

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 508**

51 Int. Cl.:

A61L 29/06 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10778648 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2498832**

54 Título: **Uso de materiales biocidas poliméricos para artículos médicos**

30 Prioridad:

12.11.2009 DE 102009052721

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

17.01.2014

73 Titular/es:

**B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, DE**

72 Inventor/es:

**WEISS, ANDRÉ;
RIEMANN, THOMAS y
SIPPEL, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 438 508 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de materiales biocidas poliméricos para artículos médicos

5 La invención se refiere al uso de un producto de unión biocida para la producción de artículos médicos.

Además, la invención se refiere a un proceso para la producción de un artículo médico así como al artículo médico.

10 Los artículos u objetos médicos que se introducen en el cuerpo de un paciente, por ejemplo catéteres intravasales, tubos de respiración o endoprótesis vasculares deben tener una superficie tan lisa como sea posible para minimizar tanto las molestias de los pacientes como los depósitos en las superficies. Estos artículos médicos así como sus embalajes con frecuencia se preparan por métodos de tecnología de plásticos, por ejemplo, métodos de moldeo por compresión, moldeo por inyección, embutición y extrusión a partir de un material plástico, en donde se intenta conseguir superficies lo más lisas posibles.

15 Para evitar infecciones es ventajoso que los artículos médicos se traten con agentes antimicrobianos activos. Hay altas exigencias sobre el tratamiento biocida de los artículos médicos, ya que los artículos entran en contacto con tejidos corporales y líquidos corporales. Por ejemplo, los catéteres, que se introducen a través de la superficie de la piel en arterias o venas, pero también los tubos de drenaje de heridas y torácicos, representan fuentes de infección frecuentes. En particular, en pacientes que requieren catéteres urinarios a largo plazo, existe el riesgo de infección en las vías urinarias que puede producir pielonefritis bacteriana o crónica.

20 En el campo médico, los catéteres venosos centrales, en particular, desempeñan un papel creciente en los tratamientos médicos y operaciones quirúrgicas. Los catéteres venosos centrales se usan cada vez con más frecuencia en el ámbito de la medicina de cuidados intensivos, pero también en aplicaciones, por ejemplo, en trasplante de médula ósea o de órganos, hemodiálisis o cirugía cardiotorácica.

25 También existe un riesgo de infección similar en todos los dispositivos que conectan los catéteres con, por ejemplo, contenedores de infusión en el exterior del cuerpo, por ejemplo, piezas de unión, piezas en T, acoplamientos, filtros, sistemas de conductos, válvulas, jeringas y llaves de cierre multivía. Para el fin de esta descripción y las reivindicaciones, todos estos objetos se denominan "artículos médicos".

30 Sin embargo, para los artículos médicos, especialmente los catéteres, no solo se deben garantizar las altas exigencias sobre una superficie lisa, por ejemplo, para evitar o reducir la agregación de plaquetas y formación de biopelículas, y sobre el tratamiento biocida, que debe evitar el crecimiento de microbios en la superficie o aniquilar totalmente los microbios, sino que también se debe asegurar que el tratamiento biocida de los objetos médicos no afecta negativamente las propiedades del material de los artículos médicos. Además, se debe garantizar que los artículos médicos, especialmente si entran en contacto con líquido, por un lado muestran una alta eficacia biocida, pero por otro lado no se liberan en el líquido, para evitar un enriquecimiento de ingredientes activos biocidas en el cuerpo. La liberación de un ingrediente activo biocida de un artículo médico tras el contacto con líquido también se denomina "lixiviación".

35 Del documento EP 0 229 862 se conocen artículos médicos de poliuretano, en cuya superficie se aplica un agente antimicrobiano. Del documento EP 0 379 269 y del documento US 2002120333 se conocen asimismo artículos médicos, especialmente tubos, que se forman a partir de un polímero termoplástico y que contienen clorhexidina como agente antimicrobiano activo. Estos artículos se producen proporcionando primero una mezcla de clorhexidina y un granulado plástico de un polímero termoplástico, que se procesa en una fusión en la que la clorhexidina se distribuye uniformemente, en donde la fusión se extruye a través de un troquel para formar el artículo médico. Sin embargo, el uso de agentes biocidas basados en biguanidas, como por ejemplo clorhexidina o polihexametilenbiguanida, no es siempre satisfactorio. En particular, existe una necesidad de mejora con respecto a la lisura de la superficie del artículo médico así como con respecto a la reducción o control del efecto de "lixiviación".

40 El documento WO 2009/009814 A2 divulga un material dental polimérico, que comprende un relleno de silicato que está modificado con un derivado de guanidina polimérico basado en una alquilendiamina y/o una oxialquilendiamina. Se divulga explícitamente el derivado de guanidina polimérico poli-[clorhidrato de 2-(2-etoxi-etoxietil)-guanidinio], pero que no dio resultados satisfactorios tanto respecto a la eficacia antimicrobiana como respecto a la biocompatibilidad para aplicaciones de productos médicos de clase 3 con contacto directo con la circulación sanguínea.

45 Además, era el objeto de la presente invención proporcionar artículos médicos que están tratados con materiales biocidas nuevos, que también son muy eficaces con respecto a un desarrollo de resistencia de las cepas bacterianas hacia agentes antimicrobianos convencionales.

50 Se ponen altas exigencias en los ingredientes activos biocidas que se pretenden para la producción de artículos médicos. Por una parte, los ingredientes activos biocidas se deben ablandar lo suficiente en las condiciones de la tecnología de procesamiento, es decir modelado termoplástico, como extrusión o moldeo por inyección, y a las

temperaturas y presiones que se presentan en las mismas, no se deben descomponer y además deben ser compatibles con el resto de los componentes plásticos del artículo médico.

5 Especialmente para artículos médicos que están en contacto directo con la circulación sanguínea, se ponen además altas exigencias en la biocompatibilidad, en donde factores como la citotoxicidad, hemólisis o también las reacciones alérgicas desempeñan un papel. Además, se debe evitar que los ingredientes activos biocidas se liberen a la sangre mientras que el artículo médico está dotado de una alta eficacia antimicrobiana.

10 El objeto de la presente invención se alcanza mediante el uso de nuevos productos de unión biocidas para la producción de artículos médicos.

Por tanto, el objeto de la presente invención es el uso de un producto de unión biocida de

15 a) un ingrediente activo polimérico u oligomérico con actividad biocida, que es obtenible mediante policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que contiene al menos una diamina y/o una triamina, en donde al menos una amina se elige del grupo que consiste en

20 i) una diamina que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
ii) una dialquiltriamina, y

b) un polímero termoplástico

para la producción de artículos médicos.

25 Un objeto adicional es el uso de un producto de unión biocida, que es obtenible mediante la reacción de

a) un ingrediente activo polimérico u oligomérico con actividad biocida que se puede obtener mediante policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas que contiene al menos una diamina y/o una triamina, en donde al menos una amina se selecciona del grupo que consiste en

30 i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
ii) una dialquiltriamina,

con

35 b) un polímero termoplástico

para la producción de artículos médicos.

40 Los productos de unión biocidas se caracterizan en que al menos tienen un enlace covalente entre el ingrediente activo polimérico u oligomérico (componente a)) y el polímero termoplástico (componente b)).

45 Se ha demostrado que mediante el uso de los productos de unión biocidas mencionados en composiciones que contienen materiales plásticos, especialmente polímeros termoplásticos, en donde los materiales plásticos se usan para la producción de artículos médicos, se pueden garantizar superficies muy lisas del material plástico, que puede incluso superar las del material plástico sin la adición del producto de unión biocida. Además, el producto de unión biocida se puede usar como tal, es decir, sin el suministro adicional de polímeros termoplásticos, directamente para la producción de artículos médicos, cuyas superficies muestran una lisura excelente. Además de la excelente actividad biocida, que muestra el producto de unión biocida como tal o proporciona a las composiciones para los artículos médicos, también se ha encontrado sorprendentemente que el producto de unión biocida muestra un comportamiento de liberación (efecto de "lixiviación") de extremadamente bajo a ninguno.

50 Además, se ha demostrado sorprendentemente que los productos de unión biocidas que se van a emplear según la invención poseen una buena biocompatibilidad, muestran una alta eficacia antimicrobiana contra una amplia variedad de gérmenes y además ejercen solo una pequeña influencia en los polímeros termoplásticos que se necesitan para la producción de los artículos médicos, respecto a resistencia, brillo y durabilidad.

Componente a) (ingrediente activo polimérico u oligomérico)

60 Una parte esencial del producto de unión biocida es el ingrediente activo polimérico u oligomérico.

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos usados según la invención se pueden encontrar no solo como homopolímeros sino también como copolímeros. Además es ventajoso si la sal de adición ácida de guanidina es clorhidrato de guanidinio. Sin embargo, otras sales de adición ácida de guanidina, basadas en ácidos inorgánicos u orgánicos, también son adecuadas. Por el ejemplo, los hidróxidos, hidrogenosulfatos así como acetatos.

65

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos usados según la invención preferiblemente están como sales hidróxido. Estas se pueden obtener, por ejemplo, mediante intercambio aniónico básico de los correspondientes haluros, por ejemplo, cloruros.

5 Se ha demostrado sorprendentemente que el producto de unión cuando está como sal hidróxido, es especialmente eficaz.

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos con actividad biocida se pueden obtener mediante policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que al menos contiene una
10 diamina y/o una triamina, en donde al menos una amina se selecciona del grupo que consiste en

- i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
- ii) una dialquilentriamina.

15 Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos obtenibles mediante la policondensación preferiblemente presentan una estructura de poliguanidina o, especialmente en el caso del uso de dialquilentriaminas, por ejemplo, dietilentriamina, una estructura de poli(iminoimidazol).

20 En una forma de realización preferida de la presente invención, la mezcla de aminas comprende el componente i) (diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático) y/o el componente ii) (dialquilentriamina) en una cantidad de al menos el 10% molar, preferiblemente al menos el 25% molar, más preferiblemente al menos el 45% molar, particularmente al menos el 85% molar, en especial al menos el 95% molar, respectivamente basado en la mezcla total de aminas.

25 Preferiblemente, la mezcla de aminas comprende además una alquilendiamina, en particular preferiblemente un compuesto de la fórmula general



30 en la que n es un número entero entre 2 y 10, preferiblemente 4 o 6. Las alquilendiaminas que se van a emplear preferidas tienen grupos amino terminales. Especialmente preferida es la hexametildiamina (hexan-1,6-diamina). La alquilendiamina se puede usar en la reacción de policondensación en mezcla con diaminas o triaminas adicionales, en donde al menos una amina se selecciona del grupo que consiste en

- 35 i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
- ii) una dialquilentriamina

preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina) y/o dietilentriamina para la formación de copolímeros.

