

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 630**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2008 PCT/IB2008/003843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2009 WO09060322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08848113 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2222363**

54 Título: **Procedimiento y sistema de liberación sostenida de agente esclerosante**

30 Prioridad:

30.10.2007 US 983739 P

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**UTI LIMITED PARTNERSHIP (100.0%)
3553 - 31 STREET N.W., SUITE 130
CALGARY, AB T2I 2K7, CA**

72 Inventor/es:

**TREMBLAY, ALAIN y
DUMITRIU, SEVERIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 626 630 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

Procedimiento y sistema de liberación sostenida de agente esclerosante

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere en general a un procedimiento y sistema para el tratamiento de enfermedades pleurales. De forma más particular, la presente divulgación se refiere a un procedimiento y sistema para el tratamiento de enfermedades pleurales que comprende proporcionar una dosificación baja de un agente esclerosante durante un periodo de tiempo, para lograr la pleurodesis difusa de las capas pleurales. De forma aún más particular, la presente divulgación se refiere a un catéter recubierto con un agente esclerosante que proporciona drenaje y logra la pleurodesis de las capas pleurales a través de la liberación sostenida del agente esclerosante.

Información anterior

10 Las enfermedades pleurales son problemas médicos frecuentes que a menudo requieren costosos tratamientos de pacientes hospitalizados, a menudo de naturaleza invasiva o quirúrgica. Los ejemplos no limitativos de enfermedades pleurales incluyen derrames pleurales y neumotórax. Los derrames pleurales son acumulaciones de líquido alrededor del pulmón y el neumotórax (NTX) es el colapso del pulmón debido a la entrada de aire en el espacio pleural.

15 Los derrames pleurales pueden estar provocados por una diversidad de afecciones médicas comunes tales como el cáncer, la tuberculosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, la neumonía, los émbolos pulmonares, la cirrosis con ascitis, la pancreatitis o la enfermedad vascular del colágeno. Si la cantidad de líquido es significativa, el pulmón se comprime y el paciente experimenta disnea y tos. Estos derrames son a menudo difíciles de tratar y dan como resultado una disnea recurrente, así como frecuentes visitas al hospital para múltiples tratamientos. Existen muchos elementos distintos que deben tenerse en consideración para el tratamiento y la atención de los derrames pleurales, en particular de los derrames pleurales malignos. Véase, American Thoracic Society, Management of Malignant Pleural Effusions, 162 AM. J. OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE 1987- 2001 (2000, incorporado en el presente documento por referencia).

20 A la vista del peso y el padecimiento atribuibles a los derrames pleurales, y de la naturaleza de la población de pacientes que los padece, la estrategia de tratamiento preferente debería ofrecer un alivio inmediato y a largo plazo de los síntomas, evitar la hospitalización, ser aplicable a la mayoría de los pacientes, tener mínimos efectos secundarios y evitar los procedimientos incómodos repetidos.

25 La estrategia habitual para los pacientes con derrame pleural maligno (DPM) sintomático es realizar punciones pleurales (toracentesis) repetidas o intentar la pleurodesis con un agente esclerosante tal como talco o una tetraciclina, colocando un catéter intercostal o a través de la toracoscopia quirúrgica, e intentar la pleurodesis con un agente esclerosante tal como talco o una tetraciclina. La primera estrategia es un recurso intensivo (que requiere múltiples visitas al médico o al servicio de ecografía), doloroso y solo parcial y temporalmente eficaz en el alivio de los síntomas. El segundo requiere hospitalización y puede requerir anestesia general. También puede realizarse solo en una parte de los pacientes que se someten a la colocación de un drenaje torácico, puede ser significativamente dolorosa y se ha asociado con graves complicaciones pulmonares.

30 Denver Biomed, Inc. (ahora parte de Cardinal Health) ha desarrollado un nuevo procedimiento ambulatorio, el Pleurx, que utiliza un catéter tunelizado de largo plazo insertado en el espacio pleural. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes necesitan un drenaje continuo con el catéter durante el resto de su vida, aunque algunos pacientes logran una pleurodesis tras un promedio de aproximadamente 8-12 semanas de drenaje. Este drenaje prolongado tiene posibles impactos sobre la calidad de vida, tasas de complicaciones (debido a infecciones), el costo de los materiales y el estado nutricional.

35 El documento CA 2.466.636, titulado "SUMINISTRO QUÍMICO PARA PLEURODESIS LOCALIZADA" describe un sistema de terapia de oxígeno prolongada que tiene un suministro de oxígeno conectado directamente con el pulmón o pulmones del paciente para tratar la hipoxia. El sistema incluye una fuente de oxígeno, una o más válvulas y conductos que transportan el líquido. Los conductos que transportan el líquido conectan la fuente de oxígeno con los sitios enfermos dentro de los pulmones del paciente. Para que el sistema sea eficaz, se requiere un sello hermético entre la pleura parietal y la visceral. La pleurodesis química localizada se utiliza para crear el sello.

40 El neumotórax espontáneo primario (NEP) es un neumotórax en pacientes sin una enfermedad pulmonar preexistente. El neumotórax espontáneo secundario (NES) es un neumotórax que se produce en pacientes con una diversidad de enfermedades pulmonares tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema o fibrosis pulmonar. La mayoría de los casos de neumotórax se pueden tratar con un drenaje de intubación pectoral simple. Aunque los pacientes que experimentan un neumotórax tienen riesgo alto de un episodio recurrente en el futuro, en general no se les ofrece el tratamiento dirigido a reducir ese riesgo hasta que experimentan dos o más episodios de colapso pulmonar, dada la naturaleza invasiva de los tratamientos preventivos actualmente disponibles.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave pueden desarrollar derrames pleurales recurrentes que complican su atención y provocan dificultades respiratorias aumentadas. Dada la carencia de tratamientos locales eficaces y seguros para estos derrames, solo la optimización de la función cardiaca puede conducir a la resolución del problema. Desafortunadamente, la recurrencia de la acumulación de líquido es frecuente.

- 5 Un procedimiento seguro, mínimamente invasivo y eficaz para lograr un control prolongado del neumotórax o de los derrames pleurales malignos sería de gran beneficio para estos pacientes.

Sumario

Un procedimiento y sistema para proporcionar un tratamiento para las enfermedades pleurales, mientras se minimizan los problemas asociados de las opciones de tratamiento existentes, si se desea.

- 10 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un agente esclerosante para su uso en el estímulo de la pleurodesis difusa en un paciente, en conformidad con la reivindicación 1, en el que el agente esclerosante se administra al paciente utilizando un catéter que comprende: un extremo proximal; un extremo distal y el agente esclerosante proximal al extremo distal, en el que el agente esclerosante se configura para estimular la inflamación o fibrosis de una capa pleural; insertando el extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una
15 primera capa pleural y una segunda capa pleural del paciente, de forma que el catéter termina en el espacio pleural del paciente y de forma que el agente esclerosante se pone en contacto con el espacio pleural; liberar de forma sostenida el agente esclerosante en el espacio pleural durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas; y crear una pleurodesis difusa de la primera y la segunda capas pleurales.

- 20 De forma opcional, en conformidad con el primer aspecto, el agente esclerosante se administra al paciente utilizando un catéter mediante un procedimiento que comprende adicionalmente la extracción de derrame pleural o aire del espacio pleural a través del catéter y, de forma opcional, además la enfermedad pleural es neumotórax.

- 25 De forma opcional, en conformidad con el primer aspecto, el agente esclerosante comprende nitrato de plata. Por ejemplo, en conformidad con la primera realización, la presente invención también proporciona nitrato de plata para su uso en la fusión de dos capas pleurales en un paciente, en el que el nitrato de plata se administra al paciente utilizando un catéter recubierto con el nitrato de plata, en el que el catéter comprende un extremo proximal y un extremo distal, y en el que el catéter proporciona una liberación sostenida del nitrato de plata en la capa pleural durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas; insertando el extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una primera capa pleural y una segunda capa pleural, de forma que el catéter termina en el espacio pleural, en el que el extremo distal del catéter se inserta en un punto de inserción; y crear una pleurodesis
30 difusa de la primera capa pleural y la segunda capa pleural, en la que: la pleurodesis comprende una pluralidad de adherencias entre la primera capa pleural y la segunda capa; la pluralidad de adherencias recubre al menos el veinticinco por ciento del área de superficie de la primera capa pleural; y al menos una de las adherencias está a más de cinco centímetros del punto de inserción.

- 35 De forma opcional, en conformidad con el primer aspecto, el agente esclerosante (tal como el nitrato de plata) puede ser para su uso en un procedimiento: en el que el extremo proximal del catéter se acopla a un dispositivo que crea una presión negativa; y la administración del agente esclerosante (tal como nitrato de plata) al paciente incluye hacer funcionar el dispositivo para proporcionar una presión negativa al espacio pleural y además de forma opcional en el que el derrame pleural se drena en un recipiente acoplado al dispositivo.

- 40 De forma opcional, en conformidad con el primer aspecto, la primera capa pleural es una capa pleural visceral y la segunda capa pleural es una capa pleural parietal, y la pleurodesis difusa comprende una pleurodesis de al menos el veinticinco por ciento, o al menos el cincuenta por ciento, de un hemitórax, y la capa pleural visceral se fusiona a la capa pleural parietal en una pluralidad de emplazamientos.

- 45 De forma opcional, en conformidad con el primer aspecto, la pleurodesis difusa comprende múltiples adherencias entre la primera capa pleural y la segunda capa pleural y una parte de las múltiples adherencias se emplaza a al menos tres centímetros del extremo distal del catéter, cuando el extremo distal se inserta en el espacio pleural.

De forma opcional, en conformidad con el primer aspecto, el derrame pleural o aire se drena del espacio pleural a través del catéter, y además de forma opcional el derrame pleural se asocia con cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, tuberculosis, neumonía, émbolos pulmonares, pancreatitis o enfermedad vascular del colágeno, o el derrame pleural comprende un derrame pleural maligno.

