



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 341 997**

(51) Int. Cl.:

C08K 5/3432 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06792247 .6**

(96) Fecha de presentación : **23.09.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1940938**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

(54) Título: **Composición plástica antimicrobiana con una tasa baja de elución y actividad prolongada.**

(30) Prioridad: **06.10.2005 DE 10 2005 048 131**

(73) Titular/es: **BAYER INNOVATION GmbH**
Merowingerplatz 1
40225 Düsseldorf, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2010

(72) Inventor/es: **Pudleiner, Heinz y**
Hyner, Joachim

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 341 997 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

Composición plástica antimicrobiana con una tasa baja de elución y actividad prolongada.

5 La presente invención se refiere a composiciones plásticas antimicrobianas a partir de elastómeros termoplásticos (TPE), particularmente poliuretanos termoplásticos, y al menos una sustancia activa antimicrobiana del grupo de los bis-(4-amino-1-piridinio)-alcanos, especialmente octimidina, la elaboración de estas composiciones así como el uso de estas composiciones plásticas para catéteres y otros productos industriales médicos.

10 Ya no puede concebirse la vida actualmente sin la aplicación de materiales poliméricos orgánicos. Las piezas formadas a partir de materiales orgánicos, en las diferentes condiciones de su aplicación, son susceptibles por naturaleza a la colonización por parte de microorganismos de diferentes tipos, como por ejemplo bacterias, virus u hongos. Esto conduce a riesgos higiénicos y médicos en el ambiente de la pieza y también en la aptitud para el uso de la pieza misma, esto último en el caso de degradación microbiológica no deseada del material.

15 En particular, la aplicación de materiales poliméricos para propósitos diagnósticos y terapéuticos ha conducido a un salto tecnológico en la medicina moderna. Por otra parte, el uso frecuente de estos materiales en la medicina ha conducido a un aumento dramático de las así llamadas infecciones por cuerpos extraños o infecciones asociadas a los polímeros.

20 Además de complicaciones traumáticas y tromboembólicas, las infecciones asociadas a catéteres, incluyendo hasta la sepsis, son un problema grave en la aplicación de catéteres con permanencia intravenosa (Venous Access Devices) en la medicina, en particular en cuidados intensivos.

25 Numerosos estudios han dado como resultado que los estafilococos negativos a coagulasa, el germe estafilococo aureus transitorio, el estafilococo de epidermis y diferentes especies de candida son los causantes principales de las infecciones asociadas a los catéteres. Durante la aplicación del catéter, estos microorganismos, que se encuentran presentes en la piel de manera ubicua o natural, penetran la barrera fisiológica de la piel y alcanzan de esta manera la región subcutánea y, eventualmente, el torrente sanguíneo. La adhesión de las bacterias en la superficie plástica se considera como el paso esencial de en la patogénesis de infecciones por cuerpos ajenos. Después de la adhesión de gérmenes de la piel en la superficie del plástico comienza la proliferación de las bacterias con la colonización del polímero. Con esto se da la producción de una biopelícula mediante excreción bacteriana de glicocalix.

35 La bio-película soporta la adhesión de los agentes patógenos y los protege del ataque de determinadas células del sistema inmune. Para esto, la película forma una barrera impenetrable para muchos antibióticos. Después de una proliferación reforzada de los gérmenes patógenos en la superficie polimérica, finalmente puede llegar a una bacteriemia séptica. Para la terapia de infecciones de este tipo se necesita retirar el catéter infectado puesto que una quimioterapia con antibióticos requeriría dosis altas de manera no fisiológica.

40 La incidencia de infecciones inducidas por bacterias en el caso de catéteres venosos centrales se encuentra en promedio en alrededor de 5%. En total, los catéteres venosos centrales son responsables por cerca del 90% de todos los casos de sepsis en los cuidados intensivos. Por esto, el uso de catéteres venosos centrales involucra no solo un alto riesgo de infección para los pacientes, sino que ocasiona también gastos terapéuticos de seguimiento enormemente altos (tratamiento subsiguiente, tiempos de permanencia prolongados en la clínica, opcionalmente invalidez, muerte).

45 Mediante medidas pre-, peri- o postoperatorias (por ejemplo, medidas higiénicas, etc.) esta problemática puede resolverse solo parcialmente. Una estrategia racional para la prevención de infecciones asociadas a polímeros consiste en la modificación de los materiales poliméricos utilizados. Debe ser objetivo de esta modificación la inhibición de la adhesión de bacterias o de la proliferación de las bacterias ya adheridas para de esta manera impedir de manera causal infecciones por cuerpos extraños. Esto puede lograrse mediante incorporación, por ejemplo, de un agente quimioterapéutico adecuado en la matriz polimérica (por ejemplo, antimicrobióticos tales como antibióticos y antisépticos), siempre que el ingrediente activo incorporado también puede difundirse hacia afuera de la matriz polimérica. En este caso la liberación del ingrediente activo antimicrobiano puede extenderse por un lapso de tiempo más largo para que pueda evitarse la adhesión de microbios o bacterias en el polímero por un lapso de tiempo más largo de manera correspondiente.

55 Ya son conocidos métodos para la elaboración de polímeros dotados con agentes antimicrobianos. Por medio de estos se introducen los microbicidas a la superficie o a una capa de la superficie sobre o en la pieza polimérica. Para los poliuretanos termoplásticos usados particularmente para aplicaciones médicas se han descrito las siguientes técnicas:

- 60 a) Adsorción sobre la superficie polimérica (de manera pasiva o por medio de surfactantes)
- b) Introducción en un revestimiento polimérico que se aplica a la superficie de un cuerpo moldeado.
- c) Incorporación a la fase a granel del material polimérico de soporte
- d) Enlazamiento covalente con la superficie polimérica
- e) Mezcla con un componente que forma poliuretano antes de la reacción para preparar el polímero.

ES 2 341 997 T3

A manera de ejemplo, de la EP 0 550 875 BI se infiere un método para introducir (impregnación) ingredientes activos a la capa externa de artículos médicos. En este caso el dispositivo implantable hecho de material polimérico se hincha en un solvente adecuado. La matriz polimérica se modifica de tal modo que una sustancia activa farmacéutica, o una combinación de sustancias activas, pueda penetrar el material polimérico del implante. Después de retirar el solvente, la sustancia activa se incluye en la matriz polimérica. Después del contacto con el medio fisiológico se libera por difusión la sustancia activa contenida en el dispositivo implantable. El perfil de liberación puede ajustarse mediante la selección del solvente y mediante la variación de las condiciones experimentales dentro de ciertos límites.

En la US P 5,019,096 se mencionan a manera de ejemplo materiales poliméricos para aplicaciones médicas que

10 tienen recubrimientos con contenido de sustancia activa. Se describen métodos para la elaboración de los recubrimientos efectivos de manera antimicrobiana y métodos para la aplicación sobre las superficies de dispositivos médicos. Los recubrimientos están compuestos de una matriz polimérica, en particular de poliuretanos, siliconas o polímeros biodegradables, y de una sustancia efectiva de manera antimicrobiana, preferiblemente una combinación sinérgica de una sal de plata con clorhexidina o un antibiótico.