40 Preferiblemente la mezcla de aminas puede comprender además oxialquilendiaminas.

Como oxialquilendiaminas son especialmente adecuadas tales oxialquilendiaminas que tienen grupos amino terminales. Una oxialquilendiamina preferida es un compuesto de fórmula general



50 en la que n es un número entero entre 2 y 6, preferiblemente entre 2 y 5, más preferiblemente entre 2 y 4 y especialmente 2. Se prefieren las polioxietilendiaminas, en especial trietilenglicoldiamina. Más preferiblemente, se pueden usar polioxipropilendiaminas, especialmente di- o tripropilenglicoldiamina.

55 En una forma de realización preferida, el ingrediente activo polimérico u oligomérico está presente como homopolímero. En estos casos la mezcla de aminas consiste en una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, o en una dialquilentriamina.

En una forma de realización más preferida, la mezcla de aminas consiste en la triamina dietilentriamina. En esta variante el ingrediente activo polimérico u oligomérico está presente, por tanto, como homopolímero, por ejemplo como poli(iminoimidazol).

60 En una forma de realización más preferida, la mezcla de aminas consiste en la diamina 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina). Mediante policondensación con una sal de adición ácida de guanidina se produce, por ejemplo, el homopolímero poli(clorhidrato de 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)).

65 Especialmente preferidos son los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que son obtenibles mediante la policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas que comprende al menos una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático. Las diaminas, que al menos tienen un residuo cicloalifático, son

por ejemplo diaminas cicloalifáticas, por ejemplo, ciclohexandiamina, ciclopentandiamina así como derivados de las mismas. Especialmente preferidas son tales diaminas en las que al menos un grupo NH_2 está unido directamente con el residuo cicloalifático. Especialmente preferidas son tales diaminas en las que ambos grupos NH_2 están respectivamente unidos directamente a un solo y el mismo residuo cicloalifático o a distintos residuos cicloalifáticos.

5

En una forma de realización adicional de la presente invención la mezcla de aminas comprende al menos una dialquilentriamina. Las dialquilentriaminas pueden tener residuos de alquileo de diferente longitud de cadena. Sin embargo, se prefieren dialquilentriaminas en las que los grupos alquileo tienen la misma longitud. Los residuos de alquileo preferidos son etileno, propileno y butileno así como hexileno. En una forma de realización particularmente preferida la mezcla de aminas comprende la triamina dietilentriamina.

10

En una forma de realización más preferida los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos usados según la invención tienen forma de copolímeros. Estos pueden ser tanto copolímeros mezclados al azar como en bloque. En el caso de copolímeros la mezcla de aminas contiene al menos dos aminas diferentes. La mezcla de aminas contiene un primer componente y al menos un segundo componente, en donde preferiblemente

15

a) el primer componente es una diamina o una triamina, que se selecciona del grupo que consiste en

20

- i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
- ii) una dialquilentriamina, y en donde

b) el segundo componente es una diamina o una triamina que se selecciona del grupo que consiste en

25

- i) una diamina que al menos tiene un residuo cicloalifático,
- ii) un dialquilentriamina,
- iii) una alquilendiamina, y
- iv) una oxialquilendiamina, y

30

en donde el primer componente es diferente del segundo componente.

Se han mostrado como ingredientes activos copoliméricos o cooligoméricos especialmente adecuados esos en los que el primer componente es 4,4'-metilénbis(ciclohexilamina) y el segundo componente se selecciona de dietilentriamina, hexametildiamina y trietilenglicoldiamina.

35

En una forma de realización más preferida el derivado de guanidina copolimérico contiene como primer componente dietilentriamina y el segundo componente se selecciona del grupo que consiste en hexametildiamina y trietilenglicoldiamina.

40

Especialmente respecto a la actividad biocida y el comportamiento de lixiviación en la incorporación de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos en materiales plásticos, especialmente en polímeros termoplásticos, que después se procesan a artículos médicos, tales derivados de guanidina copoliméricos en los que al menos un componente es alquilendiamina, especialmente hexametildiamina han demostrado ser particularmente adecuados. Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que son obtenibles mediante policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, en la que el primer componente es dietilentriamina y/o 4,4'-metilénbis(ciclohexilamina) y el segundo componente hexametildiamina, son especialmente preferidos.

45

Los productos de unión producidos de las mismas muestran una actividad biocida excelente y un buen comportamiento de lixiviación.

50

Las mezclas de aminas que comprenden dietilentriamina y hexametildiamina son especialmente preferidas. Los ingredientes activos obtenibles de las mismas muestran no solo propiedades antibacterianas excelentes, sino que además también son biocompatibles, lo que hace estos ingredientes activos adecuados particularmente para artículos médicos que están en contacto directo con la circulación sanguínea.

55

En una forma de realización adicional el primer componente puede ser una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático y/o una dialquilentriamina y el segundo componente una oxialquilendiamina, especialmente trietilenglicoldiamina.

60

En la preparación de copolímeros la proporción de mezcla de las aminas que se van a emplear puede variar ampliamente. Sin embargo, se prefieren ingredientes activos copoliméricos o cooligoméricos en los que los monómeros de la mezcla de aminas, es decir, el primer componente y el segundo componente, están en una proporción molar de 4:1 a 1:4, preferiblemente de 2:1 a 2:1.

65

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención preferiblemente tienen un peso molecular medio (peso medio) en el intervalo de 500 a 7000, especialmente de 1000 a 5000 dalton.

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención tienen todos una actividad antibacteriana que se puede describir por medio de la denominada "concentración de inhibición mínima". Esta indica la menor concentración de bactericida que inhibe el crecimiento de bacterias en una solución determinada. Una concentración de inhibición mínima de menos de 50 µg/ml es especialmente favorable. Preferiblemente los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención muestran una concentración de inhibición mínima de menos de 10 µg/ml, especialmente de menos de 5 µg/ml. Cuanto menor sea esta concentración, con más eficacia se pueden usar los correspondientes ingredientes activos poliméricos u oligoméricos como biocidas y aumentar la biocidad del correspondiente producto de unión.

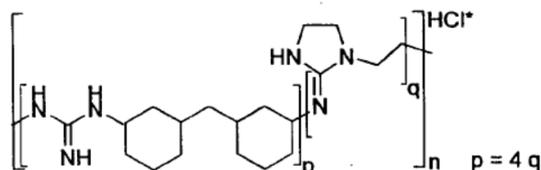
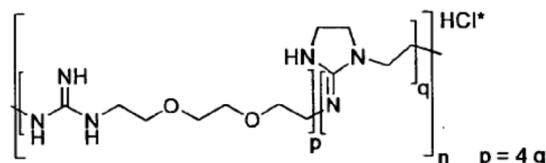
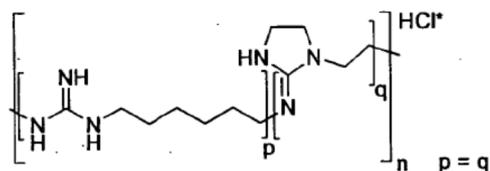
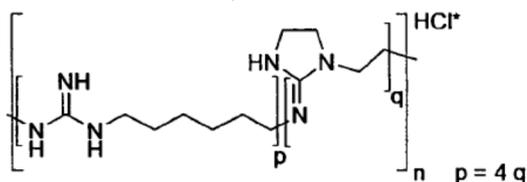
En una forma de realización preferida los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención muestran una concentración de inhibición mínima de 50 µg/ml o menos, preferiblemente 30 µg/ml o menos, más preferiblemente 10 µg/ml o menos y especialmente 5 µg/ml o menos.

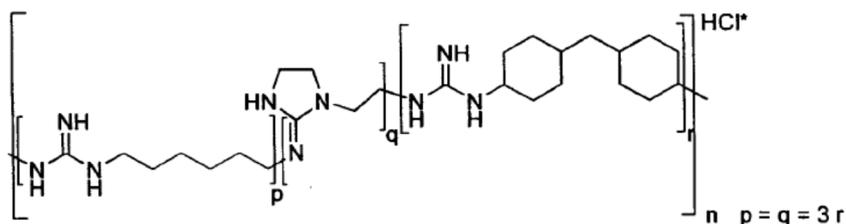
Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención se pueden preparar de una forma relativamente sencilla. La policondensación se puede realizar mezclando un equivalente de la sal de adición ácida con un equivalente de la mezcla de aminas y posterior calentamiento, preferiblemente en un intervalo de 140 a 180°C y agitación de la fusión a temperaturas elevadas, preferiblemente en un intervalo de 140 a 180°C, hasta que termina el desprendimiento de gas. La policondensación se produce habitualmente en un periodo de varias horas, en el que la fusión se agita preferiblemente en un intervalo de temperatura de 140 a 180°C. Un tiempo de reacción preferido es de 1 a 15 horas, preferiblemente de 5 a 10 horas.

El proceso varía ligeramente según el producto final deseado, de modo que para la preparación del homopolímero basado en 4,4'-metilénbis(ciclohexilamina) es favorable si la temperatura de reacción asciende a 170°C. El homopolímero producido basado en dietilentriamina se puede obtener, por el contrario, a 150°C. La preparación de los ingredientes activos copoliméricos que se van a usar según la invención se realiza en cambio preferiblemente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 170°C.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que, por ejemplo, en la condensación de triaminas se pueden formar estructuras cíclicas, por ejemplo, estructuras de iminoimidazol, dentro de las unidades poliméricas, de modo que los ingredientes activos que se van a usar según la invención no solo se pueden referir a derivados de guanidina poliméricos u oligoméricos, sino también a derivados de iminoimidazol poliméricos u oligoméricos.

En particular, es ventajoso si el ingrediente activo polimérico u oligomérico muestra una estructura que se selecciona del grupo que comprende





en donde

HCl* significa que el HCl no está covalentemente unido,

n es un número natural, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 2 a 16 y especialmente de 3 a 8,

p, q y r son números enteros, que definen la proporción molar preferida de los fragmentos estructurales entre sí en las fórmulas.

En una forma de realización preferida de la presente invención los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos son obtenibles mediante policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que contiene al menos una diamina y/o una triamina, en donde la menos una amina se selecciona del grupo que consiste en

- i) una diamina que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
- ii) una dialquiltriamina

y en donde la mezcla de la sal de adición ácida de guanina y la mezcla de aminas se calienta a una temperatura por encima de 140°C, preferiblemente en un intervalo de 150 a 170°C, y la mezcla de reacción se mantiene a esa temperatura durante al menos 1 hora, preferiblemente al menos 5 horas.