- 50 Además se desvela en el presente documento un agente esclerosante para su uso, en conformidad con el primer aspecto, en un procedimiento para tratar las enfermedades pleurales, proporcionando una dosificación baja de un agente esclerosante durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas, para lograr la pleurodesis difusa de las capas pleurales. Las realizaciones ejemplares específicas comprenden un catéter recubierto con un agente esclerosante que logra la pleurodesis difusa de las capas pleurales a través de la liberación sostenida del
55 agente esclerosante. Proporcionando el agente esclerosante durante un período de tiempo en lugar de como una gran dosis única, los efectos secundarios negativos (tales como el malestar del paciente) deberían reducirse. El uso de un catéter con un agente esclerosante de liberación sostenida también puede ofrecer un alivio inmediato y

prolongado de los síntomas, evitar la hospitalización, ser aplicable a una mayoría de pacientes, tener mínimos efectos secundarios y evitar procedimientos incómodos repetidos.

5 También se describe en el presente documento un agente esclerosante para su uso, en conformidad con el primer aspecto, en procedimientos para tratar la enfermedad pleural, incluyendo derrames pleurales. Las realizaciones
ejemplares comprenden proporcionar un nivel de dosificación bajo de un agente esclerosante durante un periodo de
tiempo mayor que o igual a las veinticuatro horas para lograr la pleurodesis difusa de las capas pleurales, lo que
puede reducir la probabilidad de que el neumotórax o los derrames pleurales se restablezcan. El nivel de
dosificación puede seleccionarse a un nivel que es suficientemente bajo para minimizar o reducir los efectos
10 secundarios negativos, en general asociados con la administración de un agente esclerosante en una dosis única
para lograr la pleurodesis. El nivel de dosificación puede seleccionarse a un nivel que esté por debajo de la cantidad
mínima que se cree que es terapéuticamente eficaz en una dosis única. Sin embargo, la pleurodesis puede aún
lograrse debido a la dosificación repetida (o liberación sostenida).

15 En conformidad con la presente invención, el agente esclerosante para su uso en conformidad con el primer aspecto
incluye un catéter con un agente esclerosante que se inserta en el espacio pleural. El agente esclerosante se libera
de forma sostenida durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas, para lograr la pleurodesis
difusa de las capas pleurales. En determinadas realizaciones, la mayoría del agente esclerosante (por ejemplo,
mayor que el cincuenta por ciento de la cantidad total del agente esclerosante contenido sobre o en el catéter)
puede liberarse a una velocidad constante durante doce, veinticuatro, treinta y seis, cuarenta y ocho, sesenta o
20 setenta y dos horas. En determinadas realizaciones, la mayoría del agente esclerosante puede liberarse durante un
período que varía de tres a quince días. En realizaciones específicas, el agente esclerosante puede liberarse de
forma que aproximadamente el diez por ciento del agente esclerosante se libera cada cuatro, seis, ocho, diez, doce,
catorce, dieciséis, dieciocho, veinte, veintidós, veinticuatro, veintiséis, veintiocho, treinta, treinta y dos, treinta y
cuatro o treinta y seis horas. Además, el catéter puede utilizarse para drenar líquido o aire del espacio pleural. En
determinados ejemplos, puede acoplarse al catéter un dispositivo de succión y/o almacenamiento para ayudar en la
25 eliminación y almacenamiento del líquido o aire. En ejemplos específicos, el agente esclerosante es nitrato de plata.

Administrando el agente esclerosante de una manera de liberación sostenida con un único procedimiento, el
paciente puede evitar procedimientos de tratamiento múltiples y evitar las necesidades de hospitalización larga.

30 Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención proporciona un agente esclerosante para su uso en un
procedimiento de estímulo de la pleurodesis difusa. El procedimiento comprende proporcionar un catéter que
comprende un extremo proximal, un extremo distal y un agente esclerosante proximal al extremo distal, en el que el
agente esclerosante se configura para estimular la inflamación o fibrosis de una capa pleural. El procedimiento
incluye insertar el extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una primera capa pleural y una segunda
capa pleural, de forma que el catéter termina en el espacio pleural del paciente y de forma que el agente
esclerosante se pone en contacto con el espacio pleural, liberando de forma sostenida el agente esclerosante en el
35 espacio pleural durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas, y crear una pleurodesis difusa
de las primera y segunda capas pleurales. En determinadas realizaciones, el periodo de tiempo puede ser mayor de
veinticuatro horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo puede ser mayor que cuarenta y ocho horas o
setenta y dos horas. En aún otras realizaciones, el periodo de tiempo puede estar entre tres y quince días. En
realizaciones específicas, el agente esclerosante comprende nitrato de plata.

40 En determinadas realizaciones, la primera capa pleural es una capa pleural visceral y la segunda capa pleural es
una capa pleural parietal. En realizaciones específicas, la pleurodesis difusa comprende una pleurodesis de al
menos el veinticinco por ciento de un hemitórax, y la capa pleural visceral se fusiona a la capa pleural parietal en
una pluralidad de emplazamientos. En otras realizaciones, la pleurodesis difusa comprende una pleurodesis de al
menos el cincuenta por ciento de un hemitórax, y la capa pleural visceral está fusionada a la capa pleural parietal en
45 una pluralidad de emplazamientos.

En determinadas realizaciones, la pleurodesis difusa comprende múltiples adherencias entre la primera capa pleural
y la segunda capa pleural, y una parte de las múltiples adherencias puede estar emplazadas a al menos tres
centímetros del extremo distal del catéter cuando el extremo distal se inserta en el espacio pleural. Las realizaciones
específicas también pueden comprender drenar un derrame pleural o aire del espacio pleural a través del catéter.

50 En realizaciones específicas, el derrame pleural puede asociarse con cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva,
cirrosis, tuberculosis, neumonía, émbolos pulmonares, pancreatitis o enfermedad vascular del colágeno. En
determinadas realizaciones, el derrame pleural puede comprender un derrame pleural maligno.

Determinadas realizaciones pueden comprender también proporcionar un dispositivo que crea una presión negativa,
que acopla dispositivo al catéter, y hacer funcionar el dispositivo proporciona una presión negativa al espacio pleural.
55 Las realizaciones específicas también pueden comprender drenar el derrame pleural en un recipiente acoplado al
dispositivo.

Realizaciones específicas de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención proporcionan un agente
esclerosante para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad pleural. El procedimiento

comprende proporcionar un catéter que comprende un extremo proximal, un extremo distal y un agente esclerosante proximal al extremo distal, en el que el agente esclerosante se configura para estimular la inflamación o la fibrosis de una capa pleural. El procedimiento comprende insertar el extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una primera capa pleural y una segunda capa pleural, de forma que el catéter termina en el espacio pleural del paciente y de forma que el agente esclerosante se pone en contacto con el espacio pleural, extrayendo un derrame pleural o aire del espacio pleural a través del catéter, y liberando de forma sostenida el agente esclerosante durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas en el espacio pleural. El procedimiento crea de este modo una pleurodesis difusa de la primera capa pleural con la segunda capa pleural. En realizaciones específicas, el período de tiempo es mayor que veinticuatro horas. En realizaciones específicas, el periodo de tiempo puede estar entre tres y quince días. En determinadas realizaciones, la enfermedad pleural es neumotórax. En realizaciones específicas, el agente esclerosante comprende nitrato de plata. Determinadas realizaciones también pueden comprender proporcionar un dispositivo que cree una presión negativa, acoplar el dispositivo al catéter, y hacer funcionar el dispositivo proporciona una presión negativa al espacio pleural.

Realizaciones específicas de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención también pueden proporcionar un agente esclerosante para su uso en un procedimiento de fusión de dos capas pleurales. En determinadas realizaciones, el procedimiento puede comprender proporcionar un catéter recubierto con nitrato de plata, en el que el catéter comprende un extremo proximal y un extremo distal. El procedimiento también puede comprender insertar el extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una primera capa pleural y una segunda capa pleural, en donde el extremo distal del catéter se inserta en un punto de inserción. El procedimiento puede comprender también proporcionar una liberación sostenida del nitrato de plata en la capa pleural, y crear una pleurodesis de la primera capa pleural y la segunda capa pleural, en donde la pleurodesis comprende una pluralidad de adherencias entre la primera capa pleural y la segunda capa pleural. En determinadas realizaciones, la pluralidad de adherencias cubre al menos el veinticinco por ciento del área de superficie de la primera capa pleural, y al menos una de las adherencias está a más de cinco centímetros del punto de inserción. En determinadas realizaciones, la liberación sostenida de nitrato de plata en la capa pleural se produce durante un período de tiempo de al menos doce horas.

En determinadas realizaciones de cualquier aspecto de la presente invención, pueden emplearse agentes distintos del nitrato de plata. Los ejemplos no limitativos de tales agentes incluyen metales de plata, óxido de plata o sales de plata, que incluyen sulfato de plata, carbonato de plata, fosfato de plata, disulfuro de plata, yoduro de plata, haluros de plata (por ejemplo, cloruro de plata) y sulfadiazina de plata.

Se contempla que cualquier realización discutida en la presente memoria descriptiva pueda implementarse con respecto a cualquier uso de la invención, y viceversa. Además, los sistemas de la invención pueden utilizarse para lograr los procedimientos de la invención.