15 La US P 5,281,677 describe mezclas de TPU que se emplean preferiblemente para la elaboración de catéteres vasculares de múltiples lúmenes. Se menciona que los cuerpos moldeados también pueden contener una sustancia activa antimicrobiana que puede estar distribuida equilibradamente (bulk- distributed) en uno de los poliuretanos antes del proceso de fusión.

20 La US P 6,120,790 describe resinas termoplásticas que contienen sustancias activas antimicrobianas o fungistáticas y el polímero contiene una cadena polietérica como unidad estructural. Como sustancias activas entre los compuestos orgánicos también se tomaron en consideración piridinas sin que estas se hayan especificado a manera de ejemplo.

25 La EP 927 222 A1 describe la introducción de sustancias efectivas como antitrombóticos o antibióticos a la mezcla de reacción para la elaboración de un TPU.

La WO 03/009879 A1 describe productos médicos con microbicidas en la matriz polimérica en la cual la superficie se modifica con sustancias de superficie biológica activa (en inglés: biosurfactants). Las sustancias activas pueden 30 introducirse al polímero mediante técnicas diferentes. Las sustancias con superficie activa sirven para la disminución de la adhesión de las bacterias sobre la superficie de los cuerpos moldeados.

US P 5,906,825 describe polímeros, entre ellos también poliuretanos, en los que biocidas o antimicrobióticos (concretamente se han descrito exclusivamente ingredientes vegetales) se han dispersado en tal cantidad que se ha 35 suprimido el crecimiento de microorganismos que han estado en contacto con el polímero. Esto puede optimizarse mediante la adición de un agente que regule la migración y/o la liberación del biocida. Se mencionan sustancias naturales como, por ejemplo, vitamina E. El punto principal de aplicación son los empaques para alimentos.

En Zbl. Bakt. 284, 390-401 (1996) se describe un mejor efecto a largo plazo de un antibiótico distribuido en una 40 matriz polimérica de silicona o poliuretano frente a antibióticos aplicados sobre la superficie mediante técnicas de deposición o mediante técnica de hinchamiento incipiente en la cercanía de la superficie. En tal caso, la alta tasa inicial de liberación del antibiótico desde la superficie a un medio acuoso circundante está sometida a oscilaciones muy fuertes que son irreproducibles.

45 La US P 6,641,831 describe productos médicos con actividad farmacológica retardada; ésta se controla mediante la introducción de dos sustancias con diferente lipofilia. El núcleo de la invención es el efecto de que la tasa de liberación de una sustancia activa antimicrobiana se reduce por medio de la adición de una sustancia lipofílica y de esta manera se mantiene la entrega por un lapso de tiempo más largo. Se prefiere que la sustancia activa no tenga alta solubilidad en medios acuosos. También se divulga que es posible retrasar la liberación de agentes desinfectantes y se menciona precisamente la octenidina, entre otros.

50 La JP 08-157641 describe un método para la elaboración de materiales antimicrobianos mediante amasijos fundidos de un polímero con una superficie específica de más o igual a 17 cm²/g, entre otros de un poliuretano, con una sustancia activa en polvo, preferible clorhexidina.

55 La CN 1528470 A describe un método para la elaboración de un tubo guía de inserción, anti-infeccioso médico, para catéteres de poliuretano, y una mezcla madre designada como material madre, que contiene el antimicrobiótico, se mezcla con la materia prima de PU y se extrude para formar el cuerpo moldeado.

60 En la WO 2004/017738 A se describen composiciones compuestas de polímeros y agentes coloidales oligodinámicos; estas composiciones impiden la formación de una película microbiana sobre la superficie. De manera opcional, estos también pueden contener otras sustancias activas farmacéuticas. En un listado de una gran cantidad de sustancias activas ejemplares también se mencionan como típicas las sustancias activas antimicrobianas, entre ellas hidrocloruro de ocnetidina.

65 Es controvertido el equipamiento antimicrobiano mediante el empleo de sustancias activas, específicamente efectivas como antibacterianas, es decir de antibióticos, y su aplicación tópica en la medicina debido al riesgo conocido de desarrollo de resistencia en la administración sistémica. A este problema se le pone remedio en la WO 2005/009495 A

ES 2 341 997 T3

en la que se divulga el uso de antisépticos en cementos de polimetilmetacrilatos para huesos, entre otros se mencionan como sustancias posibles, pero no preferidas, derivados de piridina tales como dihidrocloruro de octenidina; se prefiere polihexametilenbiguanidida (PHMB).

5 Todos los métodos mencionados tienen en común que la acción a largo plazo limitada en el tiempo del equipamiento antimicrobiano de los cuerpos moldeados de material polimérico, en particular de productos médicos, se optimiza al emplearlos dentro o fuera del paciente. Esto y la prevención del riesgo de una infección inicial microbiana del cuerpo moldeado mismo o de la persona o animal a través del cuerpo moldeado se garantizan pero no simultáneamente de manera satisfactoria.

10 Particularmente, la presente solicitud apunta por lo tanto preponderantemente a productos médicos aplicados dentro del cuerpo. A manera de ejemplo, los catéteres penetran generalmente la superficie del cuerpo durante todo el período de su uso y, por lo tanto, representan un riesgo particularmente alto de infecciones microbianas, tal como ya se ha explicado arriba de manera extensa. El riesgo de infecciones iniciales al introducir productos médicos en 15 el cuerpo mediante contaminación microbiana aún no se reduce de manera suficiente mediante las modificaciones antimicrobianas conocidas.

20 En la DE 27 08 331 C2 (Sterling Drug Inc.) se describe la elaboración de bis-(4-substituidos-amino-1-piridinium)-alcanos, a los cuales también pertenece octenidina. Como campo de aplicación se ha nombrado la prevención de la formación de placas dentales. No se han aprovisionado polímeros con esto.

25 En la EP 1 123 927 A1 se describe un método mejorado para la elaboración de las sustancias activas del grupo de los bis-(4-amino-1-piridinio)-alcanos, entre ellos octenidina. Como campos de aplicación se nombran jabones, champús, agentes desinfectantes, por ejemplo para desinfectar la piel antes de las operaciones, pinturas y lacas. No se detalla el empleo para evitar infecciones asociadas a catéteres.

30 Fue tarea de la invención suministrar plásticos dotados antimicrobianamente, en particular artículos médicos que contienen éstos, tales como catéteres, los cuales impiden de manera eficiente y por un lapso largo de tiempo una colonización de las superficies por parte de los gérmenes y por un período de tiempo de 15 días entregan menos de 5% de su cantidad original de sustancia activa.

Ahora se ha encontrado que esto puede alcanzarse si se usan composiciones plásticas de un elastómero termoplástico se selecciona del grupo compuesto de copoliésteres, bloque de poliéster-amidas y poliuretanos termoplásticos que contienen al menos una sustancia activa del grupo de los bis-[4-(substituidos-amino)-1-piridinio]-alcanos.

35 Estas composiciones plásticas están equipadas preferiblemente de tal manera que la concentración de la sustancia activa es suficiente para impedir la colonización con gérmenes indeseados por un lapso de tiempo prolongado, para al menos reducirla de manera significativa. Este lapso de tiempo prolongado es preferible de al menos 2 semanas, particularmente preferible más de 4 semanas. Por gérmenes indeseados se entienden respectivamente determinadas 40 bacterias, virus y hongos.