Componente b) (polímero termoplástico)

Un componente esencial adicional del producto de unión biocida es un polímero termoplástico. Se prefieren polímeros termoplásticos que en el marco de un "procesamiento reactivo" con los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos (componente a)) forman una unión covalente. Para ello los polímeros termoplásticos adecuados son, por ejemplo, polímeros que son obtenibles mediante policondensación o poliadición.

El polímero termoplástico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en poliuretano, policarbonato, polietersulfona, silicona, poliéster, poliamida, policaprolactona, polilactida y poliurea, especialmente policondensados.

Especialmente preferidos son tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, poliamida PA6, PA66, PA610, PA11, PA12, policarbonatos alifáticos y aromáticos así como poliuretanos alifáticos y aromáticos.

Producto de unión

Los productos de unión biocidas previstos para la producción de artículos médicos según la invención comprenden la unión de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos anteriormente descritos (componente a)) con un polímero termoplástico (componente b)), es decir, el ingrediente activo y el termoplástico están unidos entre sí covalentemente.

Los productos de unión son obtenibles mediante reacción química del componente a) con el componente b) anteriormente mencionados para la formación de al menos un enlace covalente entre el componente a) y el componente b).

En la producción de los productos de unión biocidas que se van a emplear según la invención se realiza la unión del derivado de guanidina polimérico con el polímero termoplástico preferiblemente en las condiciones de "procesamiento reactivo". Para ello se mezcla el ingrediente activo polimérico u oligomérico (componente a)) con el polímero termoplástico (componente b)) y las condiciones de reacción se seleccionan de modo que se produce una unión covalente del componente a) en el polímero termoplástico (componente b)). Esto se puede producir, por ejemplo, eligiendo el polímero termoplástico de modo que todavía tenga grupos reactivos, por ejemplo, grupos isocianato.

Sin embargo, la unión del derivado de guanidina polimérico también se puede realizar en condiciones seleccionadas en el marco de una recondensación. Los polímeros termoplásticos especialmente adecuados para ello son poliuretanos alifáticos y/o poliuretanos aromáticos y/o aralifáticos. Preferiblemente el ingrediente activo oligomérico o

polimérico en forma líquida, preferiblemente disuelto en un disolvente, se hace reaccionar con el polímero termoplástico. Se ha mostrado sorprendentemente que especialmente en estas condiciones se produce una unión covalente de forma simplificada. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, disolventes polares como alcoholes, sin embargo, el agua también es adecuada.

5 En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, por tanto, el ingrediente activo oligomérico o polimérico en forma de una solución acuosa, preferiblemente una solución acuosa de al menos el 20% en peso, más preferiblemente del 20 al 80% en peso, en particular preferiblemente del 25 al 50% en peso, se hace reaccionar con el polímero termoplástico.

10 En el ámbito del procesamiento reactivo, la reacción entre el componente a) y el componente b) también se puede efectuar durante el procesamiento. Preferiblemente la reacción se realiza mezclando en un extrusor.

15 El producto de unión biocida preferiblemente es obtenible cuando la reacción entre el componente a) y el componente b) se produce a una temperatura de más de 120°C, preferiblemente de más de 140°C, en particular preferiblemente de más de 160°C y especialmente entre 160°C y 300°C.

20 Se ha mostrado sorprendentemente que el producto de unión biocida es especialmente además obtenible si el polímero termoplástico se extruye como fusión a temperaturas por encima de 120°C, preferiblemente por encima de 160°C y se añade una solución acuosa, preferiblemente una solución acuosa del 20 al 50% en peso del derivado de guanidina polimérico. Justamente en estas condiciones de reacción se podría observar la unión covalente del derivado de guanidina polimérico al polímero termoplástico.

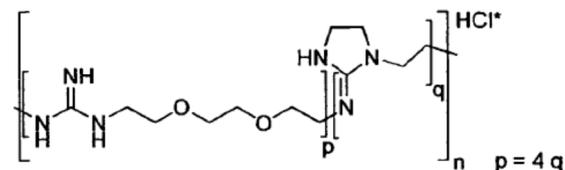
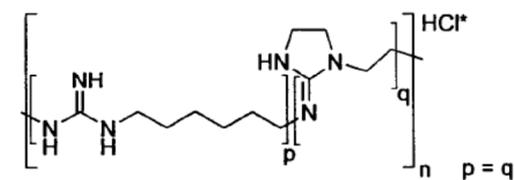
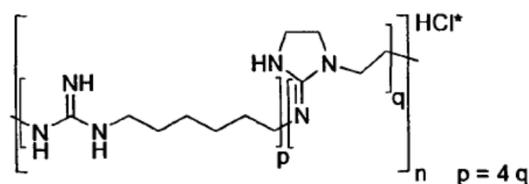
25 Especialmente adecuados para la unión covalente, especialmente en el ámbito de una extrusión de fusión, son poliéster, polilactida, policaprolactona, poliamida, poliesteramida, policarbonato, poliuretano y poliurea.

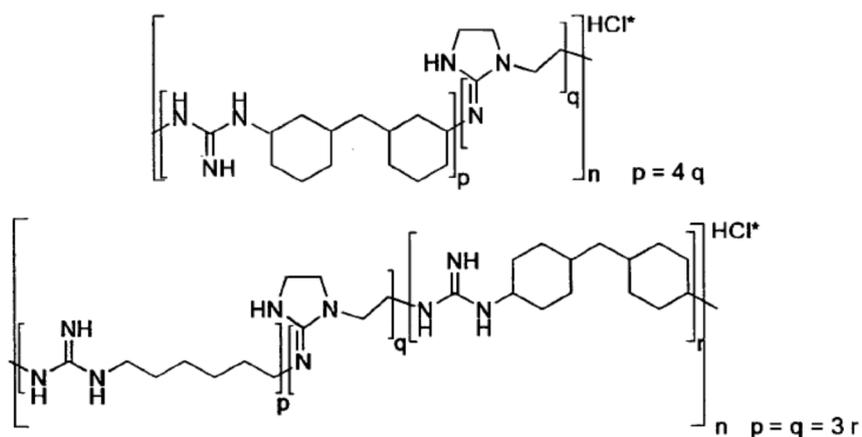
Especialmente preferidos son tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, poliamida PA6, PA66, PA610, PA11, PA12, policarbonatos alifáticos y aromáticos así como poliuretanos alifáticos y aromáticos.

30 Especialmente preferidos son los productos de unión en los que el ingrediente activo polimérico u oligomérico se une covalentemente al polímero termoplástico, en donde preferiblemente el polímero termoplástico se selecciona del grupo que comprende poliuretano alifático y alifático/aromático termoplástico, poliéster alifático y alifático/aromático, poliamida alifática y alifática/aromática, policarbonato alifático y alifático/aromático, poliureas alifáticas y alifáticas/aromáticas, poliesteramidas alifáticas y alifáticas/aromáticas y en donde el ingrediente activo polimérico u
35 oligomérico muestra estructuras cíclicas en la cadena principal.

Especialmente, es ventajoso si el ingrediente activo polimérico u oligomérico muestra una estructura que se selecciona del grupo que comprende

40





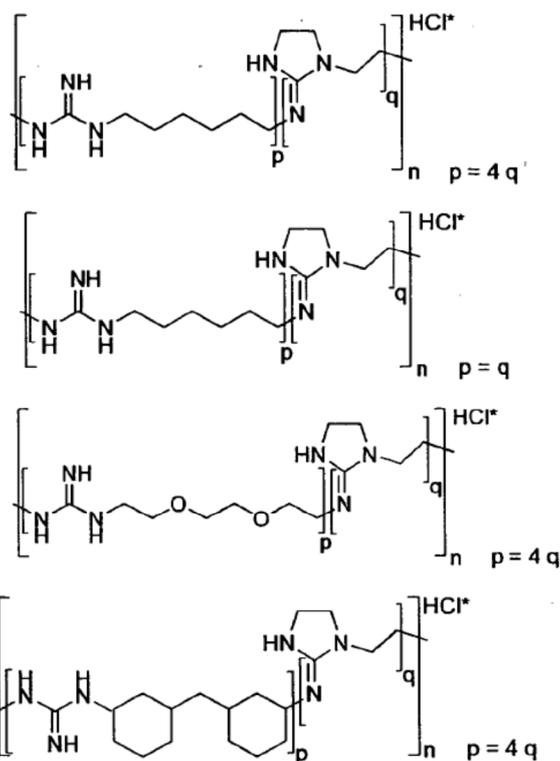
en donde

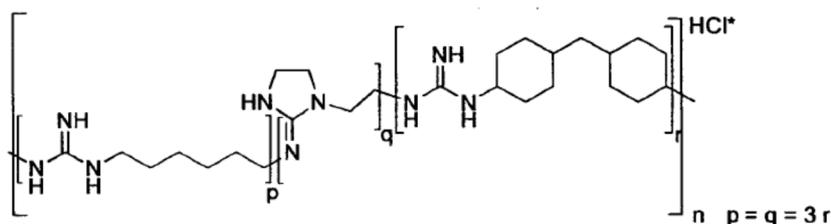
5 HCl* significa que el HCl no está unido covalentemente,

n es un número natural, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 2 a 16 y especialmente de 3 a 8,

10 p, q y r son números enteros, que definen la proporción molar preferida de los fragmentos estructurales entre sí en las fórmulas.

15 Los productos de unión son obtenibles preferiblemente mediante composición del ingrediente activo polimérico u oligomérico con el polímero termoplástico en condiciones del procesamiento reactivo. Esto se produce especialmente, si el polímero termoplástico es un poliuretano alifático termoplástico (TAPU) o un poliuretano alifático/aromático termoplástico (TAAPU) y si el ingrediente activo polimérico u oligomérico muestra una estructura cíclica, que se selecciona del grupo que comprende





en donde

HCl* significa que el HCl no está unido covalentemente,

n es un número natural, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 2 a 16 y especialmente de 3 a 8,

p, q y r son números enteros, que definen la proporción molar preferida de los fragmentos estructurales entre sí en las fórmulas.

Según la invención, los productos de unión biocidas se usan como tales para la producción de artículos médicos o se emplean en combinación para artículos médicos. Dependiendo de la eficacia biocida de los productos de unión biocidas así como del tipo y la estructura del artículo médico las composiciones para el artículo médico pueden contener, en una forma de realización preferida, el ingrediente activo polimérico u oligomérico en una cantidad de como máximo el 10% en peso, preferiblemente en una cantidad del 0,01 al 5% en peso y especialmente en una cantidad del 1,0 al 4,0% en peso, respectivamente, basado en la composición para el artículo médico.

