

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 946**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2005 E 05803391 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1814562**

54 Título: **Soluciones antimicrobianas de bloqueo que comprenden taurinamida, derivados, y sales y ácidos biológicamente aceptables, con la adición de bajas concentraciones de heparina**

30 Prioridad:

02.11.2004 US 979547

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

24.04.2014

73 Titular/es:

**ND PARTNERS, LLC. (100.0%)
One Joy Street
Boston, MA 02108, US**

72 Inventor/es:

PROSL, FRANK R.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 456 946 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

Soluciones antimicrobianas de bloqueo que comprenden taurinamida, derivados, y sales y ácidos biológicamente aceptables, con la adición de bajas concentraciones de heparina

Campo técnico (campo de la invención)

- 5 La presente invención se refiere a una composición mejorada para la prevención de la infección y la coagulación en los catéteres de hemodiálisis. La invención se refiere además a una composición mejorada para mantener la permeabilidad de los catéteres permanentes que forman parte de un acceso sanguíneo central.

Antecedentes de la invención

- 10 En la técnica, se conocen bien los sistemas de acceso de hemodiálisis para acceder al sistema vascular de los pacientes con el fin de intercambiar la sangre entre el sistema vascular y un aparato de procesamiento externo. El más simple de dichos métodos es un solo catéter colocado directamente en la vena yugular derecha del paciente con el extremo distal extendido en el sistema venoso central, normalmente, en la vena cava superior. Otros sistemas más complejos, por ejemplo, los puertos, por lo general, implican también la presencia de catéteres permanentes. Normalmente, el intercambio de sangre para el tratamiento de hemodiálisis implica elevados caudales sanguíneos en condiciones diseñadas para no inducir la tensión de corte más allá de un cierto nivel con el fin de no dañar los glóbulos rojos ni activar las plaquetas.

- 15 Como con cualquier dispositivo implantado, la colocación de un objeto que debe permanecer en el paciente durante un período prolongado de tiempo da lugar a la probabilidad de infección del torrente sanguíneo potenciada por el dispositivo permanente. El riesgo de infección se ve seriamente agravado por el hecho de que dichos dispositivos son manejados y manipulados con frecuencia por los trabajadores de la salud, lo que conduce a la colonización microbiana de las superficies internas del catéter, es decir, la formación de una biopelícula en la luz del mismo. La infección de un depósito de biopelícula es mucho más grave que una simple infección, dado que a menudo es imposible de erradicar por medios convencionales. En los casos refractarios, se debe extraer el dispositivo para tratar al paciente de manera eficaz. Como resultado de ello, la literatura, tanto científica como de patentes, está repleta de sugerencias esperanzadoras pero no definitivas en cuanto a la manera de combatir, o al menos mantener a raya, las infecciones relativas a los catéteres.

- 20 En la descripción de las metodologías para prevenir o tratar la infección de los catéteres, los autores y facultativos generalmente se refieren al "bloqueo" del catéter, pero también a veces se usa el término de "lavado" del catéter. El uso del término "lavado" es ambiguo y, por lo tanto, se hace necesaria una explicación terminológica. Con respecto a los catéteres implantados, los autores y los facultativos suelen hablar de "bloqueo" de un catéter entre cada uso. En este contexto, "bloqueo" significa llenar la luz del catéter con una sustancia que sea biocida o un anticoagulante, pero preferentemente con ambos, y dejarla ahí hasta un nuevo uso del catéter. (Por lo general, el "bloqueo" de un catéter con una solución dada también incluye en el supuesto procedimiento el seguimiento de la retirada previa de la solución del catéter usando, por ejemplo, una jeringa para extraer la solución del catéter cada vez que se deba volver a usar el catéter). Por ejemplo, en el pasado, los autores o facultativos hablaban de la heparina para bloquear los catéteres. Ese uso del término es relativamente inequívoco.

- 25 Sin embargo, los autores y facultativos no han usado los términos "lavar" y "lavado" de forma inequívoca. La mayoría de las veces, el término "lavado" tiene un significado que es familiar para los no expertos, es decir, enviar un fluido a través del catéter o al interior del mismo y volver a sacarlo de nuevo rápidamente a modo de lavado. No obstante, una fracción importante de autores y facultativos también usa los términos "lavar" y "lavado" como sinónimo de "bloquear" y "bloqueo", como se han definido anteriormente, es decir, con el significado de introducir una solución en un catéter y dejarla en el mismo durante un período prolongado de tiempo, para luego extraerla cuando el facultativo desee infundir al paciente o retirar el fluido del paciente. En la presente solicitud, se pretende que, en general, los términos "lavar" y "lavado" tengan el significado antiguo. Sin embargo, al revisar el material publicado se ha de tener en cuenta el otro uso.

- 30 Para el tratamiento de dispositivos tales como catéteres con el fin de prevenir infecciones, se han usado antibióticos, pero el uso crónico de los mismos como profilácticos acelera la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos. Los avances en el bloqueo de los catéteres descritos en la literatura científica y en otros documentos de patente han implicado el uso de una sustancia generalmente conocida como taurolidina y/o taurinamida y derivados de taurinamida para un uso antimicrobiano habitual, en particular, en los catéteres. La taurolidina y los compuestos relacionados son biocidas, pero se sabe que no provocan el desarrollo de cepas bacterianas resistentes. Por ejemplo, Sodemann, patente de EE.UU. N° 6.166.007, expedida el 26 de diciembre de 2000 y Sodemann, patente de EE.UU. N° 6.423.706, expedida el 23 de julio de 2002, entre otros, desvelaron el uso de la taurolidina y otros compuestos relacionados con la taurinamida como parte de una solución de bloqueo de catéteres. Otra técnica anterior relevante adicional incluye la patente de EE.UU. N° 5.077.281.

