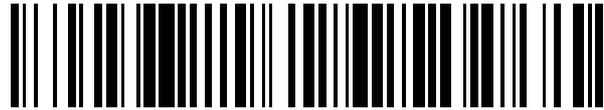


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 264 274**

51 Int. Cl.:

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.1999 E 99959111 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **21.10.2015 EP 1089738**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas que comprenden taurolidina, ácido cítrico y citrato sódico**

30 Prioridad:

02.07.1998 US 91491 P

10.05.1999 US 307916

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

23.12.2015

73 Titular/es:

**ND PARTNERS, LLC (100.0%)
ONE JOY STREET
BOSTON, MA 02108, US**

72 Inventor/es:

SODEMANN, KLAUS

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 264 274 T5

COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS QUE COMPRENDEN TAUROLIDINA, ÁCIDO CÍTRICO Y CITRATO SÓDICO

DESCRIPCIÓN

- 5 **Antecedentes de la invención**
- 10 **1. Campo de la Invención**
- 10 La presente invención se refiere a una composición para el lavado ("flushing") y recubrimiento de catéteres para la prevención de la infección y la coagulación sanguínea.
- 15 **2. Descripción de la técnica relacionada**
- 15 En la técnica se conocen bien los sistemas de acceso de hemodiálisis para acceder al sistema vascular de un paciente humano o animal para el intercambio de sangre entre el sistema vascular y un aparato de procesamiento externo. Un método comprende un catéter situado en el paciente con un extremo que se extiende en el sistema venoso central. Como con cualquier sistema invasivo, es un problema la prevención de la infección, particularmente con un dispositivo que debe permanecer en su sitio durante periodos de tiempo prolongados. La coagulación de la
- 20 sangre dentro y alrededor del catéter también se ha visto que es un problema, y se necesitan métodos para su prevención, particularmente con respecto a la inhibición de la obstrucción del catéter, que puede disminuir o arruinar su utilidad. Se han dirigido una cantidad considerable de investigaciones a la solución de estos problemas.
- 25 Es un procedimiento habitual lavar los catéteres con un anticoagulante, tal como la heparina. Sin embargo, la heparina no es un antibacteriano, y además, si no se controla con cuidado, puede hacer el proceso de anticoagulación tan rápido, que se presente como consecuencia de ello un riesgo de hemorragia.
- 30 La patente de los Estados Unidos número 4.096.241 describe composiciones farmacéuticas para el tratamiento y la profilaxis de las infecciones de los dientes y las encías, y en particular parodontosis, que comprenden derivados de la tiadiazina como el principio activo.
- 35 La patente de los Estados Unidos número 4.107.305 describe un método para combatir la endotoxemia mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición de taurolina.
- 40 La patente de los Estados Unidos número 4.337.251 describe el uso de la taurolina en seres humanos o animales para eliminar o reducir las adherencias tras la cirugía.
- 45 La patente de los Estados Unidos número 4.587.268 describe una composición para el tratamiento de heridas que comprende un gel acuoso reabsorbible que tiene disuelto o disperso en el mismo uno o más de medicamentos solubles en agua, que son preferiblemente un antibiótico o un antibacteriano de transferencia de metilol.
- 50 La patente de los Estados Unidos número 4.587.284 describe la preparación de un material polimérico hidrófilo con una absorción de agua potenciada, adecuado para su uso en los apósitos cicatrizantes mediante un procedimiento en el que un hidrogel orgánico que contiene agua que comprende un polisacárido gelificable y/o una proteína o un polipéptido intercalado con un polímero de un derivado hidrófilo de ácido acrílico o metacrílico que se permeabiliza con una base, elevándose el pH de dicho hidrogel hasta al menos 9 durante el tratamiento con dicha base.
- 55 La patente de los Estados Unidos número 4.604.391 describe la administración de compuestos de taurolina de manera profiláctica a seres humanos o animales de sangre caliente para combatir la aparición de osteitis o osteomielitis, especialmente en pacientes que padecen de lesiones óseas de origen traumático.
- 60 La patente de los Estados Unidos número 4.626.536 describe el uso de compuestos de taurolina para combatir proteínas o péptidos tóxicos, por ejemplo, venenos, toxinas fúngicas y exotoxinas bacterianas, en el torrente sanguíneo de seres humanos o animales de sangre caliente.
- 65 La patente de los Estados Unidos número 4.772.468 describe una composición farmacéutica para rellenarse en las cavidades óseas que comprende una pasta acuosa formada a partir de fosfato cálcico en polvo y una sustancia antibacteriana, si fuera necesario junto con uno o más aglutinantes. La sustancia antibacteriana es preferiblemente taurolidina y el fosfato cálcico es preferiblemente fosfato tricálcico β .
- La patente de los Estados Unidos número 4.797.282 describe un depósito de fármaco, que puede implantarse en el cuerpo, para la liberación controlada y retardada de citostáticos, que comprende un material sintético a base de poliacrilatos y/o polimetacrilatos que contienen un citostático y al menos un aminoácido.
- La patente de los Estados Unidos número 4.853.225 describe un depósito de medicamentos implantable útil para combatir infecciones que comprende excipientes fisiológicamente aceptables y al menos un compuesto activo de

liberación retardada que es un quimioterapéutico del tipo inhibidor de la girasa.