En el ámbito de la presente invención los productos de unión se presentan preferiblemente en forma de sus sales haluros (sales de adición ácida), especialmente como sales de adición de HCl. Más preferiblemente, los productos de unión se pueden presentar como hidróxidos. Estos muestran una biocidad especialmente buena y se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los cloruros mediante intercambio aniónico básico.

Una ventaja particular de los productos de unión biocidas que se van a emplear según la invención es su capacidad de incorporación en materiales plásticos, especialmente polímeros termoplásticos, que con frecuencia forman el componente esencial de las composiciones para artículos médicos. Sorprendentemente, se ha encontrado que los productos de unión biocidas no solo se pueden incorporar sin problemas en materiales plásticos, especialmente en composiciones poliméricas termoplásticas, sino que además las propiedades mecánicas, como por ejemplo, la resistencia a la tracción o la resistencia a la flexión no están sustancialmente afectadas por los mismos. Además, se ha mostrado sorprendentemente, que el uso de los productos de unión biocidas en composiciones que comprenden materiales plásticos, especialmente polímeros termoplásticos, para artículos médicos en el procesamiento produce superficies extremadamente lisas y además tienen un efecto de lixiviación controlable. Por tanto, los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos biocidas se pueden procesar de tal manera que no se liberan de la mezcla polimérica por líquidos, como por ejemplo agua o etanol, lo que es importante, por ejemplo, para artículos médicos como catéteres. Por otra parte, una liberación dirigida también puede ser deseable, por ejemplo en apósitos para heridas. Para este caso es posible añadir a las composiciones para la producción de artículo médico además los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos anteriormente definidos (componente a)). Las composiciones tratadas con los productos de unión biocidas, especialmente composiciones que comprenden polímeros termoplásticos para artículos médicos, muestran una eficacia antimicrobiana excelente, aun cuando no muestren efecto de lixiviación como en el caso de aplicaciones de catéteres.

En una forma de realización preferida la composición para el artículo médico comprende además de los productos de unión para uso según la invención materiales plásticos, preferiblemente polímeros termoplásticos, especialmente seleccionados de poliuretano, poliolefina, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polietersulfona, silicona y poliamida. En particular preferiblemente, las composiciones para artículos médicos comprenden poliuretano, polietileno o polipropileno.

Además, las composiciones también pueden tener el componente a) anteriormente definido en forma no unida.

Además, las composiciones para artículos médicos pueden contener otros aditivos habituales. Aquí se consideran rellenos inertes especialmente en condiciones fisiológicas. Especialmente adecuado es el sulfato de bario. Por ejemplo, se puede comprar un BaSO₄ adecuado bajo el nombre comercial Blancfix® de la empresa Sachleben Chemie GmbH. Los rellenos preferiblemente están contenidos en las composiciones para artículos médicos en una cantidad desde el 10 hasta el 35% en peso, referido a la mezcla total. Ventajosamente los rellenos tienen un tamaño medio de partícula desde 0,01 µm hasta 10 µm.

Sin embargo, en una forma de realización preferida de la presente invención la composición está sustancialmente libre de rellenos de silicatos ya que estos pueden influir negativamente en la lisura de la superficie así como en el efecto de lixiviación.

5 Sustancialmente libre en el ámbito de la presente invención, significa que el relleno de silicato puede estar presente en una cantidad por debajo del 1% en peso, preferiblemente por debajo del 0,5% en peso, más preferiblemente por debajo del 0,01% en peso y especialmente libre de cualquier relleno de silicato, en donde los porcentajes en peso se basan en el peso total de la composición para la producción del artículo médico.

10 Los artículos médicos en el significado de la presente invención se seleccionan especialmente del grupo que consiste en catéteres nerviosos centrales; catéteres venosos periféricos; tubos respiratorios; endoprótesis vasculares; productos para la aplicación en la anestesia regional, especialmente catéteres, acoplamientos, filtros; productos para terapia de infusión, especialmente contenedores, puertos, sistemas conductores, filtros; accesorios, tales como conectores, espigas, válvulas, llaves de cierre de tres vías, jeringas, conductos, puertos de inyección; 15 productos de formulación, especialmente equipos de transferencia, equipos de mezcla; productos urológicos, especialmente catéteres, dispositivos para medir y recoger orina; drenajes para heridas; apósitos para heridas; materiales de sutura quirúrgica; auxiliares de implante así como implantes, especialmente implantes plásticos, por ejemplo, mallas para hernia, no tejidos, textiles tejidos/tricotados, puertos, catéteres para puertos, prótesis vasculares, desinfectantes; instrumentos quirúrgicos desechables; drenajes torácicos; sondas; catéteres; 20 alojamientos para dispositivos médicos, especialmente bombas de infusión, dispositivos para diálisis y pantallas; dentaduras artificiales; contenedores para líquidos, especialmente contenedores para lentes de contacto.

Los artículos médicos en el ámbito de la presente invención también incluyen partes accesorias para productos médicos, como por ejemplo, partes moldeadas por inyección y otras partes moldeadas. El uso de los ingredientes 25 activos poliméricos u oligoméricos como aditivos en el recubrimiento para material de sutura quirúrgico es de especial importancia.

Un artículo médico preferido en el ámbito de la presente invención es un apósito para heridas.

30 Los artículos médicos especialmente preferidos son artículos médicos en forma de tubos. Tales artículos muestran al menos un componente en forma de tubo.

Los artículos médicos en forma de tubo en el significado de la presente invención son tales artículos médicos que pueden conducir líquidos. Especialmente los artículos médicos se seleccionan del grupo que consiste en catéteres; 35 catéteres venosos centrales; catéteres venosos periféricos; tubos de respiración; endoprótesis vasculares; acoplamientos; puertos; sistemas de conductos; conectores, espigas, válvulas, llaves de cierre de tres vías, jeringas, conductos, puertos de inyección; drenajes de heridas; drenajes torácicos y sondas.

Los artículos médicos particularmente preferidos son catéteres, especialmente tales que se producen mediante 40 extrusión de composiciones que comprenden poliuretano y/o polietileno y/o poliamida.

Una poliamida especialmente adecuada está disponible bajo el nombre comercial Pebax® (Arkema). Se trata de una poliamida que tiene bloques de poliéter.

45 Debido a su excelente efecto antimicrobiano los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos también son adecuados como aditivos para agentes de limpieza o desinfectantes, especialmente desinfectantes de manos.

Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la producción de un artículo médico, preferiblemente un artículo médico en forma de tubo, que comprende los siguientes pasos:

- 50
- a) combinar y mezclar el producto de unión biocida, como se ha definido anteriormente, con opcionalmente un polímero termoplástico, y
 - b) someter la mezcla obtenida en a) a uno o más procesos de moldeo para dar un artículo médico, preferiblemente un artículo médico con forma de tubo.

55 Los productos de unión biocidas preferidos y los polímeros termoplásticos preferidos corresponden a los mencionados anteriormente.

La mezcla en el paso a) se realiza preferiblemente mediante amasado de fusión. Opcionalmente las condiciones del 60 proceso también se pueden seleccionar de modo que en el ámbito de un procesamiento reactivo el producto de unión se forma a partir del componente a) y el componente b) solo durante el proceso de producción para el artículo médico. El componente a) se podría, por ejemplo, añadir como una solución acuosa al polímero termoplástico fundido y posteriormente mezclarlos en un extrusor. Preferiblemente el amasado de fusión se realiza a temperaturas por encima de 100°C, más preferiblemente por encima de 150°C.

65

Preferiblemente el producto de unión biocida se somete al proceso de modelado en el paso b) como granulado o mezcla maestra. La producción de granulados se puede lograr mediante procesos familiares a los expertos en la materia de la tecnología de plásticos. Preferiblemente la mezcla maestra es un granulado, que contiene el producto de unión biocida en una concentración mayor que la concentración final prevista en el artículo médico. Por tanto, cuando se usa una mezcla maestra, esta se diluye además a la concentración final deseada mediante la adición de material plástico adicional.

El método empleado en el paso b) del proceso según la invención para uso en el proceso de modelado posterior es preferiblemente un proceso de extrusión o un proceso de moldeo por inyección. Con esto se pueden producir, por ejemplo, componentes tubulares del catéter.

Los procesos de modelado se realizan preferiblemente a temperaturas por encima del punto de fusión en la mezcla producida en el paso a), en particular preferiblemente en un intervalo de temperatura por encima de 160°C, más preferiblemente en un intervalo de 180-260°C.

Un objeto adicional de la presente invención es un artículo médico que comprende un producto de unión biocida como se ha definido anteriormente.

Los productos de unión preferidos y los materiales plásticos preferidos corresponden a los mencionados anteriormente.

El polímero termoplástico que se va a emplear en el artículo médico según la invención así como en el proceso según la invención o también el componente b) del producto de unión es preferiblemente un poliuretano termoplástico. Los poliuretanos que consisten en una combinación de diisocianato de 4,4'-difenilmetano (MDI) y un poliol basado en poliéster o poliéter han probado ser particularmente adecuados. Ventajosamente el poliol comprende un politetrametilenglicoléter. Otros polímeros termoplásticos adecuados, que preferiblemente se consideran para las composiciones para los artículos médicos según la invención, por ejemplo, se seleccionan de poliuretano, poliolefina, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polietersulfona, silicona y poliamida. Las composiciones para artículos médicos comprenden en particular preferiblemente poliuretano, polietileno o polipropileno o poliamida.

Los artículos médicos preferidos corresponden a los mencionados anteriormente. Especialmente, los artículos médicos preferidos son apósitos para heridas y catéteres.

Otras características, detalles y ventajas de la invención resultan del texto de las reivindicaciones así como de la siguiente descripción de ejemplos de realización.

Se muestra:

Fig. 1 Espectro COSY ^1H - ^1H de un extracto acuoso de un ejemplo de realización de una composición según la invención de un polímero termoplástico y un ingrediente activo polimérico u oligomérico según la invención.

Fig. 2 Espectro COSY ^1H - ^1H de un extracto acuoso de otro ejemplo de realización de una composición según la invención de un polímero termoplástico y un ingrediente activo polimérico u oligomérico según la invención.

Ejemplo 1 - Síntesis de poli(clorhidrato de 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)guanidina) (PMBCG)

En un matraz de tres cuellos de 100 ml desgasificado con calentamiento tres veces, en una contracorriente de argón se añade 1 equivalente (8,12 g, 85 mmoles) de clorhidrato de guanidina. Posteriormente, se añade 1 equivalente (17,88 g, 85 mmoles) de 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina) en la caja de guantes.