- 35 La coagulación de la sangre en el interior de los catéteres del o conectados al sistema vascular también ha demostrado ser problemática, y se han probado muchos métodos para su prevención, en particular, para la inhibición de la obstrucción del catéter, que puede disminuir o destruir la utilidad del mismo. Es un procedimiento

convencional lavar la sangre de los catéteres y luego bloquearlos con un anticoagulante pesado, normalmente, con solución de bloqueo de heparina. Desafortunadamente, la heparina por sí sola no tiene capacidad biocida, pero a menudo se ignora esta deficiencia.

5 Las prácticas actuales de mantenimiento de catéteres arteriales permanentes, particularmente, con respecto a los catéteres de hemodiálisis, han evolucionado hasta el punto de que las prácticas de facto actuales requieren la
 10 instilación de heparina a una concentración muy elevada como bloqueo entre cada uso. Normalmente, la concentración de bloqueo de heparina es de 5.000 unidades por ml. A modo comparativo, los niveles terapéuticos en sangre para prevenir la coagulación en pacientes con trastornos en los que la sangre tiende a formar coágulos están generalmente en el intervalo de 0,2 a 0,4 unidades por ml. También se sabe que la sangre usada en
 15 experimentos de laboratorio se puede mantener en estado líquido (es decir, no coagulada) mediante el uso de una concentración de heparina en el intervalo de 5 unidades o menos.

Por desgracia, y en contra de lo que sería una buena práctica de bloqueo de catéteres, a veces el personal médico lava la heparina - en el sentido del flujo- desde el catéter directamente en el paciente en lugar de extraerla, por
 15 ejemplo, con una jeringa. Dichos hechos pueden ser accidentales o incluso, en algunos casos, intencionados si el facultativo intenta desbloquear un catéter coagulado. Una consideración importante en el uso de heparina es que si se introduce demasiada heparina en el sistema vascular del paciente, este se puede volver sistémicamente anticoagulado, lo que supone un riesgo significativo de desangrado para el paciente, es decir, de que muera debido a una hemorragia no controlada. Además, algunos pacientes son alérgicos a la heparina. Por ambas razones, es importante reducir al mínimo la administración sistémica de heparina.

20 Las patentes de Estados Unidos N° 6.166.007 y 6.423.706, citadas anteriormente, desvelan soluciones a base de derivados de taurinamida, preferentemente taurolidina, combinadas con sales biológicamente benignas y sus ácidos correspondientes, lo más preferentemente sales de citrato, junto con ácido cítrico, como soluciones de bloqueo para catéteres y soluciones para el mantenimiento de implantes que tienen tanto propiedades antimicrobianas como
 25 anticoagulantes. La selección de concentraciones óptimas de estas sustancias, controlando a la vez el pH de la solución para que sea en general ligeramente ácido, aumenta la eficacia antimicrobiana de la taurolidina en solución.

Se podrían usar otras sustancias como anticoagulantes, por ejemplo, EDTA, enoxaparina sódica, cumarina, derivado de indanodiona, anisindiona, warfarina, sulfato de protamina, estreptoquinasa, uroquinasa, y otros. Sin embargo, las propiedades del citrato y del ácido cítrico para obtener un equilibrio apropiado del pH hacen que las soluciones de bloqueo para catéteres de la formulación de referencia sean especialmente eficaces.

30 No obstante, en la práctica de las patentes mencionadas anteriormente, se ha descubierto empíricamente que, a veces, la taurolidina reacciona con los glóbulos rojos de un paciente en el interior del catéter y cambia las características del coágulo sanguíneo que normalmente se forma en el extremo distal del catéter. Este cambio a veces produce fragmentos o núcleos de coágulos que permanecen unidos a la superficie interior de la luz del catéter una vez retirada la solución de bloqueo en la preparación para el uso del catéter. El resultado final de incluso un
 35 pequeño fragmento de coágulo unido al interior de un catéter es la obstrucción, al menos parcial, del flujo que pasa a través del catéter. En el caso de los catéteres de hemodiálisis, esto provoca un aumento significativo de la resistencia al flujo sanguíneo en el catéter. Un aumento de la resistencia demasiado elevado puede dañar la sangre y también alcanzar un límite superior que requiera una reducción del caudal sanguíneo. Dicha resistencia al flujo interfiere en la eficacia de la diálisis y prolonga el tiempo de diálisis del tratamiento.

40 La formulación de taurolidina con citrato y ácido cítrico descrita en las patentes de EE.UU. N° 6.166.007 y 6.423.706, anteriormente citadas, ha funcionado bien en la reducción al mínimo de las infecciones causadas por los catéteres en los pacientes en hemodiálisis. El Dr. Sodemann realizó ensayos iniciales de estas composiciones que incluían la evaluación de los valores de pH para aumentar al máximo las propiedades antimicrobianas de la composición.