Las expresiones “pleurodesis general” o “pleurodesis difusa” se definen como pleurodesis que se distribuye en todas partes de las capas pleurales y no están limitadas en un emplazamiento concreto. La pleurodesis general o difusa comprende la adhesión o fusión de las capas pleurales que no se limita al emplazamiento en el que se introduce un agente esclerosante en el espacio pleural. En determinados ejemplos no limitativos, la pleurodesis general o difusa comprende la adhesión o fusión de las capas pleurales a una distancia medida a 3 cm, 4 cm, 5 cm o más del emplazamiento en el que se introduce un agente esclerosante. En determinados ejemplos no limitativos, la pleurodesis general o difusa también puede comprender la adhesión o fusión de más del veinte por ciento, treinta por ciento, cuarenta por ciento o cincuenta por ciento de las capas pleurales. En determinados ejemplos no limitativos, la pleurodesis general o difusa también puede comprender la adhesión o fusión de las capas pleurales en múltiples emplazamientos.

La expresión “alrededor de” o “aproximadamente” se definen como estar cerca de, como entiende un experto en la materia, y en una realización no limitativa los términos se definen como estar dentro del 10 %, preferentemente dentro del 5 %, más preferentemente dentro el 1 % y muy preferentemente dentro del 0,5 %.

La expresión “que inhibe” o “que reduce”, o cualquier variación de esta expresión, cuando se utiliza en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva incluye cualquier disminución o inhibición completa medible para lograr un resultado deseado.

El término “eficaz”, como se utiliza ese término en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones, significa adecuado para llevar a cabo un resultado deseado, esperado o pretendido.

El uso de la palabra “un” o “una”, cuando se utiliza junto con el término “que comprende” en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva, puede significar “uno/una”, pero también es concuerda con el significado de “uno/una o más”, “al menos uno/una” y “uno/una o más de uno/una”.

El uso del término “o” en las reivindicaciones se utiliza para denotar “y/o”, a menos que se indique de forma explícita que se refiere solo a alternativas o que las alternativas son mutuamente exclusivas, aunque la divulgación aboga por una definición que se refiere solo a las alternativas e “y/o”.

Como se utiliza en la presente memoria descriptiva y la reivindicación (o reivindicaciones), las palabras “que comprende” (y cualquier forma de que comprende, tal como “comprenden” y “comprende”), “que tiene” (y cualquier

forma de que tiene, tal como “tienen” y “tiene”), “que incluye” (y cualquier forma de que incluye, tal como “incluye” e “incluyen”) o “que contiene” (y cualquier forma de que contiene, tal como “contiene” y “contienen”), son inclusivas y abiertas, y no excluyen elementos o etapas de procedimiento adicionales no enumerados.

5 Como se utiliza en el presente documento, “que introduce” y variantes de la mismo se refiere a colocar un catéter, o un catéter recubierto por al menos una capa como se describe en el presente documento, en contacto físico con una solución. Los ejemplos no limitativos de tal introducción incluyen sumergir o la inmersión.

Como se utiliza en el presente documento, el término “alrededor de” se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación típica o error típico para el dispositivo y/o el procedimiento que se está empleando para determinar el valor.

10 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán obvios a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se proporcionan solo a modo de ilustración. De forma adicional, se contempla que los cambios y modificaciones dentro del espíritu y el ámbito de la invención se hagan obvios para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 ilustra una vista en corte esquemática de una realización ejemplar de un catéter instalado en un espacio pleural.

La Figura 2 ilustra una realización ejemplar de un catéter.

20 Las Figuras 3A-3C ilustran los resultados experimentales utilizando inyecciones de dosis diarias directas de nitrato de plata.

Las Figuras 4A-4C ilustran los resultados experimentales utilizando inyecciones de dosis diarias directas de doxiciclina.

La Figura 5 ilustra una tabla de un sistema de clasificación convencional utilizado para evaluar los resultados experimentales.

25 La Figura 6 ilustra un gráfico de los resultados de las pruebas experimentales de un estudio de dosificación de catéter recubierto utilizando un modelo de animal pequeño.

La Figura 7 ilustra una tabla de resultados de las pruebas experimentales de un estudio de dosificación de catéter recubierto utilizando un modelo de animal pequeño.

30 La Figura 8 es una fotografía que evidencia la patología macroscópica de un espécimen animal con un espacio pleural utilizado como un control contralateral.

La Figura 9A es una fotografía que evidencia la patología macroscópica de un espécimen animal con un espacio pleural tratado mediante un catéter de liberación sostenida.

La Figura 9B es una imagen microscópica de la pleurodesis en el espacio pleural de un espécimen animal tratado con un catéter de liberación sostenida.

35 La Figura 9C es un gráfico que muestra las puntuaciones histopatológicas de fibrosis de espacios pleurales tratados y no tratados de control para cada grupo de tratamiento.

La Figura 10 es una tabla de puntuaciones de pleurodesis para animales grandes tratados con catéteres de liberación sostenida con nitrato de plata.

40 La Figura 11 es un gráfico de puntuaciones de pleurodesis para animales grandes individuales tratados con catéteres de liberación sostenida con nitrato de plata.

La Figura 12 es un gráfico que ilustra las cinéticas de liberación de un catéter de poliuretano recubierto con geles de quitosano - nitrato de plata.

La Figura 13 es un gráfico que ilustra las cinéticas de liberación de un catéter de poliuretano recubierto con geles de quitosano - nitrato de plata.

45 La Figura 14 es un gráfico que ilustra las cinéticas de liberación de un catéter de silicona recubierto con geles de quitosano - nitrato de plata.

La Figura 15 es un gráfico que ilustra las cinéticas de liberación de un catéter de silicona recubierto con geles de quitosano - nitrato de plata.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

5 Con referencia ahora a la realización ejemplar mostrada en la Figura 1, una cavidad torácica 450 comprende un hemitórax derecho 200, un hemitórax izquierdo 300 y una tráquea 400. El hemitórax derecho 200 comprende un espacio pleural 250 entre una capa parietal 210 y una capa visceral 220, el cual abarca un pulmón derecho 270. De forma similar, el hemitórax izquierdo 300 comprende un espacio pleural 350 entre una capa parietal 310 y una capa visceral 320, el cual abarca un pulmón izquierdo 370. La Figura 1 no está a escala y determinadas partes pueden estar agrandadas para proporcionar claridad y detalle.

10 En determinadas condiciones descritas en cualquier sitio de la presente divulgación, puede acumularse un derrame pleural 230 o aire en el espacio pleural 250 entre la capa parietal 210 y la capa visceral 220. Para drenar el derrame pleural 230 o el aire del espacio pleural 250, puede insertarse un catéter 100 en el espacio pleural 250. En la realización ejemplar mostrada, el catéter 100 comprende el extremo proximal 120, un extremo distal 110 y un agente esclerosante 130 proximal al extremo distal 110. En determinadas realizaciones, el catéter 100 puede estar acoplado a un dispositivo de presión negativa 140 y/o un recipiente 150. El dispositivo de presión negativa 140 puede ser cualquier dispositivo pequeño, portátil, de peso ligero que tenga la capacidad de crear una presión negativa en el catéter 100 y en el espacio pleural 250. En determinadas realizaciones, el dispositivo de presión negativa puede ser una bomba de vacío o un compresor de vacío. El recipiente 150 se configura para recibir y contener líquido/aire del derrame pleural 230 a medida que drena del espacio pleural 250 a través del catéter 100.

20 En la realización ejemplar mostrada en la Figura 1, el extremo distal 110 del catéter 100 se inserta en el espacio pleural 250 de forma que la parte del catéter 100 que comprende al agente esclerosante 130 también se pone en el espacio pleural 250. En determinadas realizaciones, el agente esclerosante 130 comprende un material, tal como nitrato de plata, que estimula la inflamación y/o la fibrosis de la capa parietal 210 y/o la capa visceral 220. Estimulando la inflamación y/o la fibrosis de la capa parietal 210 y/o de la capa visceral, las capas pleurales se pueden fusionar hasta lograr la pleurodesis general o difusa. Esto puede ayudar a prevenir la reacumulación de líquido o aire en el espacio pleural 250 y a reducir de este modo la probabilidad de derrames pleurales/de reconstitución del NTX. En otras realizaciones, el agente esclerosante 130 puede comprender un material distinto, o combinación de materiales, que el nitrato de plata. Un listado no limitante de materiales ejemplares que el agente esclerosante 130 puede comprender incluye: doxiciclina, minociclina, tetraciclina, talco, bleomicina, doxorubicina, proviodina, TGF beta, mepacrina, otros antibióticos, otros agentes antineoplásicos, y otras citocinas y agentes biológicos.

30 En realizaciones ejemplares, el catéter 100 se configura para la liberación sostenida del agente esclerosante 130 en el espacio pleural 250 durante un periodo prolongado de tiempo. En determinados ejemplos, el agente esclerosante 130 puede liberarse durante un periodo de tiempo que varía de veinticuatro horas a varios días. Permitiendo que el agente esclerosante 130 se libere durante un periodo prolongado de tiempo se cree que pueden minimizarse los posibles efectos secundarios relacionados con la pleurodesis. En lugar de inyectar el agente esclerosante en una dosis única, el agente se administra de una manera sostenida durante un periodo de tiempo. Se cree que el agente esclerosante puede administrarse a un nivel suficiente para lograr la pleurodesis deseada, pero lo suficientemente como para reducir los efectos secundarios comunes con administraciones de dosis única. Tales efectos secundarios incluyen el malestar del paciente y las complicaciones pulmonares. En determinadas realizaciones, el catéter 100 puede insertarse en el espacio pleural 250 en una base ambulatoria. Tal procedimiento puede reducir el coste y la inconveniencia para el paciente para tratar el derrame pleural 230.

40 En la Figura 2 se muestra una realización ejemplar del catéter 100. En esta realización, el catéter 100 comprende un orificio de drenaje lateral 115 para facilitar el drenaje del espacio pleural 250. Otras realizaciones pueden comprender orificios de drenaje laterales adicionales. El orificio de drenaje lateral 115 proporciona una ruta adicional para que fluya el líquido o aire en el catéter 100 en el caso en que el extremo distal 110 deba bloquearse.

