



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 628**

51 Int. Cl.:
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06015520 .7**
96 Fecha de presentación : **25.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1882476**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54 Título: **Preparación de formulaciones antimicrobianas que comprenden 7-oxa-2-tia-1,5-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-2,2-diona.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Claus Herdeis**
Strassbergerstrasse 18
80809 München, DE
Christian Edwin Weis

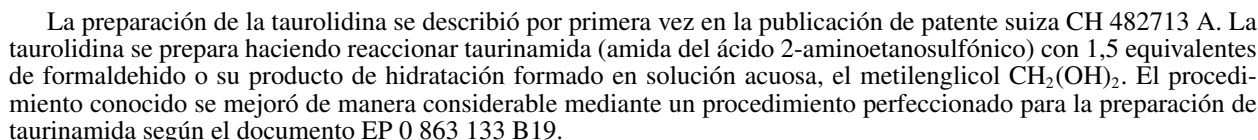
72 Inventor/es: **Herdeis, Claus y**
Weis, Christian Edwin

74 Agente: **Mir Playa, Mireia**

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).

La invención se refiere al campo de las formulaciones antimicrobianas (antisépticas o microbicidas) para fines médicos y de otro tipo, siendo las formulaciones en especial soluciones acuosas que contienen un principio activo, cuya eficacia antimicrobiana y antiendotóxica se explica mediante una transferencia irreversible de grupos N-metilol a las paredes de las células microbianas y a las endotoxinas.

Como principio activo cuya eficacia se interpreta en el sentido de la mencionada transferencia de grupos metilo, cabe citar en especial el compuesto taurolidina. La taurolidina es una sustancia que deriva conforme a la estructura del ácido aminosulfónico taurina. La taurolidina presenta la forma estructural (I) y en solución acuosa está en equilibrio con taurultam (II) y metiloltaurultam (III).



La formación de taurolidina a partir de taurinamida y formaldehído puede describirse como un proceso de condensación en el que participan 2 equivalentes de taurinamida y 3 equivalentes de formaldehído, lo que da para el compuesto total de taurolidina una proporción de taurinamida a formaldehído de 1:1,5. En la disociación hidrolítica de taurolidina según la anterior ecuación de fórmulas se forman los compuestos metiloltaurolitán y taurolitán que, contemplados individualmente, que pueden considerarse como productos de condensación de taurinamida con 2 equivalentes y 1 equivalente de formaldehído respectivamente.

Desde hace mucho tiempo la taurolidina está presente en el mercado en forma de soluciones acuosas bajo la marca Taurolin[®], y concretamente como solución de instilación al 2% de taurolina con un contenido de 2,0 g de taurolidina y 5,0 g de polivinilpirrolidona por 100 ml de agua, y como Taurolin[®] Ringer solución de lavado quirúrgico al 0,5% con 0,50 g de tarilolidina, 1,25 g de polivinilpirrolidona y una mezcla de sales inorgánicas por 100 ml de agua.

Los usos médicos de las soluciones de Taurolin® se basan esencialmente en la eficacia antimicrobiana y antiendotóxica de la taurolidina. La solución de taurolina al 0,5% sirve sobre todo para el lavado intraoperatorio de la cavidad abdominal, mientras que para las aplicaciones por instilación de las soluciones de Taurolin® al 2% se indican los drenajes, en especial en caso de peritonitis purulenta difusa y apendicitis perforante. Otras aplicaciones indicadas por el fabricante son la profilaxis en las lesiones de partes blandas y huesos y el enfisema pleural. En distintas solicitudes de patente y publicaciones científicas se describen otras posibilidades de aplicación de Taurolin®, por ejemplo en odontología y en la higiene bucal, en caso de enfermedades tumorales y en dermatología, y se ha estudiado la influencia de un gran número de parámetros fisiológicos por medio de la administración local o parenteral de soluciones de Taurolin®.