45 El Dr. Sodemann *et al.* también realizaron ensayos clínicos de las composiciones finales en Europa para obtener la autorización para su comercialización allí. Los datos europeos demostraron la eliminación casi completa de la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter, en comparación con la tasa observada con bloqueos de heparina y el logro simultáneo de una tasa de permeabilidad del catéter (la inversa de la tasa de complicaciones debidas a la resistencia al flujo sanguíneo durante la hemodiálisis) comparable con la de soluciones de bloqueo de heparina.

50 Posteriormente, en 2001 y 2002, sin embargo, la Universidad del Centro Médico de Alabama llevó a cabo un ensayo clínico de hemodiálisis usando la formulación de bloqueo de taurolidina de Sodemann. Los resultados clínicos confirmaron la baja tasa de infección obtenida con la solución de bloqueo a base de taurolidina. No obstante, este ensayo experimentó una alta tasa de complicaciones de permeabilidad del catéter en comparación con el grupo de control de bloqueo con heparina. Allon, M., "Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution", *Clinical Infec. Dis.* 2003 (junio) 15; 36 (12): 1539-1544.
 55

La intervención habitual para corregir la alta resistencia al flujo observada en un catéter de hemodiálisis es un procedimiento de lisis de coágulos que limpia el catéter. Siempre que los facultativos de la Universidad de Alabama experimentaban una complicación de permeabilidad, realizaban el procedimiento de lisis de coágulos, que fue rápido

y completamente satisfactorio. Este resultado sugiere que la resistencia al flujo estaba causada por la adherencia interna de fragmentos de coágulos al catéter. El cálculo de la intervención por complicaciones en la permeabilidad del catéter en el estudio de la Universidad de Alabama se determinó tomando el número de procedimientos de lisis realizados durante el período de estudio y dividiéndolo entre la suma de los días de los pacientes en el ensayo. La tasa de complicaciones de la permeabilidad para el grupo que recibió la solución de bloqueo a base de taurolidina fue aproximadamente 4 veces superior a la del grupo de bloqueo de heparina.

En la hemodiálisis, la sangre se extrae del paciente a través de la luz de un catéter con la punta situada en un flujo de sangre principal. La sangre entra en una máquina que elimina las toxinas y el agua de la sangre. En la práctica de la hemodiálisis en EE.UU., a diferencia de la práctica europea, el caudal sanguíneo es superior y, por lo general, de aproximadamente 400 ml/min. Para no dañar las células sanguíneas a este caudal, los facultativos controlan la resistencia al flujo en el catéter, y si la resistencia aumenta por encima de un valor establecido, el operador debe limpiar el catéter o ralentizar el flujo. (En dichas situaciones, se requiere un menor caudal debido a que la combinación de altos caudales con obstrucciones da lugar a remolinos y otras condiciones de flujo no laminar que crean fuerzas de cizallamiento que dañan las células sanguíneas). Sin embargo, los caudales más bajos requieren un aumento considerable del tiempo de diálisis para lograr el mismo nivel de eliminación de toxinas, aumentando el tiempo necesario para obtener una sesión de hemodiálisis eficaz. Las sesiones más largas reducen tanto la aceptación del paciente como la productividad clínica.

Las diversas diferencias en la práctica médica entre los ensayos europeos y los ensayos estadounidenses contribuyeron probablemente a la diferencia de los resultados. Especialmente significativo fue el establecimiento de caudales sanguíneos más elevados durante la diálisis en EE.UU. y el uso de un catéter diferente en los ensayos clínicos estadounidenses.

Además, al observar detenidamente, se vio que tras la instilación de una solución de bloqueo en un catéter, una pequeña cantidad de solución de bloqueo fluía hacia fuera del catéter en el sistema vascular del paciente. La solución de bloqueo del catéter perdida se sustituye por sangre en la región de la punta distal del catéter. Este fenómeno es descrito por Polaschegg, solicitud de patente de EE.UU. publicada N° 2004/0156908 A1, párrafos [0022], [0026]. Polaschegg describe más a fondo, en los párrafos [0026] a [0027], una observación relacionada: la anticoagulación sistémica en pacientes debido a la transferencia de la solución de bloqueo de heparina. Esta observación también se ha publicado en revistas médicas, por ejemplo, como la citada en el párrafo [0026] de Polaschegg.

La sangre que entra en la parte de la punta distal del catéter en virtud de ser intercambiada con solución de bloqueo se estanca rápidamente y, por lo tanto, normalmente forma un coágulo en el interior del catéter cerca de la punta distal, a pesar de la presencia de una alta concentración de heparina en el catéter. En los catéteres de hemodiálisis y otros catéteres del sistema vascular, el coágulo que se forma en la parte de la punta distal se extrae durante las etapas de preparación convencionales previas al inicio, por ejemplo, de una sesión de hemodiálisis. Estas etapas de preparación son la extracción de la solución de bloqueo, seguida de un lavado por flujo inverso con una pequeña cantidad de solución salina para eliminar cualquier sangre residual o bloqueo del catéter. El material extraído (la solución de bloqueo, el coágulo y algo de sangre) se aspira con una jeringa y se desecha.