El matraz está equipado con un termómetro interno y un condensador de reflujo con válvula de retención según Stutz (de aquí en adelante condensador de Stutz) desgasificado por calentamiento tres veces.

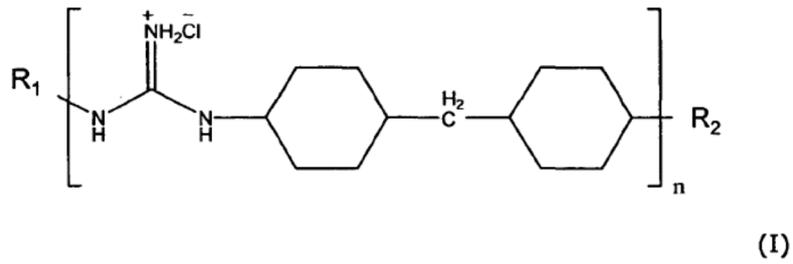
La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite, en donde a partir de una temperatura de 100°C se produce un lento desprendimiento de gas. Cuando la temperatura se aumenta adicionalmente, el desprendimiento de gas solo se hace más fuerte lentamente. Después de 85 minutos en total se alcanza una temperatura de 170°C.

Esta temperatura se mantiene durante nueve horas, hasta que el desprendimiento de gas ha terminado según inspección visual.

La fusión se enfría a temperatura ambiente mediante refrigeración con hielo y al vacío con bomba de aceite.

Las cantidades iniciales usadas producen en las condiciones mencionadas anteriormente 24,48 g de un sólido, transparente, incoloro y frágil.

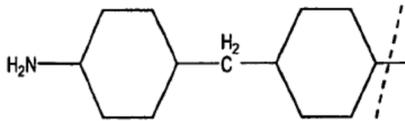
La estructura del polímero obtenido se puede mostrar según la fórmula (I).



5 En donde n = 1 a 8, predominantemente de 1 a 3.

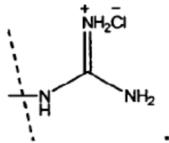
Los residuos R1 y R2 pueden derivar bien del monómero usado como también del clorhidrato de guanidina empleado y por tanto se definen como sigue:

10 R1 se selecciona de H o

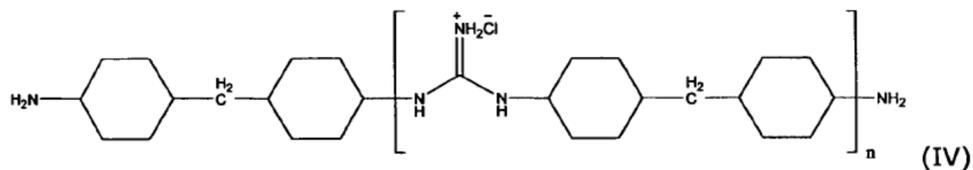
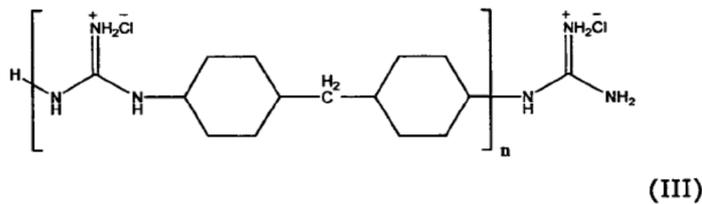
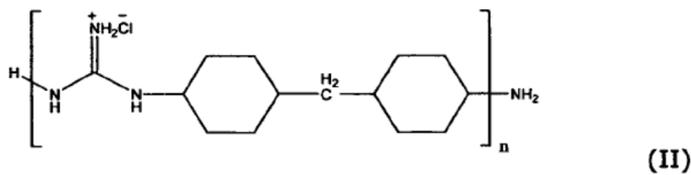


y

15 R2 se selecciona de NH₂ o



20 La mezcla de productos obtenida contiene, por tanto, compuestos poliméricos correspondientes a las fórmulas (II), (III) y (IV):



en donde n se define como en la fórmula (I).

Ejemplo 2 - Síntesis de un homopolímero basado en dietilentriamina

5 En un matraz de tres cuellos de 100 ml con termómetro interno, condensador de Stutz y una pieza de succión con llave, desgasificado por calentamiento tres veces y relleno con argón, 1 equivalente (8,12 g, 85 mmoles) de clorhidrato de guanidina y 1 equivalente (8,77 g, 85 mmoles) de dietilentriamina se calientan a una temperatura de 150°C en 50 minutos mediante un baño de aceite.

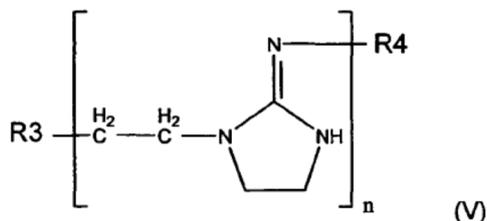
10 En el momento en que se alcanza una temperatura de 95°C se observa un desprendimiento de gas, que al subir la temperatura adicionalmente aumenta rápidamente.

La fusión se mantiene con agitación durante cinco horas a 150°C hasta que termina el desprendimiento de gas.

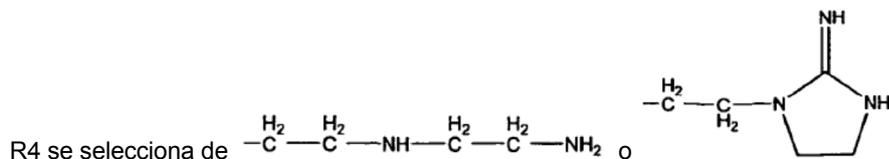
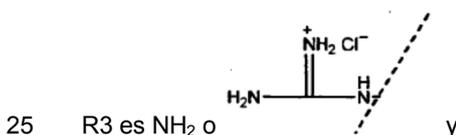
15 La fusión se enfría a temperatura ambiente mediante enfriamiento en hielo y al vacío con bomba de aceite.

En las condiciones mencionadas anteriormente las cantidades iniciales empleadas producen 11,96 g de un sólido blanco y frágil.

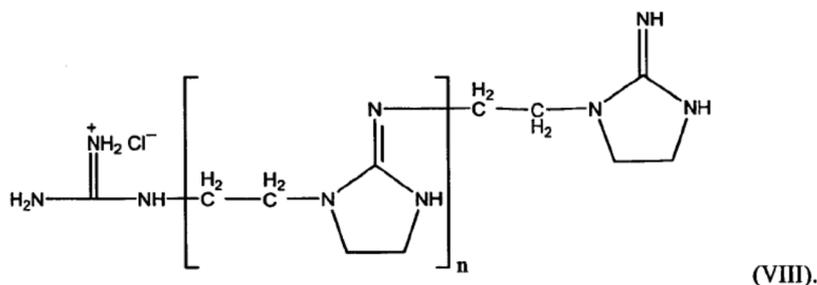
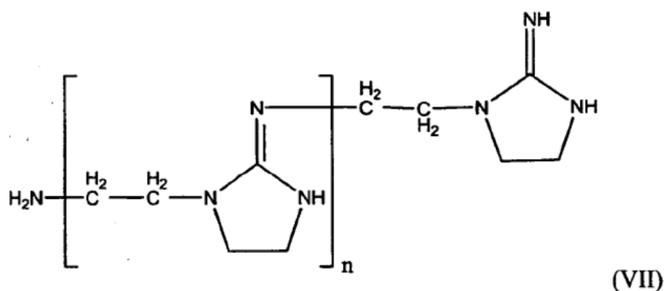
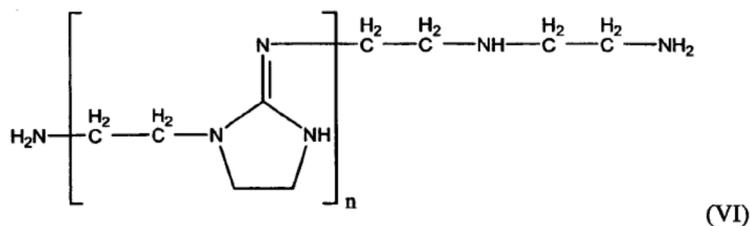
20 Sorprendentemente la unidad monomérica repetitiva del ingrediente activo polimérico obtenido muestra la estructura cíclica correspondiente a la fórmula (V):



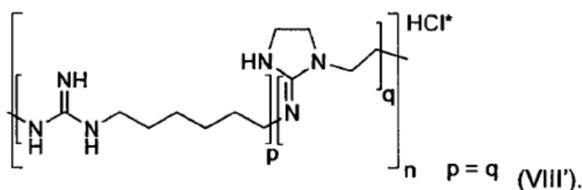
en donde n = 1 a 12, predominantemente de 2 a 8.



30 La mezcla de productos obtenida contiene, por tanto, compuestos poliméricos correspondientes a las fórmulas (VI), (VII) y (VIII):



5 Es concebible que aproximadamente el 90% de los anillos en las fórmulas (VI), (VII) y (VIII) tengan carga positiva. También es imaginable que la carga positiva no se localice en uno de los átomos de nitrógeno del anillo, sino que esté más bien deslocalizada. Por tanto, una forma alternativa de representación de la fórmula (VIII) es la siguiente fórmula (VIII')



10 También las fórmulas (I) a (IV) del ejemplo 2 se pueden representar de forma análoga, en donde la carga positiva se reparte entre los tres átomos de nitrógeno de la unidad de guanidina de una forma tautomérica.

Ejemplo 3 - Síntesis de copolímeros de guanidina

15 En un matraz de reacción preparado según los ejemplos anteriormente descritos, 1 equivalente (8,12 g, 85 mmoles) de clorhidrato de guanidina y 1 equivalente de comonómero, respectivamente, que están presentes en una proporción de mezcla según la tabla 1, se calientan juntos a una temperatura de 170°C en 30 minutos por medio de un baño de aceite.

20 La fusión se mantiene a esta temperatura con agitación durante cinco horas. La fusión se enfría a temperatura ambiente mediante refrigeración con hielo y al vacío con bomba de aceite.