Desde 1989 se sabe además que las soluciones de Taurolin® conocidas también pueden usarse para combatir la denominada “septicemia del catéter” (véase Mughal, Br. J. Cir. (1989) 76(1), páginas 15 a 21; véase también J. of the Critically 11 (1990) 6(6), páginas 228 a 231. “Septicemia del catéter” es uno de los términos utilizados para las complicaciones graves que pueden presentarse en personas a las que se les han implantado catéteres para el aporte repetitivo de medicamentos o soluciones nutritivas o para fines de hemodiálisis. Como “catéteres” pueden considerarse también los llamados sistemas puerto, que igualmente se implantan de manera permanente y que permiten un acceso externo a los vasos sanguíneos centrales de un paciente. Si durante la utilización permanente del catéter o de los sistemas puerto se produce una colonización de este catéter o sistema puerto con bacterias patógenas, por ejemplo en el sentido de la formación de biopelículas en las paredes internas del catéter o el sistema puerto o en las correspondientes vías conductoras como p. ej. agujas huecas, pueden producirse en los pacientes peligrosas infecciones (sepsis) locales y en especial sistémicas.

Por consiguiente, se sabe desde hace mucho tiempo llenar los catéteres y sistemas puerto durante los momentos en los que p. ej. no se realiza ningún aporte de medicamentos o soluciones nutritivas o no se retira sangre, con soluciones de efecto antimicrobiano que impiden una colonización de los catéteres y sistemas puerto por parte de microorganismos y la formación de biopelículas, que sólo pueden combatirse con dificultad mediante antibióticos o antisépticos.

En la solicitud de patente europea EP 0 946 221 A1 se describe el uso de una solución de Taurolin® como solución de bloqueo, estando previsto que antes de la puesta de nuevo en servicio del catéter se lave de la corriente sanguínea la solución de bloqueo con una solución salina. Ya que con un proceder de este tipo la solución de tracción llega al organismo del paciente, esa solución de bloqueo debe cumplir todos los requisitos que se imponen a los medicamentos de administración por vía parenteral.

Mientras que en el documento EP 0 946 221 A1 se describe el uso de las soluciones convencionales de Taurolin® al 2% en peso, que además de taurolidina contienen polivinilpirrolidona, en la patente europea EP 1 089 738 B1 se describe el uso de taurolidina para soluciones de bloqueo en forma modificada y en concreto como solución de taurolidina en un sistema tampón formado por citrato trisódico y ácido cítrico. El sistema tampón sirve para optimizar la solubilidad de la taurolidina y su eficacia antibacteriana, utilizándose además las propiedades inhibitorias de la coagulación del citrato para evitar un bloqueo de las salidas del catéter por los coagulos formados a partir de la sangre. Las soluciones de bloqueo del tipo descrito en el documento EP 1 089 738 B1 hoy en general ya no suelen lavarse en la circulación, sino que se aspiran del catéter o del sistema puerto antes de su nueva puesta en servicio. Esto tiene la ventaja, entre otras, de que las soluciones de bloqueo no llegan al cuerpo del paciente y por lo tanto no deben considerarse como agentes terapéuticos que deben cumplir las estrictas condiciones de autorización para agentes terapéuticos, sino sólo como agentes de desinfección o antisépticos de acción externa.

Aunque el uso de la taurolidina en soluciones de bloqueo, en particular en soluciones de bloqueo con adición de citrato, significó p. ej. en comparación con soluciones de antibióticos una ventaja decisiva con vistas a combatir las infecciones desencadenadas por una combinación microbiana con catéteres y sistemas puerto, en el citado campo son todavía posibles más perfeccionamientos. Aunque las soluciones de taurolidina son eficaces frente a un espectro extraordinariamente amplio de bacterias (microorganismos procariotas), su eficacia frente a microorganismos procariotas (hongos; p. ej. levaduras o mohos) es limitada.