Sin embargo, los esfuerzos por retirar el coágulo intraluminal no siempre son eficaces. Incluso en la práctica actual, todavía se producen complicaciones de permeabilidad a una tasa relativamente alta incluso con una alta concentración de heparina. Cualquier coágulo o fragmento de coágulo sanguíneo que se adhiera a la superficie de la luz de un catéter aumenta la resistencia al flujo sanguíneo durante el tratamiento, especialmente a los altos flujos sanguíneos típicos de la hemodiálisis estadounidense. Las prácticas establecidas en las clínicas de hemodiálisis establecen una resistencia al flujo máxima permitida en la vía de flujo sanguíneo, inferida por el aumento de las presiones y la disminución de los caudales, que no se debe superar, ya que puede dañar los glóbulos rojos y puede activar las plaquetas, provocando una respuesta de coagulación. Por consiguiente, las máquinas de hemodiálisis llevan alarmas incorporadas para avisar al profesional de enfermería cuando, por ejemplo, se superan los niveles de presión. Las opciones de las acciones correctoras son limitadas y consisten principalmente en reducir el caudal sanguíneo o detener la sesión y realizar el procedimiento de lisis de coágulos del catéter para abrir los catéteres y restaurar la permeabilidad. En cualquier caso, las intervenciones son un gran inconveniente para el paciente y disminuyen la eficacia operativa de la clínica de hemodiálisis.

Los resultados de los ensayos realizados por el Dr. Allon fueron examinados por los investigadores en un grupo de experimentos llevados a cabo en el Laboratorio de Sangre Naval y la Universidad de Medicina de Boston. Estos experimentos determinaron que la sangre en contacto con una solución de taurolidina a alta concentración (como ocurre en la superficie de contacto entre la sangre y la solución de bloqueo de taurolidina en un catéter) sufrió cambios, incluyendo cambios morfológicos en los glóbulos rojos, que no se produjeron exponiéndola solo a heparina. Sin embargo, los investigadores no pudieron determinar con exactitud en qué sentido sus resultados eran relevantes para los hallazgos del ensayo clínico de la Universidad de Alabama.

Se llevaron a cabo experimentos adicionales para tratar de determinar científicamente las razones de las diferencias en los resultados. Este trabajo comprendió experimentos *in vitro* con modificaciones en la formulación de bloqueo a base de taurolidina. El ensayo se realizó con sangre humana recién extraída usando los catéteres de caucho de

silicona comúnmente usados en la práctica de la hemodiálisis estadounidense. Se sometieron varias formulaciones de bloqueo de catéteres y posteriores artículos de análisis sanguíneo a condiciones que simulaban en lo posible el entorno que se produce en la hemodiálisis *in vivo*. Se probaron varios catéteres simultáneamente.

5 Se montaron los catéteres de ensayo en una orientación vertical y se llenaron con diversas formulaciones de solución de bloqueo. Se colocó la punta distal en un vaso de precipitados que contenía sangre recién extraída y se introdujo sangre en el catéter a una distancia de aproximadamente 3 centímetros. Se cerraron con una pinza la punta distal y la punta proximal de cada catéter. Se sumergió la parte distal del catéter en solución salina a 37,2 °C (~99 °F) durante 3 días. Este período de tiempo era comparable al período de tiempo de reposo más largo entre las sesiones de hemodiálisis en vivo. Las muestras de ensayo incluían una solución de bloqueo convencional de heparina, soluciones de bloqueo a base de taurolidina a varias condiciones de pH y las soluciones de bloqueo de taurolidina con y sin aditivos de PVP.

Se observó a simple vista el contenido de los catéteres durante los períodos de tres días. Los catéteres eran translúcidos, y el material que contenía la solución salina y el catéter permitían realizar la observación fácilmente.

15 La primera secuencia de ensayo usó el bloqueo de taurolidina usado a nivel comercial en Europa y un bloqueo de heparina convencional a 5.000 unidades por ml. Se observó que el bloqueo de heparina a alta concentración se comportaba de manera muy diferente con respecto a la coagulación en comparación con la formulación de taurolidina. En cuanto al bloqueo de heparina, la coagulación sanguínea en el catéter comenzó en el extremo del segmento de sangre alejado de la superficie de contacto entre la sangre y el bloqueo del catéter. Con el bloqueo del catéter a base de taurolidina, la sangre comenzó a coagularse justo en la superficie de contacto entre la sangre y el bloqueo del catéter. Además, el coágulo de extremo distal tenía distinto color. El coágulo formado con el bloqueo de heparina era de color marrón rojizo, pero el coágulo formado con la solución de bloqueo a base de taurolidina era de color negro, lo que sugiere la formación de metahemoglobina. La presencia de metahemoglobina sugiere un daño en los glóbulos rojos por algún agente.

20 También se realizaron ensayos para simular el procedimiento que se produce en la preparación de la sesión de hemodiálisis. En una clínica de hemodiálisis, un profesional de enfermería extrae la solución de bloqueo del catéter con una jeringa y lava el catéter con 10 ml de solución salina antes de engancharlo a la máquina de hemodiálisis. En el estudio *in vitro* mencionado anteriormente, al finalizar el período de reposo de 3 días, se conectó una jeringa al extremo proximal del catéter y se retiró la pinza del extremo distal. A continuación, se sumergió la punta distal en solución salina. Se usó una jeringa para extraer el contenido del catéter.

25 Se observó que el coágulo de la solución de bloqueo a base de heparina se pudo retirar fácilmente intacto del catéter, mientras que el coágulo de los experimentos a base de taurolidina se fragmentó fácilmente y se deshizo. (Uno de los ensayos en los que el pH de la solución de bloqueo a base de taurolidina se elevó hasta 6 produjo menos metahemoglobina en el coágulo del extremo distal, pero no resolvió completamente el problema). Se compararon cualitativamente la solidez y la resistencia mecánica de los coágulos comprimiéndolos con una pequeña varilla. Se observó que el coágulo de heparina era elástico y similar al comportamiento del caucho blando, mientras que el coágulo formado en la solución de bloqueo a base de taurolidina no tenía ninguna elasticidad, rompiéndose con facilidad.