45 El agente esclerosante 130 puede aplicarse al catéter 100 mediante uno de muchos procedimientos, incluyendo, pero sin limitación, recubrimiento por rotación, pulverización, inmersión, impregnación de superficie, etc. Las realizaciones específicas del recubrimiento se describen a continuación en la sección titulada "Preparación de catéteres recubiertos".

50 En determinadas realizaciones, el uso del dispositivo de presión negativa 140 también puede ayudar a conseguir la pleurodesis de la capa parietal 210 y la capa visceral 220. El agente esclerosante también puede aplicarse en un procedimiento tal como el desvelado en la Patente de Estados Unidos n.º 6.287.285, incorporada en el presente documento por referencia. El dispositivo de presión negativa 140 puede ayudar a proporcionar la yuxtaposición de la capa parietal 210 y la capa visceral 220, lo que puede reducir la probabilidad de acumulación de líquido/aire entre las capas y permitir que el agente esclerosante 130 fusione de forma eficaz las capas. En determinadas realizaciones, el dispositivo de presión negativa 140 proporciona una presión negativa de aproximadamente 4,903-39,225 hPa. El dispositivo de presión negativa 140 también puede comprender un dispositivo de reflujo (tal como una válvula de retención, no mostrado) para evitar que el líquido o el aire vuelvan a través del catéter 100 al espacio pleural 250.

El recipiente 150 puede acoplarse al dispositivo de presión negativa 140 para recoger la acumulación de líquido/aire retirada del espacio pleural 250. En determinadas realizaciones, el recipiente 150 tiene una capacidad de aproximadamente 500 mililitros y se puede asegurar al dispositivo de presión negativa 140 de forma que pueda desmontarse. En determinadas realizaciones, el recipiente 150 puede retirarse fácilmente del catéter 100 y/o del dispositivo de presión negativa, de forma que el recipiente 150 pueda vaciarse del líquido drenado del espacio pleural 250. En determinadas realizaciones, puede acoplarse un recipiente al catéter sin un dispositivo de presión negativa.

Aunque se describe en el presente documento una realización ejemplar, se entenderá que pueden hacerse diversas modificaciones del procedimiento y el sistema sin apartarse del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, la composición del agente esclerosante puede ser distinta en otras realizaciones. Además, la enumeración secuencial de las etapas en cualquier reivindicación no es una obligación de que las etapas se realicen en un cualquier orden particular, a menos que se establezca otra cosa.

Reparación de catéteres recubiertos

Los iones metálicos (por ejemplo, oro, plata, cobre) tienen una actividad antimicrobiana de amplio espectro (Spadaro y col., 1974; Schaeffer y col., 1988). Los iones de plata se utilizan para la prevención de la colonización bacteriana en catéteres (Maki y col., 1988; Groeger y col., 1993, Raad y col., 1996). Los iones de plata se depositan en el catéter como un recubrimiento fino de plata metálica, normalmente con un grosor de $\leq 1 \mu\text{m}$, mediante un procedimiento que utiliza vapor a baja temperatura y un gran vacío (Sioshansi, 1991; Sioshansi, 1994; Sioshansi y Tobin, 1995; Bambauer y col., 1998). Esta tecnología se ha aplicado a catéteres fabricados de silicona, poliuretano y otros polímeros. Actualmente, los catéteres con recubrimientos de plata se utilizan en combinación con agentes antimicrobianos, tales como cloruro de benzalconio (CBC) (Li y col., 1999), que se han depositado sobre el catéter fabricado de poliuretano (Maki y col., 1997; Hentschel y Munstedt, 1999) y silicona (Raad y col., 1996). Los procedimientos utilizados para depositar iones de plata sobre la superficie de los catéteres se pueden clasificar como sigue: (i) inclusión de nanopartículas de plata (Samuuel y Guggenbichler, 2004) y (ii) plata recubierta en una fase de vapor (Tobin y Bambauer, 2003). Vargas y col. /16/ mostraron que el nitrato de plata administrado en el espacio pleural es un modo eficaz de producir pleurodesis y el nitrato de plata es un conocido agente esclerosante (Bouros y col., 2000; Gallivan, 2001).

Los hidrogeles de nitrato de plata que se han recubierto sobre la superficie de los catéteres de poliuretano y silicona se describen en el presente documento. Para crear el recubrimiento, se emplearon dos procedimientos distintos: una reacción de quelación entre el quitosano y los iones de plata, seguido de (i) la reacción de quelación entre el quitosano y el ión de plata, y al final la reticulación con glutaraldehído, o (ii) la reacción de quelación entre el quitosano y el ión de plata y al final a) la reacción entre quelato de quitosano con ión de plata y ácido hialurónico.

Con respecto a la reacción de quelación, el quitosano forma un complejo con los iones de plata que tiene propiedades fisicoquímicas modificadas y una estructura supermolecular. La modificación supermolecular consiste en una transformación de las moléculas de quitosano en solución de una estructura helicoidal a una forma aleatoria desorganizada. Esta estructura tiene la capacidad de retener los iones de plata mediante fuerzas de van der Waals e iónicas. Las modificaciones fisicoquímicas transforman el quitosano a un hidrogel. El grado de hinchamiento del hidrogel depende de la concentración de la solución de nitrato de plata y del tiempo de reacción. La estabilidad dimensional del hidrogel y el control del grado de hinchamiento del hidrogel se realiza mediante dos procedimientos: (i) la reticulación con glutaraldehído; y (2) el recubrimiento de la capa final de quitosano- Ag^+ con un complejo poliónico con una base de quitosano- Ag^+ y ácido hialurónico. Los hidrogeles discutidos en el presente documento se forman de forma irreversible y pueden eluir iones de plata a una velocidad constante a lo largo del tiempo, tal como 2 semanas.

Hablando de forma general, los factores no limitantes que afectan la preparación y las propiedades de los catéteres recubiertos de quitosano-plata incluyen:

- Las características fisicoquímicas del quitosano: la masa molecular del quitosano está normalmente entre 400.000 a 600.000 g/mol con un grado de acetilación (GA) del 18-20 %.
- La concentración de la solución de quitosano: la concentración de quitosano en una solución de ácido acético al 1 % está normalmente entre el 1,4-1,8 %. Cuanto mayor es la concentración, más grueso es el recubrimiento.
- La temperatura de la solución de quitosano: la temperatura es normalmente de 5 °C para asegurar el grosor apropiado del recubrimiento.
- La concentración de la solución de nitrato de plata: la concentración de la solución de nitrato de plata es normalmente de entre el 14-16 %.
- El tiempo de reacción y la temperatura para el recubrimiento de quitosano sobre el catéter y el nitrato de plata es normalmente de 24 horas a temperatura ambiente.
- El tiempo de reposo con una solución de glutaraldehído al 1 % es normalmente de 8 min.
- El tiempo de secado tras el recubrimiento del complejo de quitosano-plata es normalmente de 24 horas.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES PARA CONFIRMAR LA EFICACIA

Los siguientes ejemplos se presentan como ejemplos no limitativos de procedimientos para probar los procedimientos y aparatos desvelados en la presente memoria descriptiva.

Ejemplo 15 **Dosificación diaria directa a niveles bajos**

Estos experimentos se llevaron a cabo para determinar si dosis bajas de agentes esclerosantes podrían dar como resultado una pleurodesis satisfactoria cuando se administran de un modo repetido. Utilizando dosis diarias de nitrato de plata o de doxiciclina en dosis decrecientes, se administraron descensos adicionales en la dosificación comenzando en el límite inferior de lo que anteriormente se ha informado como eficaz, utilizando regímenes de día
10 único, 5 días o 14 días. En teoría, la utilización de dosis más bajas en una base repetida puede reducir la frecuencia y/o gravedad de los efectos secundarios.

Todos los experimentos se llevaron a cabo en un modelo de conejo de pleurodesis que se ha utilizado de forma extensa en el campo de la pleurodesis en muchos centros alrededor del mundo. Como se explica con mayor detalle a continuación, la pleurodesis convencional se clasifica mediante una puntuación de uno a 8, y se utiliza para la
15 evaluación de la eficacia de la pleurodesis, representando el número uno un espacio pleural normal mientras que 8 representa la sínfisis pleural completa. Habitualmente, una puntuación de 5 o más se considera de acuerdo con una pleurodesis satisfactoria.

Procedimientos con doxiciclina

Se trató un total de 18 animales con doxiciclina a las dosis de 1 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg. Los animales (n = 2) en el grupo de 10 mg/kg recibieron solo la inyección de único día, los animales (n = 2/grupo) en el intervalo de 5 mg/kg
20 recibieron ya sea inyección de 1 día, 5 días o 14 días, y los animales en el intervalo de dosis más bajo de 1 mg/kg (n = 2/grupo) recibieron inyecciones repetidas durante 5 días o 14 días. Los resultados se compararon con los grupos placebo (n = 2/grupo), a los que se proporcionó inyecciones de solución salina durante ya sea 1, 5 o 14 días. Todas las dosis se administraron tras un drenaje diario. Al final del período de tratamiento, los animales se sometieron a eutanasia y se puntuó la pleurodesis de acuerdo con el sistema de puntuación convencional mostrado en la Figura
25 5.

Resultados con doxiciclina

La Figura 4A proporciona una tabla con resultados experimentales de especímenes individuales utilizando doxiciclina, mientras que la Figura 4B proporciona una tabla que resume las puntuaciones de pleurodesis promedio para los especímenes, a base de concentraciones y días de administración distintos. La Figura 4C proporciona una
30 representación gráfica de los resultados proporcionados en la Figura 4B.

La dosis eficaz más baja notificada para la doxiciclina en este modelo es de 10 mg/kg como una dosis única. En los experimentos iniciales de los inventores esta dosis dio como resultado una puntuación media de 4,5. El uso de la mitad de esta dosis, a 5 mg/kg, repetida durante 5 días, no dio como resultado una pleurodesis aunque, cuando esta
35 dosis se utilizó durante 14 días, se obtuvo una puntuación de 5. Una dosis incluso menor de un mg/kg fue ineficaz para provocar pleurodesis, ya sea proporcionada durante 5 días o 14 días. Como tal, para la doxiciclina una reducción del 50 % de la dosis individual puede todavía lograr la pleurodesis cuando se repite a lo largo de dos semanas. Se desconoce si esta modesta reducción de la dosis diaria conduciría a una reducción significativa de los efectos secundarios.

