

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 002**

51 Int. Cl.:

A61L 29/06 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/US2010/038127**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2016 WO2010144674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10727302 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2440261**

54 Título: **Una solución bloqueante de catéter que tiene propiedades antimicrobianas y anticoagulación**

30 Prioridad:

11.06.2009 US 186173 P
09.06.2010 US 797336

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

24.01.2017

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

72 Inventor/es:

KELLEY, JOHN, J., III y
VALDES, THELMA, I.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 598 002 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

Una solución bloqueante de catéter que tiene propiedades antimicrobianas y anticoagulación

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al mantenimiento de catéteres en un estado sustancialmente libre de colonización microbiana. Específicamente, la invención se refiere al uso de una solución que tiene propiedades tanto antimicrobianas como anticoagulantes desechables dentro del lumen de un catéter.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los catéteres, particularmente los catéteres intravenosos (IV), pueden utilizarse para infundir fluido, tal como un medicamento, en un paciente o para retirar fluido, tal como sangre, de un paciente. Los catéteres pueden incluir un lumen o depósito que contiene un fluido o una medicación que se ha de inyectar en, o retirarse de, el cuerpo de un paciente. En ciertas configuraciones puede dotarse al catéter de un orificio de inyección.

- 15 Las complicaciones asociadas con catéteres incluyen los relacionados con su inserción, tal como como como neumohemotórax, punción arterial y lesión nerviosa, y las que se producen como consecuencia de su uso, tales como trombosis, infección y coagulación. Las oclusiones de catéter se producen a menudo debido a las complicaciones trombóticas relacionadas con la formación de una vaina de fibrina dentro del lumen del catéter. La formación de una vaina de fibrina puede permitir la adherencia de bacterias al interior del lumen de catéter y servir como un lugar para la infección relacionada con el catéter.

- 20 Con el fin de evitar la complicación de las oclusiones de catéter entre usos, los catéteres se pueden llenar con una solución de bloqueo que incluye una solución concentrada de la heparina anticoagulante utilizada comúnmente. Una solución de bloqueo de heparina llena todo el lumen de un catéter con la solución. La solución de bloqueo de heparina se inyecta en el lumen de catéter inmediatamente después de cada uso, y se deja preferiblemente dentro del catéter hasta que se accede de nuevo al catéter. La solución de bloqueo de heparina debe retirarse del catéter antes del siguiente uso de manera que la solución de bloqueo de heparina no se introduzca dentro del cuerpo del paciente. Típicamente, las soluciones de bloqueo de heparina incluyen hasta 10.000 unidades de heparina por lumen de catéter. La infusión de esta cantidad de heparina en un paciente puede dar como resultado una hemorragia excesiva.

- 25 Sin embargo, incluso con el uso de una solución de bloqueo de heparina tradicional, el catéter puede llegar a ocluirse entre usos a causa de la coagulación de sangre dentro del catéter. Puede estar presente sangre dentro del catéter debido a que se infundió un volumen inadecuado de heparina dentro del lumen de catéter, se difundió la solución de bloqueo de heparina desde el lumen, o bien permanece sangre residual en el lumen. Esto a menudo da como resultado la formación de un trombo con una pérdida concomitante de flujo a través del lumen.

- 30 La heparina no tiene propiedades antibacterianas sustanciales y, de hecho, puede ayudar a promover el crecimiento de bacterias dentro de la capa de biopelícula de proteína sobre las superficies de catéter. Las proteínas de la biopelícula sobre las superficies de catéter pueden proteger a las bacterias que crecen dentro de un lumen de catéter de lumen frente a los antibióticos y los glóbulos blancos de la sangre.

Asimismo, se ha averiguado que la heparina induce la pérdida de plaquetas y puede inducir coagulación en algunos pacientes.

- 35 Para evitar la complicación de las oclusiones de catéter entre usos, algunos catéteres pueden llenarse con soluciones de bloqueo que incluyen sales de citrato, tal como citrato de sodio. Si bien el citrato de sodio es un anticoagulante conocido, equivalente a alrededor de 20 unidades/ml de heparina (por ensayo interno), éste no tiene actividad antimicrobiana a una concentración baja (<10%). Este es un problema ya que la administración de citrato de sodio en concentraciones elevadas puede provocar toxicidad en el paciente.

- 40 Si un catéter implantado dentro de un paciente se llega a infectar, el paciente puede requerir tratamiento antibiótico sistémico adicional y/o retirada del catéter. Los riesgos de infecciones relacionadas con catéter pueden variar según la duración de la colocación del catéter dentro del cuerpo, el lugar de inserción, la localización anatómica de los vasos sanguíneos, las técnicas de inserción de catéteres indebidas y el uso de tipos incorrectos de material de catéter.

La mayoría de las infecciones graves relacionadas con catéteres están asociadas con catéteres venosos centrales, especialmente aquellos que se colocan en pacientes en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En el entorno de la UCI, la incidencia de la infección es a menudo mayor que en el entorno de pacientes menos graves o en régimen ambulatorio. Puede accederse a ciertos catéteres, tales como catéteres de arterias pulmonares y catéteres arteriales periféricos, varias veces al día para las mediciones hemodinámicas o para obtener muestras con fines de análisis de laboratorio, aumentando el potencial de contaminación e infección clínica posterior.

Los ejemplos de patógenos más comúnmente relacionados con infecciones del torrente sanguíneo relacionados con catéteres (CR-BSI) incluyen organismos coagulasa-negativos, patógenos grampositivos, patógenos gramnegativos y organismos fúngicos. Ejemplos específicos de patógenos grampositivos incluyen organismos Staphylococci, tales como Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis, especies de Enterococci, y especies de Bacillus. Los patógenos gramnegativos incluyen: Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia E. coli y especies de Klebsiella. Ejemplos de microorganismos fúngicos comúnmente relacionados con CR-BSI incluyen especies de Candida, tales como Candida albicans.

Además, las especies bacterianas están adquiriendo rápidamente resistencia a la terapia de antibióticos incluyendo, S. aureus resistente a meticilina, S. aureus intermedio de vancomicina y enterococos resistentes a la vancomicina.

Una vez que los patógenos microbianos colonizan la superficie interior de un lumen de catéter, los patógenos pueden incrustarse en una matriz polimérica extracelular de producción propia. Dentro de esta matriz, los patógenos están protegidos de la defensa del huésped y de los antibióticos tradicionales.

El documento WO2004/108093 revela una solución antiséptica útil para el bloqueo de catéter que comprende una sal de ácido etilendiamintetraacético (EDTA).

En consecuencia, existe una necesidad de métodos alternativos para impedir que los patógenos microbianos colonicen los catéteres y que además proporcionen propiedades anticoagulantes.

Sumario de la invención

Una realización de la presente invención se dirige a una solución bloqueante de catéter que incluye un anestésico local que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana y un agente viscosificante.

Específicamente, la solución bloqueante de catéter de la presente invención puede incluir un anestésico local que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana y un agente viscosificante, en donde el anestésico local incluye una aminoamida; un aminoéster; un aminoacilínida; un benzoato de aminoalquilo; un aminocarbonato; un compuesto de N-fenilamidina; una N-aminoalquilamida; una aminocetona, o combinaciones y mezclas de ellos. El anestésico local puede ser seleccionado del grupo que consiste en dibucaína, tetracaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, lidocaína, prilocaína, procaína, novocaína, cloroprocaína, propoxicaína, clorocaína, mepivacaína, xilocaína, benzocaína, cloroprocaína, cicloteticaína, dimetocaína, popoxicaína, proparacaína, articaína, carticaína, levobupivacaína, piperocaína, trimecaína, hexilcaína, benoxinato, butucaína, diperodón, fenacaína, falcaína, diclonina, pramoxina, dimetisoquina, y combinaciones y mezclas de los mismos, y puede estar presente en una cantidad de 0,05 mg/ml-100 mg/ml, por ejemplo en una cantidad de 0,24 mg/ml-28,2 mg/ml.

El agente viscosificante puede ser polietilenglicol, glicerina, poligelina, dextrano o cualquier mezcla de los mismos. En particular, el anestésico local puede ser tetracaína y el agente viscosificante puede ser polietilenglicol o el anestésico local puede ser dibucaína y el agente viscosificante puede ser polietilenglicol. El anestésico local puede estar presente en la solución bloqueante de catéter en una concentración, en porcentaje en peso, de entre 0,001%-99,99%, y el agente viscosificante puede estar presente en una concentración, en porcentaje en peso, de entre 0,001%-99,99%. La solución bloqueante de catéter también puede incluir un agente antimicrobiano adicional y/o un agente anticoagulante adicional.

Otra realización de la presente invención se dirige a un método para inhibir la actividad antimicrobiana y la coagulación en un catéter e incluye proporcionar un catéter que define un lumen, e infundir el lumen de catéter con una solución bloqueante de catéter que incluye un anestésico local y un agente viscosificante.

El lumen del catéter puede ser reinfundirse con la solución bloqueante de catéter después de un tiempo señalado, por ejemplo menos de una semana. Además, el lumen del catéter puede tener un volumen interno y la solución de bloqueo puede infundirse en el lumen de manera que la solución de bloqueo llene entre aproximadamente un 80% y aproximadamente un 100% del volumen interno del lumen. El lumen del catéter puede ser infundido entre 1 y 1000 veces.

Otra realización de la presente invención se refiere a una jeringuilla precargada. La jeringuilla precarga incluye una solución de bloqueo que incluye un anestésico local y un agente viscosificante.

La solución bloqueante de catéter contenida en la jeringuilla precargada de la presente invención incluye un anestésico local que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana y un agente viscosificante, en donde el anestésico local incluye una aminoamida; un aminoéster; un aminoacilínida; un benzoato de aminoalquilo; un aminocarbonato; un compuesto de N-fenilamidina; una N-aminoalquilamida; una aminocetona o combinaciones y mezclas de ellos. El anestésico local puede seleccionarse del grupo que consiste en dibucaína, tetracaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, lidocaína, prilocaína, procaína, novocaína, cloroprocaína, propoxicaína, clorocaína, mepivacaína, xilocaína, benzocaína, cloroprocaína, ciclometacaína, dimetocaína, popoxicaína, proparacaína, articaína, carticaína, levobupivacaína, piperocaína, trimecaína, hexilcaína, benoxinato, butucaína, diperodón, fenacaína, falicaína, diclonina, pramoxina, dimetisoquina y combinaciones y mezclas de los mismos, y puede estar presente en una cantidad de 0,05 mg/ml-100 mg/ml, por ejemplo en una cantidad de 0,24 mg/ml-28,2 mg/ml.