- 5 La patente de los Estados Unidos número 4.882.149 describe una preparación farmacéutica de depósito para la implantación en un tejido basal que comprende mineral óseo natural al cuál se le han eliminado las proteínas óseas y la grasa asociada de forma natural, por lo que dicho hueso es estéril y no alergénico, teniendo adsorbido dicho material óseo una o más sustancias fisiológicamente activas sobre el mismo y/o en el mismo. La sustancia fisiológicamente activa es ventajosamente un antibiótico o taurolidina o taurultam o una proteína o un polipéptido que ayuda a la regeneración ósea.
- 10 La patente de los Estados Unidos número 4.905.700 describe un medio de acoplamiento acústico para transmitir ultrasonidos. El medio, que se puede usar en la visualización ultrasónica del cuerpo humano, comprende una lámina de hidrogel que contiene más de un 90% de agua, preferiblemente más de un 95% de agua. El hidrogel comprende preferiblemente agar, estando sus cadenas intercaladas con cadenas de poliacrilamida.
- 15 La patente de los Estados Unidos número 4.960.415 describe un dispositivo para insertarse en heridas y en cavidades de heridas que consiste en un recipiente con contiene una sustancia farmacéuticamente activa, consistiendo las paredes de dicho recipiente en al menos parte de una membrana, preferiblemente una membrana semipermeable, que permite que la sustancia activa se escape hacia el área de la herida. Este recipiente, es, más preferiblemente un tubo de diálisis. Para drenar las secreciones de la herida, el recipiente que contiene la sustancia farmacéuticamente activa, particularmente taurolidina, se conecta de forma conveniente a un tubo de drenaje. Preferiblemente se usa un tubo de drenaje en el que el extremo que conduce dentro de la herida está dividido en filamentos.
- 20 La patente de los Estados Unidos número 5.077.281 describe el uso de compuestos de taurolina como agentes inhibidores de la coagulación sanguínea y como agentes que inhiben la inflamación abacteriana. Según la patente, la taurolina tiene una acción de inhibición de la coagulación extraordinaria y es especialmente adecuada para su uso en estados médicos que requieran diálisis y para prótesis vasculares. También se describe que estos compuestos pueden usarse junto con otros anticoagulantes tales como cumarina o heparina.
- 25 Las patentes de los Estados Unidos números 5.167.961 y 5.417.975 describen procedimientos para la preparación de mineral óseo de alta pureza en el que la materia orgánica se degrada mediante el calentamiento con amoníaco o una amina primaria, caracterizado porque los productos de degradación solubilizados se extraen por lavado con agua corriente a una temperatura inferior a 60°C, repitiéndose de forma opcional dichas etapas de calentamiento con amina primaria y de lavado, por lo que se elimina sustancialmente toda la materia orgánica eliminable mediante estas etapas, calentándose el mineral óseo así tratado, al aire a temperaturas de hasta 700° C.
- 30 La patente de los Estados Unidos número 5.210.083 describe una disolución acuosa que contiene una concentración eficaz desde el punto de vista bacteriano de taurolidina y/o taurultam junto con un poliol aceptable por vía parenteral. Se dice que la disolución acuosa es particularmente adecuada para la administración parenteral.
- 35 La patente de los Estados Unidos número 5.362.754 describe composiciones farmacéuticas de una mezcla de minociclina y EDTA (M-EDTA) y métodos de uso de las composiciones en mantener la permeabilidad de un puerto de un catéter. También se proporcionan los métodos para inhibir la formación de un glicocálix rico en polisacáridos (tal como el glicocálix de los organismos estafilococos) que usa una disolución de M-EDTA. La disolución de M-EDTA puede usarse también para pretratar un dispositivo médico para prevenir la adherencia de organismos infecciosos, tales como *S. epidermis* y *S. aureous*. Las composiciones destrazan y previenen la formación de glicocálix rico en polisacáridos.
- 40 La patente de los Estados Unidos número 5.573.771 describe un producto de mineral óseo particulado purificado para su uso en medicina, estando las partículas de dicho mineral sustancialmente libres de material orgánico endógeno y teniendo al menos en la superficie de las mismas material macromolecular reabsorbible, compatible fisiológicamente, natural o sintético. En particular, se proporciona un mineral óseo que está impregnado con una proteína gelificante o un polisacárido tal como gelatina para proporcionar un aumento en la resistencia y un producto que comprende un mineral óseo en una matriz de fibras de colágeno y una proteína gelificante. Se pretende que tales productos sean implantes remodelantes o prótesis de sustitución de huesos.
- 45 La patente de los Estados Unidos número 5.593.665 describe productos que contienen factor de necrosis tumoral y taurolidina y/o taurultam como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de pacientes que padecen estados médicos mediados por el factor de necrosis tumoral.
- 50 La patente de los Estados Unidos número 5.603.921 describe hilo dental medicinal para controlar la actividad bacteriana asociada con la gingivitis. El hilo incorpora un agente antimicrobiano que, como resultado de la acción del uso del hilo dental, se deposita en el área interdental de los dientes. La lenta disolución del agente antimicrobiano asegura que se obtienen los niveles eficaces del medicamento durante periodos sostenidos, reduciendo así la actividad bacteriana.
- 55
- 60
- 65