30 Además, en los catéteres que contenían la solución de bloqueo a base de taurolidina, el procedimiento a menudo no eliminaba por completo el coágulo en el extremo distal. Al separar el coágulo, quedaban fragmentos adheridos a la superficie de la luz del catéter. Posteriormente, de una manera similar a la situación clínica real, se lavaba el catéter vigorosamente con 10 ml de solución salina para determinar si la unión de los fragmentos de coágulo se podía romper. Esta acción de lavado no solía desalojar los fragmentos adheridos. En resumen, el coágulo de los catéteres que contenían la solución de bloqueo de heparina se soltaba fácil y completamente, mientras que el coágulo de los catéteres que contenían la solución de bloqueo a base de taurolidina se fragmentaba, quedando partes pegadas en la luz del catéter, incluso después del procedimiento de lavado.

35 Estos ensayos de comparación de la solución de bloqueo de heparina con una solución de bloqueo a base de taurolidina sugirieron que los problemas de permeabilidad experimentados en el ensayo clínico estadounidense realizado en la Universidad de Alabama se debían a la diferencia en la naturaleza del coágulo formado en el extremo distal del catéter con las diferentes soluciones de bloqueo. Durante los experimentos realizados en el Laboratorio de Sangre Naval/Universidad de Medicina de Boston mencionados anteriormente, se determinó que, con una excepción, las modificaciones de la formulación de taurolidina no afectaron al carácter del coágulo de la punta distal. Se determinó que la adición de concentraciones muy bajas de heparina (concentración final de aproximadamente 100 unidades por ml) a la formulación de taurolidina redujo al mínimo o eliminó los cambios evidentemente provocados por la taurolidina en el carácter de los coágulos.

40 En base a este resultado, también se llevaron a cabo experimentos *in vitro* con una baja concentración de heparina añadida a una muestra de ensayo de la formulación de taurolidina convencional. Esta formulación en solución también se sometió a condiciones simuladas durante el período de reposo simulado. Como consecuencia, se observó que fue posible retirar completamente el coágulo de la punta distal intacto justo como si se hubieran usado

altas concentraciones de heparina, siendo sus propiedades mecánicas y el aspecto similares a las muestras con altas concentraciones de heparina.

5 Sin embargo, la heparina es una sustancia peligrosa que se ha de usar con precaución. Generalmente se administra sistémicamente a pacientes que sufren trastornos peligrosos relacionados con la coagulación, tales como la enfermedad tromboembólica aguda, angina inestable y trombosis activa, que son potencialmente mortales o provocan graves daños. Las complicaciones más frecuentes de la administración de heparina son la hemorragia interna y la alergia a la heparina, que se puede manifestar en una coagulación sistémica grave. En cualquier paciente, un nivel demasiado alto de la heparina provocará una hemorragia. No obstante, para los pacientes de hemodiálisis, el sangrado es un problema especial, ya que muchos de dichos pacientes tienen una tendencia reducida a formar coágulos. Es un objeto de la presente invención proporcionar un nivel de adición de heparina a soluciones de bloqueo de catéteres a base de taurolidina que elimine o reduzca al mínimo el peligro de que la heparina infundida en un paciente provoque una hemorragia no controlada.

Divulgación de la invención (sumario de la invención)

15 La presente invención proporciona una mejora en las soluciones antimicrobianas y de bloqueo anticoagulante a base de taurolidina mediante la reducción de las complicaciones relacionadas con la permeabilidad del catéter, causadas por la reacción de la taurolidina con los glóbulos rojos y las características del coágulo formado en la parte distal de un catéter. El coágulo que se forma en presencia de la taurolidina tiende a adherirse a las superficies internas de la luz del catéter de hemodiálisis, produciendo así una alta resistencia al flujo que, en algunos casos, interfiere en el tratamiento de hemodiálisis. Estas soluciones de bloqueo comprenden cantidades farmacéuticamente eficaces o concentraciones de: al menos un derivado de taurinamida, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos biológicamente aceptables y sales biológicamente aceptables de los mismos, y una baja concentración de heparina, a una concentración de 50 a 2.500 unidades por ml de la composición, siendo dicha concentración de heparina suficiente para prevenir las reacciones del derivado de taurinamida con la sangre estancada, pero lo suficientemente baja como para que la expulsión y/o el derrame de la solución en el torrente sanguíneo de un paciente suponga un bajo riesgo de hemorragia en el paciente.

20 En resumen, los investigadores resolvieron un problema que fue descubierto por primera vez durante la comercialización de un nuevo agente profiláctico potente que protege contra las infecciones causadas por el catéter. Se supo que, en ciertas circunstancias, la taurolidina y otros derivados de taurinamida pueden reaccionar con la sangre, provocando, en última instancia, complicaciones en la permeabilidad de los catéteres de hemodiálisis. Se llevaron a cabo experimentos tanto en laboratorio como en ensayos clínicos para dilucidar la naturaleza del problema, y revelaron una solución inesperada, es decir, la adición de heparina a baja concentración a la formulación de taurolidina. La heparina se añade en una cantidad demasiado baja como para proteger realmente los catéteres de hemodiálisis contra la coagulación en masa, pero, en pequeñas cantidades, fue capaz de proteger a la sangre de modo que los procesos normales de coagulación no produjeron coágulos con tendencia a adherirse a las paredes del catéter.