Otro objeto de esta invención son cuerpos moldeados a partir de la composición plástica de acuerdo con la invención. Tales cuerpos moldeados son, por ejemplo, catéteres, tubos, láminas, conectores, fibras y telas no tejidas.

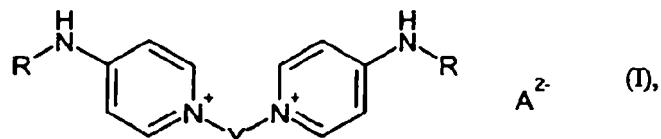
45 Otro objeto de esta invención es la elaboración de la composición plástica según la invención. Las composiciones plásticas de acuerdo con la invención se elaboran y se siguen procesando preferiblemente mediante procesamiento termoplástica.

Otro objeto de esta invención es el uso de la composición plástica de acuerdo con la invención para catéteres, tubos, 50 láminas, conectores, fibras y telas no tejidas.

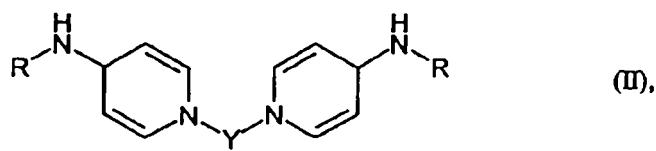
Como sustancias activas se toman en consideración fundamentalmente todas las sustancias activas definidas en la DE 27 08 331 C2, en las reivindicaciones 1 a 4 en la página 28. Se prefiere emplear los compuestos de los ejemplos 1-82 (páginas 5 a 18 Z. 19), particularmente se prefiere octenidina, su hidrocloruro o se prefiere muy particularmente 55 el dihidrocloruro 1,1'-(1,10-decandil)bis[4-(octilamino)-piridinio]-dicloruro.

Estas sustancias activas designadas como bis-[4-(amino sustituidos)-1-piridinio]-alcanos se definen mediante las fórmulas generales (I) y (II)

60



65



en las cuales

10 Y representa un grupo alquíleno con 4 a 18 átomos de carbono,

R representa alquilo de C₆-C₁₈, cicloalquilo de C₅-C₇ o fenilo sustituido por un átomo de halógeno y

15 A representa dos aniones monovalentes o un anión monovalente.

Y representa preferiblemente 1,10-derileno o 1,12-dodecileno, particularmente preferible representa 1,12-dodecilenos.

20 R representa preferiblemente n-hexilo, n-heptilo o n-octilo, particularmente preferible representa n-octilo.

A representa, por ejemplo, un ión sulfato, 2 iones fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro o metano-sulfonato, preferible representa 2 iones fluoruro, cloruro, bromuro, particularmente preferible 2 iones cloruro.

25 La fórmula (II) designa las bases libres correspondientes que puede prepararse mediante neutralización a partir de las sales de la fórmula (I) según los métodos usuales de la química orgánica. Las sales de la fórmula (I) también se representan con frecuencia en la literatura en forma de la fórmula (III)

30 Fórmula (II) x H₂A (III),

donde "Fórmula (II)" y A tienen los resultados indicados arriba. Naturalmente una fórmula química es solo una representación simplificada de la realidad. En este caso son tautómeros para los que no existe indicio alguno de que 35 sean distinguibles en condiciones y temperaturas habituales. Para dihidrocloruro-ocnetidina existe, sin embargo, 2 números de registro en Chemical Abstracts y 2 números en el inventario europeo de sustancias químicas existentes. Para la invención no es de relevancia si se emplean compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (III) o en cual forma 40 se encuentran presentes éstos en la composición polimérica. Se prefieren sales de la fórmula (I) o (III).

Como materiales son adecuados elastómeros termoplásticos (TPE) de acuerdo con la reivindicación 1. TPE son materiales que contienen fases elastoméricas en polímeros procesados termoplásticamente, ya sea que se hayan incorporado por mezcla física, o bien mediante enlace químico. Se distinguen combinaciones poliméricas en las que las fases elastoméricas se han incorporado mediante mezcla física y copolímeros en bloques en los que las fases elastoméricas son un componente del esqueleto del polímero. Por la estructura de los elastómeros termoplásticos se encuentran 45 presentes regiones duras y blandas, unas junto a las otras. Las regiones duras forman en tal caso una estructura de red cristalina o una fase continua cuyos espacios intersticiales están llenos de segmentos elastoméricos. Debido a esta estructura, estos materiales tienen propiedades similares a las del caucho.

Pueden distinguirse 3 grupos principales de elastómeros termoplásticos:

- 50
1. Copoliésteres
 2. Bloques de poliéster-amidas en bloque (PEBA)
 - 55 3. Poliuretanos termoplásticos (TPU)

Se conocen métodos para la síntesis de copoliésteres de este tipo a partir de DE-OS 22 39 271, DE-OS 22 13 128, DE-OS 24 49 343 y US-P 3,023,192. Copoliésteres adecuados en el sentido de la invención son, por ejemplo, a base de ácido tereftálico con ciertas fracciones de ácido tereftálico, así como butandiol y poliéteres, preferible poliéteres de C₄ a base de tetrahidrofurano y que puede obtenerse, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Hytrel de la empresa Du Pont, Pelpren de la empresa Toyobo, Arnitel de la empresa Akzo o Ectel de la empresa Eastman Kodak.

Son conocidos métodos para la síntesis de los polímeros PEBA a partir de FR-P 7 418 913 (No. de la publicación 2 273 021), DE-OS 28 02 989, DE-OS 28 37 687, DE-OS 25 23 991, EP 0 095 893 B2, DE-OS 27 12 987 o DE OS 65 27 16 004. De acuerdo con la invención son particularmente adecuados aquellos polímeros PEBA que, a diferencia de los previamente descritos, están estructurados de manera aleatoria. Las unidades estructurales son, por ejemplo, ácido adípico, ácido aminododecanoico, proporcionalmente hexametilendiamina, politetrahidrofurano, proporcionalmente polietilenglicol.

ES 2 341 997 T3

Los poliuretanos procesables de manera termoplástica, que pueden emplearse según la invención, pueden obtenerse mediante reacción de los componentes que forman poliuretano:

- A) diisocianato orgánico,
- B) poliol lineal, terminado en hidroxilo con un peso molecular de 500 a 10000,
- C) alargadores de cadena con un peso molecular de 60 a 500,

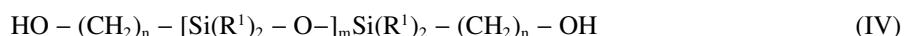
10 y la relación molar entre los grupos NCO en A) y los grupos que reaccionan con isocianato en B) y C) es de 0,9 a 1,2.

15 Como diisocianatos orgánicos A) pueden tomarse en consideración, por ejemplo, diisocianatos alifáticos, cicloalifáticos, heterocíclicos y aromáticos, tal como se describen en Justus Liebigs Annalen der Chemie, 562, páginas 75-136. Se prefieren diisocianatos alifáticos y cicloalifáticos.