40 **Procedimientos con nitrato de plata**

Se trató un total de 20 animales con nitrato de plata a concentraciones de dosificación del 0,05 %, 0,085 %, 0,425 % y 0,85 %. Obsérvese que las inyecciones eficaces de nitrato de plata notificadas en este modelo varían del 0,3% al 0,5%. En una publicación, se informó que una concentración del 0,25 % es ineficaz, pero los datos globales son limitados. Se les asignó a los grupos un periodo de tratamiento de ya sea 1 día, 5 días o 14 días de inyecciones
45 repetidas. Se utilizó un mínimo de 2 animales para cada uno de los 10 grupos, y se analizaron 2 animales adicionales en el intervalo de dosis más bajo (0,05 %). Véase la Tabla 2. Los resultados se compararon con los grupos de placebo, a los que se les proporcionó inyecciones de solución salina durante ya sea 1, 5 o 14 días (n = 2/grupo). Todas las dosis se administraron tras un drenaje diario. Al final del período de tratamiento, los animales se sometieron a eutanasia y se puntuó la pleurodesis de acuerdo con la tabla de puntuación convencional (mostrada en la Figura 5). También se evaluó el grado de inflamación y de fibrosis pleural.

Resultados con nitrato de plata

La Figura 3A proporciona una tabla con los resultados experimentales de especímenes individuales utilizando nitrato de plata, mientras que la Figura 3B proporciona una tabla que resume las puntuaciones de pleurodesis promedio para los especímenes, a base de distintas concentraciones y días de administración. La Figura 3C proporciona una

representación gráfica de los resultados proporcionados en la Figura 3B. Como se ilustra en las Figuras 3A-3C, se lograron puntuaciones de pleurodesis satisfactorias (mayores que o iguales a 5) a concentraciones del 0,050 % cuando la dosificación se administró durante 14 días. Además, se lograron puntuaciones de pleurodesis satisfactorias a concentraciones del 0,085 % cuando la dosificación se administró durante 5 días.

5 Se logró excelente pleurodesis (puntuación promedio de 8/8) con una inyección de día único a una dosis del 0,85 % y el 0,425 %, de forma acorde con publicaciones anteriores. Por el contrario, una dosis más baja del 0,085 % fue ineficaz en lograr la pleurodesis como una dosis individual, pero fue eficaz cuando se repitió de forma diaria durante 5 días (puntuación promedio de 7,5/8) y la dosis más baja del 0,05 % solo fue eficaz en el grupo que recibió 14 días de inyecciones repetidas (puntuación promedio de 6,5/8). Las tendencias sugieren claramente que a dosis bajas son necesarios múltiples días de tratamiento para lograr una pleurodesis eficaz con nitrato de plata.

10 Una ventaja de tal régimen de dosificación puede relacionarse con una reducción de los efectos secundarios. Los efectos secundarios asociados con los procedimientos actuales de pleurodesis pueden ser penosos y peligrosos. Se ha notificado dolor intenso tras la administración de tetraciclina intrapleural (Light y col., 1990), y también se ha notificado que es significativo con doxiciclina (Heffner y col., 1994; Mansson, 1988; Herrington y col., 1996, Pulsiripunya y col., 1996), talco (Thompson y col., 1998; Marom y col., 1999; Brant e Eaton, 2001; Stefani y col., 2006) y nitrato de plata (Wied y col., 1981). Los anestésicos locales intrapleurales pueden reducir el dolor (Sherman y col., 1988), pero casi siempre se necesitan agentes analgésicos narcóticos (Elpern y col., 1994).

15 Existen datos que sugieren que los efectos indeseables de los agentes esclerosantes pueden ser dependientes de la dosis. En un modelo animal, el aumento de la dosis de TGF beta más allá de lo necesario para la pleurodesis, da como resultado un aumento del volumen del líquido pleural formado (Light y col., 2000). Además, los animales tratados con una dosis más alta desarrollaron fibrosis pleural contralateral así como inflamación peritoneal, sugiriendo toxicidad sistémica. En otro estudio, los animales que recibían dosis más altas de minociclina intrapleural tenían un exceso de mortalidad (Light y col., 1994). En un modelo similar, se demostró que los animales que recibían dosis altas de talco por vía intrapleural tenían tasas más altas de deposición de talco en el pulmón, mediastino, pericardio e hígado. Además, la respuesta inflamatoria sistémica fue significativamente más alta con dosis más altas de talco (Montes y col., 2003). Algunos han asociado los casos clínicos de ARDS (siglas del inglés *adult respiratory distress syndrome*: síndrome de dificultad respiratoria aguda) después de la administración de talco con las dosis utilizadas más altas (Rinaldo y col., 1983; Kennedy y col., 1994).

20 En el caso del nitrato de plata en particular, se ha observado que una concentración del 0,1 % dio como resultado una respuesta sistémica inferior, en términos de incremento del recuento de leucocitos y neutrofilia, así como de niveles de interleucina-8 y de VEGF séricos, que la dosis del 0,5 % (Marchi y col., 2005). Además, un ensayo en seres humanos ha demostrado que una concentración del 0,5 % era bien tolerada por los pacientes (Paschoalini y col., 2005), aunque los médicos clínicos habían abandonado este agente varias décadas antes debido al dolor y los efectos secundarios graves asociados con concentraciones de hasta el 10 % (Wied y col., 1981; Wied y col., 1983).

35 Conclusiones

Estos experimentos sugieren que la administración repetida de agentes esclerosantes a dosis consideradas subterapéuticas cuando se administran como una dosis única, pueden aún ser eficaces en provocar una pleurodesis eficaz. El nitrato de plata en particular parece ofrecer la posibilidad de grandes reducciones de dosis mientras mantiene su efecto si se administra durante 14 días.

40 **Ejemplo 2**

Dosificación por catéter recubierto, modelo de conejo

45 El tratamiento de los derrames pleurales a menudo consiste en intentos de crear una sínfisis pleural con un agente esclerosante, habitualmente administrado como una dosis de bolo único. Como se demuestra anteriormente, la administración repetida de dosis baja de nitrato de plata (NA) (en comparación con la administración de una dosis única alta) puede conducir a una pleurodesis eficaz. El objetivo del presente estudio es demostrar la pleurodesis eficaz con un catéter de liberación sostenida que eluye una dosis baja de nitrato de plata de forma continua durante 14 días.

50 El estudio consistió en un experimento *in vivo* con 3 grupos de 6 conejos, en un modelo animal bien descrito de enfermedad pleural. El estudio consistió en la colocación de un catéter recubierto de NP en el espacio pleural y de un catéter de placebo/no recubierto en los controles. El espacio pleural contralateral de cada animal sirvió como control adicional.

55 Los animales se sometieron a la colocación de un catéter intrapleural de calibre pequeño con anestesia general. Los catéteres estaban ya sea no recubiertos, recubiertos con NP 24 mg o recubiertos con NP 50, y se colocaron en el espacio pleural derecho. Un animal en el grupo de 50 mg no completó el estudio. Los catéteres se aspiraron de forma diaria durante 14 días para retirar cualquier líquido pleural y se retiraron el día 15, y se realizó la necropsia el día 29. La eficacia de la pleurodesis se evaluó mediante una puntuación de 1-8 (1-normal, 8-sínfisis pleural mayor que el 50 % de hemitórax), considerándose significativa una puntuación de más de o igual a 5 (Figura 5).

Procedimiento experimental: colocación del catéter pleural - conejos

Se utilizaron conejos blancos New Zealand libres de patógenos que pesaban de 1,5 a 2,0 kg. Todos los animales se alojaron de forma que se minimizaba la exposición a patógenos. Los animales se atendieron con procedimientos normalizados de trabajo.

- 5 Los animales recibieron duprenorfina 0,02-0,05 mg/kg s.c. de forma preoperatoria y la anestesia se indujo con un agente inhalatorio.

Los animales se rasuraron y prepararon. La pared torácica lateral derecha y la posterior, y el lomo, requirieron rasurado y, tras la inducción de la anestesia, el animal se puso en la posición de decúbito lateral izquierdo antes del procedimiento de lavado y preparación. Se administró oxígeno complementario mediante una máscara. Se insertó una sonda de polietileno (descrito a continuación) en el espacio pleural derecho, como sigue. Se realizó una incisión de 1 cm en la piel con un bisturí a lo largo del hemitórax derecho, 5 cm lateral con respecto a la línea vertebral y 2 cm proximal al borde costal. La fascia subcutánea se asió con pinzas y se cortó con unas tijeras, creando una apertura de 0,5 cm. Se utilizó una disección roma para entrar al espacio pleural con unas pinzas curvas pequeñas evitando de este modo la lesión del pulmón subyacente. Después, la sonda torácica se hizo avanzar suavemente de forma anterior a través de las pinzas abiertas a una distancia de 5-6 cm. La sonda se aspiró con una jeringa para confirmar la permeabilidad y para resorber el aire que pudo haber entrado en la cavidad pleural durante la inserción del catéter. Además, el extremo proximal del catéter se tunelizó bajo la piel hasta el lomo del animal y se suturó para evitar la migración. Esto se realizó haciendo una incisión de 0,5 cm en la piel, en la línea media de la base del cuello, seguido del paso de unas pinzas estrechas por vía subcutánea en dirección caudal y, después, lateral al sitio de la inserción del catéter. Después se tiró con las pinzas del extremo proximal de la sonda para salir por la pequeña incisión del cuello. Se unió un adaptador i.v. sin aguja al extremo proximal de la entubación y la sonda se aspiró una vez más para asegurar la permeabilidad y la ausencia de un neumotórax. Se aplicó una sutura a la incisión del cuello y se envolvió alrededor de la vía i.v. para mantenerla en su posición. La pared torácica, la fascia y la piel en el sitio de inserción se cerraron, cada una con de dos a tres suturas con seda 2.0.