Tabla 1: Proporciones de mezcla de las di- y triaminas empleadas en la mezcla de aminas para la producción de copolímeros de guanidina (eq = equivalente)

25

No.	Monómero 1	Monómero 2	Cantidad de monómero 1 empleada	Cantidad de monómero 2 empleada

ES 2 438 508 T3

C1	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Dietilentriamina	14,30 g 68 mmoles 0,80 eq	2,21 g 17 mmoles 0,2 eq
C2	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Dietilentriamina	13,41 g 63,75 mmoles 0,75 eq	2,77 g 21,25 mmoles 0,25 eq
C3	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Dietilentriamina	11,92 g 56,67 mmoles 0,67 eq	3,69 g 28,33 mmoles 0,33 eq
C4	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Dietilentriamina	8,94 g 42,50 mmoles 0,50 eq	5,53 g 42,50 mmoles 0,50 eq
C5	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	3,58 g 17,00 mmoles 0,20 eq	7,90 g 68,00 mmoles 0,80 eq
C6	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	4,47 g 21,25 mmoles 0,25 eq	7,41 g 63,75 mmoles 0,75 eq
C7	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	5,96 g 28,33 mmoles 0,33 eq	6,59 g 56,67 mmoles 0,67 eq
C8	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	8,94 g 42,50 mmoles 0,50 eq	4,94 g 42,50 mmoles 0,50 eq
C9	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	11,92 g 56,67 mmoles 0,67 eq	3,29 g 28,33 mmoles 0,33 eq
C10	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	13,41 g 63,75 mmoles 0,75 eq	2,47 g 21,25 mmoles 0,25 eq
C11	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Hexametilendiamina	14,30 g 68,00 mmoles 0,80 eq	1,98 g 17,00 mmoles 0,20 eq
C12	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Trietilenglicoldiamina	13,41 g 63,75 mmoles 0,75 eq	3,15 g 21,25 mmoles 0,25 eq
C13	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Trietilenglicoldiamina	11,92 g 56,67 mmoles 0,67 eq	4,20 g 28,33 mmoles 0,33 eq
C14	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Trietilenglicoldiamina	8,94 g 42,50 mmoles 0,50 eq	6,30 g 42,50 mmoles 0,50 eq
C15	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Trietilenglicoldiamina	5,96 g 28,33 mmoles 0,33 eq	8,40 g 56,67 mmoles 0,67 eq
C16	4,4'-metilenbis(ciclohexilamina)	Trietilenglicoldiamina	4,47 g 21,25 mmoles 0,25 eq	9,45 g 63,75 mmoles 0,75 eq
C17	Dietilentriamina	Hexametilendiamina	1,75 g 17,00 mmoles 0,20 eq	7,90 g 68,00 mmoles 0,80 eq
C18	Dietilentriamina	Hexametilendiamina	2,19 g 21,25 mmoles 0,25 eq	7,41 g 63,75 mmoles 0,75 eq
C19	Dietilentriamina	Hexametilendiamina	3,69 g 28,33 mmoles 0,33 eq	6,59 g 56,67 mmoles 0,67 eq
C20	Dietilentriamina	Hexametilendiamina	5,53 g 42,50 mmoles 0,50 eq	4,94 g 42,50 mmoles 0,50 eq
C21	Dietilentriamina	Trietilenglicoldiamina	8,30 g 63,75 mmoles 0,75 eq	3,15 g 21,35 mmoles 0,25 eq

C22	Dietilentriamina	Trietilenglicoldiamina	7,38 g 56,67 mmoles 0,67 eq	4,20 g 28,33 mmoles 0,33 eq
C23	Dietilentriamina	Trietilenglicoldiamina	5,53 g 42,50 mmoles 0,50 eq	6,30 g 42,50 mmoles 0,50 eq

Ejemplo 4 - Determinación de la concentración de inhibición mínima de los derivados de guanidina poliméricos según la invención

5 Para probar la actividad biocida de los derivados de guanidina poliméricos usados según la invención, los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores, se añaden a un medio de cultivo bacteriano, preferiblemente clado de soja tréptica, y se diluyen a distintas concentraciones.

10 Estas soluciones de diferentes concentraciones se inoculan con una suspensión de *Escherichia coli* y se incuban durante 24 horas a 37°C.

15 La concentración de inhibición mínima (CIM) se entiende como la concentración más baja del biocida que se va a ensayar en la solución en la que se inhibe el crecimiento de bacterias. En la solución correspondiente no es observable la turbidez debida al crecimiento de bacterias.

Para los homopolímeros producidos en el ejemplo 1 y el ejemplo 2 correspondientes a la fórmula (I) y la fórmula (IV) así como para los copolímeros obtenidos de las mezclas de comonómeros C1 a C23 mencionados en el ejemplo 3, se obtienen las concentraciones de inhibición mínimas (CIM) medias mostradas en la tabla 2.

20 **Tabla 2:** Determinación de la concentración de inhibición mínima de los derivados de guanidina poliméricos usados según la invención (CIM = concentración de inhibición mínima).

Compuesto	CIM [µg/ml]	Compuesto	CIM [µg/ml]
Polímero control	5	C11	9,75
Correspondiente a la fórmula (I)	5	C12	5,5
Correspondiente a la fórmula (V)	>250	C13	8,5
C1	7,5	C14	10
C2	22,5	C15	10
C3	25	C16	10
C4	50	C17	3
C5	1,5	C18	10
C6	4,7	C19	10
C7	4,25	C20	40
C8	2,5	C21	>50
C9	3,5	C22	>50
C10	2,5	C23	>50

25 Como control se usó un copolímero cuya actividad biocida es conocida y cuya concentración de inhibición mínima es habitualmente 5 µg/ml.

30 Como se puede ver todos los derivados de guanidina poliméricos usados según la invención, especialmente los copolímeros usados según la invención, muestran un efecto biocida. Especialmente, los copolímeros que como segundo monómero tienen hexametildiamina, muestran una concentración de inhibición mínima que está incluso por debajo de 5 µg/ml.

Tabla 3: Copolímeros seleccionados usados según la invención con concentración de inhibición mínima (CIM) especialmente baja.

(MBC = 4,4'-metilénbis(ciclohexilamina), HMD = hexametildiamina, DETA = dietilentriamina)

35

Copolímero	Monómero 1	Monómero 2	Proporción de mezcla	Condiciones de reacción	MIC
C5	MBC	HMD	1:4	5 h, 170°C	1,5
C6	MBC	HMD	1:3	5 h, 170°C	4,7
C7	MBC	HMD	1:2	5 h, 170°C	4,25
C8	MBC	HMD	1:1	5 h, 170°C	2,5
C9	MBC	HMD	2:1	5 h, 170°C	3,5
C10	MBC	HMD	3:1	5 h, 170°C	2,5

C17	DETA	HMD	1:4	5 h, 170°C	3
-----	------	-----	-----	------------	---

5 En los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos usados según la invención con efecto biocida, en donde el ingrediente activo es el producto de una policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que al menos contiene una diamina y/o una triamina, se puede ver que es particularmente favorable si al menos una amina se selecciona de 4,4'-metilbis(ciclohexilamina) y dietilentriamina. Convenientemente, la sal de adición ácida de guanidina es clorhidrato de guanidina.

10 Además se puede ver que el ingrediente activo polimérico u oligomérico puede ser un homopolímero. Además es favorable si la mezcla de aminas consiste en la triamina dietilentriamina o si la mezcla de aminas consiste en la diamina 4,4'-metilbis(ciclohexilamina).

15 También se ve que la mezcla de aminas puede contener un primer componente y al menos un segundo componente, en donde el primer componente es una diamina o una triamina, seleccionada del grupo de 4,4'-metilbis(ciclohexilamina), dietilentriamina, y en donde el segundo componente es una diamina o una triamina seleccionada del grupo de 4,4'-metilbis(ciclohexilamina), dietilentriamina, hexametildiamina, trietilenglicoldiamina, y en donde el primer componente es diferente del segundo componente.

20 En particular preferiblemente, el primer componente es 4,4'-metilbis(ciclohexilamina), y el segundo componente se selecciona de dietilentriamina, hexametildiamina, trietilenglicoldiamina. También es favorable si el primer componente es dietilentriamina y el segundo componente se selecciona de hexametildiamina y trietilenglicoldiamina.

25 El primer y el segundo componente están preferiblemente en una proporción de mezcla de 4:1 a 1:4. La mezcla de aminas y la sal de guanidina preferiblemente se usan en cantidades aproximadamente equimolares.

30 En los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos usados según la invención, en donde el ingrediente activo es el producto de una policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que al menos contiene una diamina y/o una triamina, se ve que es especialmente ventajoso si se producen según un proceso que comprende los pasos de proporcionar aproximadamente un equivalente de clorhidrato de guanidina, añadir aproximadamente un equivalente de una mezcla de aminas que contiene uno o dos compuestos del grupo que comprende una diamina que al menos tiene un residuo cicloalifático, y una dialquiltriamina, calentar de 150 a 170°C y agitar la fusión de 150 a 170°C hasta que termina el desprendimiento de gas, pero al menos durante 5 horas.

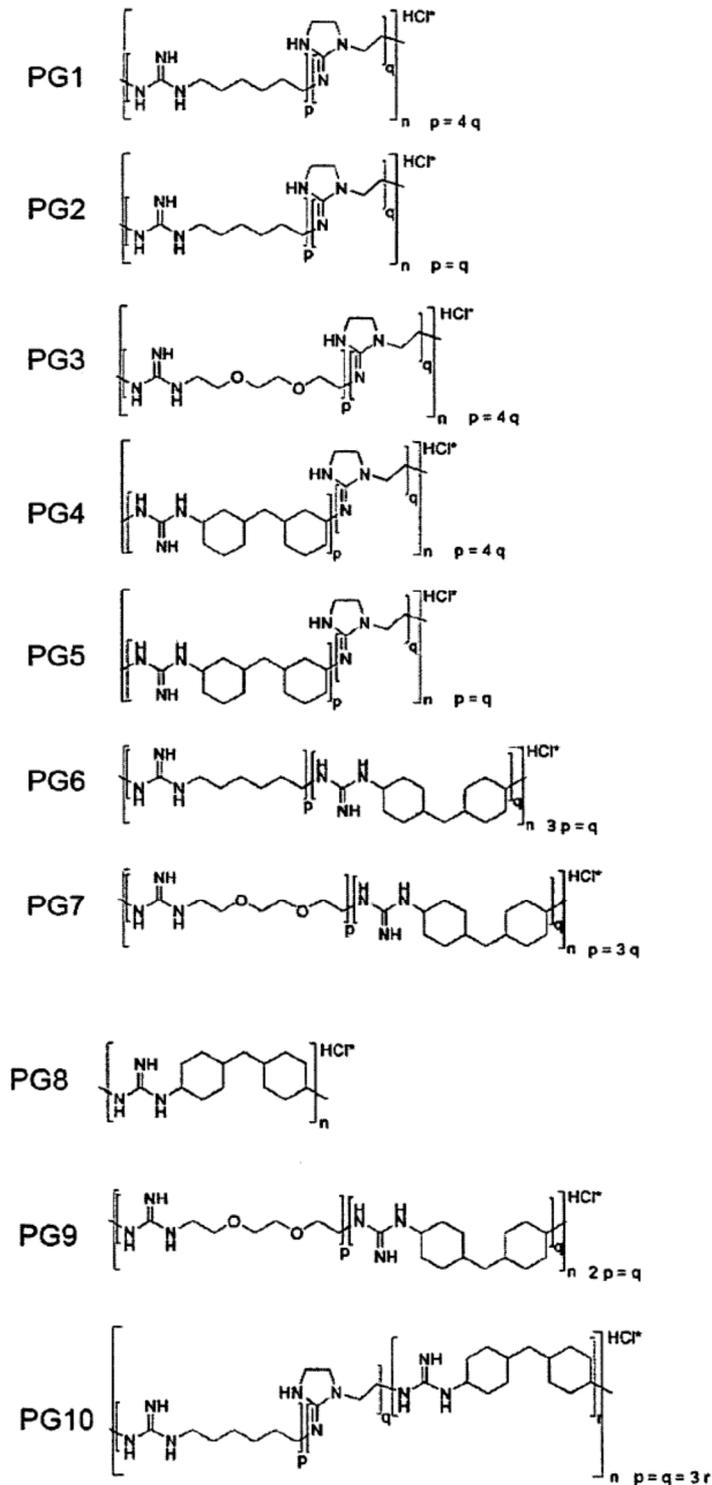
35 **Ejemplo 5 - Producto de unión con ingrediente activo polimérico u oligomérico (componente a) unido covalentemente a un polímero termoplástico (componente b))**