Debido a la solubilidad limitada de la taurolidina en medios acuosos, la eficacia de las soluciones antimicrobianas acuosas a base de taurolidina no puede aumentarse a discreción mediante aumentos de la concentración. Esta observación no afecta sólo a las soluciones de bloqueo sino en general a las soluciones acuosas microbicidas (antimicrobianas; antisépticas) a base de taurolidina también para otros fines de uso conocidos o imaginables.

Es el objetivo de la presente invención crear un nuevo tipo de preparación de formulaciones con una eficacia antimicrobiana que se basa en una transferencia a microorganismos de grupos metilol de la especie contenida en la formulación, que permite crear formulaciones eficaces en el sentido citado cuya eficacia frente a los microorganismos, en especial frente a los microorganismos eucariotas, es mayor en comparación con las soluciones de taurolidina conocidas que sin embargo permiten al mismo tiempo modificar la eficacia deseada y p. ej. adaptarla totalmente a las soluciones de taurolidina conocidas hasta la fecha, en especial las soluciones de bloqueo de taurolidina, cuando no se necesita una mayor eficacia o debe evitarse en un caso concreto a causa de los efectos secundarios indeseados.

Este objetivo se consigue según la presente invención no utilizando para la preparación de las formulaciones de acción antimicrobiana taurolidina, sino el compuesto 7-oxa-2-tia-1,5-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,2-diona, que en el resto de la solicitud se designará de manera simplificada como "ciclotaurolidina".

La presente invención se refiere así en general al uso de ciclotaurolidina para la preparación de formulaciones de efecto antimicrobiano (microbicida) o antiséptico para fines discrecionales. Además de usos con fines médicos, en especial usos como soluciones de bloqueo acuosas, estos fines comprenden también usos para otros fines técnicos, p. ej. en agentes para la esterilización superficial de partes del cuerpo u objetos que deben presentar superficies estériles, como por ejemplo lentes de contacto, implantes (p. ej. mallas intravasculares (stents)) y otros instrumentos que se usan de tal manera que pueden desencadenar infecciones. El nuevo uso puede formularse también como nuevo procedimiento para la preparación de soluciones partiendo del nuevo producto de salida ciclotaurolidina.

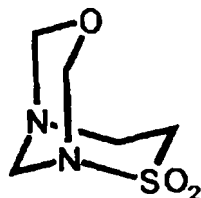
Las formulaciones pueden ser no sólo soluciones sino también geles y pomadas en portadores optimizados para el correspondiente fin de uso.

La invención se refiere además al uso de ciclotaurolidina para la preparación de soluciones que contienen por sí mismas una solución acuosa, en especial en la configuración como soluciones de bloqueo para catéteres y sistemas puerto y el uso de soluciones de este tipo preparadas a partir de ciclotaurolidina como soluciones de bloqueo en catéteres y sistemas puerto.

Además, es objeto de la invención un nuevo procedimiento desarrollado por los inventores que permite la preparación de ciclotaurolidina de una manera sencilla y con un alto rendimiento.

ES 2 318 628 T3

El compuesto designado aquí como ciclotaurolidina es conocido en sí. En la publicación de Alan R. Kennedy *et al.* "Two new compounds by reaction of taurolidin with methylene glycol", Acta Cryst. (1999). C55, 232-234 se indica que este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar taurolidina con un exceso de metilenglicol (formaldehído acuoso). El citado compuesto presenta la fórmula estructural (IV):



IV

Visto desde el punto de vista estructural, este compuesto puede ser considerado como taurultam cuyos dos átomos de nitrógeno del anillo están unidos mediante un puente dimetiléter con formación de un biciclo. Esta unión puede considerarse también como el producto de una reacción de condensación de taurinamida con 3 equivalentes de metilenglicol o formaldehído. 1 equivalente de metilenglicol forma el grupo CH_2 , que también está presente en el taurultam. A partir de otras dos unidades de metilenglicol unidas a N-taurultam, en una posterior reacción de condensación se forma el puente que contiene oxígeno.