El agente viscosificante puede ser polietilenglicol, glicerina, dextrano o poligelina. En particular, el anestésico local puede ser tetracaína y el agente viscosificante puede ser polietilenglicol, o el anestésico local puede ser dibucaína y el agente viscosificante puede ser polietilenglicol. El anestésico local puede estar presente en la solución bloqueante de catéter en una concentración, en porcentaje en peso, de entre 0,001%-99,99%, y el agente viscosificante puede estar presente en una concentración, en porcentaje en peso, de entre 0,001%-99,99%. La solución bloqueante de catéter contenida en la jeringuilla precargada puede incluir también un agente antimicrobiano adicional y/o un agente anticoagulante adicional.

Otra realización de la presente invención se dirige a un catéter que incluye un tubo que define un lumen a su través, en el que al menos una porción del lumen se infunde con una solución bloqueante de catéter. La solución bloqueante de catéter incluye un anestésico local, que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana, y un agente viscosificante.

En concreto, la solución bloqueante de catéter de la presente invención puede incluir un anestésico local y un agente viscosificante, en donde el anestésico local incluye una aminoamida; un aminoéster; un aminoacilínida; un benzoato de aminoalquilo; un aminocarbonato; un compuesto de N-fenilamidina; una N-aminoalquilamida; un aminocetona o combinaciones y mezclas de ellos. El anestésico local puede seleccionarse del grupo que consta de dibucaína, tetracaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, lidocaína, prilocaína, procaína, novocaína, cloroprocaína, propoxicaína, clorocaína, mepivacaína, xilocaína, benzocaína, cloroprocaína, ciclometacaína, dimetocaína, popoxicaína, proparacaína, articaína, carticaína, levobupivacaína, piperocaína, trimecaína, hexilcaína, benoxinato, butucaína, diperodón, fenacaína, falicaína, diclonina, pramoxina, dimetisoquina, y combinaciones y mezclas.

Una realización adicional de la presente invención se dirige a una solución bloqueante de catéter que incluye un anestésico local, que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana, y un agente viscosificante. El anestésico local es dibucaína y está presente en una cantidad de 0,24 mg/ml-28,2 mg/ml. El agente viscosificante es polietilenglicol.

Otra realización adicional de la presente invención se dirige a una solución bloqueante de catéter que incluye un anestésico local, que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana, y un agente viscosificante. El anestésico local es la tetracaína y está presente en una cantidad de 0,24 mg/ml-28,2 mg/ml. El agente viscosificante es polietilenglicol.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica de la susceptibilidad de Staphylococcus epidermidis a diversos agentes en el tiempo según la presente invención.

La figura 2 es una representación gráfica de las Concentraciones inhibitorias de Biopelícula Mínimas (MBIC) en mg/ml de bupivacaína, dibucaína, mepivacaína, prilocaína y tetracaína en Staphylococcus epidermidis, Candida albicans y Pseudomonas aeruginosa.

La figura 3 es una representación gráfica de ensayos de catéter de diversos anestésicos contra Staphylococcus epidermidis en un entubado de silicona, medidos por formadoras de colonias logarítmicas de unidades/2,54 cm (pulgada) de un segmento de catéter.

La figura 4 es una representación gráfica de ensayos de catéter de diversos anestésicos contra Candida albicans en un entubado de silicona, medido por registro de unidades formadoras de colonias /pulgada de un segmento de catéter.

La figura 5 es una vista en sección transversal longitudinal de una jeringuilla precargada que incluye la solución bloqueante de catéter de la invención reivindicada.

La figura 6 es una representación gráfica de las unidades de fluorescencia arbitrarias medidas en varios lugares de segmentos de catéter en diferentes momentos cuando los catéteres están sumergidos en agua.

La figura 7 es una representación gráfica de las unidades de fluorescencia arbitrarias medidas en diversos lugares de segmentos de catéter en diferentes momentos cuando los catéteres están sumergidos en una solución de dextrano al 3%.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una solución bloqueante de catéter que incluye un anestésico local y un agente viscosificante. La solución de bloqueo de la presente invención puede mejorar la patencia (el estado de estar abierto o no obstruido) del catéter y muestra actividad anticoagulante y antibiótica. La solución de bloqueo de la presente invención puede proporcionar ventajas particulares aumentando la longevidad de los catéteres, reduciendo la incidencia de la oclusión de catéter, o reduciendo la incidencia de sepsis o infección bacteriana en el paciente.

Tal como se utiliza aquí, el término "solución de bloqueo" o "solución bloqueante" se refiere a una solución que se inyecta o se infunde de otra manera dentro de un lumen de un catéter con la intención de permitir que una porción sustancial de la solución permanezca en el lumen hasta que se desee, o se requiera, acceder o volver a acceder al lumen, típicamente para un tratamiento adicional. Un tratamiento adicional puede incluir, por ejemplo, infusión o retirada de fluido dentro del lumen de un catéter. La solución bloqueante se puede colocar en el catéter para proporcionar una protección a corto o largo plazo. Preferiblemente, la solución de bloqueo puede permanecer en el lumen durante una cantidad de tiempo deseada que dure hasta aproximadamente una semana. Sin embargo, la solución de bloqueo se puede cambiar diariamente, tal como durante el cuidado regular o el mantenimiento estéril del catéter. El catéter puede cambiarse o renovarse aspirando la solución de bloqueo del lumen de catéter, y bloqueando el catéter con una nueva solución de bloqueo de catéter dentro del catéter durante una cantidad deseada de tiempo. El uso de una solución de bloqueo de la presente invención puede prolongar la vida útil del catéter, alargar el intervalo entre sustituciones requerido de la solución de bloqueo, o inhibir la infección en un paciente.

Según se usa en este documento, el término "anestésico local" significa un compuesto o solución que causa un entumecimiento y/o analgesia reversible local y una pérdida de la nocicepción, específicamente los procesos neurales de codificación y procesamiento de estímulos nocivos. Los anestésicos locales adecuados para uso con la presente invención pertenecen generalmente a una de dos clases: anestésicos locales de aminoamida y amino éster. Sin embargo, pueden ser adecuadas otras clases y subclases de anestésicos locales para uso con la presente invención, incluyendo, pero sin limitarse a, compuestos de aminoacilínida y compuestos relacionados que tienen diversos sustituyentes en el nitrógeno del sistema de anillo o amina; compuestos de benzoato de aminoalquilo; compuestos de aminocarbonato; compuestos de N-fenilamidina; compuestos de N-aminoalquilamida; compuestos de aminocetona; y compuestos aminoéster. En una realización de la presente invención, el anestésico local puede ser una aminoamida y, en otra realización de la presente invención, el anestésico local puede ser un aminoéster. Alternativamente, el anestésico local puede ser una mezcla de una aminoamida y un aminoéster.

Ejemplos de anestésicos locales adecuados para su uso con la presente invención incluyen: dibucaína, tetracaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, lidocaína, prilocaína, procaína, novocaína, cloroprocaína, propoxicaína, clorocaína, mepivacaína, xilocaína, benzocaína, cloroprocaína, ciclometacaína, dimetocaína, popoxicaína, proparacaína, articaína, carticaína, levobupivacaína, piperocaína, trimecaína, hexilcaína, benoxinato, butucaína, diperodón, fenacaína, falicaína, diclonina, pramoxina, dimetisoquina y combinaciones y mezclas de los mismos.

La solución bloqueante de catéter puede incluir el anestésico local en una cantidad de 0,05 mg/ml-100 mg/ml, tal como en una cantidad de 0,1 mg/ml-50 mg/ml. En otra realización, la solución bloqueante puede incluir el anestésico local en una cantidad de 0,24 mg/ml-28,2 mg/ml, tal como en una cantidad de 0,59 mg/ml-18,8 mg/ml. En otra realización, la solución bloqueante puede incluir el anestésico local en una cantidad de 0,94 mg/ml-4,75 mg/ml. En una realización adicional, un agente viscosificante representa el resto de la solución bloqueante de catéter.

La solución de bloqueo tiene una viscosidad suficiente para mantener la solución de bloqueo en el lumen durante una cantidad deseada de tiempo. Sin el agente viscosificante, la viscosidad de la solución de bloqueo se encuentra cerca de la viscosidad del agua, 1 MPa-s. La viscosidad de la solución bloqueante se puede aumentar mediante el uso de un agente viscosificante. Al aumentar la viscosidad de la solución de bloqueo de tal manera que esté cerca de la de la sangre, se puede evitar que la solución de bloqueo sea aspirada del lumen de catéter y hacia dentro del entorno de la sangre circundante. Preferiblemente, la solución de bloqueo tiene una viscosidad que está cerca de la viscosidad que es igual a, o menor que, la viscosidad de la sangre, por ejemplo menor o igual que aproximadamente 4 MPa-s, o menos o igual que aproximadamente 3 MPa-s.

Los agentes viscosificantes adecuados para uso con la presente invención incluyen agentes farmacéuticamente aceptables conocidos o usados comúnmente en el tratamiento de animales, incluyendo seres humanos. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto, solución o mezclas adecuados para uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas. Ejemplos de agentes de viscosificantes incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, glicerina, poligelina, dextrano, o alguna mezcla de polietilenglicol, glicerina, poligelina y dextrano. Otros agentes de viscosificantes capaces de uso con la presente invención incluyen povidona, polivinilpirrolidona, alginato de polietilenglicol, alginato de sodio, quitosano, cabopol, almidón, metilcelulosa, carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, azúcares no metabolizables, tales como sorbitol y manitol, dextrano, o cualquier mezcla de los mismos.

La solución bloqueante de catéter que incluye el anestésico local y el agente viscosificante puede proporcionar una actividad antimicrobiana y anticoagulación, proporcionando así protección a un paciente que tiene un catéter insertado o implantado en una porción del cuerpo del paciente, tal como una vena u otro vaso sanguíneo.

En particular, un único anestésico local puede tener una doble funcionalidad como agente antimicrobiano y agente anticoagulante. Esta es una mejora significativa sobre los intentos actuales para mantener patentes y libres de infección los catéteres, en los que se utilizan simultáneamente antibióticos y otros quelantes (tales como EDTA o citrato). Un componente individual con doble funcionalidad facilita el desarrollo de productos, la fabricación y la práctica clínica de las soluciones de bloqueo.

