9 - (Exemplo Comparativo) A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de

polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de um composto de amônio quaternário modificado com siloxano, cloreto de 3-(trimetoxisilil)propildimetiloctadecil amônio de acordo com a patente US 5.954.869. A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se uma lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionada acima. Nenhum crescimento foi observado após um dia de lixiviação, mas após 7 dias de lixiviação e todas as semanas seguintes a amostra apresentou um crescimento bacteriano excessivo significante com *S. aureus* sob as condições do teste microbiano descrito.

Exemplo 10 - (Exemplo Comparativo) A uma mistura de 75 g álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.). 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25g de um composto de amônio quaternário modificado com siloxano, cloreto de 3-(trimetoxisilil)propil-dimetiloctadecil amônio de acordo com a patente US 5.954.869. A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Um crescimento significante foi observado na amostra após um dia de lixiviação e todas as semanas seguintes com *E. coli* sob as condições do

método de teste microbiano descrito.

Exemplo 11 - (Exemplo Comparativo) A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D- 2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de composto de amônio quaternário modificado com polivinilpirrolidona Styleze W-20 (ISP). Styleze W-20 é um quat de cadeia longa modificado com PVP que não tem um grupo reativo para a ligação covalente de acordo com a presente invenção. A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Um crescimento significante foi observado na amostra após um dia de lixiviação e todas as semanas seguintes com *E. coli* e *St. sob* as condições do método de teste microbiano descrito.

Exemplo 12 - (Exemplo Comparativo) A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de éster quaternário de trietanolamina do ácido di-oléico (Preapagen 4317) (Clariant). O Preapagen 4317 é um éster quaternário de trietanol de cadeia longa do ácido di-oléico com nenhum grupo reativo na cadeia para formar uma ligação covalente com a matriz polimérica. A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo

com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Um crescimento significante foi observado na amostra após um dia de lixiviação de todas as semanas seguintes com *E. coli* e *St. au.* Sob as 5 condições do método de teste microbiano descrito.

Exemplo 13 - A uma mistura de 75 g álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi 10 adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-cocoalquil dimetil amônio, Quab 360 (Degussa). A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de 15 amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. O crescimento ou colonização respectivamente iniciados para mostrar na amostra após 7 dias de lixiviação e todas as semanas seguintes com *St. aureus* sob as condições do método de teste microbiano descrito. Com a exposição à *E. Coli* o crescimento ou colonização respectivamente iniciaram para apresentar após 20 14 dias de lixiviação.

Exemplo 14 - A uma mistura de 75 g de álcool de diacetona e 25 g de metil etil cetona são adicionados 4 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi 25 adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-estearil dimetil amônio, Quab 426 (Degussa). A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa

revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. No crescimento ou colonização respectivamente apresentado na amostra após todos os períodos de lixiviação com *St. aureus* sob as condições do método de teste microbiano descrito. Com a exposição ao *E. coli* o crescimento ou colonização respectivamente iniciaram para mostrar após de 14 dias de lixivamento.

Exemplo 15 - O revestimento antimicrobiano foi preparado através da mistura de metil etil cetona a 48,0%, tetraidrofurano a 13,0%, lactato de etila a 12,0%, 25,0% de uma solução PVP a 12% em lactato de etila e 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,125 g de cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-estearil dimetil amônio, (Quab 426 da Degussa) e 0,125 g de cloreto de alquil hidroxietil dimetil -R- amônio ($R = C_{12}$) (Preapagen HY da Clariant). A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de amostra descrita acima e lixiviada em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Nenhum crescimento ou colonização respectivamente foram detectados na amostra após todos os períodos de lixiviação até 3 meses com *St.aureus* e até 6,5 meses com *E. coli* individualmente testados sob as condições do teste microbiano descrito.

Exemplo 16 - O Exemplo 15 foi repetido com a mesma formulação e preparação de teste de amostra. O organismo de teste testado foi *Streptococcus uberis*. A lixiviação foi em solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Nenhum crescimento ou colonização respectivamente foi detectado na amostra até 56 dias de

lixiviação sob as condições do teste microbiano descrito.