Mejor modo de llevar a cabo la invención (descripción de la realización preferida)

35 La realización más preferida de la invención es una combinación de una solución antibacteriana a base de taurolidina o taurultam en combinación con un anticoagulante y/o una sustancia quelante de calcio tal como citrato también en solución, solución que tiene un pH que aumenta la actividad antimicrobiana de la taurolidina, con una baja concentración de heparina, siendo dicha concentración tan baja que se reduce al mínimo o se elimina la amenaza de la anticoagulación sistémica del paciente.

La concentración de heparina terapéutica en la circulación sistémica, incluso en pacientes con una gran tendencia a la coagulación, rara vez supera 1 unidad/ml en todo el torrente sanguíneo. Más normalmente, las concentraciones se mantienen en el intervalo de 0,2 unidades por ml de sangre a 0,4 unidades por ml de sangre.

45 Por el contrario, los pacientes en hemodiálisis, más comúnmente tienen un recuento bajo de plaquetas y otras deficiencias de la sangre que inhiben la coagulación en vez de potenciarla. Así pues, el límite superior de la concentración en sangre debe ser conservador. La presente invención supone que 0,5 unidades de heparina por ml de sangre, en el suministro total de sangre, es un límite superior seguro para la prevención de las consecuencias adversas de la infusión de heparina en el torrente sanguíneo de un paciente. Sin embargo, el límite superior preferido se basaría en el valor mínimo citado, por lo general, para conseguir un efecto antitrombótico, en concreto, las 0,2 unidades por ml de sangre citadas anteriormente.

Existen varios medios para estimar el volumen sanguíneo total para los pacientes. El inventor del presente documento usó las siguientes fórmulas:

Para varones:

$$55 \quad V_B = 0,3669 \times (H)^3 + 0,03219 \times W + 0,604.$$

Para mujeres:

ES 2 456 946 T3

$$V_B = 0,3561 \times (H)^3 + 0,03308 \times W + 0,1833.$$

5 Donde H es la altura del paciente en metros y W es el peso total del cuerpo del paciente en kilogramos. El volumen de sangre resultante está en litros (multiplicando por 1.000, se obtiene el volumen en ml). Usando los valores de los ensayos para los pacientes típicos, se obtiene un intervalo de volúmenes de sangre de 5.000 a 6.000 ml para los varones, y de 4.000 a 5.000 ml para las mujeres. En los siguientes cálculos, se usa un valor medio del intervalo de 5.000 ml, pero se ha de tener en cuenta la gran variabilidad entre géneros y entre pacientes.

10 Un volumen típico de catéter de hemodiálisis es de aproximadamente 3 ml. Por lo general, el derrame inevitable de solución de bloqueo de los catéteres en el paciente es de aproximadamente 1/3 de ese valor o de 1 ml. Si la concentración de heparina en la solución de bloqueo de catéteres es $L_{\text{concentración}}$, la pérdida de tanta heparina en el paciente produciría una concentración vascular de:

$$(L_{\text{concentración}}) (\text{volumen derramado del catéter}) = (\text{concentración en sangre}) \times (\text{volumen sanguíneo}) \text{ (donde, en el caso más habitual, el volumen derramado del catéter} = 1 \text{ ml y el volumen sanguíneo} = 5.000 \text{ ml)}.$$

15 Usando el límite superior seguro establecido anteriormente (es decir, 0,5 unidades/ml) y el volumen sanguíneo típico de 5.000 ml, se obtiene el límite superior nominal de 2.500 unidades de heparina por ml en la solución de bloqueo de catéteres.

20 Sin embargo, hay cuatro factores a favor de un límite inferior. En primer lugar, los volúmenes sanguíneos de los pacientes varían hasta el límite inferior de 3.500 ml. En segundo lugar, a veces el facultativo presiona inadvertidamente todo el volumen del catéter de solución de bloqueo de catéteres en un paciente. En tercer lugar, los pacientes en hemodiálisis tienen, como se ha señalado anteriormente, una tendencia a tener una coagulación insuficiente. En cuarto lugar, la concentración mínima de heparina para obtener el efecto terapéutico antitrombótico es de 0,2 unidades por ml en los pacientes con tendencia a formar coágulos. Por consiguiente, una realización preferida de la presente invención conlleva un límite superior para la concentración de heparina de 1.750 unidades de heparina por ml. Otra realización preferida conlleva un límite superior para la concentración de heparina de 1.000 unidades de heparina por ml. Una tercera realización preferida conlleva un límite superior de 833 unidades de heparina por ml. Una cuarta realización preferida tiene un límite superior de 583 unidades por ml. Una realización muy preferida para el límite superior es de 500 unidades por ml. La combinación de factores produce la realización más preferida de 150 unidades por ml. Como el experto en la materia apreciará, hay diversas concentraciones de heparina de hasta 2.500 unidades por ml que pueden ser seguras para determinados pacientes.