Particularmente, el anestésico local de la presente invención es un agente antimicrobiano que proporciona actividad antimicrobiana. El término "actividad antimicrobiana", como se usa en el presente documento, significa un agente que proporciona "actividad antimicrobiana". "Actividad antimicrobiana", como se usa en el presente documento, significa la destrucción, la inhibición o prevención de la propagación, el crecimiento o la multiplicación de organismos no deseados. El término "organismos" incluye, pero no se limita a, microorganismos, bacterias, bacterias ondulantes, espiroquetas, esporas, organismos formadores de esporas, organismos gramnegativos, organismos grampositivos, levaduras, hongos, mohos, virus, organismos aeróbicos, organismos anaeróbicos y micobacterias. Ejemplos específicos de tales organismos incluyen los hongos *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Rhizopus nigricans*, *Cladosporium herbarium*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Histoplasma capsulatum* y similares; bacterias, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, otras bacterias gramnegativas y otras bacterias grampositivas, micobactina y similares; y levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* y similares. Además, las esporas de microorganismos y virus se consideran organismos dentro del alcance de la presente invención.

Además, el anestésico local de la presente invención que tiene un anestésico local y un agente viscosificante es un agente anticoagulación que proporciona actividad anticoagulante. El término "agente anticoagulación", como se usa en el presente documento, significa un agente que proporciona "actividad anticoagulante". Tal como se usa en el presente documento, "actividad anticoagulante" significa la inhibición o prevención de la coagulación de la sangre.

La solución bloqueante de la presente invención se puede usar con o sin agentes anticoagulantes adicionales y/u otros agentes antibacterianos. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, la solución de bloqueo de catéter también puede incluir un agente antimicrobiano adicional o un agente anticoagulante, o ambos. Tales agentes antibacterianos y agente antimicrobianos son bien conocidos para los expertos en la técnica y pueden incluir, sin limitación, gentamicina, vancomicina, sales de citrato de sodio y mezclas de estos agentes. Agentes anticoagulantes adicionales incluyen, por ejemplo, heparina, uroquinasa, activación de plasminógeno de tejido (tPA) y mezclas de estos agentes.

Como se describió anteriormente, la solución bloqueante de la presente invención puede utilizarse para inhibir la actividad microbiana y la coagulación en un catéter mejorando así la patencia de un catéter. Un catéter, como se define por la presente invención, es un tubo que define un lumen a su través que puede insertarse dentro de una parte del cuerpo o disponerse en comunicación con un cuerpo u otro cultivo biológico para entregar un fluido al mismo o retirar un fluido del mismo. En una realización, la solución bloqueante de catéter de la presente invención se puede usar para inhibir la actividad microbiana y la coagulación de un tubo delgado flexible, tal como un catéter blando, o, alternativamente, un tubo sólido, tal como un catéter duro. La solución bloqueante de catéter de la presente invención también se puede usar para inhibir la actividad microbiana y la coagulación de catéteres que se colocan dentro de partes particulares del cuerpo para permitir, por ejemplo, drenaje de la orina desde la vejiga urinaria, tal como en una cateterización urinaria; drenaje de colecciones de fluido; administración de fluidos intravenosos, medicamentos o nutrición prenatal; angioplastia; angiografía; septostomía con balón; y medición directa de la presión sanguínea en una arteria o vena. Si bien la solución bloqueante de catéter de la presente invención puede utilizarse para inhibir la actividad microbiana y la coagulación de cualquier catéter, la solución bloqueante de catéter se puede usar para inhibir la actividad antimicrobiana y la coagulación de catéteres que se utilizan, por ejemplo, para hemodiálisis y hemofiltración que se basan en catéteres de extracción y retorno separados implantados dentro de una vena para permitir el tratamiento extracorpóreo de la sangre o para la diálisis

peritoneal, que se basa en un único catéter implantado en el peritoneo para permitir la introducción y la extracción del dializado con el fin de permitir la diálisis “in situ”.

5 La solución bloqueante de catéter de la presente invención se puede usar para inhibir la actividad microbiana y la coagulación de cualquier catéter, por ejemplo los catéteres utilizados para la administración intravenosa de fluidos y medicamentos, incluyendo catéteres venosos periféricos (PVC); catéteres arteriales periféricos; catéteres de línea media; catéteres venosos centrales noritunelizados (CVC); catéteres de arterias pulmonares; catéteres centrales insertados percutáneamente (PICC); catéteres tunelizados; catéteres totalmente implantables; y catéteres umbilicales. Los PVC se utilizan predominantemente en las venas periféricas o en venas no presentes en el pecho o el abdomen, tal como venas del brazo y la mano, venas de la pierna y el pie, así como venas del cuero cabelludo.

10 En situaciones en las que el paciente requiere un tratamiento más prolongado con un IV, la solución bloqueante de catéter de la presente invención se puede usar para inhibir la actividad microbiana y la coagulación de un catéter que se insertará en una vena más grande, por ejemplo una vena subclavia o de una vena yugular. Los catéteres de tratamiento más largos pueden ser CVC que se extienden dentro de la vena cava superior para permitir un acceso más rápido a la circulación sanguínea en la administración de medicamentos y líquidos, y pueden permanecer en su lugar hasta siete días. Los CVC que se requiere que permanezcan en su lugar durante varias semanas se pueden implantar o tunelizar debajo de la piel y se colocan dentro de una vena grande.

15 Los catéteres de vena centrales de más largo plazo, como los PICC, también se pueden insertar dentro de la fosa cubital, que luego se extiende dentro de la vena cava superior, y pueden permanecer en la misma vena durante varias semanas. Los catéteres PICC se utilizan comúnmente en el ámbito hospitalario, tal como en las unidades de cuidados intensivos y en los cuidados críticos, pero también son ampliamente utilizados en el entorno de asistencia sanitaria en el hogar y se utilizan para los pacientes que requieren terapia a largo plazo, por ejemplo de varias semanas a meses.

20 La solución bloqueante de la presente invención se puede utilizar en un método para inhibir la actividad microbiana y la coagulación en un catéter, incluyendo los pasos de proporcionar un catéter que tiene una superficie interior y una superficie exterior, e infundir al menos dentro de una porción de la superficie interior la solución bloqueante de catéter. Preferiblemente, la solución bloqueante se infunde en la superficie interior de tal manera que la superficie interior se llene sustancialmente. Ejemplos no limitativos de superficies interiores del catéter que se pueden recubrir o llenar con la solución bloqueante de catéter de la presente invención incluyen el lumen, el entubado relacionado, los émbolos, las tapas y los conjuntos de extensión. Otros dispositivos capaces de ser recubiertos o llenados con la solución bloqueante de catéter de la presente invención incluyen el lumen interior de dispositivos de acceso vascular, así como dispositivos de acceso sin aguja. La solución bloqueante se puede infundir por cualquier método convencional bien conocido por los expertos en la técnica, tal como inmersión, pulverización o inyección.

25 Cuando la solución de bloqueo de la presente invención se infunde en la superficie interior del catéter, se puede inyectar una cantidad suficiente de la solución de bloqueo para llenar o llenar sustancialmente la superficie interior del catéter, así como cualesquiera superficies o lúmenes adyacentes de cualquier dispositivo de acceso anejo. Alternativamente, un volumen inferior a la cantidad de fluido necesario para llenar el catéter se puede infundir en la superficie interior. Por ejemplo, una cantidad suficiente de solución de bloqueo puede infundirse dentro del catéter para llenar, por ejemplo, de un 80% a un 100% del volumen interno del catéter. En aún otra realización, se puede infundir una cantidad mayor que el volumen interno del catéter. Por ejemplo, se puede infundir en el lumen una cantidad de la solución de bloqueo mayor que el volumen interno del catéter, sin efectos adversos al sistema de coagulación del paciente.

35 Dependiendo del anestésico local utilizado en la solución bloqueante, se puede infundir o arrastrar la solución de bloqueo hacia el interior del catéter entre 1 y 1000 veces. La solución bloqueante de catéter de la presente invención se puede preparar con una simple mezcla a temperatura ambiente y puede proporcionar actividad antimicrobiana y anticoagulación durante un período de aproximadamente una semana.

40 En una realización, el catéter incluye un tubo que define un lumen a su través que se precarga con la solución bloqueante de catéter de la presente invención antes de la inserción dentro del paciente.

45 Alternativamente, la solución de bloqueo se puede proporcionar en un dispositivo de infusión, tal como una jeringuilla precargada 10 mostrada en la figura 5 que contiene la solución bloqueante 20 de catéter de la presente invención. Como se contempla en el presente documento, puede utilizarse cualquier jeringuilla convencional conocida con la solución bloqueante de la presente invención.

Ejemplos

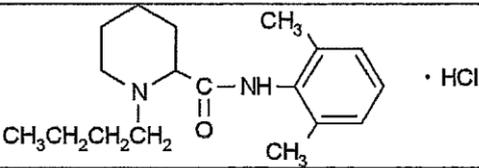
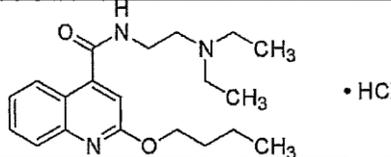
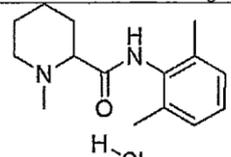
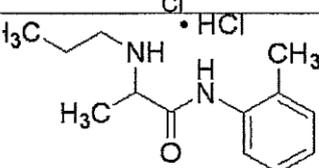
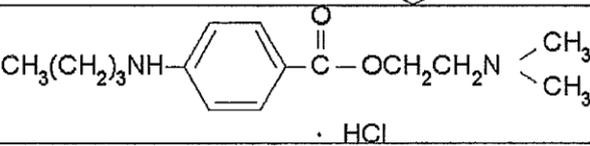
Para ilustrar la eficacia antimicrobiana de los anestésicos locales seleccionados en la solución de bloqueo de la presente invención, se llevaron a cabo tres ensayos diferentes que se explican a continuación.

5 Se muestran en la Tabla 1 especies patógenas elegidas para los experimentos. Staphylococcus epidermidis es una especie bacteriana coagulasa-negativa y grampositiva, Candida albicans es una especie fúngica, y Pseudomonas aeruginosa es una especie bacteriana gramnegativa. Como se señaló anteriormente, se trata de cepas representativas en Infecciones del Torrente Sanguíneo Relacionadas con Catéteres (CR-BSI). Se enumeran en la Tabla 2 los anestésicos (disponibles comercialmente, por ejemplo en Sigma-Aldrich Co.) elegidos para los ensayos de eficacia.