Exemplo 17 - (Exemplo Comparativo da Patente US 6.054.504) A uma mistura de 5 gramas de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc), 48,26 gramas de metil etil cetona e 0,26 gramas de Hexetidina (Clariant LSM) foi adicionado 13,56 gramas de tetraidrofurano, 12,68 gramas de lactato de etila e 23,57 gramas de uma solução a 12% de PVP K90 em lactato de etila (2,82 gramas de polivinilpirrolidona). Esta solução foi misturada e pipetada em uma película de poliuretano, secada na temperatura ambiente por 10 minutos e curada no forno entre 60 e 70°C por 45 minutos. Estas amostras foram depois testadas contra o crescimento bacteriano de uma bactéria gram-negativa, Escherichia coli, e duas bactérias gram-positivas, Staphylococcus aureus e Staphylococcus epidermidis. As películas foram testadas após um dia de lixiviação em uma solução de tampão de fosfato (PBS) na temperatura ambiente. Os resultados apresentaram um crescimento bacteriano excessivo para todos os três tipos de bactérias. Isto leva à conclusão que usar a hexetidina como um componente antibacteriano covalentemente ligado é infrutífero. Uma outra lixiviação do revestimento é desnecessária devido à falha após 24 horas.

Exemplo 18 - A formulação do Exemplo 15 foi testada em um período de tempo prolongado estabelecido em um segundo mas sob as mesmas condições de lixiviação como antes. Escherichia coli, Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa foram usados como organismos de teste. Por mais de 3 meses nenhuma colonização pôde ser detectada quanto todos os organismos nas superfícies tratada considerando que os controles apresentaram crescimento.

Exemplo 19 - Aço inoxidável foi preparado para testar um agente de revestimento antimicrobiano aplicando-se um iniciador apropriado e curado por dez minutos a 80°C. Depois um segundo revestimento de uma formulação

hidrofílica curado por 12 horas a 80°C foi adicionado no topo do iniciador. Um terceiro revestimento antimicrobiano da presente invenção foi revestido no topo de dois revestimentos que foi preparado como segue: A um composto de 5 gramas de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc) foi adicionado 46,98 gramas de metil etil cetona, 13,20 gramas de tetraidrofurano, 12,34 gramas de lactato de etila, 0,935 gramas de Praepagen HY (Clariant), e 0,935 gramas de Quad 426 (Degussa). O revestimento de aço inoxidável apresentou uma atividade antimicrobiana por pelo menos duas semanas.

10 **Exemplo 20** - (Exemplo Comparativo com quat não-aglutinante) um agente de revestimento antimicrobiano foi preparado através da mistura de 48,0% de metil etil cetona, 13,0% de tetraidrofurano, 12,0% de lactato de etila, 25,0% de uma solução de lactato de etila-PVP e 2 g do prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.).

15 A 10 g da solução resultante foi adicionado 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.) e 0,25 g de cloreto de Benzalcônio (CAS # 63449-41-2). A solução resultante foi aplicada a uma superfície de poliuretano limpa revestindo-se um lado, secada com ar e curada de acordo com a preparação de

20 amostra descrita acima e lixiviada solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima. Após lixiviar por três dias em uma solução de tampão de fosfato na temperatura ambiente, esta solução de revestimento apresenta uma eficácia limitada contra *Staphylococcus aureus*. Por análise de GC foi encontrado que após 3 dias de lixiviação uma concentração de somente 1 a 2 ppm de cloreto de benzalcônio pôde ser detectada, considerando que após lixiviar por um dia de 300 a 400 ppm e após lixiviar por 2 dias de 5 a 10 ppm foi detectável. O nível de detecção do dia 2 coincide com o nível MIC para este quat de cerca de 7,5 ppm. O revestimento apresentou eficácia contra *E. coli* para até cerca de 3 semanas com leve

25

colonização após este tempo. *S. aureus* não apresentou nenhum crescimento de até três dias e tem um crescimento de superfície significante depois disto.