30 Cierta tiempo después de completarse los ensayos mencionados anteriormente, se evaluó clínicamente en Alemania una muestra de ensayo adicional que comprendía la formulación de taurolidina con una baja concentración de heparina (concentración final de aproximadamente 125 unidades de heparina por ml). La tarea se llevó a cabo en las clínicas del Dr. Sodemann con el fin de evaluar las modificaciones de la formulación de taurolidina para determinar si podrían afectar a la resistencia al flujo. Las modificaciones realizadas en la solución de bloqueo de taurolidina incluyeron un aumento en el pH, la adición de PVP a la taurolidina y la incorporación de cantidades mínimas de heparina (por ejemplo, 125 unidades por ml) a la solución de bloqueo de catéteres a base de taurolidina.

35 El Dr. Sodemann no pudo observar ninguna diferencia en cuanto a la resistencia al flujo ni ningún otro parámetro clínico. Sin embargo, esta observación fue en el contexto de que el Dr. Sodemann nunca había visto una reducción de la permeabilidad del catéter mediante bloqueos a base de taurolidina en comparación con los bloqueos, en primer lugar, a base de heparina a alta concentración.

40 Luego se realizó un ensayo clínico en clínicas francesas en pacientes que habían sufrido anteriormente problemas de resistencia al flujo. En este grupo de pacientes, se observó que la adición de heparina a baja concentración redujo la necesidad de intervenir en al resistencia al flujo, es decir, de lisis, a tasas bajas, comparables a las experimentadas con las soluciones de bloqueo de heparina a alta concentración.

45 Posteriormente, se analizaron otros pacientes que habían presentado complicaciones de permeabilidad en Finlandia y Austria con la solución de bloqueo de taurolidina más citrato con la adición de heparina a baja concentración. En estos casos, también se observó una mejora frente a la formulación de taurolidina original y se lograron tasas de permeabilidad similares a las tasas de permeabilidad obtenidas en pacientes cuyos catéteres habían sido bloqueados solo con heparina a alta concentración. En diversas circunstancias experimentales, se descubrió que las concentraciones de heparina tan bajas como de 50 unidades de heparina por ml de solución de bloqueo de catéteres tuvieron el efecto beneficioso de la presente invención.

50 Los derivados de taurinamida mencionados son compuestos antimicrobianos que se han descrito químicamente en solicitudes previas mencionadas anteriormente, que se incorporan por referencia en el presente documento. La sustancia más preferida de esta familia es la taurolidina. Estos compuestos, los productos de condensación de la taurinamida y el formaldehído, son activos no solo contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas, sino también contra las exotoxinas y las endotoxinas. A los efectos de la presente solicitud, estos compuestos se denominan de forma genérica y colectiva taurolidina.

La concentración de taurolidina en dichas soluciones está preferentemente en el intervalo del aproximadamente 0,4 al aproximadamente 5 % en peso, dependiendo de la solubilidad del compuesto. Experimentos recientes han demostrado que la adición de citratos y ácido cítrico en combinación con, o alternativamente a, la adición de ácido cítrico y el ajuste del pH con hidróxido de sodio, de modo que el pH de la solución final esté cerca de 5,2 a 6,5, aumentan sustancialmente la eficacia biocida de la solución de taurolidina. La metodología crea un sistema tampón de ácido cítrico/citrato de sodio mediante el ajuste del pH usando hidróxido de sodio. Este sistema tampón también resiste los cambios de pH debidos a la oxidación del formaldehído en ácido fórmico.

Además, el ácido cítrico es un antioxidante conocido. Así pues, el uso de ácido cítrico y citrato de sodio en esta combinación aumenta la estabilidad y la solubilidad de la taurolidina en solución, y evita o ralentiza enormemente la precipitación de la taurolidina sólida y los productos de reacción que con frecuencia se observan en la solución de taurolidina preparada con PVP. Los ensayos de estabilidad a largo plazo han verificado este resultado. La composición empleada en la práctica de la presente invención también contiene preferentemente una solución portadora farmacológicamente aceptable, tal como agua, solución de Ringer o solución salina.

Se pueden combinar otros ácidos biológicamente aceptables y sales biológicamente aceptables de los mismos con la taurolidina. Los otros dichos posibles ácidos son ácido acético, ácido dihidroacético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido vanílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido láctico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis- β -aminoetiléter)-*N,N,N',N'*-tetraacético y ácido dietilentriaminopentaacético, ésteres de *p*-hidroxibenzoico (parabenos), y similares, y sales biológicamente aceptables de los anteriores, tales como fosfato de amonio, citrato de potasio, metafosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio, y similares. Se prefiere una cantidad anticoagulante de la sangre de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis- β -aminoetiléter)-*N,N,N',N'*-tetraacético y ácido dietilentriaminopentaacético y sales biológicamente aceptables de los mismos. Se prefiere que el ácido empleado en la práctica de la presente invención sea un ácido orgánico, especialmente uno que tenga al menos un grupo carboxilo, en particular, ácido cítrico o EDTA. Es más preferido que el ácido sea ácido cítrico, y lo más preferido es usarlo en combinación con una sal de citrato, por ejemplo, citrato de sodio, ya que, además de su capacidad de reducción del pH y su capacidad anticoagulante, también se sabe que es un antiséptico al nivel del 3 %.

Dado que el calcio es un factor conocido por su papel en la coagulación sanguínea, se cree posible que al menos parte de la eficacia del EDTA en la actividad anticoagulante se deba a este medio. El citrato de sodio también se cree que tiene propiedades de anticoagulación en virtud de su capacidad para generar citrato de calcio insoluble.