El citado compuesto precipitó como producto secundario difícilmente soluble, que en determinadas condiciones cristaliza de manera indeseada a partir de soluciones de taurolidina. Ya que se obtuvo al hacer reaccionar la taurolidina valiosa como principio activo con metilenglicol o formaldehído adicional, su preparación no ha parecido atractiva hasta la fecha, sobre todo porque el compuesto es más lipófilo que taurolidina. Además no se conoce ningún dato sobre la eficacia antimicrobiana.

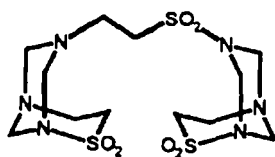
Las investigaciones de los inventores de la presente solicitud acerca de la solubilidad y la eficacia antimicrobiana de la ciclotaurolidina condujeron, sin embargo, al sorprendente resultado de que las soluciones acuosas de ciclotaurolidina, a pesar de la mayor lipofilia del compuesto, no sólo con respecto a su eficacia antimicrobiana frente a microorganismos procariotas (bacterias) son de igual valor que las soluciones de taurolidina habituales más concentradas, sino que las soluciones acuosas de ciclotaurolidina son claramente más eficaces frente a microorganismos eucarióticos problemáticos (levaduras, mohos) que las soluciones acuosas más concentradas que se prepararon disolviendo taurolidina.

En las soluciones acuosas de ciclotaurolidina está presente un principio activo, eventualmente también en forma de sus productos de equilibrio formados hidrolíticamente, en el que la relación molar entre las unidades estructurales que derivan de la taurinamida y las unidades estructurales que derivan de metilenglicol o formaldehído (grupos metileno entre átomos de nitrógeno o entre átomos de nitrógeno y oxígeno) vale 1:3, mientras que la relación correspondiente en soluciones que se prepararon usando taurolidina vale 1:1,5. Este hallazgo puede servir de explicación de que las soluciones de ciclotaurolidina que tienen sólo la mitad de la concentración o que incluso están menos concentradas que las soluciones de taurolidina, muestran como mínimo eficacias antimicrobianas comparables.

Con ello, las soluciones acuosas antimicrobianas preparadas disolviendo ciclotaurolidina presentan frente a las soluciones de taurolidina distintas ventajas, que son importantes por ejemplo para los casos de aplicación en los que se necesita una eficacia frente a microorganismos eucarióticos (levaduras, mohos) mayor que la de las soluciones de taurolidina habituales. Una posibilidad de aplicación de este tipo incluye p. ej. una solución fungicida para fines médicos o higiénicos, p. ej. para el tratamiento de la superficie de la piel. También son posibles aplicaciones como agentes conservantes para fines técnicos, cosméticos y de los alimentos.

En los casos en que no es necesaria una mayor eficacia de las soluciones acuosas preparadas usando ciclotaurolidina o que una mayor reactividad presente reparos en el correspondiente caso de uso, se puede modificar a medida la actividad de las soluciones acuosas de ciclotaurolidina añadiendo taurinamida o hidrocloreto de taurinamida. Añadiendo taurinamida se puede desplazar de manera continua la proporción entre grupos metileno de metilenglicol/formaldehído y la taurinamida. Con ello es posible una modificación de la eficacia antimicrobiana de las soluciones acuosas así como de la solubilidad de las porciones del principio activo o de sus productos de hidrólisis de equilibrio contenidas en la solución acuosa. Si a la solución de ciclotaurolidina se le añade tanta taurinamida o hidrocloreto de taurinamida que la relación entre los grupos metileno, que se derivan del metilenglicol, y la taurinamida, disminuye desde la relación 3:1, tal como existe en la ciclotaurolidina, a 1,5:1 tal como existe en las soluciones de taurolidina (adición de 1 equivalente de taurinamida por equivalente de ciclotaurolidina), la eficacia antimicrobiana de la solución se modifica de tal modo que se obtienen soluciones que presentan la misma eficacia antimicrobiana que las soluciones de taurolidina. Si para ajustar la actividad se usa 1 equivalente de hidrocloreto de taurinamida, las soluciones que se obtienen se diferencian de las que se obtienen disolviendo taurolidina por la presencia de cloruro.