40 La composición de ingredientes activos poliméricos u oligoméricos en polímeros termoplásticos como, por ejemplo, poliuretano, en condiciones determinadas produce un denominado procesamiento reactivo. Para ello, los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos se unen covalentemente con los termoplásticos usados.

45 En un proceso de producción correspondiente, se coextruyen soluciones acuosas de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos con fusiones de policondensados o productos de poliadición termoplásticos. Además mediante la recondensación se producen nuevos termoplásticos (productos de unión biocidas).

50 Como termoplásticos de partida se usan policondensados o productos de poliadición que se pueden procesar mediante extrusión de fundido, por ejemplo, poliéster como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, polilactida, policaprolactona; poliamidas como, por ejemplo, poliamida (PA) 6, PA 66, PA 610, PA11, PA12; poliesteramidas, policarbonatos alifáticos y aromáticos, poliuretanos alifáticos y aromáticos y poliureas.

Como ingredientes activos poliméricos u oligoméricos se usan poliguanidinas (PG) solubles en agua, que especialmente se refiere a tales con las siguientes estructuras:



en donde

5 HCl* significa que el HCl no está covalentemente unido,

n es un número natural, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 2 a 16 y especialmente de 3 a 8,

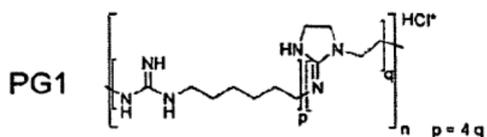
10 p, q y r son números enteros que definen la proporción molar preferida de los fragmentos estructurales entre sí en las fórmulas.

Para la producción de los productos de unión biocidas el termoplástico en una extrusión de fundido en un extrusor convencional a una temperatura de extrusión de 70-300°C según el termoplástico se aditiva con una solución acuosa del ingrediente activo polimérico u oligomérico biocida con concentraciones del 0,1-90% en peso del ingrediente activo polimérico u oligomérico biocida en agua.

El agua se separa en la zona de evaporación de extrusor. Como nuevo producto al final de la extrusión se obtiene el producto de unión biocida, que contiene del 0,1-50% de las estructuras de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos respecto al termoplástico usado. Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos se unen covalentemente al termoplástico mediante recondensación. La recondensación tiene lugar durante la extrusión.

La evidencia de que los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos están unidos covalentemente al polímero termoplástico usado después de la extrusión se puede mostrar tanto por medio de RMN como también por medio de espectrometría de masas.

En un primer ejemplo de realización para el producto de unión con un ingrediente activo polimérico u oligomérico unido covalentemente al polímero termoplástico, se extruye poliuretano alifático termoplástico (TAPU) a una temperatura de masa de 170°C en un extrusor de doble husillo y se aditiva con una solución acuosa al 40% de una primera poliguanidina (PG1) que muestra la siguiente estructura:



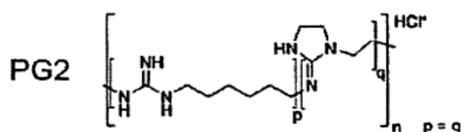
La aditivación se realiza de modo que se obtiene un compuesto con un 10% en peso de la primera poliguanidina (PG1) en TAPU.

El análisis por espectroscopia de masas muestra que después de la extracción del compuesto, no se encuentra nada del ingrediente activo, es decir nada de la primera poliguanidina (PG1) en el extracto. Para ello la extracción se llevó a cabo con agua en ebullición.

En un segundo ejemplo de realización como polímero termoplástico en lugar del poliuretano alifático termoplástico (TAPU) se usa un poliuretano alifático/aromático termoplástico (TAAPU). La extrusión también se realizó en este caso a una temperatura de masa de 170°C en un extrusor de doble husillo con la aditivación de una solución acuosa al 40% de la primera poliguanidina (PG1).

Tampoco en este caso se pudo demostrar ninguna PG1 pura lo que demuestra la unión covalente de PG1 al poliuretano alifático/aromático termoplástico usado.

En la figura 1 también es reconocible para un tercer ejemplo de realización la unión covalente clara en el espectro de RMN bidimensional. En este ejemplo se extruyó el poliuretano alifático termoplástico (TAPU) como anteriormente a una temperatura de masa de 170°C en un extrusor de doble husillo y se aditivó con una solución acuosa al 40% de una segunda poliguanidina (PG2). La segunda poliguanidina (PG2) muestra la siguiente estructura:



Se obtiene un compuesto con el 10% en peso de la segunda poliguanidina (PG2) en TAPU. La figura 1 muestra el espectro COSY ¹H-¹H del extracto del ejemplo de realización.

Para un cuarto ejemplo de realización también muestra la figura 2 el espectro COSY ¹H-¹H del extracto. Para ello en lugar del poliuretano alifático termoplástico (TAPU) se usó un poliuretano alifático/aromático termoplástico y como anteriormente se extruyó con una solución acuosa al 40% de la segunda poliguanidina (PG2) a una temperatura de masa de 170°C. La aditivación se realizó de tal modo que se obtuvo un compuesto con el 10% en peso de la segunda poliguanidina (PG2) en TAAPU. Tampoco se demuestra ningún ingrediente activo polimérico u oligomérico, es decir ninguna segunda poliguanidina (PG2) en el extracto con agua en ebullición.

Condiciones de ensayo para RMN COSY ¹H-¹H:

Las RMN COSY ^1H - ^1H se midieron en un espectrómetro Bruker Advance 300 B (cabeza de sonda dual ^1H - ^{13}C con gradiente Z), a 25°C en una mezcla de disolventes de hexafluoroisopropanol (aprox. 1 ml) y D_2O (aprox. 0,2 ml). Se calibró a partir del pico de D_2O protonado como estándar interno (4,79 ppm a 25°C). (Los espectros 2D mostrados en el documento no están calibrados, porque se derivan de los espectros 1D de arriba y a la izquierda).

5

Condiciones de ensayo para la espectroscopía de masas:

Los espectros de masas se midieron mediante ionización química a presión atmosférica (APCI) en un espectrómetro Thermo Fisher Scientific Finnigan LTQ-FT en metanol como disolvente.

10

La invención no se limita a una de las formas de realización anteriormente descritas, sino que se puede modificar de diversas maneras.

15

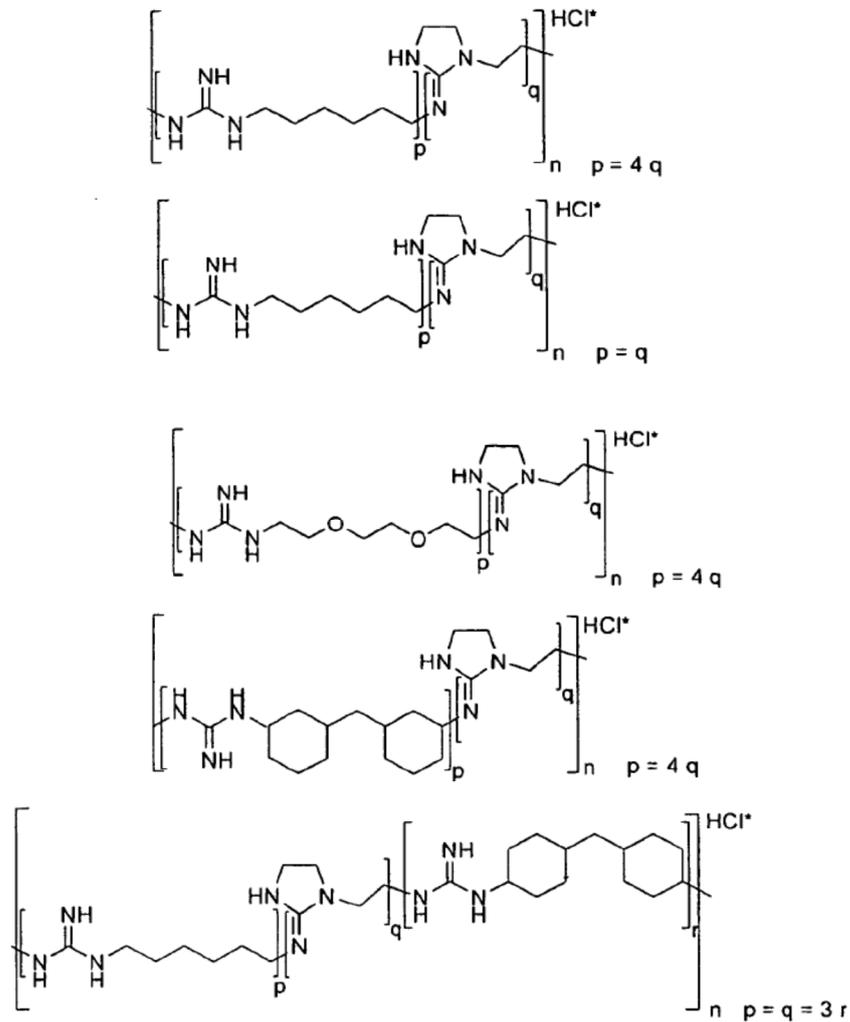
Ejemplo 6 - Protocolo general para la producción de un tubo de catéter basado en poliuretano a partir de granulado de TPU tratado con el ingrediente activo polimérico u oligomérico que se va a emplear según la invención