- La patente de los Estados Unidos número 5.688.516 describe composiciones y métodos de empleo de composiciones en el lavado y recubrimiento de dispositivos médicos. Las composiciones incluyen combinaciones seleccionadas de agentes quelantes, anticoagulantes, o agentes antitrombóticos, con un agente antimicrobiano no glucopeptídico, tal como los antibióticos de tetraciclinas. Se describen también métodos para usar estas composiciones para recubrir un dispositivo médico y para inhibir las infecciones en los catéteres. Las combinaciones particulares incluyen minociclina u otros agentes antimicrobianos no glucopeptídicos junto con EDTA, EGTA, DTPA, TTH, heparina y/o hirudina en un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Myers *et al.*, *J. Appl. Bacteriol* 48:89-96 (1980) notificaron que taurolina, bis(1,1-dioxo-perhidro-1,2,4-tiadiazinil)metano, es un compuesto antimicrobiano formado por la condensación de dos moléculas de taurina con tres de formaldehído. Se ha sugerido previamente que la taurolina libera formaldehído en contacto con la bacteria. Los autores presentaron pruebas que indicaban que la taurolina se hidroliza en su mayor parte en disolución acuosa para liberar una molécula de formaldehído y dos moléculas monoméricas, 1,1-dioxo-perhidro-1,2,4-tiadiazina y su derivado de carbinolamina. Según el artículo, se establecía un equilibrio estable. Los autores concluyeron que la actividad antibacteriana no se debía totalmente a la adsorción de formaldehído libre, sino también a la reacción con un formaldehído enmascarado (o latente), puesto que se encontró que la actividad de la taurolina era mayor que la del formaldehído. Se ha visto que el monómero era sólo ligeramente activo por comparación.
- Gorman *et al.*, *J. Clin. Pharm. Ther.* 12:393-399 (1987) informaron sobre el examen de tres agentes antimicrobianos taurolidina, clorhexidina, y povidona yodada para determinar su actividad antiadherente. Se investigaron dos sistemas de adherencia: un aislado oral de *Candida albicans* para células epiteliales de la boca humana y un aislado de orina de *E. coli* para células uroepiteliales humanas. Cada uno de los tres agentes mostró una actividad antiadherente significativa, que era dependiente de la concentración.
- Root *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32(11): 1627-1631 (1988) publicaron que los pacientes granulocitopénicos con un catéter intravascular tenían un aumento del riesgo de infección por *S. epidermis*. Durante los intervalos en los que los catéteres no eran usados para la infusión, se acostumbraba a mantener la permeabilidad de la luz del catéter con una disolución que contiene heparina. Los autores demostraron que la heparina no inhibía el crecimiento de *S. epidermis* que se aisló del catéter de un paciente infectado. Se demostró que una disolución 20 mg/mL de EDTA disódica, un agente quelante que produce la anticoagulación de la sangre a esta concentración, era bactericida para un inóculo inicial de 10^3 UFC de estafilococos por ml en 24 horas. Se vio también que la vancomicina, un antibiótico que se emplea con frecuencia para tratar las infecciones por estafilococos era bactericida para un inóculo inicial de 10^3 UFC/ml a dosis de 6,7 µg/ml, una concentración de fármaco en el intervalo terapéutico. Los autores recomendaban que se estudiara el EDTA como sustituto de las disoluciones de heparina para el mantenimiento de los catéteres intravenosos en los pacientes granulocitopénicos, a la vista de su bajo coste, su eficacia como anticoagulante y su actividad bactericida.
- Jones *et al.*, *J. Appl. Bacteriol.* 71:218-227 (1991) examinaron los efectos de tres agentes antimicrobianos no antibióticos, taurolidina, acetato de clorhexidina y povidona yodada, sobre la hidrofobicidad de la superficie de las cepas clínicas de *E. coli*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, y *C. albicans*. En las concentraciones notificadas que interfieren con la adherencia del microbio a las células epiteliales, se encontró que los tres agentes alteraban la hidrofobicidad de la superficie celular. Sin embargo, estos efectos no mostraban una relación uniforme. Generalmente los tratamientos con taurolidina y povidona yodada disminuían la hidrofobicidad de las cepas examinadas, mientras que los efectos del acetato de clorhexidina dependían del microorganismo tratado.
- Traub *et al. Chemotherapy* 39:322-330 (1993) examinaron la actividad bactericida frente a un número representativo de aislados bacterianos resistentes a múltiples antibióticos en caldos de cultivo así como en presencia de suero humano y bovino y sangre humana fresca desfibrinada. Los autores sugirieron que esta sustancia antimicrobiana podría emplearse para el tratamiento tópico de los pacientes colonizados o infectados de forma superficial por las cepas resistentes a glucopéptidos de *E. faecium*, *S. aureus* (GRMRSa), o por enterobacterias que producen β-lactamasas de amplio espectro.
- Willatts *et al.*, *Crit. Care Med.* 23(6):1033-1039 (1995) publicaron que la taurolidina no tenía efectos terapéuticos beneficiosos sobre el resultado de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario con síndrome séptico, usando resultados bacteriológicos, clínicos, progresión de endotoxemia, resolución de fallo orgánico, y tasa de mortalidad a los 28 días como criterios de valoración.
- Darouiche *et al.*, *Nutrition* 13(4)(supl):26S-29S (1997) notificaron que la prevención de la infección relacionada con el catéter vascular se centra en su mayor parte en inhibir la adherencia al catéter de los microorganismos que se originan bien a partir de la piel o bien del cilindro del catéter. Describieron dos enfoques generales que pueden usarse no exclusivamente para la prevención con éxito de la infección relacionada con el catéter vascular. El primer enfoque no usa agentes antimicrobianos e incluye medidas tales como la colocación y el mantenimiento de catéteres vasculares por un equipo experto en la terapia de las transfusiones y el uso de barreras estériles al máximo. El segundo enfoque usa agentes antimicrobianos e implica la aplicación de desinfectantes tópicos tales como la clorhexidina, el uso de manguitos subcutáneos impregnados con plata (para catéteres venosos centrales a corto plazo), el lavado de catéteres con una combinación de agentes antimicrobianos y antitrombóticos y el recubrimiento

de los catéteres con o bien un antiséptico (clorhexidina y sulfadiazina de plata) o agentes antimicrobianos (minociclina y rifampina).

En una charla presentada en la 30ª conferencia anual de la Sociedad Americana de Nefrología, celebrada del 2-5 de noviembre en San Antonio, Tejas, Sodemann *et al.* informaron sobre un ensayo de cuatro años de una mezcla de gentamicina / citrato sódico como una técnica de bloqueo con antibióticos ("antibiotic-lock") para el rescate y la prevención de infecciones relacionadas con los catéteres. Concluyeron que puede evitarse la sustitución de catéteres debido a la infección mediante la aplicación rutinaria de la mezcla concentrada de gentamicina / citrato y que incluso que es posible el rescate de los catéteres contaminados de manera intraluminal.

A pesar de las contribuciones de la técnica anteriormente descritas, continúa existiendo la necesidad de un método seguro y eficaz para la prevención de la infección y la coagulación sanguínea en pacientes cuya enfermedad requiera la implantación de catéteres auriculares.

15 Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden un anticoagulante y una biocida no antibiótico, ninguno de los cuales tiene la propiedad de (a) inducir resistencia bacteriana y (b) producir efectos sistémicos en el caso de una sobredosis accidental, es decir, no hay efectos anticoagulación sistémicos ni biocidas sistémicos.