Exemplo 21 - um agente de revestimento antimicrobiano foi preparado misturando-se 48,0% de metil etil cetona, 13,0% de tetraidrofurano, 12,0% de 5 lactato de etila, 25,0% de uma solução de lactato de etila-PVP e 2 g de prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.). A 10 g da solução resultante foi adicionado 10 0,5 g de um prepolímero de poliisocianato de poliuretano linear (NORDOT Adhesive 34D-2, Synthetic Surfaces, Inc.), 1,0% Praepagen HY (Clariant), e 1,0% Quab 426 (Degussa, CAS # 3001-63-6, CAS # 57-55-6, CAS # 7732- 15 18-5). A solução de revestimento resultante foi aplicada às lâminas de poliuretano limpas, secada com ar por 15 minutos na temperatura ambiente, curada a 80°C por uma hora e deixada reagir por 24 horas adicionais na temperatura ambiente antes de qualquer teste ser realizado. O poliuretano revestido foi depois colocado em um autoclave. As condições de ciclo do 20 autoclave foram de 40 minutos a 121°C e 15 psi (103,4 kPa). o ciclo foi repetido seis vezes. Após cada ciclo do autoclave, duas partes de poliuretano foram cortadas da lâmina revestida e submetida ao autoclave. O tamanho aproximado da parte foi de uma polegada (2,54 cm) por uma polegada (2,54 25 cm). Uma parte cortada foi usada para o teste de *Escherichia coli* e a outra para o de *Staphylococcus aureus*. Uma amostra de 40 µl de bactérias foi pipetada na superfície do poliuretano revestido submetido ao autoclave. O poliuretano inoculado foi deixado em uma incubadora a 37°C por 24 horas antes da observação quanto o crescimento. As amostras revestidas ainda tinham eficácia contra *E. coli* e *S. aureus* através de 6 ciclos de autoclave como método para esterilização.

Exemplo 22 - 10,8 gramas de polivinilpirrolidona/ácido dimetilacrílico (ISP) foram adicionadas a 48 gramas de água e totalmente misturadas, o pH foi ajustado com 0,1 N de HCl a cerca de 5 e a mistura foi aquecida e mantida a

70°C por 1 hora. 1,2 gramas do QUAB 426 quaternário foi adicionado, a mistura foi agitada por 2 horas e ajustada ao pH 7 com uma solução 1N de hidróxido de sódio. 2,5% desta composição foi incorporada junto com 2,5% de TWEEN 20 em uma formulação de revestimento médico padrão de acordo
5 com o exemplo 2 da patente US 4.642.267 incluindo um reticulador. Para fazer o revestimento médico padrão, 47 g de água e 10 g N-metilpirrolidona são adicionados a 10 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90, BASF Corp.), 33 g de uma dispersão aquosa de poliuretano linear (Neorez R940, Polivinil Chemical Industries) e 0,1 g de aziridina (CX100). As amostras foram
10 preparadas revestindo-se 1" x 2" partes de policarbonato com a composição descrita acima, curadas a 100°C por 1 hora e testadas quanto a eficácia de longa duração antimicrobiana após a lixiviação. As amostras foram lixiviadas em uma solução salina na temperatura ambiente de acordo com o método mencionado acima e expostas às bactérias E. coli e St. aureus. Nenhum
15 crescimento ou colonização bacteriana de bactérias foi detectado após a lixiviação por pelo menos uma semana.

Exemplo 23 - Uma amostra revestida de acordo com o Exemplo 15 foi testado quanto seu potencial de citotoxicidade usando-se células de fibroblastos Murine L929. A amostra revestida foi encharcada em meios por
20 24 horas e depois removida. As células nestes meios sobreviveram considerando que, em um controle de um biocida lixiviante, as células apresentaram quase 100% de necrose.