20 En lo individual pueden mencionarse a manera de ejemplo: diisocianatos alifáticos, como hexametendiisocianato, diisocianatos cicloalifáticos, como isoforondiisocianato, 1,4'-ciclohexan-diisocianato, 1-metil-2,4-ciclohexandiisocianato y 1-metil-2,6-ciclohexan-diisocianato así como las mezclas isoméricas correspondientes, 4,4'-diciclohexilmetan-diisocianato, 2,4'-diciclohexilmetan-diisocianato y 2,2'-diciclohexilmetan-diisocianato así como las mezclas 25 isoméricas correspondientes, diisocianatos aromáticos, como 2,4-toluilendiisocianato, mezclas de 2,4-toluilendiisocianato y 2,6-toluilendiisocianato, 4,4'-difenilmetandiisocianato, 2,4'-difenilmetandiisocianato y 2,2'-difenilmetandiisocianato, mezclas de 2,4'-difenilmetandiisocianato y 4,4'-difenilmetandiisocianato, 4,4'-difenilmetandiisocianatos líquidos, modificados con uretano, y 2,4'-difenilmetandiisocianatos, 4,4'-diisocianatodifenil-etano-(1,2) y 1,5-naftilendiisocianato. Preferiblemente se usan 1,6-hexametendiisocianato, isoforondiisocianato, diciclohexilmetandiisocianato, mezclas isoméricas de difenilmetandiisocianato con un contenido de 4,4'-difenilmetandiisocianato de >96% en peso y en particular 4,4'-difenilmetandiisocianato y 1,5-naftilendiisocianato. Los diisocianatos nombrados pueden aplicarse de manera individual o en forma de mezclas unos con otros. También pueden usarse junto con hasta 15% en peso (calculado sobre la cantidad total de diisocianato) de un poliisocianato, por ejemplo trifenilmetan-4,4',4''-trisiocianato o polifenil-polimetilen-poliisocianatos.

30 Como componente B) se emplean polioles lineales, terminados en hidroxilo, con un peso molecular promedio Mn de 500 a 10000, preferible 500 a 5000, particularmente preferible 600 a 2000. Estos contienen con frecuencia, dependiendo de la producción, pequeñas cantidades de compuestos ramificados. Por lo tanto, con frecuencia se habla también de "polioles esencialmente lineales". Se prefieren poliéster-dioles, policarbonato-dioles; poliéster-dioles estéricamente impedidos, polibutadienos terminados en hidroxilo o mezclas de éstos.

35 Como segmentos blandos también pueden emplearse, solos o en mezcla con los dioles arriba mencionados, polisiloxan-dioles de la fórmula (IV)



40 en la cual

45 R^1 representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de C o un grupo fenilo,

m representa 1 a 30, preferible 10 a 25 y particularmente preferible 15 a 25, y

50 n representa 3 a 6.

55 Se trata de productos conocidos y pueden prepararse según métodos de síntesis conocidos de por sí, por ejemplo mediante reacción de un silano de la fórmula (V)



60 en la cual R^1 y m tienen los significados arriba indicados, en la proporción 1:2 con un alcohol insaturado, alifático o cicloalifático tal como alcohol alílico, buten-(1)-ol o penten-(1)-ol en presencia de un catalizador, por ejemplo ácido hexacloroplatínico.

65 Poliéster-dioles adecuados pueden prepararse haciendo reaccionar uno o más óxidos de alquileno con 2 a 4 átomos de carbono en el residuo de alquileno con una molécula iniciadora que contiene enlazados dos átomos activos de hidrógeno. Como óxidos de alquileno pueden nombrarse, por ejemplo:

Óxido de etileno, 1,2-propileno óxido, epiclorhidrina y 1,2-butileno óxido y 2,3-butileno óxido. Preferiblemente se usan óxido de etileno, óxido de propileno y mezclas de 1,2-propileno óxido y óxido de etileno. Los óxidos de