Tabla 1. Lista de especies patógenas elegidas

Organismo	Tipo de organismo	Número de depósito de la ATCC
Staphylococcus epidermidis	Grampositivo	12228
Candida albicans	Fúngico	10231
Pseudomonas aeruginosa	Gramnegativo	27853

Tabla 2. Lista de anestésicos incluidos en los ensayos

Compuesto	Número de producto	Estructura química
HCl de bupivacaína	B5274	
HCl de dibucaína	D0638	
HCl de mepivacaína	M3189	
HCl de prilocaína	P9547	
HCl de tetracaína	T3937	

10 Se llevaron a cabo tres tipos de ensayos para demostrar la eficacia antimicrobiana de estos anestésicos en la solución de bloqueo de la presente invención. Estos son: A) ensayos realizados sobre células en suspensión o en células plantónicas; B) ensayos realizados para impedir la formación de biopelícula (concentración inhibitoria de biopelícula mínima); y C) ensayos realizados en biopelículas establecidas en un modelo simulado de catéter.

15 A. Ensayos en células planctónicas

En los ensayos de células planctónicas se ensayó bupivacaína contra S. epidermidis coagulasa-negativo no adherente, que es la especie bacteriana más importantes en la patogénesis de CR-BSI. Los experimentos con

5 células planctónicas se llevaron a cabo mediante los siguientes procedimientos. En primer lugar, se prepararon suspensiones bacterianas. En particular, usando BD BBL™ Qualiswab™, se sembró *S. epidermidis* en un plato Petri de caldo de soja triptica (TSB) y se la dejó crear durante la noche a 37°C. Usando un bucle estéril, se recogió una colonia de *S. epidermidis* del plato Petri TSB y se la colocó en un matraz estéril que contenía 25 ml del medio TSB estéril. El matraz se colocó entonces en una incubadora con agitación a 37°C y se la agitó a 150 rpm durante la noche. Al día siguiente, se colocaron 15 ml de la suspensión bacteriana preparada en un tubo centrífugo de autoclave y se centrifugaron éstos a 10.000 rpm durante 10 minutos utilizando una centrifugadora Sorval. Las bacterias de la suspensión bacteriana se enjuagaron en solución salina al 0,9% descartando el medio líquido (después de la etapa de centrifugación) y volviendo a suspender la bolita microbiana en 20 ml de solución salina estéril al 0,9%. Las bacterias se centrifugaron y se enjuagaron dos veces más, con un total de tres enjuagues salinos.

15 Las bacterias se centrifugaron una vez más y se volvieron a suspender en 10 ml de solución salina al 0,9%. La concentración de la suspensión bacteriana se comprobó usando un nefelómetro, en el que una suspensión igual a un estándar MacFarland 0,5 es equivalente a $\sim 1 \times 10^8$ CFU/ml. Se prepararon dos diluciones 100x en serie en solución salina al 0,9%, 50 ml de volumen final para cada una, para una concentración de 1×10^4 CFU/ml. Se preparó a continuación una dilución 10x en solución salina al 0,9%, 50 ml de volumen final para una concentración final de 1×10^3 CFU/ml.

20 Se prepararon concentraciones a granel de la bupivacaína y/o vancomiicina (como se indica en la figura 1) en vasos de laboratorio separados y se esterilizaron con filtro. Se prepararon tres tubos de ensayo replicados por concentración de fármaco ajustándose a las concentraciones de fármaco deseadas con solución salina al 0,9% para un volumen total de 4 ml. Se prepararon tres tubos de control replicados que contenían 4 ml de solución salina al 0,9%. Las muestras se inocularon luego con 1 ml de la suspensión bacteriana preparada y se incubaron en un agitador de incubadora a 37°C. Las células se expusieron a diversas formulaciones anestésicas locales durante tres periodos de tiempo, a saber, 30, 60 y 120 minutos, en cuyo tiempo, se sembraron en una placa de agar TSB, 100 µl de suspensión fármaco/bacteriana. Se hicieron tres réplicas por tubo para obtener unidades formadoras de colonias. Las muestras también se evaluaron en el momento 0 en el que no hubo exposición a agentes antimicrobianos.

30 La figura 1 muestra los recuentos logarítmicos de *Staphylococcus epidermidis*, con valores de intervalo de confianza del 95%, representados por barras de error. En el presente ejemplo, la actividad letal, o la reducción del organismo, se expresa en términos de tasa de organismos aniquilados por una concentración fija de material. Estos resultados indican que la bupivacaína en combinación con vancomiicina a 200 µg/ml fue un agente microbiano altamente eficaz contra *Staphylococcus epidermidis*. La bupivacaína, a la concentración de 12 mg/ml, también muestra un efecto antimicrobiano significativo tanto en 30 como en 60 minutos. Específicamente, estos resultados muestran que mientras que las soluciones de heparina y salina prácticamente no tienen efecto agente antimicrobiano frente a *Staphylococcus epidermidis*, la bupivacaína a 12 mg/ml tiene un efecto sustancial tanto en 30 como en 60 minutos. Los ensayos de células planctónicas demuestran la eficacia antimicrobiana de los anestésicos locales de la presente solución bloqueante de catéter, específicamente la bupivacaína, a diversas concentraciones.

B. Ensayos de concentración inhibitoria mínima de biopelícula (MBIC)

40 Con el fin de evaluar adicionalmente la eficacia de los anestésicos locales en soluciones de bloqueo antimicrobianas de la presente invención, se ensayó la concentración mínima a la que estos fármacos pueden inhibir el crecimiento de biopelícula. Los anestésicos locales identificados en la Tabla 4 se ensayaron frente a tres especies diferentes de bacterias identificadas en la Tabla 3 para evaluar la eficacia antimicrobiana contra los microbios adheridos. Se sabe que los microbios adheridos, o biopelículas, pueden ser más resistentes a los agentes antimicrobianos que las células planctónicas.

Tabla 3. Tiempo requerido para entrar en la fase logarítmica de crecimiento microbiano bacterianas especies

Especies bacterianas	Tiempo aproximado requerido para entrar en la fase logarítmica
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3-4 horas
<i>Candida albicans</i>	18 horas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2-3 horas

45

Tabla 4. MBIC para anestésicos locales en soluciones de bloqueo

S. epidermidis		
	MBIC ((mg/ml)	Suponiendo 2 ml de volumen de bloqueo (mg)
Bupivacaína	8,12	16,24
Dibucaína	0,59	1,18
Mepivacaína	28,2	56,4
Tetracaína	0,94	1,88
P. aeruginosa		
Bupivacaína	16,25	32,5
Dibucaína	4,75	9,5
Mepivacaína	28,2	56,4
Tetracaína	6,41	12,82
C. albicans		
Bupivacaína	Sin inhibición	Sin inhibición
Dibucaína	0,59	1,18
Mepivacaína	Sin inhibición	Sin inhibición
Tetracaína	0,24	0,48

Las soluciones de bloqueo de catéter fueron evaluadas a concentraciones decrecientes, ya que pueden sufrir alguna dilución en la punta del catéter.

- 5 Se llevaron a cabo experimentos contra microbios adheridos de la siguiente manera: en primer lugar, se incubó un tubo de ensayo que contenía 10 ml de TSB estéril con BD BBL™ Qualiswab™, con la cepa de interés. El tubo se colocó en una incubadora a 37°C durante la noche. Al día siguiente, un matraz que contenía 25 ml de TSB estéril (o caldo de dextrosa Sabouraud (SDB) para especies fúngicas) se inoculó con 1 ml de suspensión bacteriana. El matraz se colocó en una incubadora a 37°C y se la agitó a 150 rpm. Al día siguiente, un nuevo matraz que contenía 25 ml del medio TSB (o SDB) se inoculó con 1 ml del cultivo anterior. Las especies bacterianas o fúngicas se dejaron crecer hasta la fase logarítmica. En concreto, como se ve en la Tabla 3, los tiempos de crecimiento de Staphylococcus epidermidis fueron de 3-4 horas, de Candida albicans 18 horas y de Pseudomonas aeruginosa 2-3 horas.

- 15 Después de que los microbios entraron en la fase logarítmica, sus concentraciones fueron verificadas para asegurarse de que habían alcanzado un mínimo de 1×10^8 CFU/ml por un estándar MacFarland 0,5. Los microbios se diluyeron en una concentración de 1×10^5 CFU/ml utilizando un nefelómetro y 200 µl de las suspensiones

microbianas se sembraron en cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos. La placa se incubó en una incubadora estándar a 37°C durante 2 horas para permitir la adhesión celular microbiana. A continuación, se prepararon diluciones de las concentraciones deseadas de agentes antimicrobianos. En una placa separada en blanco se prepararon diluciones 1:2 en serie con la más alta concentración del agente antimicrobiano a la izquierda de la placa, disminuyendo en concentración hacia la derecha de la placa. Por ejemplo, se dispensaron 170 µl de la más alta concentración de un agente antimicrobiano en la columna 1 (a la izquierda de la placa). Cada una del resto de las columnas recibió 170 µl de solución salina. La columna 2 recibió 170 µl de agente antimicrobiano, para hacer una dilución 1:2 (o 50% de la concentración original). El contenido de la columna 2 se transfirió a continuación a 3, luego de 3 a 4, y así sucesivamente. Cada pocillo fue suplementado con un 20% del medio (TSB para *S. epidermidis* y *P. aeruginosa* y SDB para *C. albicans*), garantizando así la viabilidad de las células durante el período de tiempo de ensayo (24 horas). Unos pocillos de control positivo tenían un 20% del medio en solución salina. La placa bacteriana se retiró de la incubadora y se desechó la suspensión bacteriana (permaneciendo las células adheridas en la placa). Las formulaciones antimicrobianas identificadas en la Tabla 4 se añadieron a continuación a la placa bacteriana y se incubaron en una incubadora estándar a 37°C durante 24 horas. Después de este período de tiempo, las soluciones en la placa se desecharon y las placas se enjuagaron con 200 µl de solución salina. Después las células se fijaron con 200 µl de etanol al 95% durante 30 minutos y se dejaron secar al aire durante 10 minutos. A continuación, las células se tiñeron durante 20 minutos con 250 µl de una solución filtrada de colorante cristal violeta al 2%. Después las placas se lavaron tres veces con agua y el colorante cristal violeta al 2% se solubilizó con 300 µl de etanol al 95%. Las placas se dejaron reposar durante 10 minutos para completar la solubilización y luego se leyeron las placas en un espectrofotómetro a absorbancia de 570 nm, en el que las lecturas de alta absorbencia de >0,600 indicaban un crecimiento microbiano. Las columnas de la placa que no tenían crecimiento se registraron como la concentración de prevención de biopelícula mínima (MBIC). La figura 2 ilustra la MBIC correspondiente a los anestésicos locales específicos.