Exemplo 24 - As películas de poliuretano foram revestidas com a fórmula de acordo com Exemplo 15 e testadas quanto a anticoagulação. Uma amostra não revestida e amostras revestidas de acordo com o Exemplo 3 foram usadas como controle. Sangue integral humano titulado fresco foi reativado adicionando-se cloreto de cálcio (0,02 M). 50 µl de sangue humano reativado foi adicionado às gotas em poliuretano revestido e não revestido de face par
25 acima. As amostras de poliuretano revestidas e não revestidos foram

colocadas de face par acima em uma inclinação de 10 cm com um ângulo de cerca de 30 graus. Uma gota do sangue reativado foi colocada em cada parte superior da inclinação. No controle não revestido, bem como na amostra com um revestimento escorregadio padrão, a gota de sangue não moveu-se à 5 jusante mas desenvolveu coagulação indicada pelo restante no local onde foi colocada. A gota posta na amostra antimicrobiana revestida de acordo com a presente invenção moveu-se à jusante pela gravidade. Esta desceu continuamente alcançando o fundo da amostra dentro de 10 minutos. Os resultados mostram que as composições de revestimento poliméricas 10 antimicrobianas não-lixiviantes de acordo com a presente invenção quando revestidas e curadas em um substrato de poliuretano não causam a coagulação em um substrato revestido.

Deste modo, enquanto foi divulgado que é no presente acreditado ser as formas de realização preferidas da invenção, aqueles 15 habilitados na técnica apreciarão que outras mudanças e modificações também podem ser feitas sem romper com o escopo ou espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de formação de filme antimicrobiano curável, caracterizada pelo fato de que compreende uma matriz polimérica, um solvente carreador e pelo menos um composto de cadeia longa que compreende um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com a dita matriz na evaporação do dito solvente carreador e na secagem, ou cura da dita composição, o dito grupo funcional selecionado do grupo que consiste de uma amina, tiol, carboxila, aldeído, hidroxila e combinações dos mesmos;

5 em que o dito pelo menos um composto de cadeia longa é não-lixiviante na secagem ou cura da dita composição, tem extensão suficiente para projetar através e além dos fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície da dita composição curada, e é capaz de penetrar as paredes celulares de organismos microbianos e prevenir a colonização microbiana na superfície da dita composição curada.

10 2. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que também compreende um monômero, oligômero, pré-polímero, polímero ou copolímero orgânicos hidrofílicos derivados de álcool vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estireno-sulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietila, ácido acrílico, éter vinilmétílico, haleto de vinilpiridilio, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropilmetil celulose, acetato de celulose, nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietila, (met)acrilato de hidroxipropila, (met)acrilatos de etíleno glicol (por exemplo, (met)acrilato de trietíleno glicol) e (met)acrilamida), N-alquil (met) acrilamidas (por exemplo, N-metil (met)acrilamida e N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil

(met)acrilamida), polímeros de N-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N-metilol (met)acrilamida e poli-N-hidróxi etil (met)acrilamida, e polímeros de N,N-di-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N-di-hidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e poli(éter vinílico), alquilvinil sulfonas, acrilatos de alquilvinilsulfona ou uma combinação dos mesmos.

5 3. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a dita matriz polimérica compreende pelo menos um pré-polímero de poliuretano que 10 compreende pelo menos um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com o grupo funcional do dito composto de cadeia longa, diretamente ou através de um reticulador, na secagem ou cura da dita composição de revestimento.

15 4. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o dito composto de cadeia longa é um tensoativo de um tipo selecionado do grupo que consiste de um tensoativo aniónico, catiônico e não-iônico.

20 5. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo é um tensoativo catiônico.

6. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo catiônico é um composto de amônio quaternário.

25 7. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o dito composto de amônio quaternário é selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato dimetilamino-etila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma combinação de um

vinilpirrolidona e vinylimidazol quaternizado; poliquaternium-55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N,N-dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil) amônio betáina; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betáina; cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-dimetilamônio com um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

5 8. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a dita composição de formação de filme também compreende uma combinação de 10 pelo menos dois tensoativos.

9. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 15 Å da superfície do dito revestimento curado.

15 10. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 30 Å da superfície do dito revestimento curado.

20 11. Composição dc formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 60 Å da superfície do dito revestimento curado.

25 12. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que os ditos fragmentos orgânicos são selecionados do grupo que consiste de células microbianas mortas, compostos proteináceos e uma combinação dos mesmos.

13. Composição de formação de filme antimicrobiano curável de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o dito monômero, oligômero, pré-polímero, polímero ou copolímero orgânicos

hidrofilicos solúveis em água estão presentes em uma quantidade suficiente para fornecer a dita composição curada com uma redução no atrito de pelo menos cerca de 70% se comparado à superfície não revestida quando cada uma são umectadas com água ou uma solução aquosa.

