(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 456 698**

(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 10778649 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2498833**

(54) Título: **Uso de ingredientes activos poliméricos u oligoméricos para artículos médicos**

(30) Prioridad:

12.11.2009 DE 102009052721

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2014

(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 2 456 698 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 ingredientes activos poliméricos u oligoméricos para artículos médicos

La invención se refiere al uso de ingredientes activos poliméricos u oligoméricos con actividad biocida como aditivo en una composición para artículos médicos.

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

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.

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.

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.

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”.

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 afecte 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 muestren una alta eficacia biocida, pero por otro lado no se liberen 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”.

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 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”.

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.

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

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 moldeado 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.

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, hemolisis 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.

El objeto de la presente invención se alcanza mediante el uso de nuevos ingredientes activos poliméricos u oligoméricos como aditivos para materiales para artículos médicos.

Por tanto, el objeto de la presente invención es el uso de 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

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

como aditivo en una composición para artículos médicos.

Se ha demostrado que mediante el uso de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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 de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos. Además de la excelente eficacia biocida, que los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos proporcionan a las composiciones para los artículos médicos, también se ha encontrado sorprendentemente que los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos en las composiciones que comprenden plástico, especialmente polímeros termoplásticos, dependiendo de la elección del mismo, muestran un buen comportamiento de liberación controlable (efecto de “lixiviación”). La controlabilidad varía desde ninguna liberación a una velocidad de liberación de varios $mg/m^2/h$.

Además, se ha demostrado sorprendentemente que los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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.

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.

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.

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 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.

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).

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.

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

$$NH_2(CH_2)_nNH_2$$

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 hexametilendiamina (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

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.

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

$$NH_2[(CH_2)_2O)]_n(CH_2)_2NH_2$$

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.

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 otra forma de realización 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).

En otra forma de realización 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)).

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 residuo cicloalifático o a distintos residuos cicloalifáticos. En una forma de realización particular la mezcla de aminas comprende 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina).

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 alquileno de diferente longitud de cadena. Sin embargo, se prefieren dialquilentriaminas en las que los grupos alquileno tienen la misma longitud. Los residuos de alquileno preferidos son etileno, propileno y butileno así como hexileno. En una forma de realización particularmente preferida la mezcla de aminas comprende la triamina dietilentriamina.

En otra forma de realización 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

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

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

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

iii) una alquilendiamina, y
iv) una oxialquilendiamina, y

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'-metilenbis(ciclohexilamina) y el segundo componente se selecciona de dietilentriamina, hexametilendiamina y trietilenglicoldiamina.

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

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 hexametilendiamina 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'-metilenbis(ciclohexilamina) y el segundo componente hexametilendiamina, son especialmente preferidos.

Las mezclas de aminas que comprenden dietilentriamina y hexametilendiamina 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.

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.

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.

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.

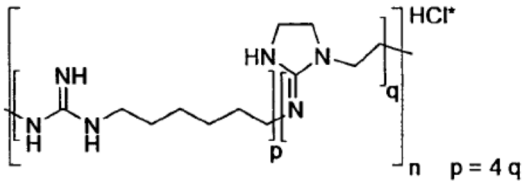
En una forma de realización preferida los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención muestran una concentración de inhibición mínima de 50 µg/ml o menos, preferiblemente 30 µg/ml o menos, más preferiblemente 10 µg/ml o menos y especialmente 5 µg/ml o menos.

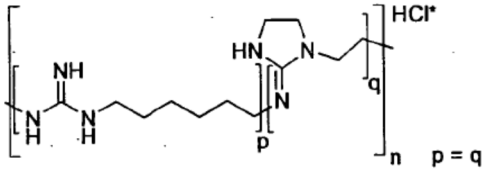
Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a usar según la invención se pueden preparar de una forma relativamente sencilla. La policondensación se puede realizar mezclando un equivalente de la sal de adición ácida con un equivalente de la mezcla de aminas y posterior calentamiento,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

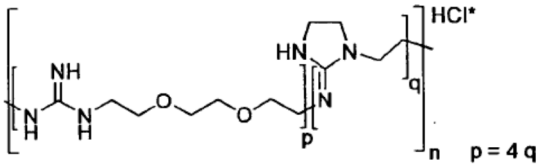
El proceso varía ligeramente según el producto final deseado, de modo que para la preparación del homopolímero basado en 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina) es favorable si la temperatura de reacción asciende a 170ºC. El homopolímero producido basado en dietilentriamina se puede obtener, por el contrario, a 150ºC. 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 170ºC.