Específicamente, cuando se comparan los cinco compuestos de aminoamida, la concentración más baja requerida para inhibir el crecimiento de biopelícula se vio con tetracaína (0,9 mg/ml para *S. epidermidis*, 1,88 mg/ml para *P. aeruginosa* y 0,24 mg/ml para *Candida albicans*). La dibucaína exhibía la siguiente concentración más baja requerida para inhibir el crecimiento de biopelícula con los siguientes valores: 0,59 mg/ml para *S. epidermidis*, 4,794 mg/ml para *P. aeruginosa* y 0,59 mg/ml para *C. albicans*. La bupivacaína exhibía la siguiente concentración más baja requerida para inhibir la formación de biopelícula. Similarmente, las concentraciones necesarias para mepivacaína y prilocaína eran más grandes que para la tetracaína y dibucaína. En conclusión, el presente ejemplo ilustra que los anestésicos locales de la actual solución bloqueante de catéter, a saber, tetracaína, dibucaína, bupivacaína, mepivacaína y prilocaína, inhibieron todos ellos el crecimiento de biopelícula.

Erradicación de biopelícula de catéter (ensayos de segmento de catéter)

Para entender los efectos antimicrobianos de los anestésicos locales utilizados en la solución de bloqueo de la presente invención en un entorno clínico, se hizo crecer una biopelícula en un entubado similar a un catéter de silicona y se la trató con diversas concentraciones de anestésicos locales. En primer lugar, un tubo similar a un catéter de silicona estéril conteniendo 10 ml del medio TSB se inoculó con un BD BBL™ Qualiswab™ y se la colocó en una incubadora a 37°C durante la noche. Al día siguiente, un matraz estéril que contenía 25 ml de TSB (para especies bacterianas) o 25 ml SDB (para especies fúngicas) se inoculó con las células cultivadas. La mañana del experimento, un nuevo matraz conteniendo 25 ml del medio se inoculó con la nueva suspensión durante la noche. Estas medidas se tomaron para asegurarse de que las células estuvieran en la fase logarítmica, que para *S. epidermidis* fue de ~ 3-4 horas, y para *C. albicans* fue de alrededor de ~18 horas. Utilizando el nefelómetro, se comprobó la concentración para asegurarse de que ésta se había alcanzado un mínimo de 1×10^8 CFU/ml por un estándar MacFarland 0,5. Se ajustaron las concentraciones microbianas a 1×10^5 CFU/ml por dilución con medios adecuados. Un entubado similar a un catéter de silicona se esterilizó terminalmente sometiendo a autoclave el tubo durante 45 minutos a 121°C. El entubado similar a un catéter esterilizado se inoculó con 1×10^5 CFU/ml durante 2 horas bajo flujo continuo. El flujo continuo se creó utilizando una bomba peristáltica, en la que la suspensión bacteriana se hizo fluir a través de los segmentos de catéter hasta un depósito de residuos. Después del período de tiempo de 2 horas, se usó la misma preparación para bombear el medio TSB a través del entubado durante 24 horas adicionales para permitir que se formara una biopelícula en las paredes del lumen del catéter. Después de 24 horas, se bombeó solución salina esterilizada a través del lumen durante 30 minutos para enjuagar los catéteres. Los catéteres se cortaron entonces en segmentos de 2,54 cm (1 pulgada) utilizando técnicas estériles. Los segmentos de catéter se dejaron caer en tubos estériles que contenían 4 ml de agentes antimicrobianos y se incubaron en un agitador de incubadora a 37°C durante 1 hora. Los segmentos se retiraron de los tubos de tratamiento y se colocaron dentro de tubos nuevos llenos con 6 ml de solución salina estéril. Cada segmento se limpió con una torunda estéril y tanto el tubo como la torunda se sometieron a ultrasonidos (limpiador ultrasónico VWR Modelo 250T) durante 3 minutos. Los tubos y las torundas se sometieron a continuación a un movimiento vorticial (Fisher Scientific Vortex Mixer # 02-215-365) durante 30 segundos cada uno de ellos. Se sembraron cien microlitros de suspensión en placas de agar TSB (SDB para especies fúngicas). Los restantes 5,9 ml de suspensión se hicieron pasar a través de filtros de 0,4 µm y los filtros se colocaron en placas TSB. Esta medida se tomó para asegurarse de que se estaban recuperando todas las bacterias posibles. Todas las placas TSB fueron incubadas a continuación a 37°C en una incubadora estática durante 24-48 horas, en cuyo tiempo se contaron las unidades formadoras de

colonias. Las figuras 3 y 4 muestran la erradicación de la biopelícula de *Staphylococcus epidermidis* y la biopelícula de *Candida albicans* en segmentos de catéter de silicona, respectivamente en una sección de 2,54 cm (1 pulgada) del entubado de ensayo. Los gráficos muestran, en la escala Log_{10} , las muestras de control para ambas especies y los recuentos obtenidos en los segmentos tratados. Para *S. epidermidis*, mepivacaína a 28 mg/ml y tetracaína a 30 mg/ml erradicaron la biopelícula establecida, mostrando una reducción logarítmica de 1,6 y 1,7, respectivamente. La bupivacaína (16 mg/ml) y la dibucaína (38 mg/ml) tuvieron unas reducciones ligeramente menores, presentando cada una de ellas una reducción logarítmica aproximada de 0,5. La prilocaína tenía un efecto antimicrobiano mínimo. Para *C. albicans*, la dibucaína (38 mg/ml) y la tetracaína (30 mg/ml) erradicaron completamente la biopelícula establecida, estando próxima la bupivacaína a una reducción logarítmica de 1. Específicamente, los presentes experimentos de erradicación de biopelícula de catéter ilustran cómo los anestésicos locales de la presente solución bloqueante de catéter, a saber, bupivacaína, dibucaína, prilocaína y tetracaína, reducen eficazmente los microbios de silicona en un entubado similar a un catéter de silicona semejante a los utilizados en un entorno clínico.

Ensayo de agente viscosificante

Como se indicó anteriormente, diversos agentes de viscosificantes, incluyendo polietilenglicol, glicerina, poligelina, dextrano, o alguna mezcla de polietilenglicol, glicerina, poligelina y dextrano, se puede utilizar en la solución bloqueante de catéter de la presente invención. Se realizó un experimento para comprender el alcance de un agente viscosificante que se preferiría en la solución de bloqueo de catéter de la presente invención. Se hizo una solución de dextrano al 6% mezclando 3 g de dextrano con 50 ml de agua. La solución se sometió a vórtices y se agitó hasta que se disolvió. A continuación, se mezclaron 4,27 ml de la solución con 10 ml de suero bovino para imitar la viscosidad de la sangre (solución SD). A continuación, a partir de una concentración de 1000 $\mu\text{g/ml}$ del colorante fluorescente puro Alexa Flour® 488 (Molecular Probes #A20-000), se hicieron 10 ml de una concentración fluorescente de 50 $\mu\text{g/ml}$ de un agente antimicrobiano con una viscosidad cercana al agua. A continuación, cuatro catéteres PICC de silicona catéteres (BD First PICC 16g (5 Fr) x 65 cm ID/OD0,76/1,70 (BD #384158)) se prepararon mediante la retirada de su alambre de guía y por el corte de los dispositivos de conexión, de modo que los catéteres se estiraron hasta 16 cm. Los catéteres se llenaron a continuación con la solución antimicrobiana fluorescente y se sujetaron en un extremo, tal como se haría en la práctica clínica. La longitud total de los catéteres se sumergió luego en una solución de dextrano al 6% (con una viscosidad similar a la de la sangre) o en agua. Los catéteres llenos de la solución antimicrobiana fluorescente se dejaron sumergidos durante 2 horas o durante la noche (16 horas). Después de los momentos temporales deseados, los catéteres fueron recuperados esta disposición y se procesaron. Los catéteres se estiraron sobre una superficie hidrófoba (tal como una lámina de Teflón). A continuación, utilizando una cuchilla de afeitar, se cortaron segmentos de catéter en cada una de las graduaciones de 1 cm que se encuentran en la superficie del catéter. Cada segmento se colocó en un tubo centrífugo que contenía 1 ml de agua. Cada tubo se sometió luego a vórtices durante 10 segundos, y 200 μl de cada solución se colocaron en una placa de 96 pocillos, con tres réplicas por tubo. Ambas figuras 6 y 7 muestran los resultados, mostrando el eje y unidades arbitrarias de fluorescencia y mostrando el eje x el marcador de número de centímetros del catéter, siendo el primer segmento el más alejado de la abrazadera del catéter. Como se muestra en la figura 6, hay una fuga gradual del contenido del catéter (solución de bloqueo simulada) cuando los catéteres se sumergen en agua. Incluso después de 2 horas de inmersión, se puede observar que a 6 cm de la punta hay una cantidad considerablemente menor de fluorescencia recuperada de los segmentos, lo que indica una pérdida en la solución de bloqueo de catéter. Por el contrario, como se muestra en la figura 7, incluso después de 16 horas, hay una ligera pérdida de concentración de catéter. Los datos de control (catéteres que no fueron sumergidos) mostraron unidades arbitrarias de fluorescencia en el rango de 45.000, indicadas en los gráficos por un rombo abierto. La conclusión de este trabajo es que los agentes viscosificantes, si se incluyen en las soluciones de bloqueo, deben tener una viscosidad más baja que la sangre. De estos datos se concluye que el agente viscosificante de la presente solución de bloqueo puede ser menor que 3-4 mPa·s, de modo que el contenido del catéter permanecerá en el lumen del catéter. En particular, el presente ejemplo ilustra cómo el agente viscosificante de la presente solución bloqueante de catéter aumenta la viscosidad de la solución de bloqueo de tal manera que está más cercana a la de la sangre y, por lo tanto, se puede evitar que la solución de bloqueo sea aspirada del lumen de catéter y hacia el interior el entorno sanguíneo circundante.