En el caso de una relación correspondiente de taurinamida a metilglicol de 2:1, la estequiometría de los componentes de la mezcla equivale a la estequiometría del compuesto (V),



V

que se describe igualmente en la publicación ya citada en Acta Cryst, (1999). C55, 232-234. Hay que partir de que las soluciones acuosas que se forman disolviendo el mencionado compuesto (V) presentan igualmente un efecto antimicrobiano que se refleja aproximadamente en el número de puentes metilo entre los átomos de nitrógeno del anillo en (V). Las soluciones acuosas que se preparan disolviendo el mencionado compuesto (V) pueden considerarse como soluciones acuosas de ciclotaurolidina que se modificaron de manera correspondiente mediante la adición de taurinamida y que, por consiguiente, se encuentran igualmente en el ámbito de la presente invención.

A continuación se explicará con más detalles la presente invención basándose en ejemplos que, por un lado, describen un nuevo y ventajoso procedimiento para la preparación de ciclotaurolidina y, por otro lado, reproducen resultados obtenidos al ensayar la eficacia antimicrobiana de las soluciones acuosas preparadas a partir de ciclotaurolidina.

Ejemplos

1. Preparación de 7-oxa-2-tia-1,5diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,2-diona ("ciclotaurolidina") partiendo de hidrocloreto de taurinamida

Hidrocloreto de taurinamida (250,0 g, 1,55 mol; preparado según el documento EP 863 133 B19) se añadió a una solución de hidróxido sódico (60,0 g, 1,50 mol) en agua (700 ml). Se obtuvo una solución incolora transparente que se añadió gota a gota durante un tiempo de 5 minutos a una solución acuosa agitada de formaldehído (35%, 1000 ml). Durante la adición aumentó la temperatura de la mezcla incolora transparentes desde la temperatura ambiente hasta 47°C. Al calentar a 62°C la solución obtenida, ésta se volvió turbia. Se agitó 30 minutos adicionales a una temperatura de aproximadamente 45-47°C y a continuación se enfrió hasta los 10°C y a esta temperatura se agitó durante otros 20 minutos. Se formó un precipitado incoloro que se separó aspirando la fase líquida, que se lavó con agua y a continuación con etanol y que finalmente se secó. El rendimiento fueron 224,8 g, el punto de fusión del producto cristalino fue de 148,5°C.

Análisis

Hallazgos: C 33,79, H 5,593, N 15,68, S 18,11

Calculado (para C₅H₁₀N₂O₃S - masa molar 178,21 g): C 33,69, H 5,65, N 15,71, S 17,99.

IR: ν (cm⁻¹) = 2872, 1384, 1329, 1269, 1225, 1185, 1138, 1064, 1014, 995, 973, 947, 874, 791, 743, 663, 615.

¹³C NMR (CHCl₃): δ (ppm) = 48,8, 51,5, 69, 0, 79,2, 84,0

El producto es un polvo cristalino e inodoro que puede recrystalizarse y purificarse p. ej. a partir de etanol, que es estable en el aire a temperaturas habituales, que se puede manipular muy bien y que no sólo en agua presenta la solubilidad anteriormente indicada sino que también es soluble en distintos disolventes orgánicos. A diferencia de la taurolidina, la ciclotaurolidina también puede incorporarse a formulaciones en soportes orgánicos, p. ej. en muchos materiales de soporte orgánicos habituales para fines farmacéuticos y cosméticos. Esto permite p. ej. un uso ventajoso en pomadas, geles y sobre superficies de plástico (en las capas superficiales de mallas intravasculares), p. ej. en agentes para la desinfección de la superficie de la piel o como fungicida, p. ej. para los pies.