Según se emplea en el presente documento, el término "anticoagulante" se pretende que sea cualquier composición que tiene la capacidad bien directa o indirectamente, de prevenir la coagulación de la sangre, o disolver los coágulos sanguíneos u otras especies coaguladas una vez que se han formado.

El biocida empleado en la práctica de la presente invención es uno que es un "no antibiótico" es decir, que no es un antibiótico. Para los fines de la presente invención el término "antibiótico" se define como la sustancia química producida por un microorganismo que tiene la capacidad, en disoluciones diluidas, de inhibir el crecimiento o de destruir otros microorganismos. Es un objeto de la presente invención evitar estos antibióticos, aunque, pueden si se desea, estar presentes además de los no antibióticos de la invención, para minimizar la probabilidad de que aparezcan microorganismos que son genéticamente inmunes a los mismos. Las composiciones antimicrobianas / anticoagulantes se proporcionan para su uso en el lavado y el recubrimiento de dispositivos protésicos médicos, especialmente catéteres y puertos.

Específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como disolución acuosa de bloqueo antimicrobiano para inhibir o prevenir la infección y la coagulación sanguínea dentro o cerca de un dispositivo protésico médico después de que dicho dispositivo se haya insertado en un paciente, que comprende:

(A) al menos 13,3 g/l de taurolidina,

(B) aproximadamente 3,3 g/l de ácido cítrico y

(C) 6,7 g/l de citrato trisódico

en la que dicho ácido cítrico se añade para ajustar el pH de la composición en el intervalo de 4,75 a 5,25, y por lo que no hay efectos anticoagulación sistémicos ni biocidas sistémicos.

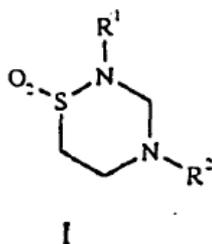
Más particularmente, la composición de la presente invención puede usarse para inhibir o prevenir la infección y la coagulación sanguínea dentro o cerca de un dispositivo protésico médico después de que dicho dispositivo se haya insertado en un paciente mediante la administración al dispositivo de una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicha composición.

El uso anterior da como resultado un dispositivo protésico médico recubierto con dicha composición, en el que la composición se incluye en una cantidad farmacéuticamente eficaz para prevenir o inhibir la infección y la coagulación sanguínea.

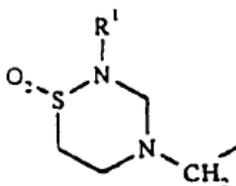
Descripción de las realizaciones preferidas

Tal como se ha establecido anteriormente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como disolución acuosa de bloqueo antimicrobiano para inhibir o prevenir la infección y la coagulación sanguínea dentro o cerca de un dispositivo protésico médico después de que dicho dispositivo se haya insertado en un paciente, que comprende:

(A) al menos 13,3 g/l de taurolidina de la fórmula



en la que R¹ es hidrógeno y R² es un grupo de la fórmula



5

(B) aproximadamente 3,3 g/l de ácido cítrico y

(c) 6,7 g/l de citrato trisódico,

10

en la que dicho ácido cítrico se añade para ajustar el pH de la composición en el intervalo de 4,75 a 5,25,

En la patente de Reino Unido número 1.124.285 se describe la preparación de ejemplos representativos de los compuestos de fórmula I. Básicamente, estos compuestos son los productos de condensación de taurinamida y formaldehído, y por lo tanto se denominarán "derivados de taurinamida" en el presente documento. Son activos no sólo frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas, sino también frente a exotoxinas y endotoxinas producidas por estos organismos. Lo más preferido es que R¹ sea hidrógeno y que R² sea hidrógeno o un grupo de fórmula II.

15

En la presente invención, se usa taurolidina (R¹ = H; R² = fórmula II). La taurolidina es bis-(1,1-dioxo-perhidroxi-1,2,4-tiadiazin-4-il)metano.

20

El compuesto antimicrobiano empleado en la práctica de la presente invención es un vehículo de formaldehído, es decir, un derivado no tóxico que contiene formaldehído en combinación.

25

Se ha demostrado que el modo de acción de la taurolidina incluye la transferencia de grupos metilol a grupos hidroxilo o amino presentes en las toxinas anteriores o en la mureína de las paredes celulares de las bacterias. En disolución, la taurolidina existe en equilibrio con el taurultam y el N-metilol-taurultam, siendo la taurolidina muy predominante. El taurultam está en sí mismo en equilibrio con metilol-taurinamida, estando el equilibrio muy desplazado a favor del taurultam. Cuando los anteriores derivados del metilol, metilol-taurultam y metilol-taurinamida, se ponen en contacto con las toxinas o las bacterias, se transfieren grupos metilol. El metilol-taurultam se convierte por lo tanto en taurultam, mientras que metilol-taurinamida se convierte en taurina, un ácido aminosulfónico que se produce de forma natural y se tolera extremadamente bien en el organismo humano. Por lo tanto, se apreciará que la taurolidina y el taurultam actúan en esencia de la misma forma y producen los mismos productos finales.

30

35

Las infecciones bacterianas por organismos gram-negativos normalmente vienen acompañadas por endotoxemia, que es por la reacción del paciente a la endotoxina liberada por los organismos.

La endotoxina es un lipopolisacárido complejo constituyente del antígeno O-somático y se une muy poco a las paredes celulares de las bacterias gram-negativas. Independientemente de la fuente de bacterias, todas las endotoxinas muestran unas propiedades tóxicas similares, al contrario de las exotoxinas de las bacterias gram-positivas, que ejercen una amplia gama de efectos individuales. En el hombre, pueden producir el síndrome del shock por endotoxinas cuando se lisan un gran número de bacterias gram-negativas. Este síndrome se da en aproximadamente un 30% de los pacientes con septicemia gram-negativa. Se sabe que las endotoxinas pueden inactivarse mediante los derivados de taurinamida.