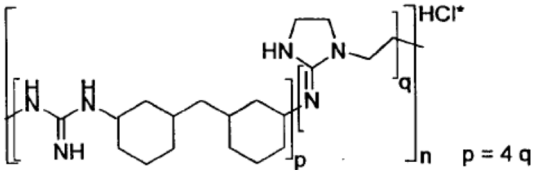
Además, se ha encontrado sorprendentemente que, por ejemplo, en la condensación de triaminas se pueden formar estructuras cíclicas, por ejemplo, estructuras de iminoimidazol, dentro de las unidades poliméricas, de modo que los ingredientes activos que se van a usar según la invención no solo pueden ser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

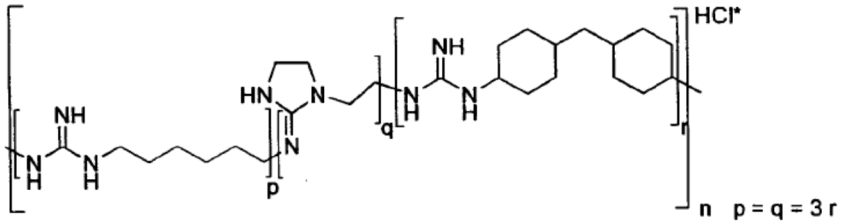
En particular, es ventajoso si el ingrediente activo polimérico u oligomérico muestra una estructura que se selecciona del grupo que comprende











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 dialquilentriamina

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 140ºC, preferiblemente en un intervalo de 150 a 170ºC, y la mezcla de reacción se mantiene a esa temperatura durante al menos 1 hora, preferiblemente al menos 5 horas.

Según la invención, ingredientes activos poliméricos u oligoméricos se usan como aditivos en composiciones para artículos médicos. Dependiendo de la eficacia biocida de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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 cómo máximo el 10,0% 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.

Una ventaja particular de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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 ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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 ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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 liberen 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. Las composiciones tratadas con los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos, 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 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.

En una forma de realización especialmente preferida el ingrediente activo polimérico u oligomérico también puede estar unido covalentemente al polímero termoplástico. En una forma de realización, al menos el 50% en peso, preferiblemente al menos el 75% en peso y especialmente al menos el 95% en peso, de los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos que se van a emplear están unidos covalentemente al termoplástico en las composiciónes para el artículo médico.

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 $BaSO_4$ 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.

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.

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; 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.

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 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.

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; 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 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.

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:

a) combinar y mezclar 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 selecciona del grupo que comprende,
   i) una diamina, que al menos tiene un residuo cicloalifático, y
   ii) una dialquilentriamina,
   con al menos un material plástico, preferiblemente un polímero termoplástico,
b) someter la mezcla obtenida en a) a uno o más procesos de moldeado para dar un artículo médico, preferiblemente un artículo médico con forma de tubo.

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos preferidos y los polímeros termoplásticos preferidos corresponden a los mencionados anteriormente.

La mezcla en el paso a) se realiza preferiblemente mediante amasado de fusión. El derivado polimérico de guanina se puede 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 100ºC, más preferiblemente por encima de 150ºC.

Preferiblemente el ingrediente activo polimérico u oligomérico se somete al proceso de modelado en el paso b) como granulado o mezcla maestra. La producción de granulados se puede lograr mediante procesos habituales para los expertos en la materia de la tecnología de plásticos. Preferiblemente la mezcla maestra es un granulado, que contiene el ingrediente activo polimérico u oligomérico 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. 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 160ºC, más preferiblemente en un intervalo de 180-260ºC.

Como resultado se produce un material con propiedades antimicrobianas en el que el aditivo (ingrediente activo polimérico u oligomérico) se mezcla físicamente u opcionalmente está químicamente unido al respectivo material plástico.