5 14. Composição de formação de filme antimicrobiano de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 80%.

10 15. Composição de formação de filme antimicrobiano de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 90%.

15 16. Composição de formação de filme antimicrobiano de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 95%.

15 17. Dispositivo médico para a introdução em um corpo humano ou animal, caracterizado pelo fato de que compreende um agente de revestimento antimicrobiano em pelo menos uma superfície do dito dispositivo, o dito revestimento antimicrobiano que compreende:

uma matriz polimérica que compreende um componente de poliuretano; e

20 pelo menos um tensoativo de cadeia longa quimicamente ligado ao dito componente de poliuretano, o dito tensoativo se projetando da superfície do dito revestimento antimicrobiano e tendo extensão suficiente para projetar através dos fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície do dito revestimento antimicrobiano como um resultado de ser 25 introduzido em um corpo humano ou animal, e

em que o dito tensoativo é não-lixiviante e é capaz de penetrar as paredes celulares de organismos microbianos e prevenir a colonização microbiana na superfície do dito revestimento antimicrobiano.

18. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 17,

caracterizado pelo fato de que também compreende um componente hidrofílico que compreende um monômero, oligômero, pré-polímero, polímero ou copolímero orgânicos hidrofílicos derivados de álcool vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estirenossulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietila, ácido acrílico, éter vinilmetílico, haleto de vinilpiridilio, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropil-metil celulose, acetato de celulose, nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietila, (met)acrilato de hidroxipropila, (met)acrilatos de etileno glicol (por exemplo, trietileno glicol (met)acrilato) e met(acrilamida), N-alquil (met) acrilamidas (por exemplo, N-metil (met)acrilamida e N-hexil (met)-acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil (met)acrilamida), polímeros de N-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N-metilol (met)acrilamida e poli-N-hidróxi etil (met)acrilamida, e os polímeros de N,N-di-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N-di-hidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e poli(éter vinílico), alquilvinil sulfonas, acrilatos de alquilvinilsulfona ou uma combinação dos mesmos.

19. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito tensoativo é um tipo selecionado do grupo que consiste de um tensoativo aniônico, catiônico e não-iônico.

20. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o dito tensoativo é um tensoativo catiônico.

21. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito tensoativo catiônico é um composto de amônio quaternário.

22. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 21,

caracterizado pelo fato de que o dito composto de amônio quaternário é selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato de dimetilaminoetila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma combinação de um vinilpirrolidona e vinilimidazol quaternizado; poliquaternium-55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N,N-dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil) amônio betaina; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betaina; cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-dimetilamônio com um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

23. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito revestimento antimicrobiano também compreende uma combinação de pelo menos dois tensoativos.

24. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 15 Å da superfície do dito revestimento antimicrobiano.

25. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 30 Å da superfície do dito revestimento antimicrobiano.

26. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 60 Å da superfície do dito revestimento antimicrobiano.

27. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que os ditos fragmentos orgânicos são selecionados do grupo que consiste de células microbianas mortas, compostos proteináceos e uma combinação dos mesmos.

28. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito componente hidrofílico é presente em uma quantidade suficiente para fornecer o dito revestimento com uma redução

no atrito de pelo menos 80% se comparado à superfície não revestida quando cada uma é umectada com água ou uma solução aquosa.

29. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca 5 de 90%.

30. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 95%.

31. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 18, 10 caracterizado pelo fato de que o dito componente hidrofílico compreende um polímero, copolímero ou pré-polímero hidrofílicos selecionados do grupo que consiste de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, alquilpoliol, alcoxipoliol, polissacarídeo, poliglucosamida, poliglucosamina e uma combinações dos mesmos.