40

Las proteínas tóxicas, tales como las exotoxinas, pueden inactivarse de una forma similar, y pueden administrarse los antibacterianos de transferencia de metilol para combatir las proteínas tóxicas en ausencia de toxinas de lipopolisacáridos. Las toxinas que pueden tratarse incluyen las toxinas de bacterias gram-negativas tales como E.

coli y *Bacteroides fragilis*. Se conoce que la administración intravenosa a ratones de 0,2 ml de una disolución al 20% de taurolidina en polivinilpirrolidona al 5% estéril, puede reducir de forma muy significativa la tasa de mortalidad con la administración intraperitoneal de cepas patógenas tanto de *E. coli* como de *B. fragilis*.

- 5 Otras proteínas tóxicas incluyen venenos tales como melitina y toxinas fúngicas tales como amanitina y α -bungarotoxina, que han demostrado ser detoxificadas sustancialmente por la taurolidina.

Una ventaja particular de la taurolidina es su muy baja toxicidad; se ha demostrado que no es teratogénica en ratones, siendo la DL₅₀ intraperitoneal del orden de 1,5 g/kg. Según se mencionó anteriormente, estos compuestos muestran una actividad de transferencia de metilol que da como resultado la producción de taurina, que se encuentra en el organismo de forma natural y es particularmente inocua. Una ventaja adicional de la taurolidina es su estabilidad en disolución acuosa, permitiendo que la disolución se envase previamente y se almacene durante periodos de tiempo relativamente largos.

15 Los derivados de taurinamida empleados en la práctica de la presente invención se administrarán como una disolución acuosa mediante inyección en el dispositivo médico protésico. Tales disoluciones pueden contener, además de un derivado de taurinamida dado, sulfato de gentamicina o sulfato de condroitina y también pueden contener de forma habitual un agente solubilizante tal como polivinilpirrolidona (PVP), para ayudar a mantener el derivado de taurinamida en disolución y contribuir a la isotonicidad de la disolución. La concentración de los derivados de taurinamida en tales disoluciones puede oscilar entre 13,3 g/l y el 2% en peso; se prefieren concentraciones en el intervalo de hasta el 1,5% en peso. Podrían ser útiles concentraciones superiores a estas, pero en tales casos la solubilidad se convierte en un problema.

25 Cuando se incorpora PVP a la disolución, deberá emplearse normalmente a una concentración en el intervalo de desde el 4 hasta el 7% en peso para conseguir unas concentraciones relativamente altas del derivado de taurinamida, taurolidina, que tiene baja solubilidad en agua. El peso molecular de la PVP no debe ser superior a aproximadamente 30.000 y es preferiblemente inferior a 10.000, por ejemplo entre aproximadamente 200 y 3500. Es adecuado especialmente Kollidone®, vendido por BASF. Tal PVP se absorbe bastante rápidamente y se excreta por los riñones.

30 La cantidad de disolución de derivado de taurinamida inyectada en un dispositivo médico protésico debe ser suficiente para rellenarlo. Tales dispositivos, cuando son catéteres de hemodiálisis, tienen normalmente volúmenes internos en el intervalo de desde 0,1 ml hasta 10 ml; tales cantidades, por supuesto, variarán con la longitud y el diámetro del tubo del dispositivo, que, entre otros, puede ser una función del tamaño del paciente individual.

35 La concentración del derivado de taurinamida en tales disoluciones está preferiblemente en el intervalo de desde 13,3 g/l hasta el 5% en peso, dependiendo, en el máximo, de la solubilidad del compuesto. Se prefieren particularmente las disoluciones de hasta el 2,0 % en peso de taurolidina, es decir, hasta 20 gramos por litro.

40 Un ejemplo que describe la preparación de una disolución madre de taurolidina aparece en varias patentes, por ejemplo la patente de los Estados Unidos número 4.337.251:

45 Se vierten 15 litros de agua libre de pirógenos doblemente destilada en un recipiente de vidrio de 25 litros provisto con un agitador y un dispositivo de reflujo intensivo y se calienta hasta 50°C con agitación. Se añade la taurolidina (400 g) seguido por PVP (Kollidone 17; 1000 g). Tras la disolución, se enfría la disolución y el pH se ajusta a 6,0 con algunas gotas de ácido clorhídrico 0,1 M. Se hace pasar la disolución entonces a través de un filtro de adsorción para eliminar los microorganismos y los pirógenos y a través de un filtro esterilizante Millipore antes de llenarse en viales de 100 ml, que finalmente se esterilizan en autoclave.

50 Si se desea, puede sustituirse parte o toda la PVP por un poliol aceptable por vía parenteral. Este uso para los polioles se ha descrito en la patente de los Estados Unidos número 5.210.083. Aquí, se señala que a mayores concentraciones de taurolidina puede producirse la cristalización que puede dar una disolución inservible.

55 En el caso de las bacterias y sus endo y exotoxinas, se ha encontrado que después de la transferencia de metilol, según se ha descrito anteriormente, hay una etapa irreversible adicional que incluye la deshidratación. Por lo tanto, en el caso de endotoxinas bacterianas, que son lipopolisacáridos, se ha encontrado que tiene lugar una reacción de reticulación irreversible que evita que las exotoxinas ejerzan su efecto letal. De forma similar, en el caso de las exotoxinas bacterianas que son proteínas o polipéptidos y no contienen material de lipopolisacárido del tipo encontrado en las endotoxinas, se ha visto que la reacción de detoxificación es irreversible. Sin embargo, en la patente de los Estados Unidos número 5.210.083 se describe que la transferencia de grupos metilol por el mecanismo expuesto anteriormente es reversible en el caso de muchos compuestos de hidroxilo o amino, por lo que puede establecerse un equilibrio que no interfiere de forma significativa con la disponibilidad de la taurolidina. Por lo tanto, pueden usarse también los polioles, tales como azúcares y alcoholes de azúcares, para mantener concentraciones relativamente altas de taurolidina y/o taurultam en disolución acuosa sin afectar de forma significativa a su actividad antibacteriana y antitoxina. Los polioles preferidos incluyen hidratos de carbono, por ejemplo hexosas, tales como glucosa, fructosa, y mezclas de las mismas; pentosas, tales como, xilosa;

polisacáridos, tales como dextrano o almidón hidrolizado; glicerol; y alcoholes de azúcares, tales como, sorbitol, manitol, y xilitol. Lo más preferido es la glucosa.