- 25 Los animales se llevaron de nuevo al área de aislamiento una vez producida la recuperación. Durante el periodo de estudio se proporcionó analgesia con duprenorfina 0,02-0,05 mg/kg s.c. cada 8-12 h según fuese necesario si se observaba evidencia de dolor tal como anorexia, bruxismo, vigilancia del sitio quirúrgico o nerviosismo

Configuración del catéter

30 Los catéteres se construyeron con tubo de polietileno de calidad médica (de 1,58 mm de diámetro interno, 3,18 mm de diámetro externo). El recubrimiento del catéter se aplicó a lo largo de los 3 cm distales para suministrar una dosis de NP determinada anteriormente para conducir una pleurodesis eficaz durante un periodo de 14 días (24 mg durante 14 días). Además, el estudio se repitió con un catéter de dosis superior (50 mg durante 14 días). Se incorporaron orificios de drenaje laterales adicionales justo proximales al recubrimiento para facilitar el drenaje. Los catéteres se esterilizaron por gas de óxido de etileno y se envasaron en un paquete sellado y estéril. El extremo proximal de las sondas se equipó con un sistema de acceso/válvula estéril en el momento de la colocación.

Atención clínica y control

40 Todos los animales se atendieron con procedimientos normalizados de trabajo. El bienestar general de los animales se evaluó de forma diaria. En los días 1, 8, 15, 22 y 29 del estudio se midieron sus pesos. El personal veterinario realizó observaciones clínicas diarias y exámenes clínicos antes del tratamiento, y en los días 1, 8, 15, 22 y 29. El líquido se aspiró del catéter pleural a diario y el volumen del líquido extraído se documentó. El catéter pleural se mantuvo durante 14 días.

Eutanasia y necropsia

45 El día 29 del estudio los animales se sometieron a eutanasia con la inyección de 3 ml de Euthanyl™ (pentobarbital 240 mg/ml) por vía intravenosa en la vena auricular marginal. Los animales que murieron o se necesitó someter a eutanasia antes del día 29 se sometieron a un examen de necropsia.

50 El tórax se retiró en bloque. Se entró en la tráquea con una aguja unida a una jeringa llena de 50 ml de formalina al 10 % en solución salina tamponada con fosfato, que se inyectó en la tráquea para inflar los pulmones. Tras el inflado, la tráquea se ligó con puntos de sutura de nylon y el tórax completo se sumergió en una solución de formalina al 10 % durante al menos 48 h. Después, cada cavidad pleural se expuso realizando incisiones bilaterales a través de los diafragmas y a través de todas las costillas en la línea medioclavicular. De esta manera, el esternón y las partes medias de las costillas anteriores se retiraron, de forma que pudieran evaluarse el pulmón y las cavidades pleurales. Se registraron la presencia o ausencia en cada animal de hemotórax (sangre coagulada en la cavidad pleural) y la posición del mediastino. El examen macroscópico de la pleura se realizó y se clasificó de acuerdo con una escala de 8 puntos (véase la Figura 5, véase también Lee, Teixeira, Devin, y col. Transforming Growth Factorbeta 2 Induces Pleurodesis Significantly Faster than Talc, 163 AM. J. OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE 640 (2001). Se tomaron de forma bilateral muestras de la pleura, el pulmón y el diafragma para la evaluación histopatológica.

Patología

Las muestras obtenidas en la necropsia se fijaron según un protocolo de fijación con formalina tamponada neutra convencional. Se aplicaron a los cortes histológicos las tinciones de hematoxilina y eosina (H y E) y de Musto.

La fibrosis pleural se clasificó como ninguna (0), ambigua (1), media (2), moderada (3) o grave (4).

5 Análisis estadístico

a. Análisis de datos: se calcularon los valores medios para las puntuaciones de pleurodesis y los valores de laboratorio. Se utilizaron términos descriptivos para el análisis patológico.

10 b. Estadística: la comparación de puntuación de pleurodesis media entre los grupos de tratamiento y de control se compararon con una prueba t. El uso de grupos de 6 animales permitió la detección de una diferencia en la puntuación de pleurodesis de 2 a 6 (es decir, 4 puntos de diferencia, con una DT de 2), con un alfa de 0,05 y un beta de 0,9.

Ética

15 El Comité del Cuidado de Animales de la Universidad de Calgary aprobó el estudio. Se tomaron todas las precauciones para asegurarse de que los investigadores cumplieran de forma rigurosa las normas para el tratamiento ético de los animales en investigación animal.

Resultados

20 A continuación se proporcionan en la Figura 6 los resultados de una prueba realizada en conformidad con el procedimiento explicado anteriormente en el Ejemplo 4. Estos resultados demuestran que la pleurodesis se logró de forma satisfactoria en cada animal que se trató con un catéter recubierto con nitrato de plata, el cual liberó de forma sostenida 50 mg de nitrato de plata *in vivo* a lo largo de un período de 14 días (puntuación mayor que o igual a 5). En el grupo en el cual el catéter liberaba de forma sostenida 24 mg de nitrato de plata a lo largo de un período de 14 días, 4 de los 6 animales lograron una pleurodesis satisfactoria. La Figura 7 ilustra una tabla de las puntuaciones de pleurodesis promedio logradas para diversos niveles de dosificación.

25 La Figura 8 es una fotografía que demuestra la patología macroscópica de un espécimen animal con un espacio pleural no fusionado utilizado como un control contralateral. En la Figura 8 es visible un pulmón 500 adyacente a una pared torácica 510 y un diafragma 530. Como se muestra en la Figura 8, el espacio pleural 520 (entre el pulmón 500 y el diafragma 530) no está fusionado y no muestra adherencias. En este ejemplo, no se ha insertado catéter y no se ha introducido agente esclerosante. En consecuencia, el espacio pleural es visible en su estado "normal".

30 La Figura 9A es una fotografía que demuestra la patología macroscópica de un espécimen animal con un espacio pleural fusionado. Como se muestra en la Figura 9A, se insertó un catéter de liberación sostenida 540 en un espacio pleural que rodeaba un pulmón 600 que está de forma adyacente a una pared pectoral 610 y un diafragma 630, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 4. En este espécimen particular, el catéter 540 se recubrió con nitrato de plata y se suministró a una dosis de aproximadamente 50 mg durante un período de 14 días. Como se muestra en la Figura 9A, el espacio pleural 620 se ha fusionado y se ha logrado la pleurodesis eficaz con la liberación sostenida de nitrato de plata a partir del catéter 540. El espacio pleural 620 presenta pleurodesis difusa con una mayoría de las capas pleurales fusionadas, y la adhesión de las capas pleurales en áreas que se emplazan lejos del catéter 540.

40 La Figura 9C demuestra que la puntuación histológica de fibrosis (escala 0-4) fue significativamente más alta para el espacio pleural derecho en animales que recibieron un catéter recubierto (24 mg o 50 mg) en comparación con los catéteres no recubiertos ($p < 0,05$), así como cuando se comparó con el espacio pleural contralateral (izquierdo) de control ($p < 0,05$). La Figura 9B representa un corte histológico (tinción de Musto) de pulmón y de espacio pleural, que demuestra la extensa fibrosis (grado 4) y que da como resultado una sínfisis pleural en un animal tratado con un catéter recubierto de 50 mg.

Ejemplo 3

45 Dosificación con catéter recubierto, modelo de oveja

El objetivo del presente estudio es demostrar la pleurodesis eficaz con un catéter de liberación sostenida que eluye una dosis baja de nitrato de plata de forma constante durante 14 días en un modelo de animal grande.

Procedimiento experimental: colocación del catéter pleural - ovejas

50 El estudio consistió en un experimento *in vivo* en grupos de cuatro ovejas, que consistió en la colocación de catéteres recubiertos con NP en el espacio pleural derecho. Se sometió a cuatro animales de control a la colocación de una sonda torácica sin el recubrimiento de elución de fármaco. El espacio pleural contralateral de cada animal sirvió como control adicional.

Se realizó un control diario de los constantes vitales, que incluían el peso. Los animales se sometieron a eutanasia el día 29 y se realizó la necropsia, que incluía el examen microscópico de la pleura y el pulmón. Un tercer grupo de cuatro animales se sometió a la colocación de un catéter recubierto con el 25 % de disminución de la dosis, dado que la puntuación de pleurodesis fue mayor que 5 con la dosis probada inicial.

- 5 Se utilizó un modelo animal bien descrito de enfermedad pleural y pleurodesis utilizando ovejas de un año (Suffolk) que pesaban 25-30 kg. (Lee, y col., 2002; Lee y col., 2000). Se necesitó un total de 12 animales para completar el estudio. Todos los animales se alojaron de forma que se minimizaba la exposición a patógenos. Los animales se atendieron con procedimientos normalizados de trabajo.

- 10 Los animales se bañaron y esquilieron. Se indujo la anestesia general a través de inhalación. La circunferencia de la pared torácica y el lomo se rasuraron y, después de la inducción de la anestesia, el animal se puso en posición de decúbito lateral izquierdo, antes del procedimiento de lavado y preparación. Se administró oxígeno complementario mediante una máscara. Se insertó en el espacio pleural derecho un catéter pleural estéril diseñado a partir de tubo de silicona de calidad médica con un orificio lateral adicional, como sigue. Se realizó una incisión de 3 cm en la piel con un bisturí a lo largo del tórax lateral derecho, 15-20 cm lateral con respecto a la línea vertebral en el 7° espacio intercostal. La fascia subcutánea se asió con pinzas y se cortó con unas tijeras, creando una apertura de 0,5 cm.