15 32. Composição de revestimento curável antimicrobiana, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) pelo menos um pré-polímero de poliuretano presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 20% com base no peso da composição;

20 (b) pelo menos um solvente carreador capaz de pelo menos dissolver parcialmente o dito pré-polímero de poliuretano, presente em uma quantidade de cerca de 99,89% a cerca de 75% com base no peso da composição;

25 (c) um componente hidrofílico que compreende um monômero, oligômero, pré-polímero, polímero ou copolímero orgânicos hidrofílicos derivados de álcool vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estirenossulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, metacrilato de hidroxietila, ácido acrílico, éter vinilmetílico, haleto de vinilpiridilio, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose,

hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropilmetyl celulose, acetato de celulose, nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietil, (met)acrilato de hidroxipropila, (met)acrilatos de etileno glicol (por exemplo, trietileno glicol (met)acrilato) e met)acrilamida), N-alquil (met) acrilamidas (por exemplo, N-metil (met)acrilamida e N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil (met)acrilamida), polímeros de N-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N-metilol (met)acrilamida e poli-N-hidróxi etil (met)acrilamida, e polímeros de N,N-di-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N- di-hidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e poli(éter vinílico), acrilatos de alquilvinilsulfonas, alquilvinilsulfonas ou uma combinação dos mesmos, presentes em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 40% com base no peso da composição; e

(d) pelo menos um composto de amônio quaternário presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% com base no peso da composição e tendo a seguinte fórmula:



em que:

L representa um grupo de hidrocarboneto que comprehende pelo menos um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com o dito pré-polímero de poliuretano, na cura da dita composição de revestimento através da evaporação do dito solvente carreador, e tendo extensão suficiente para permitir que o dito pelo menos um composto de amônio quaternário se projete através e além dos fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície da dita composição de revestimento curada, em que o dito grupo funcional é capaz de reagir com o pré-polímero de poliuretano diretamente ou

com um reticulador que é capaz de reticular o composto de amônio quaternário com o pré-polímero de poliuretano na evaporação do dito solvente carreador; e

5 pelo menos um dos R₁, R₂ e R₃ representa um grupo de hidrocarboneto que é capaz de penetrar as paredes celulares de um organismo microbiano e exterminar o dito organismo.

10 33. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o dito pré-polímero de poliuretano contem pelo menos um grupo funcional selecionado do grupo que consiste de um isocianato reativo, isocianato bloqueado, tioisocianato, carboxila, amino, vinila e combinações dos mesmos.

15 34. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um grupo funcional é selecionado do grupo que consiste de um isocianato reativo, isocianato bloqueado e tioisocianato.

20 35. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que também comprehende um polímero modificador selecionado do grupo que consiste de poliéster, polialquila, polímero de anidrido mállico, copolímero de anidrido maleico, poliol, poliamina, poliamida, poliacrilato, álcool polivinílico, acetato de polivinila, poliglucosamida, poliglucosamina, polivinilpirrolidona, seus copolímeros e combinações dos mesmos.

25 36. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o dito polímero, copolímero ou pré-polímero hidrofílicos estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 15% com base no peso da composição na reposição do dito solvente carreador.

37. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o dito polímero, copolímero

ou pré-polímero hidrofilico é N-polivinilpirrolidona.

38. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que também compreende um reticulador selecionado do grupo que consiste de um aziridina, carbodiimida, 5 melamina, álcool multifuncional, aldeído multifuncional, amina multifuncional, isocianato multifuncional e combinações dos mesmos.

39. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que o dito reticulador é presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5% com base no peso da 10 composição na reposição do dito solvente carreador.

40. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que também compreende um catalisador que intensifica a reação.

41. Composição de revestimento de acordo com a 15 reivindicação 40, caracterizada pelo fato de que o dito catalisador é selecionado do grupo que consiste de compostos orgânicos de estanho, compostos orgânicos de cobalto, trietilamina e combinações dos mesmos.

42. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o dito solvente carreador é 20 selecionado do grupo que consiste de água, metil etil cetona, N-metil-pirrolidona, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, metil éter propileno glicol, metil éter acetato propileno glicol, álcool de diacetona, éter, éster, hidrocarboneto aromático, hidrocarboneto clorado, hidrocarboneto linear e combinações dos mesmos.