5 La concentración del poliol está normalmente en el intervalo de desde un 3 hasta un 40% en peso. En el caso de la glucosa, la concentración está preferiblemente en el intervalo de desde un 10% hasta un 30% en peso, más preferiblemente un 20%.

10 Cuando se usan tales polioles, la concentración de taurolidina en la disolución está preferiblemente en el intervalo de desde un 2 hasta un 3% en peso. La concentración de taurultam está preferiblemente en el intervalo de desde un 1 hasta un 7,5% en peso, más preferiblemente en el intervalo de desde un 3 a un 5% en peso.

15 Como los organismos gram-negativos estarán presentes frecuentemente, y como la actividad bacteriostática de los derivados de taurinamida es menor de la de muchos antibióticos convencionales, puede ser ventajoso administrar las composiciones empleadas en la práctica de la presente invención en conjunción con una sustancia antibiótica de amplio espectro, más especialmente, una sustancia fuertemente activa frente tanto a patógenos gram-positivos como gram-negativos, que preferiblemente no induce o sólo una resistencia retardada, por ejemplo un antibiótico β -lactámico, tal como, penicilina, ampicilina, o cefalosporina; un antibiótico de tetraciclina; un antibiótico macrólido, tal como eritromicina; un antibiótico polipeptídico, tal como bacitracina o novobiocina; o más preferiblemente un antibiótico aminoglucósido, tal como amicasina, butirosina, fortimicina, estreptomycinas, neomicina, lincomycinas, tales como, clindamicina y lincomicina, kanamicina, didesoxikanamicina B (DKP), lividomicina, netilmicina, ribostamicina, sagamicinas, seldomicinas y sus epímeros, sisomicina, sorbistina, tobramicina, vancomicina, gentamicina, y rifamicinas, tales como, rifampicina y rifamicina; y similares. De todos estos, se prefiere la gentamicina.

25 Sin embargo, los antibióticos están con frecuencia contraindicados para su uso en el tratamiento quirúrgico, debido a su tendencia a producir cepas resistentes, y excepto en casos poco usuales, se prefiere que el derivado de taurinamida se deje exclusivamente por su acción antibacteriana, ya que dichos derivados no producen cepas resistentes.

30 La composición empleada en la práctica de la presente invención contiene también preferiblemente una disolución de vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, disolución de Ringer, o solución salina. De forma adicional, las composiciones de la presente invención pueden contener también otros aditivos disueltos que pueden influir favorablemente en sus propiedades físicas y bioquímicas, por ejemplo, aminoácidos, azúcares, sales comunes, grasas, lípidos.

35 Los derivados de taurinamida antimicrobianos empleados en la práctica de la presente invención se usan en combinación con un ácido biológicamente aceptable o una sal del mismo biológicamente aceptable. Se prefiere que el ácido sea un ácido carboxílico y se prefiere más que sea un anticoagulante. La patente de los Estados Unidos número 5.077.281 enseña que los compuestos de taurolina muestran una acción inhibitoria de la coagulación extraordinaria por derecho propio y son adecuados especialmente para su uso en estados médicos que requieran diálisis y para prótesis vasculares, bien solos o en combinación con otros anticoagulantes tales como cumarina o heparina. Como se señala en la patente, esto es contrario a lo que se enseña en "Taurolin", publicado por W L. Bruckner y R.W. Pfirrmann, Verlag Urban und Schwarzenberg, Munich, 1985, que establece expresamente que la taurolina no influye en la coagulación sanguínea y no muestra una acción antifibrinogénica. El presente inventor cree que los derivados de la taurinamida empleados en la práctica de la presente invención muestra un grado de actividad anticoagulante, aunque en un grado menor que el que se da con anticoagulantes mejor conocidos, tales como la heparina. En consecuencia, es beneficioso emplear los derivados de taurinamida en combinación con un anticoagulante, preferiblemente uno que sea un ácido biológicamente aceptable o una sal del mismo.

50 Según la presente invención, se logran resultados beneficiosos cuando se combinan los derivados de taurinamida antimicrobianos con ácido cítrico y citrato trisódico de manera que se produce un pH para la composición resultante, que está en el intervalo de 4,75 a 5,25. Según la invención, el ácido cítrico se usa en combinación con la sal de citrato, citrato sódico, ya que además de sus capacidades para disminuir el pH y de anticoagulación, también se sabe que es un antiséptico a un nivel del 3%.

55 Mermel, L.A. *et al.*, en una charla llamada *Taurolidine Activity Against Vancomycin-Intermediate Susceptibility Staphylococcus Aureus (VISA) y Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)* dada en Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1998), describía que la actividad de la taurolidina aumenta con la disminución del pH en el intervalo de desde pH 7,0 hasta pH 5,0.

60 Se conoce que el EDTA es un anticoagulante que se usa en los tubos de extracción de sangre. También se conoce que tiene la capacidad de formar quelatos con el calcio. Como el calcio es uno de los factores que se sabe que desempeña un papel en la coagulación de la sangre, se cree posible que al menos parte de la eficacia del EDTA en su actividad anticoagulante pueda deberse a este motivo. También se cree que el citrato sódico tiene propiedades de anticoagulación en virtud de su capacidad de generar citrato cálcico insoluble.

65

Otros agentes quelantes conocidos que pueden usarse en lugar de, o además del EDTA o del ácido cítrico / citrato son el ácido etilenglicol-bis- β -aminoetil éter-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y las sales de los mismos.