Ensayo de anticoagulación

Se ha demostrado que también los anestésicos locales tienen un efecto anticoagulante. Con el fin de entender cuál podría ser el rango de concentración operativo para los anestésicos probados, se realizó un ensayo de coagulación de plasma de oveja. Este ensayo se basa en el ensayo estándar de la United States Pharmacopeia (USP) para la coagulación y se utiliza a menudo para entender la potencia de la heparina. Los anestésicos se compararon con un estándar de heparina, con el fin de tener una idea de la equivalencia de los anestésicos locales en comparación con la heparina. Se descongeló plasma de oveja en un baño de agua a 37°C. Para facilitar la descongelación, el plasma presente en la botella se invirtió cada 15 minutos. El plasma se descongeló después de aproximadamente 45-60 minutos. El plasma de oveja descongelado se filtró a través de lana de vidrio o se filtró dentro de un vaso de laboratorio o matraz de vidrio limpio para eliminar la materia en partículas y para activarlo. Se recogieron aproximadamente 70-80 ml de plasma de ovejas filtrado. A continuación, se prepararon un conjunto de tubos de ensayo (VWR desechable de 13x100 mm) en un bastidor de 6 x 12. Se necesitaron diez tubos de ensayo para cada

solución de ensayo, incluyendo diez tubos de ensayo para el estándar de heparina. Cada uno de los experimentos se llevó a cabo tres veces para mostrar la consistencia del efecto anticoagulante. Para cada solución de ensayo, todos los (10) tubos de ensayo recibieron diferentes volúmenes de NaCl al 0,9%. En particular, los volúmenes variaron de 520 µl en el primer tubo de ensayo hasta 340 µl en el décimo tubo de ensayo, en donde cada uno de los tubos de ensayo dos (2) a diez (10) tenía una disminución de volumen de 20 µl. A continuación, se añadieron los anestésicos locales, a saber, tetracaína a 30 mg/ml, dibucaína a 30 mg/ml y bupivacaína a 38 mg/ml. Cada uno de los diez tubos de ensayo recibió diferentes volúmenes de soluciones de ensayo, comenzando con 280 µl y aumentando el volumen por 20 µl hasta alcanzar un volumen de 460 µl en el décimo tubo. El volumen total de soluciones salina y de ensayo en cada uno de los tubos fue de 800 µl. Se preparó también de la misma manera una solución estándar, a saber, estándar de heparina sódica USP, siendo la concentración de partida de heparina de 5,6 U/ml. A continuación, se pipetó en cada tubo 1 ml de plasma de oveja para el ensayo de la heparina (Bio-Supplies, Inc, P-SPR-1500), y el bastidor se agitó suavemente para garantizar el mezclado. Se pusieron doscientos µl de una solución de CaCl₂ al 1% en cada tubo. El volumen total de cada tubo es de 2 ml. Cada tubo se tapó con una tapa tipo tapón VWR, y el contenido de cada tubo se invirtió seis veces para asegurarse de que toda la pared interior de cada tubo estaba mojada. Los tubos se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del período de tiempo de 1 hora, se determinó el grado de coagulación en cada tubo agitando suavemente cada tubo de ensayo individual (es aceptable golpear suavemente el extremo) y luego inclinando el tubo para observar un coágulo tanto vertical como horizontalmente. Se registró el grado en el cual cada tubo desarrolló un coágulo utilizando los siguientes criterios (por la Norma USP) para la inspección visual de los tubos:

- 20 0% de coagulación = No se formó ningún coágulo aparente.
- 25% de coagulación = Coágulo pequeño observable en su mayor parte líquido. El coágulo es muy móvil.
- 50% de coagulación = El plasma está completamente coagulado, pero es móvil.
- 75% de coagulación = El coágulo no es móvil, pero todavía está presente líquido.
- 100% de coagulación = El coágulo no es móvil y no hay líquido presente.

25 Se muestra en la Tabla 5 un sumario de los resultados de este ensayo, que se muestran por formulación de ensayo.

Tabla 5. Anticoagulación para anestésicos locales en la solución de bloqueo de la presente invención y su equivalencia con heparina

Anestésicos	Replicados	50% de intervalo de coagulación (mg/ml)	Equivalencia con heparina (U/ml)
Tetracaína	1	5,1 – 5,4	6,24
	2	5,4	6,24
	3	5,4	6,06
Bupivacaína	1	N/A	N/A
	2	N/A	N/A
	3	N/A	N/A
Dibucaína	1	5,1 – 5,4	6,23
	2	5,1 – 5,4	6,23
	3	5,1 – 5,4	6,23

Debido al protocolo de ensayo, las concentraciones de partida de los anestésicos se diluyeron con respecto a la formulación original. Se pueden hacer cálculos para comparar la eficacia de estos anestésicos con la heparina anticoagulante estándar calculando del punto en el que las muestras tanto estándar como de ensayo producen una coagulación del 50%. Usando este cálculo, la concentración de anestésico se puede referenciar de nuevo a una medida de U/ml de equivalencia de heparina. Como ejemplo de cómo se calcularon estas, se ve que Rep 1 en

estándar de heparina tenía una coagulación del 50% a un volumen de 370 µl de anestésico. La tetracaína Rep 1 tenía una coagulación del 50% a un volumen de 350 µl. Suponiendo una potencia equivalente de heparina de 5,9 U/ml (concentración de partida de la heparina), entonces se calcula que la tetracaína a una concentración final de entre 5,1 y 5,4 mg/ml es equivalente a 6,25 U/ml de heparina (es decir, $(370 \mu\text{l} / 350 \mu\text{l}) \times 5,9$). Para la bupivacaína, los valores obtenidos para el ensayo de coagulación mostraron que las concentraciones ensayadas produjeron una coagulación del 75% a todas las concentraciones ensayadas. La dibucaína mostró un resultado muy consistente, produciendo un equivalente a la heparina de 6,23 U/ml, en tres de los tres experimentos llevados a cabo, y también entre las concentraciones de 5,1-5,4 mg/ml. Por lo tanto, la presente invención muestra la eficacia de los anestésicos locales de la solución bloqueante de catéter de la presente invención, a saber, tetracaína, dibucaína y bupivacaína, para impedir e inhibir la coagulación.

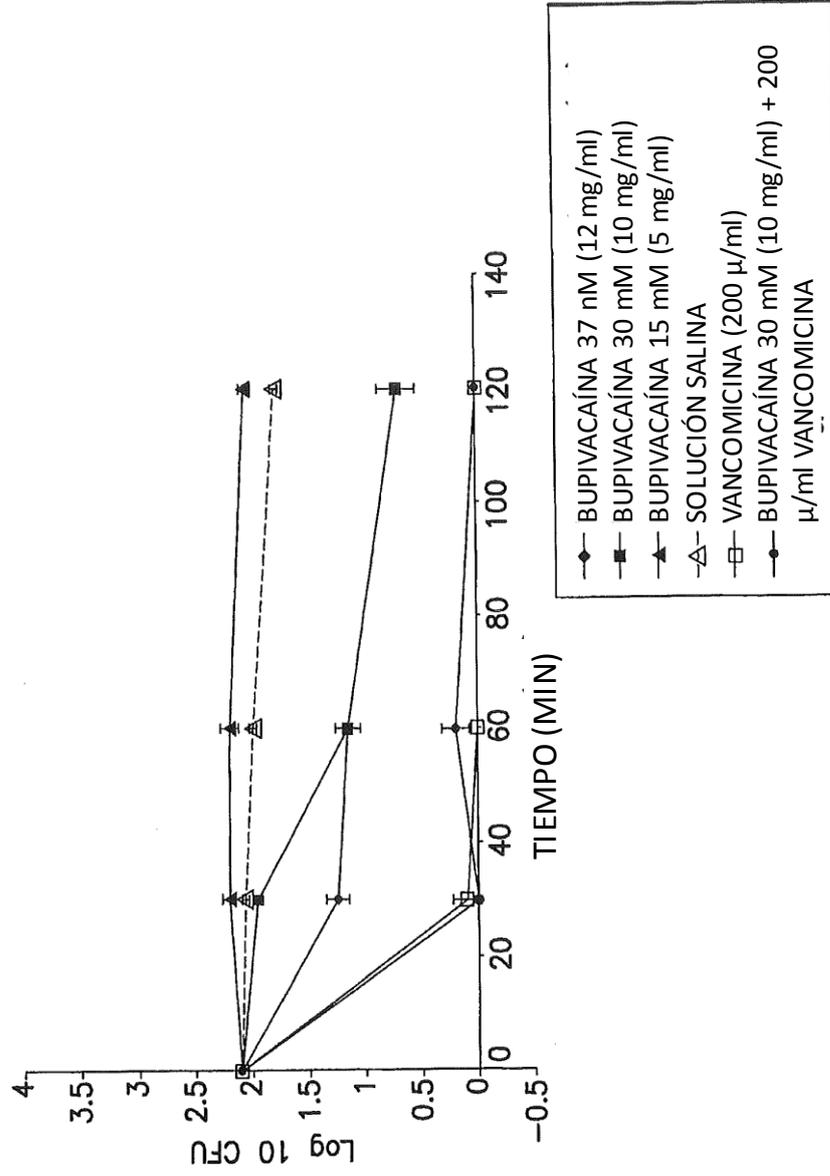
Una de las principales ventajas de la invención reivindicada, como se muestra por los ejemplos, es que la solución bloqueante de catéter reivindicada incluye un anestésico local y un agente viscosificante, por lo que el anestésico local proporciona las propiedades antimicrobianas y anticoagulación. En particular, los ejemplos ilustran que un único anestésico local puede tener una doble funcionalidad como agente antimicrobiano y como agente anticoagulante. Esta es una mejora significativa sobre los intentos actuales para mantener patentes y sin infección los catéteres, en los que se utilizan simultáneamente antibióticos y otros quelantes. Además, el agente viscosificante de la presente solución bloqueante de catéter aumenta la viscosidad de la solución de bloqueo de tal manera que está más cerca de la de la sangre, y, por lo tanto, se puede evitar que la solución de bloqueo sea aspirada del lumen de catéter y hacia el interior del entorno sanguíneo circundante. Por lo tanto, la solución bloqueante de catéter de la presente invención se ocupa de los problemas anteriormente asociados con soluciones de bloqueo de catéteres y además proporciona protección antimicrobiana, así como una inhibición de la coagulación al proporcionar una solución bloqueante de catéter que incluye un anestésico local y un agente viscosificante.