ES 2 341 997 T3

- alqueno pueden usarse individualmente, de manera alterna uno tras otro o como mezclas. Como moléculas iniciadoras pueden considerarse, por ejemplo: agua, aminoalcoholes como N-alquil-dietanolaminas, por ejemplo N-metildietanol-amina, y dioles como etilenglicol, 1,3-propilenglicol, 1,4-butandiol y 1,6-hexandiol. Opcionalmente también pueden emplearse mezclas de moléculas iniciadoras. Poliéster-dioles adecuados también son los productos de polimerización del tetrahidrofurano que contienen grupos hidroxilo. También pueden emplearse poliéteres trifuncionales en porciones de 0 a 30% en peso respecto de poliéteres bifuncionales, aunque a lo sumo en tal cantidad que se produzca un producto que pueda procesarse termoplásticamente. Los poliéster-dioles esencialmente lineales pueden emplearse tanto en forma individual como también en forma de mezclas unos con otros.
- 10 Poliéster-dioles estéricamente impedidos adecuados pueden prepararse, por ejemplo, a partir de ácidos dicarboxílicos con 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 4 a 6 átomos de carbono, y alcoholes polihídricos. Como ácidos dicarboxílicos se toman en consideración: ácidos dicarboxílicos alifáticos, como el ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido azelaico y ácido sebácico, y ácidos dicarboxílicos aromáticos como ácido ftálico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. Los ácidos dicarboxílicos pueden usarse de forma individual o como mezclas, por ejemplo en forma de una mezcla de ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico. Para la preparación de los poliéster-dioles puede ser ventajoso usar opcionalmente, en lugar de ácidos dicarboxílicos, los derivados correspondientes de ácido carboxílico, tales como
- 20 Diésteres de ácido carboxílico con 1 a 4 átomos de carbono en el residuo de alcohol, anhídridos de ácido carboxílico o cloruros de ácido carboxílico. Ejemplos de alcoholes polihídricos son glicoles estéricamente impedidos con 2 a 10, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, los cuales tienen, en posición beta hacia el grupo hidroxilo, al menos un residuo alquilo como 2,2-dimetil-1,3-propandiol, 2-metil-2-propil-1,3-propandiol, 2,2-dietil-1,3-propandiol, 2-ethyl-1,3-hexandiol, 2,5-dimetil-2,5-hexandiol, 2,2,4-trimetil-1,3-pentandiol, o mezclas con etilenglicol, dietilenglicol, 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol, 1,6-hexandiol, 1,10-decadiol, 1,3-propandiol y dipropilenglicol. Según las propiedades deseadas, pueden usarse los alcoholes polihídricos solos o, opcionalmente, en mezcla unos con otros. Además, son adecuados los ésteres del ácido carbónico con los dioles nombrados, en particular aquellos con 3 a 6 átomos de carbono, como 2,2-dimetil-1,3-propandiol o 1,6-hexandiol, productos de condensación de ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido hidroxicaproico, y productos de polimerización de lactonas, por ejemplo caprolactonas opcionalmente sustituidas. Como poliéster-dioles se usan preferiblemente neopentilglicol-poliamidatos 1,6-hexandiol-neopentilglicol-poliamidatos. Los poliéster-dioles pueden emplearse de manera individual o en forma de mezclas unos con otros.
- 30 Además de los poliéster-dioles pueden emplearse otros polioles, por ejemplo policarbonato-dioles, poliéster-dioles y mezclas de los mismos.
- 35 Como policarbonatos que tienen grupos hidroxilo se toman en consideración aquellos de un tipo conocido de por sí que pueden prepararse, por ejemplo, mediante reacción de dioles como propandiol-(1,3), butandiol-(1,4) y/o hexandiol-(1,6), dietilenglicol, trietylenglicol, tetraetylenglicol o tioglicol con diarilcarbonatos, por ejemplo difenilcarbonato o fosgeno (DE-AS 16 94 080, DE-OS 22 21 751).
- 40 Además de los poliéster-polioles y los policarbonato-dioles, también pueden emplearse mezclas de poliéster-polioles y poliéster-polioles y mezclas de poliéster-polioles policarbonato-dioles, respectivamente con un peso molecular promedio numérico entre 600 y 5000 g/mol, preferible 700 y 4200 g/mol.
- 45 Como agentes alargadores de cadena (C) se emplean dioles, diaminas o aminoalcoholes con un peso molecular de 60 a 500, preferiblemente dioles alifáticos con 2 a 14 átomos de carbono, como por ejemplo etandiol, 1,6-hexandiol, dietilenglicol, dipropilenglicol y en particular 1,4-butandiol. Aunque también son adecuados diésteres del ácido tereftálico con glicoles con 2 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo ácido tereftálico -bis-etilenglicol o ácido tereftálico - bis- 1,4-butandiol, hidroxialquilenáteres de la hidroquinona, como por ejemplo 1,4-di(-hidroxietil)-hidroquinona, bisfenoles etoxilados, diaminas (ciclo)alifáticas como, por ejemplo, isoforondiamina, etilendiamina, 1,2-propilen-diamina, 1,3-propilendiamina, N-metil-propilen-1,3-diamina, 1,6-hexametilendiamina, 1,4-diaminoclohexano, 1,3-diaminociclohexano, N,N-dimetil-etilen-diamina y 4,4'-diciclohexilmétandiamina y diaminas aromáticas, como por ejemplo 2,4-toluilendiamina y 2,6-toluilen-diamina, 3,5-dietil-2,4-toluilen-diamina y 3,5-dietil-2,6-toluilen-diamina y 4,4'-diaminodifenilmetanos mono-, di-, tri- o tetraalquilsubstituidos primarios o aminoalcoholes como etanolamina, 1-aminopropanol, 2-aminopropanol. También pueden emplearse mezclas de los alargadores de cadena arriba mencionados. Además de esto, también pueden adicionarse cantidades más pequeñas de reticuladores trifuncionales o de mayor funcionalidad, por ejemplo glicerina, trimetilolpropano, pentaerititol, sorbitol. Particularmente se prefieren 1,4-butandiol, 1,6-hexandiol, isoforondiamina y sus mezclas.
- 60 Además, también pueden emplearse compuestos monofuncionales usuales en cantidades bajas, por ejemplo como interruptores de cadena o desenmoldantes. A manera de ejemplo pueden nombrarse alcoholes como octanol y alcohol estearílico o aminas como butilamina y estearilamina.
- 65 Las proporciones molares de los componentes estructurales pueden variar a lo largo de un intervalo amplio, ajustándose así las propiedades del producto. Han dado buen resultado proporciones molares entre polioles y alargadores de cadena de 1:1 a 1:12. La proporción molar entre diisocianatos y polioles es preferiblemente de 1,2:1 a 30:1. Particularmente se prefieren proporciones de 2:1 a 12:1. Para la preparación de los TPU pueden hacerse reaccionar los componentes estructurales en presencia de catalizadores, auxiliares y aditivos en tales cantidades que la proporción de

ES 2 341 997 T3

equivalentes entre los grupos NCO y la suma de los grupos reactivos con NCO, en particular de los grupos hidroxilo o amino, de los dioles/trioles de bajo peso molecular, aminas y de los polioles es de 0,9:1 a 1,2:1, preferiblemente de 0,98:1 a 1,05:1, particularmente preferible de 1,005:1 a 1,01:1.

5 Los poliuretanos que pueden usarse según la invención pueden prepararse sin catalizadores; sin embargo, en algunos casos puede indicarse el empleo de catalizadores. En general los catalizadores se usan en cantidades de hasta 100 ppm con respecto a la cantidad total de sustancias de partida (eductos). Los catalizadores adecuados de acuerdo con la invención son los conocidos en el estado de la técnica y las aminas terciarias usuales, como por ejemplo trietilamina, dimetilciclohexilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetil-piperazina, 2-(dimetilamino-toxi)-etanol, diazabi-ciclo[2,2,2]

10 octano y similares, así como en particular compuestos metaloorgánicos como ésteres de ácido titánico, compuestos de hierro, compuestos de estaño, por ejemplo diacetato de estaño, dioctoato de estaño, dilaurato de estaño o las sales dialquáticas de estaño de ácidos carboxílicos. Se prefieren diacetato dibutílico de estaño y dilaurato dibutílico de estaño; son suficientes cantidades de 1 a 10 ppm de éstos para catalizar la reacción.

15 Además de los componentes de TPU y de los catalizadores, también pueden usarse otros agentes auxiliares y aditivos. Pueden nombrarse, por ejemplo, lubricantes como ésteres de ácidos grasos, sus jabones metálicos, amidas de ácido graso y compuestos de silicona, agentes anti-bloqueo, inhibidores, estabilizantes frente a la hidrólisis, luz, calor y decoloración, agentes ignífugos, colorantes, pigmentos, agentes de carga inorgánicos u orgánicos y agentes de refuerzo. Los agentes de refuerzo son en particular material de refuerzo como fibras inorgánicas que se producen 20 según el estado de la técnica y también pueden encolarse con un apresto. Pueden tomarse datos más detallados sobre las sustancias adyuvantes y aditivas en la literatura especializada, por ejemplo J. H. Sayers, K. C. Frisch: "High Polymers", volumen XVI, Polyurethane, parte 1 y 2, Interscience Publishers 1962 o 1964, R. Gächter, H. Müller (Ed.): Taschenbuch der Kunststoff-Additive (Libro de bolsillo de los aditivos plásticos), 3. Edición, Hanser Verlag, Munich 1989, o DE-OS 29 01 774.

25 La estructuración de los elastómeros poliuretánicos procesables de manera termoplástica se realiza preferible a pasos en el proceso llamado de pre-polimerización. En el proceso de pre-polimerización, a partir del poliol y del diisocianato se forman un prepolímero con contenido de isocianato que, en un segundo paso, reacciona con el alargador de cadena. Los TPU pueden producirse continua o discontinuamente. Los métodos de producción a nivel industrial 30 más conocidos son el método de cinta y el método de extrusora.