20

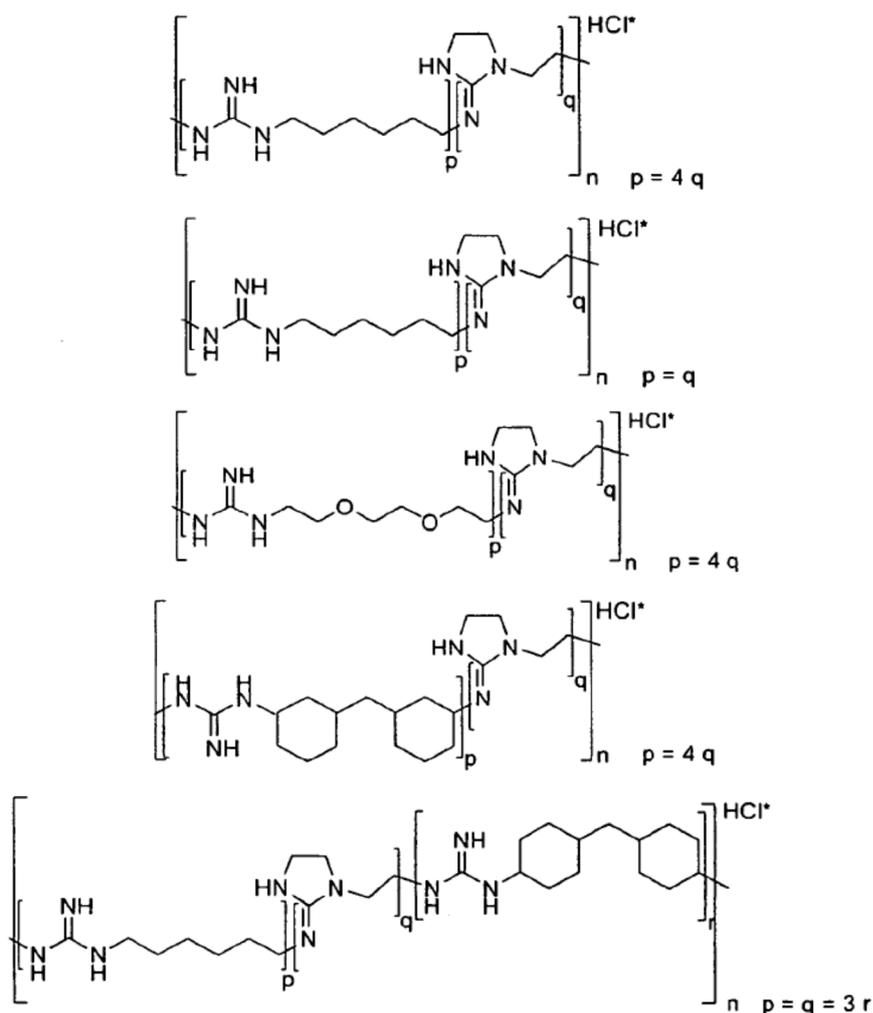
Un poliuretano alifático termoplástico (basado en un politetrametilenglicoléter) se mezcla con sulfato de bario, del 10 al 35% en peso, respecto a la mezcla total, con un tamaño de partícula medio de $0,01\ \mu\text{m}$ hasta $10\ \mu\text{m}$ así como un producto de unión que se va a emplear según la invención, del 0,5 al 10% en peso, respecto a la parte del componente a), y posteriormente se extruye. La extrusión se realizó usando extrusores habituales para la producción de catéteres, por ejemplo, el extrusor Maillefer tipo ED 45-30D.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un producto de unión biocida de
- 5 a) un ingrediente activo polimérico u oligomérico con actividad biocida, que es obtenible mediante la policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que contiene al menos una diamina y/o una triamina, en donde al menos una amina se selecciona del grupo que consiste en
- 10 i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
ii) una dialquilentriamina, y
- b) un polímero termoplástico
- 15 para la producción de artículos médicos.
2. Uso de un producto de unión biocida, que es obtenible mediante la reacción de
- 20 a) un ingrediente activo polimérico u oligomérico con actividad biocida, que es obtenible mediante la policondensación de una sal de adición ácida de guanidina con una mezcla de aminas, que contiene al menos una diamina y/o una triamina, en donde la menos una amina se selecciona del grupo que consiste en
- 25 i) una diamina, que tiene al menos un residuo cicloalifático, y
ii) una dialquilentriamina,
con
- b) un polímero termoplástico
- 30 para la producción de artículos médicos.
3. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado en que** la mezcla de aminas comprende una alquilendiamina, especialmente un compuesto de la fórmula general
- 35
$$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$$
- en la que n es un número entero entre 2 y 10, especialmente 6.
4. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado en que** la mezcla de aminas contiene un primer componente y un segundo componente, en donde
- 40 a) el primer componente es una diamina o una triamina, que se elige del grupo que consiste en
- 45 i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
ii) una dialquilentriamina, y en donde
- b) el segundo componente es una diamina o una triamina, que se elige del grupo que consiste en
- 50 i) una diamina que al menos tiene un residuo cicloalifático,
ii) dialquilentriamina,
iii) alquilendiamina, y
iv) oxialquilendiamina, y
- 55 en donde el primer componente es diferente del segundo componente.
5. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado en que** el ingrediente activo polimérico u oligomérico es un derivado de iminoimidazol.
6. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado en que** el ingrediente activo polimérico u oligomérico tiene una estructura que se selecciona del grupo que comprende
- 60



- 5 en donde
- HCl* significa que el HCl no está covalentemente unido,
- n es un número natural, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 2 a 16 y especialmente de 3 a 8,
- 10 p, q y r son números enteros, que definen la proporción molar preferida de los fragmentos estructurales entre sí en las fórmulas.
- 15 7. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado en que** el ingrediente activo polimérico u oligomérico tiene un peso molecular medio en el intervalo de 500 a 7000, especialmente de 1000 a 5000.
8. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado en que** el polímero termoplástico se selecciona del grupo que consiste en poliuretano, policarbonato, polietersulfona, silicona, poliéster, poliamida, polilactida y poliurea.
- 20 9. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado en que** el polímero termoplástico es un poliuretano alifático termoplástico (TAPU) o un poliuretano alifático/aromático termoplástico (TAAPU) y que el ingrediente activo polimérico u oligomérico tiene una estructura cíclica que se elige del grupo que comprende



en donde

- 5 HCl* significa que el HCl no está covalentemente unido,
- n es un número natural, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 2 a 16 y especialmente de 3 a 8,
- 10 p, q y r son números enteros, que definen la proporción molar preferida de los fragmentos estructurales entre sí en las fórmulas.
10. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado en que** el artículo médico se selecciona del grupo que consiste en catéteres venosos centrales; catéteres venosos periféricos; tubos respiratorios, endoprótesis vasculares; productos para la aplicación en la anestesia regional, especialmente catéteres, acoplamiento, filtros; productos para terapia de infusión, especialmente contenedores, puertos, sistemas conductores, filtros; accesorios, tales como conectores, espigas, válvulas, llaves de cierre de tres vías, jeringas, conductos, puertos de inyección; productos de formulación, especialmente equipos de transferencia, equipos de mezcla; productos urológicos, especialmente catéteres, dispositivos para medir y recoger orina; drenajes para heridas; apósitos para heridas; materiales de sutura quirúrgica; auxiliares de implante así como implantes, especialmente implantes plásticos, por ejemplo, mallas para hernia, no tejidos, textiles tejidos/tricotados, puertos, catéteres para puertos; prótesis vasculares, desinfectantes; instrumentos quirúrgicos desechables; drenajes torácicos; sondas; catéteres; alojamientos para dispositivos médicos, especialmente bombas de infusión, dispositivos para diálisis y pantallas, dentaduras artificiales; contenedores para líquidos, especialmente contenedores para lentes de contacto; agentes de limpieza y desinfectantes.
11. Proceso para la preparación de un artículo médico, que comprende los siguientes pasos
- a) combinar y mezclar el producto de unión biocida, como se define en al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, con opcionalmente un polímero termoplástico, y
- 30 b) someter la muestra obtenida en a) a uno o más procesos de modelado para formar un artículo médico.

- 12. Proceso según la reivindicación 11, **caracterizado en que** el producto de unión biocida se somete al proceso de modelado en el paso b) como granulado o como mezcla maestra.
- 5 13. Proceso según la reivindicación 11 o 12, **caracterizado en que** el proceso de modelado es una extrusión.
- 14. Artículo médico que comprende un producto de unión biocida como se define en al menos una de las reivindicaciones 1 a 9.
- 10 15. Artículo médico según la reivindicación 14, **caracterizado en que** es un artículo médico en forma de tubo, especialmente un catéter.

Fig.1

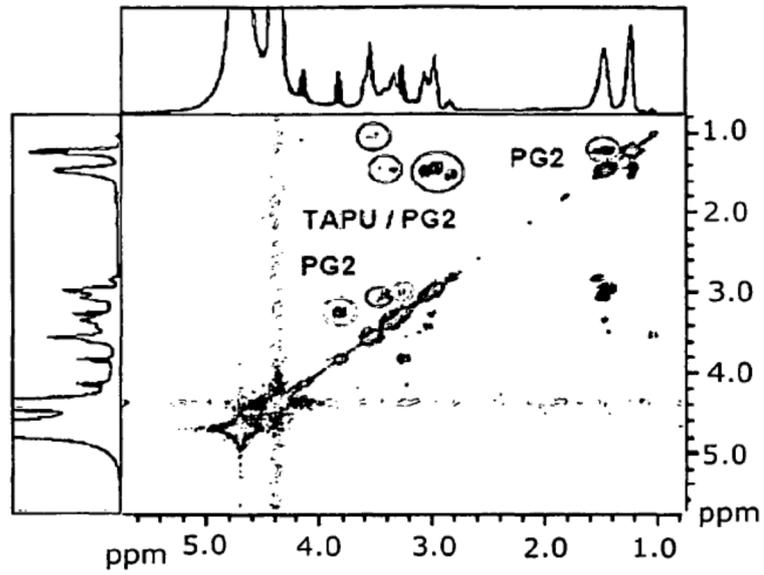


Fig.2