Se realizó una disección roma para entrar al espacio pleural con unas pinzas romas curvas, evitando de este modo el daño en el pulmón subyacente. Después, el tubo se hizo avanzar suavemente de forma anterior a través de las pinzas abiertas a una distancia de 10-15 cm. La sonda se aspiró con una jeringa para confirmar la permeabilidad y la reabsorber el aire que pudo haber entrado en la cavidad pleural durante la inserción del catéter.

- 20 Además, el extremo proximal del catéter se tunelizó bajo la piel hacia el lomo del animal y se suturó para evitar la migración. Esto se realizó haciendo una incisión de 1 cm en la piel al nivel de los cuerpos vertebrales en la línea media, seguido del paso de unas pinzas estrechas por vía subcutánea en una dirección posterior y después lateral al sitio de la inserción del catéter. Después se tiró con las pinzas del extremo proximal de la sonda para salir por la escisión del lomo. Se unió un adaptador i.v. sin aguja al extremo proximal del tubo y la sonda se aspiró otra vez para asegurar la permeabilidad y la ausencia de neumotórax. Se aplicó una sutura a la escisión del lomo y se envolvió alrededor de la vía i.v. sin aguja para mantenerla en su posición. La pared torácica, la fascia y la piel en el sitio de la inserción se cerraron, cada una con 2 a 3 suturas de seda de 2.0. Una vez que se produjo la recuperación los animales se llevaron de nuevo a su área de alojamiento. Durante el período de estudio se proporcionó analgesia con buprenorfina 0,01-0,02 mg/kg s.c. cada 6-8 h según se necesitara, si se notaba evidencia de dolor tal como anorexia, bruxismo, vigilancia del sitio quirúrgico o nerviosismo.

Configuración del catéter

- 35 Los catéteres se construyeron a partir de tubo de silicona de calidad médica de 4,88 mm de diámetro externo (área de superficie de 1,533 cm² por cm de tubo). El recubrimiento del catéter se aplicó a lo largo de los 13 cm distales de tal modo que se suministrará la dosis de NP durante un período de 14 días. La dosis de nitrato de plata se extrapoló a partir de experimentos previos en un modelo de conejo. Aunque no existen estudios informados en ovejas con nitrato de plata de única dosis, otros agentes de pleurodesis parecen ser eficaces a dosis similares a las utilizadas de forma clínica. Para los primeros 4 animales tratados se utilizó una dosis de nitrato de plata total para 14 días de 1.000 mg. Dada su eficacia, se trató un grupo adicional con una dosis reducida de 750 mg.

- 40 Para facilitar el drenaje se incorporó un orificio lateral de drenaje adicional justo proximal al recubrimiento. Los catéteres se esterilizaron por gas de óxido de etileno y se envasaron en un paquete sellado y estéril. El extremo proximal de cada sonda se equipó con un sistema de acceso/válvula estéril en el momento de la colocación.

Atención clínica y control

- 45 Todos los animales se atendieron según procedimientos normalizados de trabajo para la cría de ovejas. El bienestar general de los animales se evaluó de forma diaria. Los pesos se midieron en los días 1, 8, 15, 22 y 29 del estudio. El personal veterinario realizó observaciones clínicas diarias y exámenes clínicos antes del tratamiento y en los días 1, 8, 15, 22 y 29. El líquido se aspiró del catéter pleural de forma regular y el volumen del líquido extraído se documentó. Los catéteres pleurales se mantuvieron durante un mínimo de 14 días y hasta que el líquido extraído se hizo de menos de 20 ml/oveja por día durante 2 días consecutivos.

Eutanasia y necropsia

- 50 Los animales se sometieron a eutanasia el día 29 del estudio con Euthanyl-Forte (pentobarbital 540 mg/ml, 10 ml cada 50 kg) por vía intravenosa en la vena yugular mientras se constreñía de forma manual. En el momento de la autopsia se abrió el tórax de forma ventral y se expusieron las cavidades pleurales. El grado de pleurodesis macroscópica se evaluó de acuerdo con el sistema de puntuación de 8 puntos mostrado en la Figura 5. Se obtuvieron muestras de pleura visceral, de diafragma y de pulmón de forma bilateral y se pusieron en formalina al 10 % en solución salina tamponada con fosfato.

Análisis estadístico

a. Análisis de datos: se calcularon los valores medios para las puntuaciones de pleurodesis y los valores de laboratorio.

5 b. Estadística: la comparación de la puntuación de pleurodesis media para un dado agente a una dosis particular se comparó con el control apropiado con una prueba t. El uso de grupos de 4 animales permitió la detección de una diferencia en la puntuación de pleurodesis de 1,5 a 6 (es decir, una diferencia de 4,5 puntos, con una desviación típica de 3), con un alfa de 0,05 y un beta de 0,8.

Resultados

10 Las puntuaciones de pleurodesis medias en el lado tratado (derecho) fueron de 1,0, 6,67 y 7,33 para los grupos no recubierto, de 750 mg y de 1 g, respectivamente ($p = 0,001$ frente a no recubierto para cada grupo de NP). En el grupo de 1 g, los tres animales mostraron muchas adherencias difusas entre la pleura visceral y la parietal, lejos del sitio del catéter, con sínfisis del hemitórax lejos del sitio del catéter. Cada espécimen del grupo de 1 g presentó una puntuación de 7 o más, de acuerdo con el sistema de puntuación explicado en la Figura 5. Las puntuaciones para el lado no tratado (izquierdo) fueron de 1,0 para todos los grupos. Las Figuras 10 y 11 proporcionan los datos tabulares y gráficos, respectivamente, ilustrando la puntuación de pleurodesis para cada animal del estudio

Demostración de las propiedades de liberación sostenida

20 Se realizaron experimentos para demostrar la liberación sostenida eficaz de nitrato de plata a partir de los catéteres que se recubrieron con nitrato de plata de acuerdo con los procedimientos proporcionados en la presente divulgación. La cinética de elución de un fármaco a partir de un recubrimiento de liberación sostenida se puede medir ya sea *in vivo* o *in vitro*. (Spador, y col., 1974; Schaeffer, y col., 1988; Maki y col., 1988; Groeger y col., 1993; Raad y col., 1996). Los catéteres utilizados en el procedimiento de demostración *in vitro* descrito a continuación fueron equivalentes a los catéteres utilizados en los experimentos *in vivo* descrito anteriormente.

25 El procedimiento convencional *in vivo* de medición de la cinética del fármaco introducido al sistema (en general mediante administración oral) es para medir la cantidad del fármaco en el sistema circulatorio. Este procedimiento se considera en general como el más preciso y proporciona una descripción precisa de cómo la medicación se difunde en el sistema. Sin embargo, en el tratamiento de la enfermedad pleural, la absorción sistémica o intravascular no es el resultado deseado, de modo que este procedimiento no es relevante.

30 El procedimiento *in vitro* es un procedimiento más básico pero aceptado para la medición de las cinéticas de liberación. La muestra se introduce en una solución (habitualmente mantenida a pH 5 o 7) y la cantidad eluida de fármaco se mide a intervalos de tiempo regulares (1-10). La cantidad eluida de fármaco se calcula después a partir de la siguiente ecuación:

$$m_{NP} = C_{NP} V_e + \sum_{i=0}^{n-1} C_i V_i \quad (\text{Ec. 1})$$

en donde:

35 m_{NP} = cantidad de nitrato de plata (NP) liberada de la muestra un determinado tiempo (mg);
 C_{NP} = concentración de nitrato de plata (NP) en la muestra extraída (mg/ml);
 V_e = volumen de eluyente recirculado a través del sistema (ml);
 V_i = volumen de la muestra extraída, i , (ml);
 C_i = concentración de nitrato de plata (NP) en la muestra extraída, i , (mg/ml).

Procedimientos de medición

40 Se colocaron en un recipiente 50 ml de agua destilada y una masa conocida de catéteres recubiertos de hidrogel/plata seco y se protegió de la luz. El sistema se mantuvo a una temperatura de 37 °C y se ajustó a una agitación de 55 rpm.

45 Después de la primera hora, se retiraron 2 ml de solución mediante una pipeta y se sustituyeron inmediatamente con 2 ml de agua (o disolvente). Para el análisis *in vitro*, se utilizó agua destilada para probar la tasa de elución de los catéteres recubiertos de hidrogel/plata, debido a que los líquidos fisiológicos producen una precipitación de plata libre y también depositan en la superficie del catéter una capa de proteína que puede modificar la cinética. En un contexto *in vivo*, el complejo proteína/plata se descompone, el nitrato de plata se encuentra en su forma molecular y la cinética no se perturba. La concentración de AgNO_3 en la solución se midió en cada punto de tiempo mediante dos procedimientos distintos: (1) electroquímico: el procedimiento de VRA (voltamperometría de redisolución anódica) y (2) de absorción atómica: el procedimiento de EAA (espectroscopía de absorción atómica).

50

Cinética de liberación de iones de plata a partir de catéteres de poliuretano

En la Figura 12 se presenta un ejemplo de cinética de difusión de nitrato de plata a partir de un catéter de poliuretano recubierto con el recubrimiento de hidrogel/plata. Como se muestra en la figura, la cantidad de nitrato de plata eluida del catéter permaneció bastante constante durante un período de 10 días.

- 5 Como se muestra en la Figura 13, la esterilización con óxido de etileno no disminuyó la cantidad de nitrato de plata en los catéteres, ni modificó la cinética de liberación.