35 Los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención pueden producirse mediante extrusión de un material fundido que se compone del polímero y la sustancia activa. El material fundido contiene 0,01 a 10% en peso, preferiblemente 0,1 a 5% en peso de sustancia activa. El mezclado de los componentes puede efectuarse según técnicas conocidas de cualquier manera. La sustancia activa puede incorporarse a la fusión polimérica de manera directa, por ejemplo, en forma sólida. También puede fundirse directamente una tanda madre que contiene sustancia activa con el polímero o puede mezclarse con la fusión polimérica ya presente. La sustancia activa también puede introducirse al polímero antes de fundir el polímero por medio de técnicas conocidas (por medio de tratamiento en tambor de rotación, aspersión, etc.). Otros métodos posibles incluyen mezclar/homogenizar componentes mediante técnicas conocidas tales como por 40 ejemplo mediante máquinas amasadoras o máquinas de tornillo, preferiblemente en extrusoras de uno o dos tornillos en un intervalo de temperaturas entre 150 y 200°C. Mediante la mezcla de los componentes durante el proceso de extrusión se logra una distribución de la sustancia activa en la matriz polimérica sin que se requieran pasos de trabajo adicionales.

45 Los ejemplos siguientes deberán ilustrar la invención sin querer por eso limitarla.

Ejemplos

50 Ejemplo 1

(Ejemplo comparativo)

55 *Poliuretano aromático usual en el comercio con 20% en peso de sulfato de bario: Tecothane TT 2085 A-B20 de dureza Shore 85 A (Noveon, Woburn MA)*

Los gránulos cilíndricos desprovistos de sustancias activas se extruyeron en una extrusora de husillo doble ZSK. Se obtuvo un material fundido claro que después de enfriarse en un baño de agua/aire y de granularse en hebras dio como resultado un producto granulado cilíndrico (pellets), claro, incoloro.

60 Para estudios microbiológicos *in vitro* en el modelo de prueba dinámico, y también para la determinación del perfil de liberación de la sustancia activa incorporada se tomaron muestras de hebras (2 mm de diámetro y aproximadamente 17 cm de largo) y se moldeó por inyección el producto granulado para producir cueros de prueba (placas).

65 De las placas se cortaron por troquelado plaquetas de 5 mm de diámetro. Placas y muestras de hebras se esterilizaron con 25 kGr de radiación gamma.

ES 2 341 997 T3

Ejemplo 2

5 g de dihidrocloruro de octenidina se aplicaron en un mezclador intensivo sobre 995 g de tecothane TT2085AB20. El material granulado cilíndrico se extrudió en una extrusora de husillo doble ZSK. Se obtuvo un material fundido claro 5 que después de enfriar en un baño de agua/aire y de granularse en hebras dio lugar a un material granulado cilíndrico claro, incoloro.

Para estudios microbiológicos *in vitro* en el modelo de prueba dinámico así como para la determinación del perfil 10 de liberación de la sustancia activa incorporada se tomaron muestras de hebras (2 mm de diámetro y cerca de 17 cm de largo) y el producto granulado se moldeó por inyección para producir cuerpos de prueba (placas).

De las placas se cortaron por troquelado plaquetas con diámetro de 5 mm. Las placas y las muestras de hebras se esterilizaron con 25 kGr Gamma.

15 Ejemplo 3

10 g de dihidrocloruro de octenidina se aplicaron en un mezclador intensivo sobre 990 g de Tecothane TT2085AB20 desprovisto de sustancia activa. El material granulado cilíndrico que contiene sustancia activa se extrudió en una ex- 20 trusora de husillo doble ZSK. Se obtuvo un material fundido claro que luego de enfriarse en un baño de agua/aire y de granulación en forma de hebras dio lugar a un material granulado cilíndrico claro incoloro.

Para estudios microbiológicos *in vitro* en el modelo de prueba dinámico así como para la determinación del perfil 25 de liberación de la sustancia activa incorporada se tomaron muestras de hebras (diámetro de 2 mm y cerca de 17 cm de largo) y el material granulado se moldeó por inyección para producir cuerpos de prueba (placas).

De las placas se cortaron mediante troquelado plaquetas con 5 mm de diámetro. Placas y muestras de hebras se esterilizaron con 25 kGr Gamma.

Ejemplo 4

30 15 g de dihidrocloruro de ocnétidina se aplicaron en un mezclador intensivo sobre 985 g de Tecothane TT2085AB20 desprovisto de sustancia activa. El material granulado cilíndrico que contiene sustancia activa se extrudió en una ex-trusora de husillo doble ZSK. Se obtuvo un material fundido claro que después de enfriarse en el baño de agua/aire y de granularse en forma de hebras dio lugar a un material granulado cilíndrico claro incoloro.

35 Para estudios microbiológicos *in vitro* en el modelo dinámico de prueba así como para la determinación del perfil de liberación de la sustancia activa incorporada se tomaron muestras de hebras (2 mm de diámetro y alrededor de 17 cm de largo) y el material granulado se moldeó por inyección para producir cuerpos de prueba (placas).

40 De las placas se cortaron por troquelado plaquetas con 5 mm de diámetro. Placas y muestras de hebras se esterilizaron con 25 kGr Gamma.

Ejemplo 5

45 (Ejemplo de comparación)

Pueden obtenerse comercialmente catéteres que están provistos antimicrobianamente con plata metálica en forma de partículas finas, platino y carbono.

50 Ejemplo 6

Chronoflex AL 85A-B20 fue molido a -40°C hasta obtener un polvo que luego fue tamizado en dos fracciones: 1. fracción 100 µm hasta 300 µm; 2. fracción > 300 µm.

55 Ejemplo 7

400 g de dihidrocloruro de ocnétidina se mezclaron en un mezclador intensivo con 3600 g de Chronoflex AL 85AB20 en polvo (100 a 300 µm) desprovisto de sustancia activa del ejemplo 6. A un rendimiento de la extrusora de 3 kg/hora se dosificaron 16 kg de material granulado de Chronoflex AL 85A-B20 y 4000 g de la mezcla en polvo de 60 polímero-sustancia activa a la carcasa 1 de la extrusora. El material granulado cilíndrico que contiene sustancia activa se extrudió en una extrusora de husillo doble ZSK de la empresa Brabender. Se obtuvo un material fundido blanco que después de enfriarse en el baño de agua/aire y granularse en hebras dio lugar a un material granulado cilíndrico blanco con 2% en peso de dihidrocloruro de ocnétidina.

65 Para la determinación del perfil de liberación de la sustancia activa incorporada el material granulado se moldeó por inyección para producir cuerpos de prueba (placas).

ES 2 341 997 T3

Ejemplo 8

Para verificar la efectividad se seleccionó la siguiente estructura de experimentación:

5 *Modelo dinámico para la detección de actividad antimicrobiana de materiales*

Con el modelo presentado, debe conducirse la detección de la actividad antimicrobiana de los materiales y detectarse la inhibición de la formación de bio-película en los materiales. Los aparatos de ensayo se componen de los siguientes componentes (compárese también Fig 1):

10

15	1. Cámara de reacción
	2. Medios nutritivos-intercambiador (2 válvulas de tres pasos acopladas)
	3. Cámara de muestras
20	4. Bomba peristáltica
	5. Sistema de tubería
	6. Muestras

25

Se introdujo en una cámara de reacción un trozo de hebra de la muestra a investigar y se fijó fijamente en ambos lados por medio de tubos de contracción. La cámara de reacción está posicionada durante el tiempo de ensayo en la incubadora.

30

El sistema de tubos conduce más allá hacia el intercambiador para los medios nutritivos. Usando una válvula de tres vías en posición de salida se bombea medio nutriente del circuito, con la segunda válvula de tres vías, en posición de entrada, se introduce medio nutriente al circuito.