5 Los anticoagulantes anteriores pueden usarse solos en el estado de ácidos libres, pero más frecuentemente se emplearán con algunos o todos de sus grupos ácido carboxílico neutralizados con una base apropiada o combinados con una sal similar. De forma general, será deseable emplear un catión que forme una sal que sea soluble en disolución acuosa, tal como iones de metales alcalinos, por ejemplo sodio, potasio, o litio. Puede emplearse también el citrato de zinc. Se prefieren normalmente las sales sódicas o potásicas, especialmente la sal sódica y lo más preferido es la sal disódica del EDTA y el citrato sódico.

10 El ácido y/o la sal se usarán en una concentración eficaz para producir el efecto de anticoagulación deseado y, al mismo tiempo, producir o ayudar a producir un pH apropiado para el uso biológico. La composición combinada de antimicrobiano y anticoagulante de la presente invención tiene un pH en el intervalo de 4,75 a 5,25. La composición estará normalmente a un pH fisiológico. Puede ajustarse el pH mediante un ácido o una base adicional, tales como un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, o preferiblemente uno que no produzca acidosis, tal como, por ejemplo ácido acético, málico o láctico. Pueden usarse también otros métodos para ajustar el pH, familiares para aquellos expertos en la técnica. El citrato trisódico y el ácido cítrico se emplean en la práctica de la presente invención, en los que el citrato trisódico se usará en una concentración de 6,7 gramos por litro. El ácido cítrico se añadirá entonces en una cantidad suficiente para llevar el pH al nivel deseado.

15 Aunque el procedimiento de la presente invención se refiere principalmente a la introducción de composiciones antimicrobianas / anticoagulantes en catéteres que ya están en su sitio, aquellos expertos en la técnica entenderán que la puesta en contacto de una superficie artificial fuera del cuerpo, con estas composiciones puede evitar la deposición de coágulos sanguíneos en tal superficie después de su implantación y ayudar en la eliminación de lugares para el crecimiento bacteriano. Por lo tanto, pueden tratarse previamente las superficies de los dispositivos médicos tales como catéteres de hemodiálisis, con las composiciones empleadas en la práctica de la presente invención para evitar el bloqueo debido a coágulos de sangre que presentan un sitio favorable para el crecimiento bacteriano y por lo tanto evitar que continúe la infección. Los aparatos pueden tratarse con una composición inicialmente, y después, tras la inserción, repetirse el lavado periódico según se ha referido anteriormente.

20 Aunque el procedimiento de la presente invención se refiere principal y preferiblemente a mantener la permeabilidad y la asepsia de catéteres de hemodiálisis implantados, pueden obtenerse también efectos beneficiosos aplicando el procedimiento a otros dispositivos similares, tales como catéteres venosos centrales, catéteres intervenosos periféricos, catéteres arteriales, catéteres de Swan-Ganz, catéteres umbilicales, catéteres de silicona no tunelados percutáneos, catéteres venosos centrales tunelados con bastilla así como puertos venosos centrales subcutáneos.

Adicionalmente se ilustran varias características y aspectos de la presente invención en los ejemplos que siguen.

40 EJEMPLO 1

Se introdujo una disolución al 0,5% de taurolidina en una disolución de lactato de Ringer (Thomae, Biberach, Alemania) en cada una de cuatro botellas de polietileno que tienen un volumen de 30 ml. Los volúmenes de relleno eran de 5, 10 y 15 ml. Una botella se relleno con 5 ml de la disolución de taurolidina y 2 ml de una disolución de ACD-A (Fresenius, Bad Homburg, Alemania). La disolución de ACD-A se usa para la conservación de la sangre completa y contiene por litro: 22,0 gramos de citrato sódico dihidratado, 7,3 gramos de ácido cítrico y 34,5 gramos de glucosa monohidratada.

50 Se extrajo la sangre en el matadero de una cerda hembra, directamente desde la herida de sacrificio en los recipientes que se enrasaron hasta el nivel de 30 ml. Los envases se taparon y se movieron con cuidado para mezclar la sangre con la disolución. Los recipientes se inspeccionaron tras 30 minutos. Se coaguló la sangre en los recipientes que contenían sólo taurolidina, pero la sangre del recipiente que contenía la mezcla de taurolidina y ACD-A no se coaguló. Por lo tanto, se concluye que el uso de los anticoagulantes citrato sódico y ácido cítrico en combinación con la taurolidina proporciona unas propiedades de anticoagulación potenciadas sustancialmente en sangre completa.

EJEMPLO 2

60 En este ejemplo se usa un sistema de puerto de titanio implantable de forma subcutánea descrito en la solicitud de patente de los Estados Unidos número 08/485.498. Está conectado con dos catéteres silásticos 12 French introducidos con las puntas en la aurícula derecha. Las válvulas del puerto se abren por dos agujas especiales que permiten un flujo de sangre de aproximadamente 300 ml/min.

65 Se implantaron los puertos por un nefrólogo con experiencia, tras su consentimiento informado, en 10 pacientes mujeres y 6 hombres, cuya edad media estaba entre 68 ± 9 años. Nueve de los dieciséis pacientes eran diabéticos. Los criterios de inclusión de los pacientes para el estudio eran el agotamiento de los vasos, que da como resultado

que la sangre no accede a lugares en los brazos disponibles para hemodiálisis. Ocho de los dieciséis padecen de insuficiencia cardiaca congestiva y todos tuvieron una alta comorbilidad. Nueve de los pacientes comenzaron la hemodiálisis justo después de la implantación, los otros estaban en hemodiálisis crónica y se cambiaron desde el catéter al sistema de puerto (cuatro pacientes intercambiaron por un hilo guía). No se produjeron complicaciones perioperatorias.

El vaso preferido era la vena yugular interna derecha, pero se usaron también las venas yugular externa y subclavia. El dispositivo, hasta este punto, se ha usado durante una duración total de 11 años/paciente. Los puertos se usaron durante todas las sesiones de IID planeadas (n=1200).