Un objeto adicional de la presente invención es un artículo médico que comprende 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 al menos contiene una diamina y/o una triamina, en donde al menos una amina se elige del grupo que consiste en

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

así como al menos un material plástico, preferiblemente un polímero termoplástico.

Los ingredientes activos poliméricos u oligoméricos 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 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 de 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.

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.

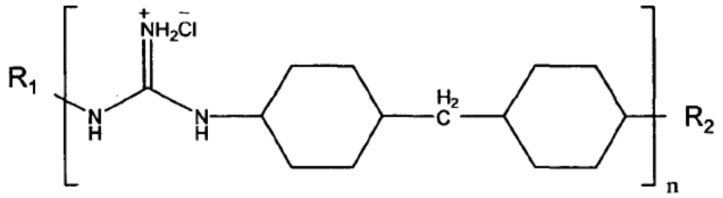
La mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite, en donde a partir de una temperatura de 100ºC se produce un lento desprendimiento de gas. Cuando la tempera se aumenta adicionalmente, el desprendimiento de gas solo se hace más fuerte lentamente. Después de 85 minutos en total se alcanza una temperatura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

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).

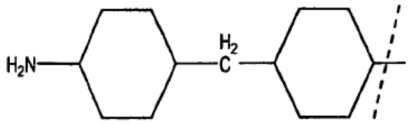


(I)

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

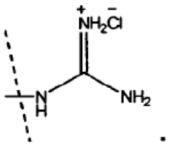
Los residuos R1 y R2 pueden derivar bien del monómero usado como también del clorhidrato de guanidina empleado y por tanto se definen como sigue:

R1 se selecciona de H o

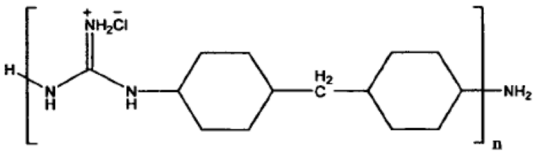


y

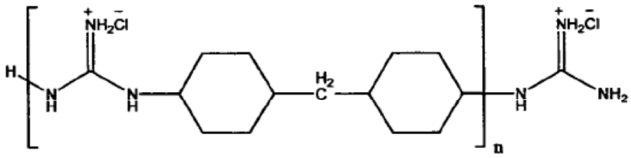
R2 se selecciona de NH_2 o



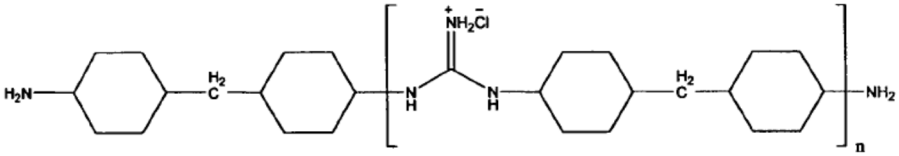
La mezcla de productos obtenida contiene, por tanto, compuestos poliméricos correspondientes a las fórmulas (II), (III) y (IV):



(II)



(III)



(IV)

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

Ejemplo 2 - Síntesis de un homopolímero basado en dietilentriamina

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 150ºC en 50 minutos mediante un baño de aceite.

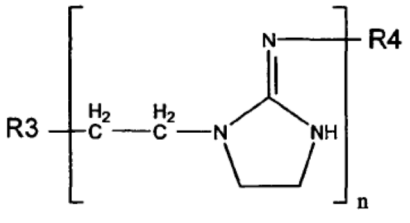
En el momento en que se alcanza una temperatura de 95ºC se observa un desprendimiento de gas, que al subir la temperatura adicionalmente aumenta rápidamente.

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

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

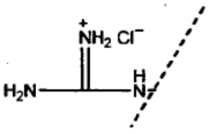
En las condiciones mencionadas anteriormente las cantidades iniciales empleadas producen 11,96 g de un sólido blanco y frágil.