35

El sistema de tubos conduce más allá por la cámara de muestras hacia el retiro de muestras para la determinación de número de gérmenes y la adición de la suspensión de bacterias, y a continuación por la bomba peristáltica de vuelta hacia la cámara de reacción.

40

1. Métodos

Los estudios para el efecto de la actividad antimicrobiana a largo plazo de especímenes de muestra (tubos de muestra) y catéteres se efectuaron con la ayuda del modelo dinámico de bio-película.

45

1.1. Placas de prueba

Para las mezclas de cultivo con fines de determinación del número de gérmenes se usaron placas de agar Mueller-Hinton. Para este efecto se vertieron 18 ml de agar Mueller-Hinton (Merck KGaA Darmstadt/Lot VM132437 339) a cajas de Petri de 9 cm de diámetro.

50

1.2. Medio

55

Como medio para el modelo dinámico de biopelícula se empleó caldo Mueller-Hinton Bouillon (Merck KGaA Darmstadt/Lot VM205593 347).

1.3. Suspensión de bacterias

60

La adición de la cepa de prueba al modelo dinámico de bio-película se efectuó como suspensión. A partir de la permanencia por una noche de la cepa de prueba en agar de sangre Columbia se produjo una suspensión con la densidad de McFarland 0.5 en solución de NaCl al 0.85%. Para la suspensión se usó una “piscina de colonias” (colonia pool) de 3 a 4 colonias aplicadas localizándolas con un bucle de inoculación. La suspensión se diluyó 2x en proporción de 1:100. A partir de esta etapa de dilución se cargó el modelo.

65

ES 2 341 997 T3

1.4. Mezcla de prueba

Cada circuito de modelo por separado (cámara de reacción + sistema de tubería) se cargó con cerca de 16 ml desde el matraz de almacenamiento (medio 1.2) único al primero. Despues al circuito de modelo se adicionaron 100 μ l de la suspensión de bacterias (1.3) con una pipeta por la cámara de muestras. De manera paralela a lo anterior se depositaron 100 μ l de la suspensión de bacterias para la determinación del número de gérmenes (1.1).

En promedio, en el circuito de modelo, estuvieron presentes despues de cada adición de suspensión de bacterias números de gérmenes de al menos 200 CPU/ml.

La bomba peristáltica se ajustó a una velocidad de 5/min (revoluciones por minuto) lo cual resulta en una cantidad impulsada de 0,47 ml/min en la manguera utilizada en el ensayo.

De esta manera, el contenido de un circuito de modelo se intercambió o se pasó por el catéter una vez en la cámara de reacción durante algo más de media hora.

Del circuito modelo se retiraron por primera vez despues de 24 horas, luego diariamente o en distancias variables de a 4 ml (25% de la totalidad del líquido) y se reemplazaron por nuevo medio.

En las muestras retiradas se determinó la concentración de bacterias en cada circuito de modelo individual. Con un bucle de inoculación se depositaron como una raya sobre la placa de prueba 50 μ l de la muestra y se incubaron por 24 horas a 37°C. El número de gérmenes se calculó de manera correspondiente al crecimiento en la preparación microscópica o se inocularon 50 μ l con una pipeta sobre una placa de ensayo, se distribuyeron usando espátula, se incubaron por 24 horas a 37°C y se calculó por el conteo de colonias.

Adicional al intercambio de medios, diariamente o en distancias que varían, por la cámara de muestras se agregaron con una pipeta al circuito de modelo 100 μ l de la suspensión de bacterias. El número de gérmenes de la suspensión de bacterias adicionada varió entre 1800 y 15.000 bacterias por ml. Se prescindió conscientemente de una adición de una cantidad constante, siempre igual, de bacterias ya que en la práctica también debe partirse de que son muchos gérmenes diferentes que podrían tener contacto con el catéter.

Al final del tiempo de ensayo, despues de 30 días, las muestras de hebras y catéteres a ensayar se toman del recipiente de reacción y se cortan en tres pedazos de a 2 cm de longitud que se procesaron de la siguiente manera:

Prueba MAKI: cada sección de catéter se enrolla atrás y adelante cuatro veces sobre una placa de agar de sangre Columbia.

Prueba VORTEX: La respectiva sección de catéter se lava tres veces en 3 ml de agua destilada en un agitador Vortex a 3000 rpm (IKA Minishaker). De la solución de lavado se aplican tres veces como una raya 50 μ l con un bucle de inoculación sobre placas de agar de sangre Columbia.

Prueba de ULTRASONIDO: La sección respectiva de catéter se sometió a ultrasonido y se lavó en 3 ml de agua destilada por 10 min en el baño de ultrasonido. Se depositaron 3 veces 50 μ l de la solución de lavado con un bucle de inoculación sobre una placa de agar de sangre de Columbia.

2. Material

2.1. Muestras de material

Se ensayaron las muestras de hebras extrudidas suministradas para estudio del ejemplo comparativo 1 y de los ejemplos inventivos 2-4 y del ejemplo comparativo 5.

Ejemplo comparativo 1	Muestra de hebra extrudida
Ejemplo 2	Muestra de hebra extrudida
Ejemplo 3	Muestra de hebra extrudida
Ejemplo 4	Muestra de hebra extrudida
Ejemplo comparativo 5	Sección de catéter

2.2. Cepas de ensayo

Como cepa de ensayo para el modelo dinámico de bio-película se usó una cepa de *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 acreditada para la formación de bio-película. La cepa se puso a disposición por la Escuela Superior de Medicina de Hanover.

3. Evaluación

10 3.1 Formación de bio-película

En el caso de 2 tubitos de muestra [ejemplo 1 y ejemplo 6 (ambos ejemplos de comparación)] se observó una colonización bacteriana, una bio-película, en los tubitos de muestra restantes no pudo detectarse ningún crecimiento de bacterias en el medio de reacción, ninguna colonización de bacterias y ninguna bio-película.

15

3.2 Discusión de resultados

El modelo dinámico de biopelícula hace posible la detección de la formación de bio-película o la detección de la inhibición de la formación de bio-película mediante la acción antimicrobiana de un material o de un catéter terminado.

Con la instalación del experimento es posible acercarse a la situación natural del catéter en la piel.

Los siguientes factores pueden simularse de una manera aproximada:

25

- El medio contiene todos los factores para un crecimiento bacteriano de manera correspondiente al fluido de tejido de la piel.
- La sustancia activa puede desprenderse lentamente del catéter al medio circundante y desarrollar allí o directamente en el catéter actividad antimicrobiana.
- La cantidad de las bacterias introducidas es variable y puede ajustarse al nivel de las cantidades que tienen lugar de manera natural o al nivel de una dosis de infección.

30 35 De manera exclusiva, en el caso de la muestra de hebra extrudida del ejemplo comparativo 1 se detectaron diferentes números de gérmenes en el medio de la cámara de reacción durante todo el tiempo de estudio de 30 días. En el catéter del ejemplo de comparación 5 siempre fueron detectables bacterias a partir del día 7 de ensayo. En estas muestras también pudo detectarse una bio-película.