2. Preparación de ciclotaurolidina a partir de taurolidina

Para fines de control se realizó la reacción de la taurolidina con un exceso de metilenglicol (formaldehído acuoso) citada en Acta Cryst. (1999). C55, 232-234. Para ello, a una solución agitada de formaldehído (100 ml, 35%, EuAB 5,0) se añadieron a temperatura ambiente en total 20 g de taurolidina en 10 porciones. Tras la adición de las tres primeras porciones se agitó la mezcla hasta que se volvió transparente. A continuación se calentó poco a poco la mezcla hasta 55°C y se añadió el resto de taurolidina (en 7 porciones). La solución incolora obtenida se agitó durante 10 minutos y después se redujo la temperatura lentamente por enfriamiento hasta 5°C. A 30°C la solución se volvió turbia. Después de agitar la solución durante 30 minutos a 5°C se filtró con aspiración el precipitado formado y se lavó con agua fría. El rendimiento del material bruto húmedo fue de 21 g. Después del secado y de una recrystalización a partir de etanol se obtuvieron cristales incoloros que se aislaron mediante aspiración.

ES 2 318 628 T3

Rendimiento: 17 g; $R_f = 0,65$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9.1, gel de sílice); punto de fusión 148-149°C. El análisis elemental y los datos de IR y ^{13}C -NMR confirmaron la identidad del producto obtenido a partir de taurolidina con el producto según el ejemplo 1.

5 3. Estudio de la eficacia antimicrobiana de soluciones acuosas de ciclotaurolidina

Ensayos orientativos de disolución de ciclotaurolidina en agua mostraron que la solubilidad de la ciclotaurolidina en 100 ml de agua a temperatura ambiente era como máximo de aproximadamente 1,3 g.

10 Para el ensayo de la eficacia antimicrobiana se usaron soluciones acuosas con un contenido de ciclotaurolidina en 100 ml de agua de 0,85 g.

Con respecto a un posible uso como solución de bloqueo y para comprobar la eficacia antimicrobiana se preparó una solución disolviendo bajo agitación 0,85 g de ciclotaurolidina y 4,8 g de citrato monosódico en agua (100 ml),
15 obteniéndose una solución incolora y transparente. Después de ajustar el pH de la solución a 6,3, se filtró la solución y se llenó en ampollas.

La eficacia bactericida y fungicida de esta solución fue testada por un laboratorio de ensayos reconocido según DIN EN 1040 y DIN EN 1275 (filtración en membrana) frente a los organismos de ensayo *S. Aureus* (ATCC 6538),
20 *P. Aeruginosa* (ATCC 15442), *S. Epidermis* (ATCC 12288), *C. Albicans* (ATCC 10231) y *A. Niger* (ATCC 16404). Se determinaron las reducciones en el número de gérmenes observables para un tiempo de acción de la solución de ensayo de 60 min y de 24 h a una temperatura de ensayo de $20^\circ \pm 1^\circ\text{C}$.

Los resultados se indicaron en escalas log de la reducción del número de gérmenes, en donde basándose en DIN
25 EN 1040 y DIN EN 1275 se exigieron frente a los gérmenes de ensayo *S. Aureus*, *P. Aeruginosa* y *S. Epidermis* reducciones mínimas de $\geq 5,0$ escalas log y para *C. Albicans* y *A. niger* escalas log de $\geq 4,0$.

Al cabo de 60 min se obtuvieron las siguientes reducciones en el número de gérmenes (indicado en escalas log):
30 *S. Aureus* 2,04, *P. Aeruginosa* > 5,27, *S. Epidermis* 1,22, *C. Albicans* > 4,26, *A. Niger* > 4,08.

Después de un tiempo de acción de 24 h, los valores correspondientes fueron para *S. Aureus* > 5,25, para *P. Aeruginosa* > 5,27, para *S. Epidermis* > 5,29, para *C. Albicans* > 4,26 y para *A. Niger* > 4,08.