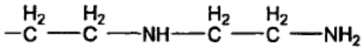
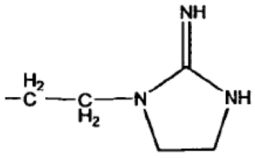
Sorprendentemente la unidad monomérica repetitiva del ingrediente activo polimérico obtenido muestra la estructura cíclica correspondiente a la fórmula (V):



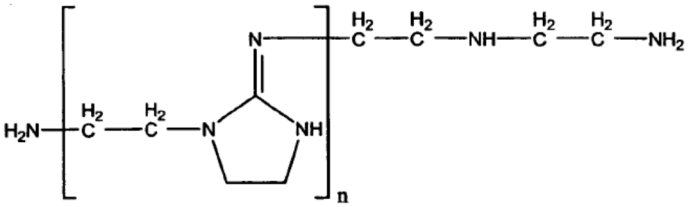
(V)

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

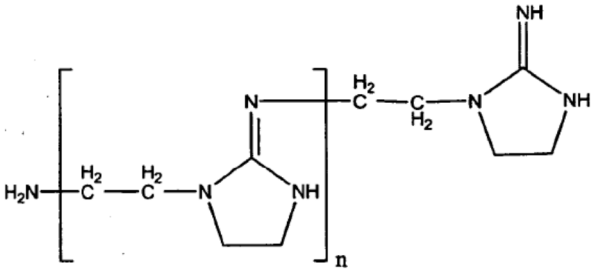
R3 es NH_2 o  y

R4 se selecciona de  o 

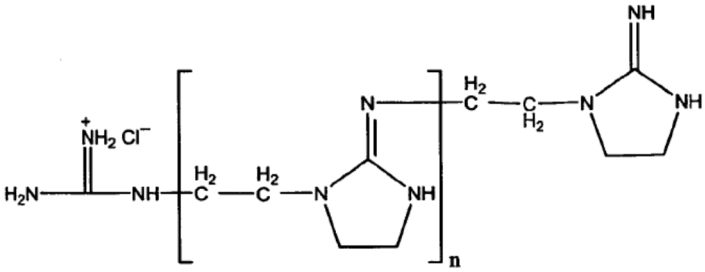
La mezcla de productos obtenida contiene, por tanto, compuestos poliméricos correspondientes a las fórmulas (VI), (VII) y (VIII):



(VI)

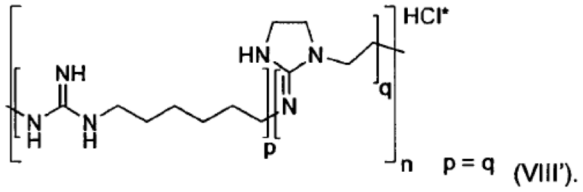


(VII)



(VIII).

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')



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

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 170ºC en 30 minutos por medio de un baño de aceite.

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)

No.	Monómero 1	Monómero 2	Cantidad de monómero 1 empleada	Cantidad de monómero 2 empleada
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 usados según la invención

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 caldo de soja tríptica, y se diluyen a distintas concentraciones.

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

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.

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

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

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 hexametilendiamina, 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'-metilenbis(ciclohexilamina), HMD = hexametilendiamina, DETA = dietilentriamina)

Copolímero	**Monómero 1**	**Monómero 2**	**Proporción de mezcla**	**Condiciones de reacción**	**MIC**
C5	MBC	HMD	1:4	5 h, 170ºC	1,5
C6	MBC	HMD	1:3	5 h, 170ºC	4,7
C7	MBC	HMD	1:2	5 h, 170ºC	4,25
C8	MBC	HMD	1:1	5 h, 170ºC	2,5
C9	MBC	HMD	2:1	5 h, 170ºC	3,5
C10	MBC	HMD	3:1	5 h, 170ºC	2,5
C17	DETA	HMD	1:4	5 h, 170ºC	3

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'-metilenbis(ciclohexilamina) y dietilentriamina. Convenientemente, la sal de adición ácida de guanidina es clorhidrato de guanidina.

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'-metilenbis(ciclohexilamina).

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'-metilenbis(ciclohexilamina), dietilentriamina, y en donde el segundo componente es una diamina o una triamina seleccionada del grupo de 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina), dietilentriamina, hexametilendiamina, trietilenglicoldiamina, y en donde el primer componente es diferente del segundo componente.