REIVINDICACIONES

1. Una solución bloqueante de catéter que comprende:
un anestésico local que tiene actividad anticoagulante y antimicrobiana; y
un agente viscosificante.
- 5 2. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el anestésico local comprende una aminoamida; un aminoéster; una aminoacilínida; un benzoato de aminoalquilo; un aminocarbonato; un compuesto de N-fenilamidina; una N-aminoalquilamida; una aminocetona o combinaciones y mezclas de ellos.
- 10 3. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el anestésico local comprende dibucaína, tetracaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, lidocaína, prilocaína, procaína, novocaína, cloroprocaína, propoxicaína, clorocaína, mepivacaína, xilocaína, benzocaína, cloroprocaína, ciclometacaína, dimetocaína, popoxicaína, proparacaína, articaína, carticaína, levobupivacaína, piperocaína, trimecaína, hexilcaína, benoxinato, butucaína, dipiperodón, fenacaína, falicaína, diclonina, pramoxina, dimetisoquina y combinaciones y mezclas de los mismos.
- 15 4. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el anestésico local está presente en una cantidad de 0,05 mg/ml - 100 mg/ml, o en el que el anestésico local está presente en una cantidad de 0,24 mg/ml - 28,2 mg/ml.
5. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el agente viscosificante comprende polietilenglicol, glicerina, poligelina o cualquier mezcla de los mismos.
- 20 6. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el agente viscosificante cambia la viscosidad de la solución bloqueante de catéter a menos de, o igual a, 4 MPa·s.
7. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el anestésico local es tetracaína y el agente viscosificante es polietilenglicol.
8. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, en la que el anestésico local es dibucaína y el agente viscosificante es polietilenglicol.
- 25 9. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, que comprende además un agente antimicrobiano adicional.
10. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1, que comprende además un agente anticoagulación adicional.
11. La solución bloqueante de catéter de la reivindicación 1,
- 30 en la que el anestésico local es tetracaína bloqueo; en la que el agente viscosificante es polietilenglicol, y en la que el anestésico local está presente en una cantidad de 0,24 mg/ml – 28,2 mg/ml, o
en la que el anestésico local es dibucaína; en la que el agente viscosificante es el polietilenglicol, y en la que el anestésico local está presente en una cantidad de 0,24 mg/ml - 28,2 mg/ml.
- 35 12. Una jeringuilla precargada que comprende una jeringuilla que contiene la solución bloqueante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Un catéter que comprende un tubo que define un lumen a su través, en el que se infunde al menos una porción del lumen con a solución bloqueante de catéter según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
14. Un método para inhibir la actividad microbiana y la coagulación en un catéter, comprendiendo el método:
proporcionar un catéter que tiene una superficie interior y una superficie exterior; e infundir dentro de al menos una
40 porción de la superficie interior la solución bloqueante de catéter según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
15. El método de la reivindicación 14, que comprende además reinfundir dicha superficie interior de dicho catéter con la solución bloqueante de catéter después de un tiempo designado, en donde dicho tiempo designado es menos de una semana.
- 45 16. El método de la reivindicación 14, en el que la superficie interior del catéter tiene un volumen interno y dicha infusión incluye infundir la superficie interior con una cantidad de la solución de bloqueo suficiente para llenar entre el 80% y el 100% del volumen interno de la superficie interior.

17. El método de la reivindicación 14, en el que la superficie interior del catéter puede infundirse entre 1 y 1000 veces.

SUSCEPTIBILIDAD DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS A DIVERSOS AGENTES EN EL TIEMPO



RECUENTOS DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS COMO PORCENTAJE DE CONTROL

FIG.1

MBIC DE DIVERSOS ANESTÉSICOS

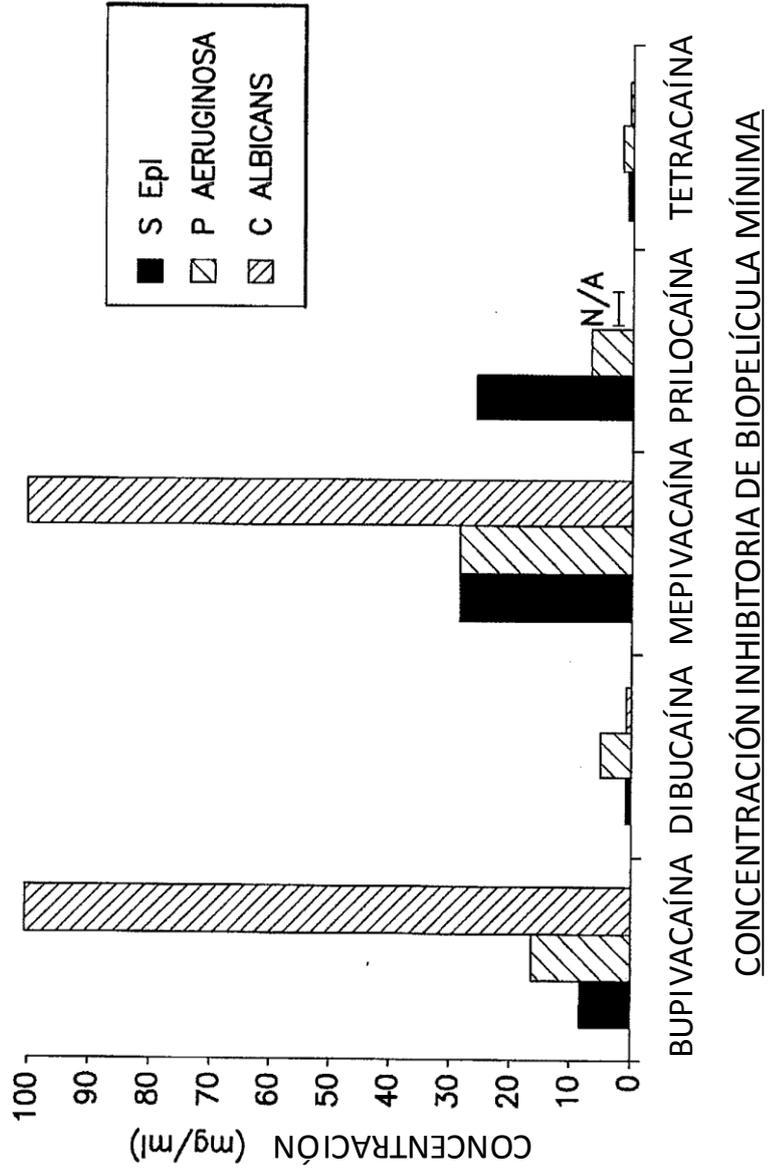
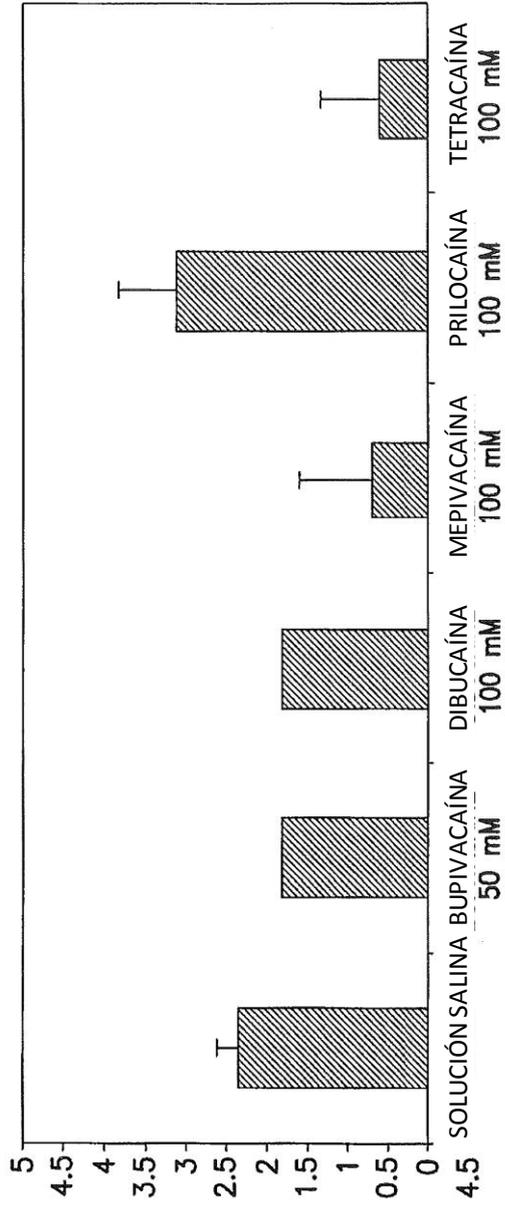


FIG.2

ENSAYO DE MODELOS DE CATÉTER DE DIVERSOS ANESTÉSICOS CONTRA S. EPIDERMIDIS

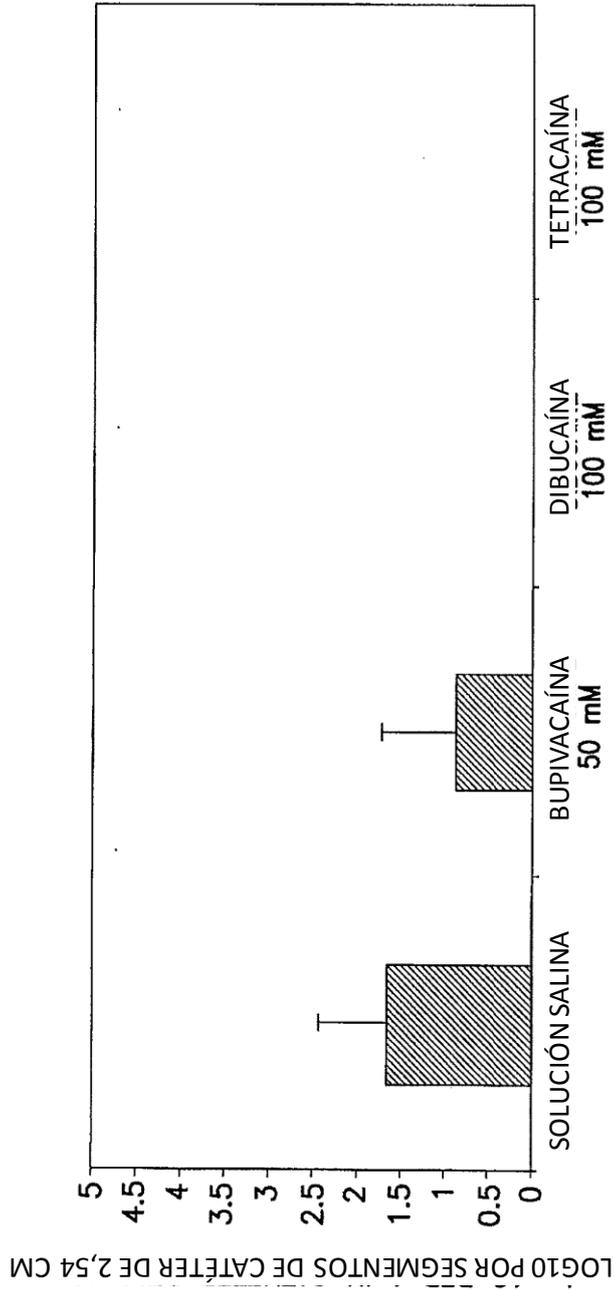
LOG10 POR SEGMENTOS DE CATÉTER DE 2,54 CM