40 40 En las muestras de hebra extrudidas de los ejemplos de la invención 2 a 4 no fue posible detectar bacterias, con pocas excepciones, en el medio de la cámara de reacción durante todo el tiempo de estudio de 30 días.

45 En las muestras de hebra extrudida de los ejemplos inventivos 2 a 4 después de la adición de una alta concentración de bacterias en el día 28 del ensayo, se encuentran bacterias en una concentración de 102 por CFU por ml en el medio de la cámara de reacción en el día 29 de ensayo. Sin embargo, al día siguiente, en el día 30 del ensayo, no fueron detectables bacterias y tampoco fue detectable adhesión a la tubería de muestra y tampoco fue detectable una bio-película.

50

Ejemplo 9

Prueba de difusión de agar

1. Método

55 55 El estudio del efecto antimicrobiano se efectuó con ayuda de la prueba de difusión de agar.

1.1. Placas de ensayo

60 60 Se vertieron 18 ml de agar Mueller-Hinton NCCLS (Merck KGaA Darmstadt/Lot ZC217935 430) a cajas de Petri de 9 cm de diámetro.

1.2. Suspensión de bacterias

65 A partir de un cultivo de toda una noche de la cepa de ensayo sobre agar de sangre Columbia se produjo una suspensión con la densidad de McFarland 0.5 en solución de NaCl al 0.85%. Para la suspensión se usó una "piscina de colonias" ("colony-pool") compuesta de 3 a 4 colonias aplicadas con un bucle de inoculación.

ES 2 341 997 T3

1.3. Mezcla de ensayo

En la suspensión se sumerge una toalla de algodón estéril. El exceso de líquido se pone bajo presión en el borde. Con la toalla se inocula uniformemente la placa de agar Mueller-Hinton en tres direcciones en un ángulo para cada una de 60°. Despues se colocaron plaquetas de material y plaquetas de ensayo sobre la placa de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron a 37° C durante 24 horas.

El efecto antimicrobiano de las muestras se juzgó por medio de zonas de inhibición.

10 Una comparación con los estudios en el ensayo de difusión de agar, en la que se prueban todas las muestras para su acción antimicrobiana, indica que las muestras que difícilmente revelan acción antimicrobiana, o no la revelan en este estudio, tampoco exhiben acción antimicrobiana y se afectan con una fuerte biopelícula (compárese tabla 1).

TABLA 1

Efectividad microbiológica en el ensayo de difusión de agar frente a diferentes gérmenes

Cepa de prueba	E. coli	P. mirabilis	P. aeruginosa	S. aureus	MRSA	C. albicans	
Material	35218	35695	27853	29213	0134-93	14053	Bio-película
Ejemplo comparativo 1	-	-	-	-	-	-	+
Ejemplo 2	+	+	+	+	+	+	-
Ejemplo 3	+	+	+	+	+	+	-
Ejemplo 4	+	+	+	+	+	+	-
Ejemplo comparativo 5	-	-	-	-	-	-	+
- sin efectividad (última columna: sin formación de bio-película)							
+ efectividad (última columna: formación de bio-película)							

40 Las muestras de los ejemplos inventivos 2 a 4 tienen además la capacidad de impedir no solo la colonización de bacterias gram negativas y gran positivas, sino también de levaduras.

Ejemplo 10

45 Los experimentos de elución se llevaron a cabo en láminas moldeadas por inyección que habían sido cortadas en pedazos de un tamaño de 1 cm². Cada una de las muestras pesó cerca de 2,2 g y tenía un área de superficie de 0,5 cm².

50 Como medio de elución se usaron 16 ml de agua desmineralizada. Después de 1 h, 4 h, 8 h, 24 h, 48 h, 120 h y 360 horas (15 días), el medio de elución acuoso se reemplazó por eluente fresco y se determinó el contenido de sustancia activa en las soluciones.

TABLA 2

Cantidad de sustancia activa eluida con respecto a la cantidad presente original

Horas	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 7
1	0,089%	0,227%	0,100%	0,023%
4	0,207%	0,459%	0,310%	0,025%
12	0,326%	0,615%	0,506%	0,027%
24	0,622%	1,067%	0,972%	0,029%
48	1,096%	1,600%	1,497%	0,031%
120	2,296%	3,059%	2,980%	0,039%
360,	5,200%	6,711%	6,340%	0,108%

ES 2 341 997 T3

Sumado el total de todas las 7 soluciones, se extrajeron cantidades de la sustancia activa original después de 15 días de las plaquetas del ejemplo 2: 5,200%, de las plaquetas del ejemplo 3: 6,711%, de las plaquetas del ejemplo 4: 6,34% y de las plaquetas del ejemplo 7 y solo 0,108% de las placas del ejemplo 7.

5 Descripción de la gráfica

Fig. 1 muestra componentes de un aparato experimental para el modelo dinámico de ejemplo 8 con muestras:

10	1. Cámara de reacción
	2. Medios nutritivos-intercambiador (2 válvulas de tres pasos acopladas)
15	3. Cámara de muestras
	4. Bomba peristáltica
	5. Sistema de tubería
20	6. Muestras

25

30

35

40

45

50

55

60

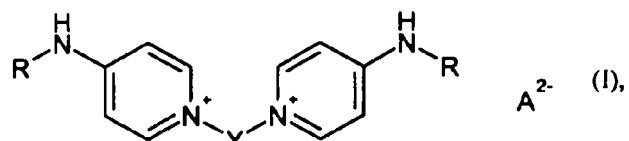
65

REIVINDICACIONES

1. Composición plástica que contiene un elastómero termoplástico seleccionado del grupo que se compone de copolíéster, bloques de poliéter-amidas y poliuretanos termoplásticos y al menos una sustancia activa del grupo de los bis-(4-substituidos-amino-1-piridinio)-alcanos.
2. Composición plástica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sustancia activa se selecciona del grupo que se compone de sustancias de las fórmulas generales (I) y (II)

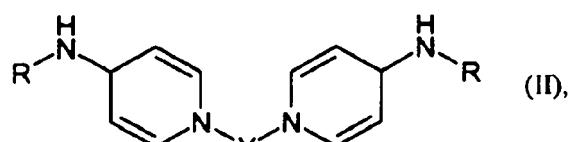
10

15



20

25



en las cuales

30 Y representa un grupo alquíleno con 4 a 18 átomos de carbono,

35 R representa alquilo de C₆-C₁₈, cicloalquilo de C₅-C₇ o fenilo sustituido por un átomo de halógeno y

A representa dos aniones monovalentes o un anión bivalente.

40

3. Composición plástica según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la concentración de la sustancia activa es suficiente para que por un largo tiempo se suprima o se reduzca significativamente la colonización de gérmenes.

45

4. Composición plástica según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la concentración de la sustancia activa es de 0,01 a 5 por ciento en peso con respecto a la sustancia activa y elastómero termoplástico.

45

5. Composición plástica según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque se compone de poliuretano termoplástico y dihidrocloruro de ocnetidina.

50

6. Método para la elaboración de una composición plástica según una de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende la extrusión de una fusión de sustancia activa y elastómero termoplástico.

7. Cuerpos moldeados que contienen una composición plástica según una de las reivindicaciones 1 a 5.

55

60

65

Fig. 1