Es particularmente preferible que el primer componente sea 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina), y el segundo componente se seleccione de dietilentriamina, hexametilendiamina, trietilenglicoldiamina. También es favorable si el primer componente es dietilentriamina y el segundo componente se selecciona de hexametilendiamina y trietilenglicoldiamina.

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.

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 dialquilentrimiana, calentar de 150 a

170ºC y agitar la fusión de 150 a 170ºC hasta que termina el desprendimiento de gas, pero al menos durante 5 horas.

Ejemplo 5 - 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

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 µm hasta 10 µm así como un ingrediente activo polimérico u oligomérico que se va a emplear según la invención, 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.

Ejemplo 6 - Producción de un tubo de catéter

Se mezcla el poliuretano termoplástico Pellethane® 2363-90 A (Lubrizol Advanced Materials; EE UU) con sulfato de bario al 25% en peso con un tamaño de grano medio de 0,7 µm y el 3% en peso del ingrediente activo C20 y posteriormente se extruye. La extrusión se realizó con un extrusor Maillefer tipo ED 4530 a temperaturas por encima de 160ºC.

Ejemplo 7 (Ejemplo comparativo)

Se prepara una pieza de catéter según el ejemplo 6, pero sin añadir una poliguanidina. Las piezas de tubo de catéter preparadas según los ejemplos 6 y 7 se examinaron mediante fotografías de microscopía electrónica de barrido. Ópticamente, ya se pudo determinar que las piezas de tubo de catéter según la invención tenían una forma sustancialmente más lisa que las piezas de tubo de catéter según el ejemplo comparativo 7.

Además se midió la rugosidad de la superficie R_Z [µm]. Para el ejemplo comparativo 7 se determinó una rugosidad de la superficie R_Z de 2,91 µm y para la pieza de tubo de catéter según la invención según el ejemplo 6 solo se determinó una rugosidad de la superficie R_Z de 2,32 µm.

Ejemplo 8 (Ejemplo comparativo)

Se preparó una pieza de tubo de catéter según el ejemplo 6, pero en lugar de la poliguanidina que se emplea según la invención se usa poli[clorhidrato de 2-(2-etoxi-etoxietil)-guanidinio] en una cantidad del 3% en peso.

Las piezas de tubo de catéter según el ejemplo 6 (según la invención) y según el ejemplo comparativo 8, se sometieron a una prueba de proliferación.

La prueba de proliferación se basa en la publicación Nature Medicine, Vol. 6, No. 8, 1053-1056; 2000. Para ello, las piezas de tubo de catéter que se van a investigar se contaminaron con diferentes gérmenes y después se observa el crecimiento de los gérmenes en comparación con una muestra que no está tratada antimicrobianamente. Se mide el tiempo que necesita el crecimiento de gérmenes para alcanzar un valor predefinido (0,2 de inicio de DO) en comparación con una muestra no tratada antimicrobianamente. Cuanto mayor sea el tiempo, mayor es la eficacia antimicrobiana de la muestra contra los gérmenes individuales.

La tabla 4 muestra los resultados de las pruebas de proliferación mediante diferentes gérmenes.

Tabla 4

Germen	Ejemplo 8 [h]	Ejemplo 6 [h]
MRSA	21,0	48,0
Staphylococcus epidermidis	35,5	48,0
Staphylococcus aureus	26,8	48,0
Pseudomonas aeruginosa	0,1	48,0
Enterococcus faecalis	0,3	48,0
Klebsielle pneumoniae		48,0

De los resultados en la tabla 4 está claro que las piezas de tubo de catéter tratadas según la invención son significativamente más eficaces contra MRSA, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Enterococcus faecalis.

REIVINDICACIONES

1. Uso de 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

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

   como aditivo en una composición para artículos médicos.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la mezcla de aminas comprende la diamina 4,4'-metilenbis(ciclohexilamina).

3. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado en que** la mezcla de aminas contiene un primer componente y al menos un segundo componente, en donde

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

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

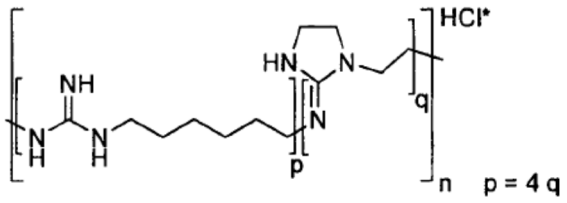
   b) el segundo componente es una diamina o una triamina, que se elige del grupo que consiste en

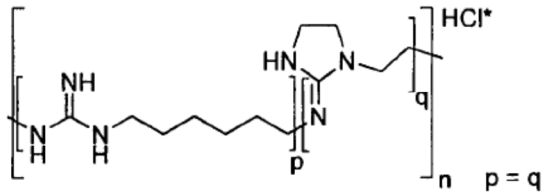
      i) una diamina que al menos tiene un residuo cicloalifático,
      ii) una dialquilentriamina,
      iii) una alquilendiamina, y
      iv) una oxialquilendiamina, y

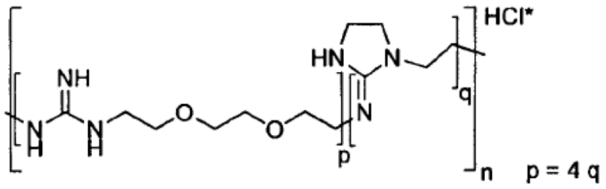
   en donde el primer componente es diferente del segundo componente.

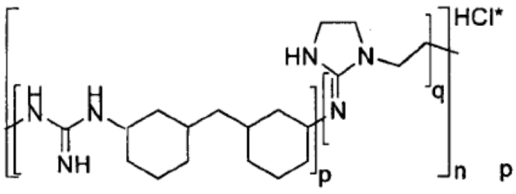
4. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado en que** el ingrediente activo polimérico u oligomérico es un derivado de iminoimidazol.

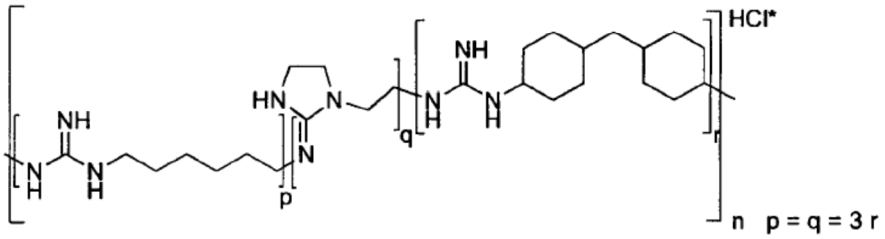
5. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado en que** el ingrediente activo polimérico u oligomérico tiene una estructura que se selecciona del grupo que comprende











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.

6. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, **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.

7. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado en que** el derivado de guanidina polimérico está presente en una cantidad de cómo máximo el 10,0% en peso, particularmente del 0,01 al 5% en peso y en especial en una cantidad del 1,0 al 4,0% en peso, basado en la composición para el artículo médico.

8. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado en que** la composición incluye además al menos un material plástico, preferiblemente al menos un polímero termoplástico, especialmente seleccionado de poliuretano, poliolefina, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polietersulfona, silicona y poliamida.

9. Uso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, **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, 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; 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 e 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.

10. Proceso para la preparación de un artículo médico, que comprende los siguientes pasos

a) combinar y mezclar 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 al menos contiene una 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,

con al menos un material plástico, preferiblemente un polímero termoplástico,

b) someter la mezcla obtenida en a) a uno o más procesos de modelado para formar un artículo médico.

11. Proceso según la reivindicación 10, **caracterizado en que** el ingrediente activo polimérico u oligomérico se somete al proceso de modelado en el paso b) como granulado o como mezcla maestra.

12. Proceso según la reivindicación 10 u 11, **caracterizado en que** la mezcla en el paso a) se realiza en un extrusor.

13. Proceso según al menos una de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado en que** el proceso de modelado es una extrusión.

14. Artículo médico que comprende 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 al menos contiene una 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,

    así como al menos un material plástico.

15. Artículo médico según la reivindicación 14, **caracterizado en que** es un artículo médico en forma de tubo, especialmente un catéter.