Una solución comparativa según el estado actual de la técnica en forma de una taurolidina al 2% en peso así
35 como una cantidad correspondiente de solución de bloqueo acuosa que contiene citrato y de pH 6,3 proporcionó los siguientes resultados:

60 min: *S. Aureus* 1,33, *P. Aeruginosa* > 5,27, *S. Epidermis* > 0,99, *C. Albicans* 0, *A. Niger* 1,18.

40 24 h: $\geq 5,25$, $\geq 5,27$, $\geq 5,29$, 3,70, $\geq 4,08$.

Una comparación de los resultados muestra que usando una solución preparada de ciclotaurolidina, a pesar de una concentración que se sitúa claramente por debajo de de las soluciones de taurolidina habituales, produjo mejores reducciones en el número de gérmenes en todas las condiciones de ensayo. Especialmente llamativo es la eficacia
45 considerablemente mayor frente a los gérmenes problemáticos *C. Albicans* y *A. Niger*, para los cuales se alcanzaron los valores exigidos ya al cabo de 60 min, mientras que la solución comparativa conocida en el caso de estos microorganismos eucarióticos no alcanza los valores exigidos en el caso de *A. Niger* hasta después de 24 h.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de 7-oxa-2-tia-1,5-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-2,2-diona ("ciclotaurolidina") para la preparación de formulaciones antimicrobianas.

2. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de soluciones antimicrobianas acuosas para fines técnicos o médicos.

3. Uso según las reivindicaciones 1 ó 2 para la preparación de sustancias de bloqueo para catéteres y sistemas puerto para evitar infecciones y sepsis en pacientes que son desencadenadas por catéteres o sistemas puerto con contaminación microbiana.

4. Uso según la reivindicación 3, en el que se prepara una solución acuosa de ciclotaurolidina con una concentración de ciclotaurolidina del 0,5% en peso hasta la concentración de saturación a temperatura ambiente, que contiene además un citrato alcalino disuelto y/o ácido cítrico.

5. Solución de bloqueo acuosa para catéteres y sistemas puerto en forma de una solución acuosa que se preparó disolviendo ciclotaurolidina y citrato monosódico en agua y que tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 7,5, preferentemente de 5,5 a 7,5.

6. Solución de bloqueo acuosa según la reivindicación 5 que contiene además uno o más componentes adicionales, que se seleccionan de taurinamida, hidrócloruro de taurinamida, una o más sustancias con eficacia antibiótica, un poliol fisiológicamente compatible, polivinilpirrolidona, sustancias tampón y/o heparina.

7. Uso de una solución de bloqueo acuosa según las reivindicaciones 5 ó 6 para el llenado de catéteres o sistemas puerto, que está determinada para hemodiálisis para el aporte de medicamentos en oncología y medicina de emergencias o para la alimentación parenteral de pacientes, llenándose con la solución de bloqueo los catéteres o sistemas de puerto durante el tiempo en el que no se usan médicamente los catéteres o sistemas puerto.

8. Procedimiento para la preparación de 7-oxa-2-tia-1,5-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-2,2-diona ("ciclotaurolidina") **caracterizado** porque una solución acuosa de taurinamida en una concentración acuosa superior al 10% en peso, con preferencia de aproximadamente el 20% en peso o más, se añade gota a gota a una solución aproximadamente al 35% de formaldehído en agua que contiene formaldehído en una cantidad como mínimo 3 veces estequiométrica, referido a la cantidad de taurinamida, se calienta la mezcla de reacción obtenida hasta que se completa la reacción, a continuación se enfría y el producto de reacción sólido que se ha obtenido de la solución de reacción se filtra y eventualmente se purifica mediante recristalización.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque después de la adición de la taurinamida la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 55°C o superior, en particular 60°C o superior, se agita en estado calentado durante 10 min a 45 min y después se enfría a una temperatura de menos de 15°C, en particular aproximadamente 10°C, y se recoge el precipitado formado.