Para evitar la contaminación intraluminal del dispositivo, se aplicó un bloqueo antimicrobiano entre las sesiones y se eliminó antes del siguiente tratamiento. La disolución acuosa de bloqueo antimicrobiano comprende 13,3 gramos/litro de taurolidina, 6,7 gramos por litro de citrato trisódico, y aproximadamente 3,3 gramos por litro de ácido cítrico. Se añadió el ácido cítrico para ajustar el intervalo del pH a 4,75-5,25. En virtud del ácido cítrico y el citrato sódico, se evitó la coagulación de los catéteres y la aplicación de heparina no fue necesaria.

Durante el periodo de estudio, se observaron dos episodios de bacteriemia (*S. aureus*) y se trataron de forma satisfactoria sin pérdida del dispositivo (0,5 infecciones por 1000 días). Los resultados de este estudio, se muestran en la tabla 1.

EJEMPLO 3

Ejemplo comparativo

En cuatro instalaciones diferentes, dos en los Estados Unidos y dos en Europa, A, B, C y D, se llevaron a cabo estudios similares a los descritos anteriormente en el ejemplo 2, excepto porque la disolución de bloqueo usada era heparina o solución salina heparinizada en concentraciones en el intervalo de desde 2.000 hasta 10.000 unidades internacionales por ml. En los estudios de los Estados Unidos, A y B, también estaba presente alcohol bencílico como conservante habitual. En la tabla 1 se muestran los resultados de estos estudios comparativos.

Ejemplo	Nº de pacientes	Tiempo años/pac.	Explante por causas (nº)	TABLA 1			Infecciones		Fibrina/trombosis	
				Número	Pacientes afectados (%)	Intervalo medio ¹ (semanas)	Número	Intervalo medio ² (semanas)		
2	31	11,0	0	2	7	286	0	< 500		
3A	8	8,0	1	6	50	70	2	208		
3B	4	4,2	2	10	75	22	4	54		
3C	7	6,1	2	6	43	53	4	79		
3D	4	3,4	0	0	0	> 176	0	> 176		
Total (ej. 3)	23	21,7	4	22	44	51	10	113		

¹Intervalo medio sin infección
²Intervalo medio sin coagulación

EJEMPLO 4

En este ejemplo, que es una descripción más detallada del ensayo del ejemplo 2, se usó el sistema de puerto de titanio implantable de forma subcutánea descrito en el ejemplo 2.

Se implantaron, en un ensayo piloto multicéntrico prospectivo que comenzó en junio de 1998, 31 puertos en 19 pacientes mujeres y 12 pacientes hombres (edad media 66, mín. 30, máx. 81 años). Además de la aceptación del nuevo dispositivo, el objetivo del estudio era evitar la infección apoyado por la mezcla completamente atóxica (disolución de bloqueo libre de heparina, que contenía taurolidina como sustancia antiinfecciosa y ácido cítrico / citrato sódico para la inhibición de la coagulación) con una eficacia excelente frente a cualquier germen, incluso en aquellos con multirresistencia.

En los diez centros participantes, no se perdió ningún puerto desde el comienzo del estudio (3.847 días de implantación). A pesar de la alta comorbilidad, sólo dos pacientes experimentaron infecciones relacionadas con el torrente sanguíneo (*S. aureus*). La infección total observada fue de 0,5 por 1000 días. El tratamiento sistémico con antibióticos fue exitoso. Se produjo sepsis relacionada con catéter preexistente en 5/31 pacientes; no se produjeron recaídas en los pacientes que usaban el sistema de puerto de titanio implantable de forma subcutánea.

La hospitalización fue breve y se usó el acceso justo después de la implantación. La aceptación fue alta incluso en pacientes que habían cambiado de catéter a puerto (12/31). En 6/31 pacientes fue posible un intercambio por hilo

guía. La técnica de colocación normal fue Seldinger aplicada por tres nefrólogos. El vaso preferido fue la vena yugular interna derecha (18/31), pero se usaron todas las demás venas centrales.

- 5 Comparados con las desventajas de los catéteres, el sistema de puerto permite los baños y es muy seguro. Combinado con la disolución de bloqueo de la presente invención, el riesgo de infección es bajo y permite una técnica de punción similar a un injerto. La vida útil del dispositivo todavía tiene que establecerse.

EJEMPLO 5

- 10 Se realizó un experimento para determinar la acidez mínima de la disolución de bloqueo de taurolidina / citrato que funcionará bien en contacto con la sangre humana. Se mezclaron diversas concentraciones de ácido de la disolución de bloqueo 50/50 en peso con sangre humana completa fresca. Se varió el pH de forma experimental desde pH 3,0 hasta pH 7,0. A un nivel de acidez de la disolución de bloqueo de 4,0 e inferior, la mezcla de sangre resultante se vuelve más dura y cementosa tras una hora de contacto con la disolución de bloqueo. Este endurecimiento se debía aparentemente al nivel de ácido de la disolución de bloqueo y a la coagulación sanguínea normal, puesto que la coagulación aparecía de color muy oscuro y de naturaleza seca, no con el color o sus propiedades físicas normales. Cuando la acidez de la disolución de bloqueo se mantuvo por encima de un pH 5,0, no se produjo coagulación sanguínea y el color de la sangre permanecía siendo un color rojo saludable. Por lo tanto, el límite inferior más preferido para la acidez de la disolución de bloqueo de taurolidina es de aproximadamente 5,0.
- 15
- 20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica como disolución acuosa de bloqueo antimicrobiano para inhibir o prevenir la infección y la coagulación sanguínea dentro o cerca de un dispositivo protésico médico después de que dicho dispositivo se haya insertado en un paciente, que comprende:
- 5
- (A) al menos 13,3 g/l de tauroidina,
- (B) aproximadamente 3,3 g/l de ácido cítrico y
- 10
- (C) 6,7 g/l de citrato trisódico
- en la que dicho ácido cítrico se añade para ajustar el pH de la composición en el intervalo de 4,75 a 5,25.