ERRADICACIÓN DE BIOPELÍCULA DE STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS EN SEGMENTOS DE CATÉTER DE SILICONA

FIG.3

ENSAYO DE MODELOS DE CATÉTER DE DIVERSOS ANESTÉSICOS CONTRA C. ALBICANS



ERRADICACIÓN DE BIOPELÍCULA DE CANDIDA ALBICANS EN SEGMENTOS DE CATÉTER DE SILICONA

FIG.4

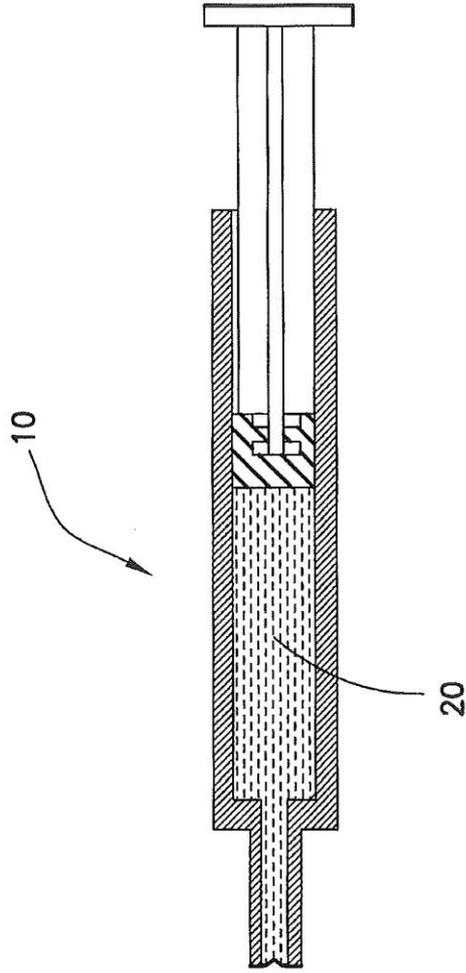


FIG.5

PERFILES DE BLOQUEO DE CATÉTER – CATÉTERES SUMERGIDOS EN AGUA

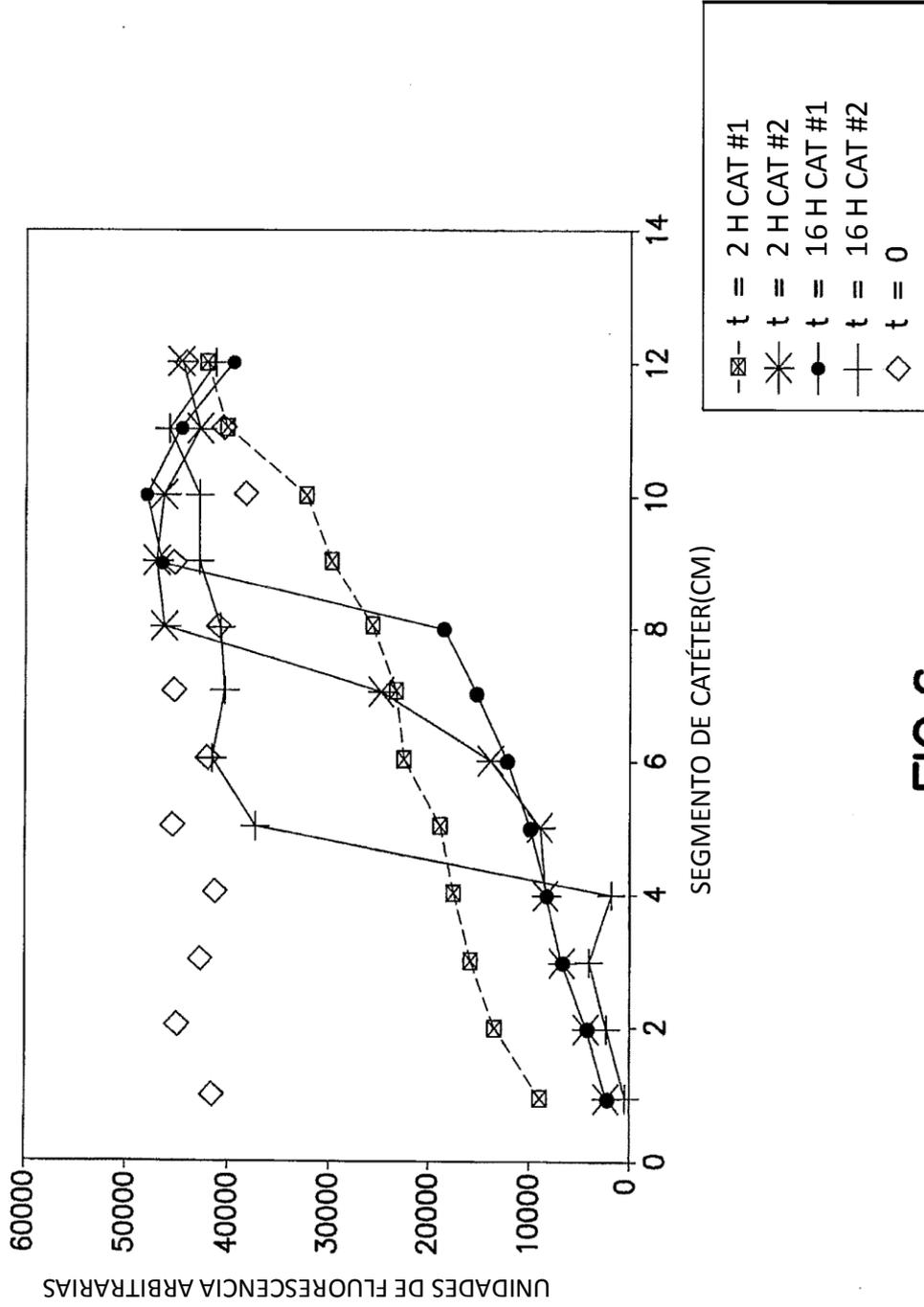


FIG.6

PERFILES DE BLOQUEO DE CATÉTER – CATÉTERES SUMERGIDOS EN DEXTRANO AL 3%

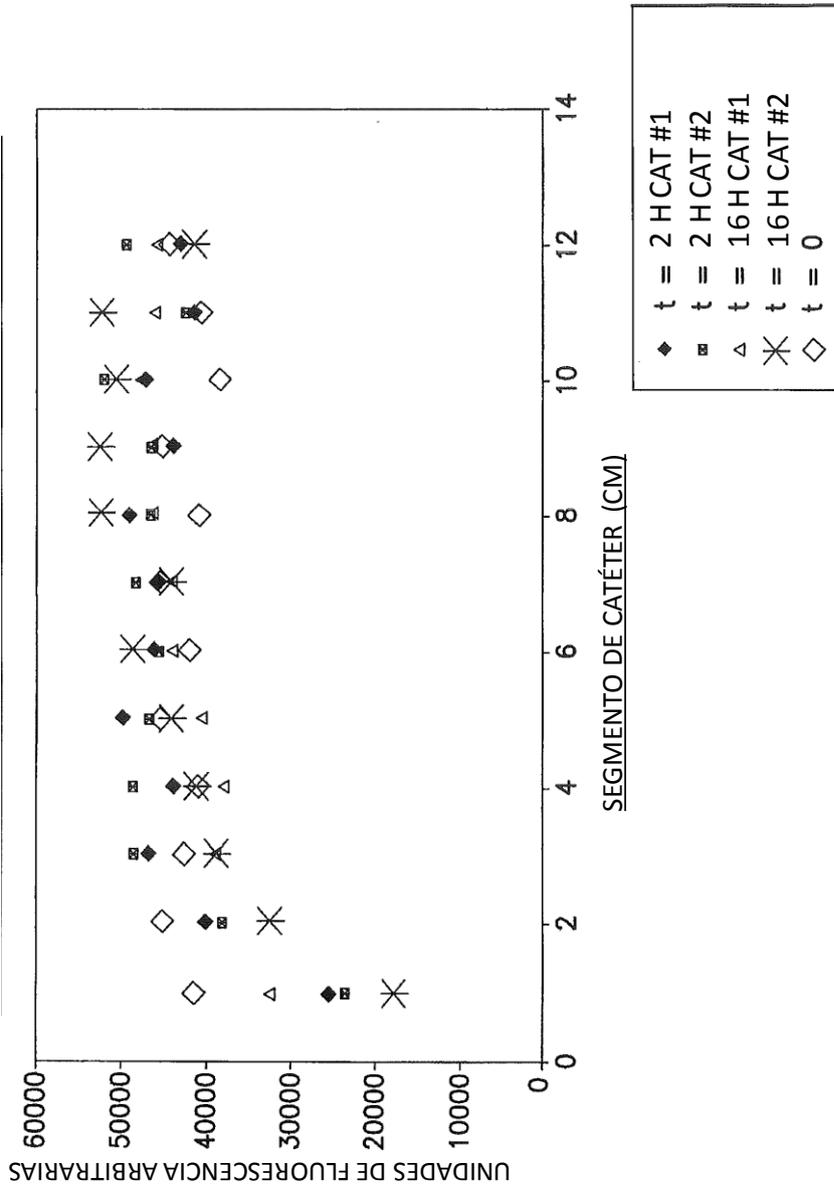


FIG.7