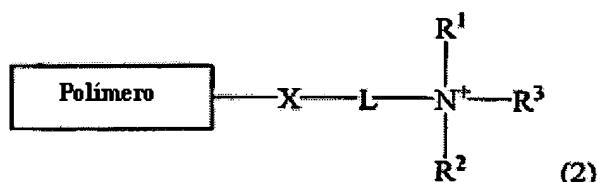
25 43. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que L é de extensão suficiente para permitir um número substancial de átomos de nitrogênio positivamente carregados para permanecer acima de quaisquer microorganismos mortos ou fragmentos que acumulam na superfície da composição curada quando em

uso.

44. Composição de revestimento de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um composto de amônio quaternário é selecionado do grupo que consiste de um 5 cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato de dimetilaminoetila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma combinação de um vinilpirrolidona e vinylimidazol quaternizado; poliquatênio-55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N,N-10 dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil) amônio betaína; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betaína; cloreto de 3-cloro-2-hidroxipropil-alquil-dimetilamônio com um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

45. Composição de revestimento de acordo com a 15 reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que também compreende um componente adicional intencionado a separar por lixiviação da composição de revestimento curada ou a estar ligada com um reticulador selecionado do grupo que consiste de um composto de agente antimicrobiano, biocida, antibiótico, medicamento, vitamina, fungicida, fungistático, virucida, 20 germicida, espermicina, agente terapêutico, heparina, extrato de plantas e combinações dos mesmos.

46. Revestimento de superfície sólida antimicrobiano não-lixiviante, caracterizado pelo fato de que compreende uma matriz polimérica sólida covalentemente ligada a um composto de agente antimicrobiano tendo 25 a seguinte fórmula:



em que:

a matriz polimérica compreende um poliuretano curado;

X representa -O-, -S-, -CO-, -COO-, -NH-CO-, ou -NH-;

L representa um ligador multifuncional extensor de cadeia,

tendo um comprimento de cadeia suficiente para estender N a igual ou além

5 de quaisquer fragmentos proteináceos que se formam na superfície do revestimento;

N representa nitrogênio ou fósforo;

e R¹, R² e R³ independentemente representam as cadeias de carbono, em que pelo menos um grupo R tem extensão suficiente para penetrar e destruir as paredes celulares microbianas, resultando na morte da 10 célula.

47. Composição de revestimento curável, caracterizada pelo fato de que compreende:

uma matriz polimérica que compreende pelo menos um pré- 15 polímero de poliuretano;

um solvente carreador;

pelo menos um composto tensoativo catiônico de cadeia longa que compreende um grupo funcional capaz de formar uma ligação química com o dito pré-polímero de poliuretano na evaporação do dito solvente 20 carreador e na secagem ou cura da dita composição, o dito grupo funcional selecionado do grupo que consiste de uma amina, tiol, carboxila, aldeído, hidroxila e combinações dos mesmos; e

pelo menos um monômero orgânico hidrofílico, oligômero, pré-polímero, polímero ou copolímero derivado de álcool vinílico, N- 25 vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estrenossulfônico, combinação de vinilbutiral e N-vinilpirrolidona, hidroxietil metacrilato, ácido acrílico, éter vinilmetílico, vinilpiridilídio haleto, metil celulose, etil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil etil celulose, hidroxipropilmetil celulose, acetato de celulose,

nitrato de celulose, amido, gelatina, albumina, caseína, goma, alginato, (met)acrilato de hidroxietila (met)acrilato de hidroxipropila, (met)acrilatos de etileno glicol (por exemplo, trietileno glicol (met)acrilato) e met(acrilamida), N-alquil (met) acrilamidas (por exemplo, N-metil (met)acrilamida e N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por exemplo, N,N-dimetil (met)acrilamida e poli-N,N-dipropil (met)acrilamida), N-hidroxialquil polímeros de (met)acrilamida, tais como poli-N-metilol (met)acrilamida e poli-N-hidróxi etil (met)acrilamida, e polímeros de N,N-di-hidroxialquil (met)acrilamida, tais como poli-N,N-di-hidroxietil (met)acrilamida, éter de polióis, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, e poli(éter polivinílico), alquilvinil sulfonas, acrilatos de alquilvinilsulfona ou uma combinação dos mesmos;

em que o dito composto tensoativo de cadeia longa catiônico é não-lixiviante na secagem ou cura da dita composição e tem extensão suficiente para se projetar através e além dos fragmentos orgânicos depositados durante o tempo na superfície da dita composição curada; e em que a dita composição curada apresenta coagulação sanguínea reduzida do sangue em contato com o dito revestimento curado comparado a um revestimento similar sem o dito pelo menos um composto tensoativo catiônico de cadeia longa.

48. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um pré-polímero de poliuretano compreende pelo menos um grupo funcional capaz de formar uma ligação covalente com o grupo funcional do dito composto de cadeia longa, diretamente ou através de um reticulador, na secagem ou cura da dita composição de revestimento.

49. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo catiônico é um composto de amônio quaternário.

50. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 49, caracterizada pelo fato de que o dito composto de amônio quaternário é selecionado do grupo que consiste de um cloreto de alquil hidroxietil dimetil amônio; poliquaternium 11; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e metacrilato de dimetilaminoetila; poliquaternium 16; poliquaternium 44; uma combinação de um vinilpirrolidona e vinilimidazol quaternizado; poliquatenium-55; um copolímero quaternizado de vinilpirrolidona e dimetilaminoetila; N,N-dimetil-N-dodecil-N-(2-hidróxi-3-sulfopropil)amônio betáína; ácido N-alquil amidopropil-N,N-dimetil-N-(3-sulfopropil)-amônio betáína; cloreto de 3-cloro-hidroxipropil-alquil-dimetilamônio com um grupo alquila de cadeia longa; e combinações dos mesmos.

51. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 15 Å da superfície do dito revestimento curado.

52. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 51, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 30 Å da superfície do dito revestimento curado.

53. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 52, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo se projeta a pelo menos cerca de 60 Å da superfície do dito revestimento curado.

54. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que os ditos fragmentos orgânicos são selecionados do grupo que consiste de células microbianas mortas, compostos proteináceos e uma combinação dos mesmos.

55. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um monômero, oligômero, pré-polímero, polímero ou copolímero orgânicos hidrofílicos solúveis em água são em uma quantidade suficiente para fornecer

a dita composição curada com uma redução no atrito de cerca de 70% se comparado à superfície não revestida quando cada uma são imersas com água ou uma solução aquosa.

5 56. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 55, caracterizada pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 80%.

57. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 56, caracterizada pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 90%.

10 58. Composição de revestimento curável de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que a dita redução no atrito é de pelo menos cerca de 95%.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO DE FORMAÇÃO DE FILME ANTIMICROBIANO CURÁVEL, DISPOSITIVO MÉDICO PARA A INTRODUÇÃO EM UM CORPO HUMANO OU ANIMAL, COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO CURÁVEL, E, REVESTIMENTO DE SUPERFÍCIE SÓLIDA ANTIMICROBIANO NÃO-LIXIVIANTE”

Composições que formam um filme antimicrobiano de superfície ativa não-lixiviantes e métodos para aplicá-las preferivelmente às superfícies de dispositivos médicos são fornecidas. As composições formam revestimentos duráveis com eficácia antimicrobiana de longa duração sem formação de uma zona de inibição. Opcionalmente os filmes podem ser hidrofílicos. As moléculas de cadeia longa específicas de certas reatividades químicas são covalentemente ligadas em uma matriz polimérica. Estas mantêm uma eficácia anti-microbiana de longa duração sem ser separadas por lixiviação do ambiente aquoso. A matriz polimérica das composições contém os grupo funcionais, que covalentemente ligam a um grupo amina, tiol, carboxila, aldeído ou hidroxila ativos dos compostos de amônio quaternário de cadeia longa selecionados. Na formação de uma ligação covalente com a matriz polimérica, os compostos de cadeia longa tornam-se imobilizados mas ainda mantêm a eficácia antimicrobiana. Estas não se separam por lixiviação por um período de tempo prolongado no ambiente aquoso e mantêm uma eficácia anti-microbiana contra os microorganismos. O revestimento é útil para prevenir a colonização de bactérias em uma variedade de superfícies incluindo as superfícies de dispositivos médicos.