El ácido y/o la sal se usará/n a una concentración eficaz para lograr el efecto de anticoagulación del volumen deseado y, al mismo tiempo, alcanzar o ayudar a alcanzar un pH apropiado para el efecto biocida. La heparina se añade a bajas concentraciones, preferentemente de 50 unidades por ml a 150 unidades por ml. Por lo general, la composición antimicrobiana combinada de heparina y anticoagulante de la presente invención tendrá un pH en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7, preferentemente de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,5 y lo más preferentemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5. Se pueden emplear los métodos para ajustar el pH que son familiares para los expertos en la materia. Cuando, como se prefiere, se emplean citrato trisódico y ácido cítrico en la práctica de la presente invención, el citrato trisódico normalmente se usará en un intervalo de concentraciones de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 gramos por litro. Entonces, se añadirá el ácido cítrico en una cantidad suficiente para llevar el pH al nivel deseado. La formulación que es una realización preferida comprende taurolidina aproximadamente al 1,35 %, citrato al 4 % y pH ácido, generalmente en el intervalo de 5 a 6.

Aunque el proceso de la presente invención se dirige principal y preferentemente al mantenimiento de la permeabilidad y la asepsia de los catéteres de hemodiálisis implantados, también se pueden obtener efectos beneficiosos en la aplicación del proceso a otros dispositivos, similares, tales como catéteres venosos centrales, catéteres intravenosos periféricos, catéteres arteriales, catéteres de Swan-Ganz, catéteres umbilicales, catéteres de silicona no tunelizados percutáneos, catéteres venosos centrales tunelizados de manguito, así como con puertos venosos centrales subcutáneos.

Un aspecto de la invención es un método de mantenimiento de la permeabilidad y de prevención de la infección de un catéter de hemodiálisis, comprendiendo el método:

- la adición a dicho catéter de una solución de bloqueo de catéteres que comprende:

- a. al menos un derivado de taurinamida;
- b. un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos biológicamente aceptables y sales biológicamente aceptables de los mismos; y
- c. heparina a baja concentración, en una concentración de 50 a 2.500 unidades por ml de la composición, siendo dicha concentración de heparina suficiente para evitar las reacciones del derivado de taurinamida con la sangre estancada, pero lo suficientemente baja para que la expulsión y/o el derrame de la solución en el torrente sanguíneo del paciente suponga un bajo riesgo de hemorragia para el paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un método de mantenimiento de la permeabilidad y de prevención de la infección de un catéter de hemodiálisis, comprendiendo el método:
- la adición a dicho catéter de una solución de bloqueo de catéteres que comprende:
 - 5 a. al menos un derivado de taurinamida;
 - b. un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos biológicamente aceptables y sales biológicamente aceptables de los mismos; y
 - 10 c. heparina a baja concentración, en una concentración de 50 a 2.500 unidades por ml de la composición, siendo dicha concentración de heparina suficiente para evitar las reacciones del derivado de taurinamida con la sangre estancada, pero lo suficientemente baja para que la expulsión y/o el derrame de la solución en el torrente sanguíneo del paciente suponga un bajo riesgo de hemorragia para el paciente.
2. Un método de mantenimiento de la permeabilidad y de prevención de la infección de un catéter de hemodiálisis de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- 15 - la adición de una solución de bloqueo de catéteres que comprende citrato de taurolidina y ácido cítrico al catéter;
 - el mantenimiento del pH en el intervalo de 5,2 a 6,5;
 - la adición de heparina a baja concentración, a una concentración de 50 a 2.500 unidades por ml de la composición, al catéter.
3. El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que la heparina a baja concentración está en el intervalo de 50 unidades por ml a 1.750 unidades por ml.
4. El método de la reivindicación 3, en el que la heparina a baja concentración está en el intervalo de 50 unidades por ml a 500 unidades por ml.
5. El método de la reivindicación 4, en el que la heparina a baja concentración está en el intervalo de 50 unidades por ml a 150 unidades por ml.
- 25 6. Una composición de solución de bloqueo adecuada para el tratamiento y la prevención de la infección, así como de la reducción del flujo en un catéter de hemodiálisis que comprende:
- a. al menos un derivado de taurinamida;
 - b. un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos biológicamente aceptables y sales biológicamente aceptables de los mismos; y
 - 30 c. heparina a baja concentración, en una concentración de 50 a 2.500 unidades por ml de la composición, siendo dicha concentración de heparina suficiente para evitar las reacciones del derivado de taurinamida con la sangre estancada, pero lo suficientemente baja para que la expulsión y/o el derrame de la solución en el torrente sanguíneo del paciente suponga un bajo riesgo de hemorragia para el paciente
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el derivado de taurinamida es taurolidina.
- 35 8. La composición de la reivindicación 6, en la que la heparina a baja concentración está en el intervalo de 50 a 1.750 unidades por ml.
9. La composición de la reivindicación 6, en la que la heparina a baja concentración está en el intervalo de 50 a 500 unidades por ml.
- 40 10. La composición de la reivindicación 6, en la que la heparina a baja concentración está en el intervalo de 50 a 150 unidades por ml.
11. La composición de la reivindicación 7 que comprende ácido cítrico como ácido biológicamente aceptable y citrato como sal biológicamente aceptable en una combinación que lleva el pH de la composición a un intervalo de 5,2 a 6,5.