Cinética de liberación de iones de plata a partir de catéteres de silicona

Además de los catéteres de poliuretano descritos anteriormente también se utilizaron los catéteres de silicona con un diámetro externo de 4,88 mm (área de superficie externa de 1,533 cm² por cm de tubo). Los catéteres de silicona se recubrieron a lo largo de una longitud de 13 cm. Se prepararon dos dosis distintas de catéteres, Si5A y Si5B. Si5A proporciona una elución constante de aproximadamente 250 mg de nitrato de plata para 13 cm de catéter recubierto durante un periodo de 10 días, lo que demuestra la Figura 14 durante el periodo inicial de 3 días. Si5B proporciona una elución constante de aproximadamente 150 mg para 13 cm de catéter recubierto, y la Figura 15 demuestra esta elución durante el periodo completo de 14 días. Durante el análisis experimental se observó que aproximadamente el veinte por ciento del nitrato de plata permaneció en el catéter tras el período de prueba de 14 días (lo que dio como resultado una tasa de liberación promedio de aproximadamente el 5,7 % del nitrato de plata por día).

Referencias

- 20 Patente de Estados Unidos 4.265.848
 Patente de Estados Unidos 4.496.464
 Patente de Estados Unidos 5.304.121
 Patente de Estados Unidos 5.344.401
 Patente de Estados Unidos 5.576.072
 Patente de Estados Unidos 5.662.960
 25 Patente de Estados Unidos 5.674.192
 Patente de Estados Unidos 5.709.672
 Patente de Estados Unidos 5.733.496
 Patente de Estados Unidos 5.954.706
 Patente de Estados Unidos 6.221.425
 30 Patente de Estados Unidos 6.287.285
 Patente de Estados Unidos 6.409.716
 Patente de Estados Unidos 6.541.116
 Patente de Estados Unidos 6.645.547
 Patente de Estados Unidos 6.656.517
 35 Patente de Estados Unidos 6.719.991
 Patente de Estados Unidos 6.897.349
 Patente de Estados Unidos 6.916.379
 Patente de Estados Unidos 7.048.962
 Patente de Estados Unidos Publicación 20060025816
 40 Patente de Estados Unidos Publicación 20060116721
 American Thoracic Society, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162(5): 1987-2001, 2000.
 Bambauer y col., ASAIO J., 303-308, 1998.
 Bouros y col., Chest, 118: 577-579, 2000.
 Brant e Eaton, Respirology, 6(3): 181-185, 2001.
 45 Dumitriu y col., Clin. Materials, 6: 265-276, 1990.
 Dumitriu y col., J. Bioactive Compat. Polym., 5: 310-326, 1990.
 Dumitriu y Dumitriu, Biomaterials, 12: 821-826, 1991.
 Dumitriu y col., Colloid. Polym. J., 269: 1140-1147, 1991.
 Dumitriu y col., J. Biomat. Applications, 6: 80-88, 1991.
 50 Dumitriu y col., In: High Performance Biomaterials. A Comprehensive Guide to Medical and Pharmaceutical Applications, Szycher (Ed.), Technomic Publ. Co., Inc., PA, 669-731, 1991.
 Dumitriu y col., En: Polymers in Medicine: Biomedical and Pharmaceutical Applications, Ottenbrite and Chiellini (Eds.), Technomic Publ. Co., Inc., PA, 115-145, 1991.
 Dumitriu y col., Il Farmaco, 47: 509-518, 1992.
 55 Dumitriu y col., J. Biomat. Applications, 6: 251-260, 1992.
 Dumitriu y col., J. Biomat. Applications, 7: 265-276, 1993.
 Elpern y col., J. Crit. Illn., 9(12): 1105-1110, 1994.
 Gallivan, Chest, 119: 1624-1625, 2001.
 Groeger y col., Ann. Surg., 218: 106-110, 1993.
 60 Heffner y col., Chest, 105(6): 1743-1747, 1994.
 Hentschel y Munstedt, Infection, 1: S43-45, 1999.

- Herrington y col., *Pharmacotherapy*, 16(2): 280-285, 1996.
 Kennedy y col., *Chest*, 106(2): 342-346, 1994.
 Lee y col., *Respirology*, 7(3): 209-16, 2002.
 Lee y col., *Thorax*, 55(12): 1058-62, 2000.
 5 Li y col., *J. Biomater. Appl.*, 13: 206-223, 1999.
 Light y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162(1): 98-104, 2000.
 Light y col., *Chest*, 106(2): 577-582, 1994.
 Light y col., *Chest*, 107(6): 1702-1706, 1995.
 Light y col., *JAMA*, 264(17): 2224-2230, 1990.
 10 Maki y col., *Am. J. Med.*, 85: 307-14, 1988.
 Maki y col., *Ann. Intern. Med.*, 127: 257-266, 1997.
 Mansson, *Scand. J. Infect. Dis. Supl.*, 53: 29-34, 1988.
 Marchi y col., *Chest*, 128(3): 1798-1804, 2005.
 Marom y col., *Radiology*, 210(1): 277-281, 1999.
 15 Montes y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 168(3): 348-355, 2003.
 Paschoalini y col., *Chest*, 128(2): 684-689, 2005.
 Pulsiripunya y col., *Respirology*, 1(1): 69-72, 1996.
 Raad y col., *Biomaterials*, 17: 1055-1059, 1996.
 Raad y col., *J. Infect. Diseases*, 173: 495-8, 1996.
 20 Rinaldo y col., *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, 85(4): 523-526, 1983.
 Samuuel y Guggenbichler, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 23S1: S75-S78, 2004.
 Schaeffer y col., *J. Urol.*, 139: 69-73, 1988.
 Sherman y col., *Chest*, 93(3): 533-536, 1988.
 Sioshansi y Tobin, *Med. Plastics Biomat.*, 2: 50-59, 1995.
 25 Sioshansi, *Artif. Organs*, 18: 266-271, 1994.
 Sioshansi, *Orthopaedics Today*, 11: 24-25, 1991.
 Spadaro y col., *Agents Chemother.*, 6: 637-642, 1974.
 Stefani y col., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 30(6): 827-832, 2006.
 Thompson y col., *Ann. Pharmacother.*, 32(7-8): 739-742, 1998.
 30 Tobin y Bambauer, *Therap. Apheresis Dialysis*, 7(6): 504-509, 2003.
 Tremblay y Michaud, *Chest*, 129(2): 362-368, 2006.
 Vargas y col., *Chest*, 108(4): 1080-1083, 1995.
 Vargas y col., *Chest*, 118: 808-813, 2000.
 35 Wied y col., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983; 86(4): 591-593, 1983.
 Wied y col., *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 15(3): 305-307, 1981.

REIVINDICACIONES

1. Un agente esclerosante para su uso en el estímulo de la pleurodesis difusa en un paciente, en el que el agente esclerosante se administra al paciente utilizando un catéter que comprende:
- 5 un extremo proximal;
un extremo distal; y
el agente esclerosante proximal al extremo distal,
en el que el agente esclerosante se configura para estimular la inflamación o la fibrosis de una capa pleural;
- 10 mediante la inserción del extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una primera capa pleural y una segunda capa pleural del paciente, de forma que el catéter termine en el espacio pleural del paciente y de forma que el agente esclerosante se pone en contacto con el espacio pleural;
liberar el agente esclerosante de forma sostenida en el espacio pleural durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas; y
crear una pleurodesis difusa de las primera y segunda capas pleurales.
- 15 2. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar una enfermedad pleural en un paciente, en el que el agente esclerosante se administra al paciente utilizando un catéter mediante un procedimiento que comprende adicionalmente:
- extraer un derrame pleural o aire del espacio pleural a través del catéter.
3. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el agente esclerosante comprende nitrato de plata.
- 20 4. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera capa pleural es una capa pleural visceral y la segunda capa pleural es una capa pleural parietal, y en el que la pleurodesis difusa comprende una pleurodesis de al menos el veinticinco por ciento, o al menos el cincuenta por ciento, de un hemitórax, y en el que la capa pleural visceral se fusiona con la capa pleural parietal en una pluralidad de emplazamientos.
- 25 5. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pleurodesis difusa comprende múltiples adherencias entre la primera capa pleural y la segunda capa pleural, y en el que una parte de las múltiples adherencias se emplaza al menos a tres centímetros del extremo distal del catéter cuando el extremo distal se inserta en el espacio pleural.
- 30 6. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derrame pleural o aire se drena del espacio pleural a través del catéter.
7. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el derrame pleural se asocia con cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, tuberculosis, neumonía, émbolos pulmonares, pancreatitis o enfermedad vascular del colágeno.
- 35 8. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el derrame pleural comprende un derrame pleural maligno.
9. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la enfermedad pleural es neumotórax.
- 40 10. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, como dependiente de la reivindicación 1, para fusionar dos capas pleurales en un paciente,
en el que el agente esclerosante es nitrato de plata que se administra al paciente utilizando un catéter recubierto con el nitrato de plata, en el que el catéter comprende un extremo proximal y un extremo distal, y en el que el catéter proporciona la liberación sostenida del nitrato de plata en la capa pleural durante un periodo de tiempo mayor que o igual a veinticuatro horas;
- 45 mediante la inserción del extremo distal del catéter en un espacio pleural entre una primera capa pleural y una segunda capa pleural, de forma que el catéter termina en el espacio pleural, en el que el extremo distal del catéter se inserta en un punto de inserción; y
crear una pleurodesis difusa de la primera capa pleural y la segunda capa pleural, en la que:
- 50 la pleurodesis comprende una pluralidad de adherencias entre la primera capa pleural y la segunda capa;
la pluralidad de adherencias cubre al menos el veinticinco por ciento del área de superficie de la primera capa pleural; y
al menos una de las adherencias está a más de cinco centímetros del punto de inserción.

11. El agente esclerosante para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 10:

en el que el extremo proximal del catéter se acopla a un dispositivo que crea una presión negativa; y la administración al paciente del agente esclerosante de la reivindicación 1 o 2, o el nitrato de plata de la reivindicación 10, incluye operar el dispositivo para proporcionar una presión negativa al espacio pleural.

5 12. El agente esclerosante para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, como dependiente de la reivindicación 1, en el que el derrame pleural se drena en un recipiente acoplado al dispositivo.

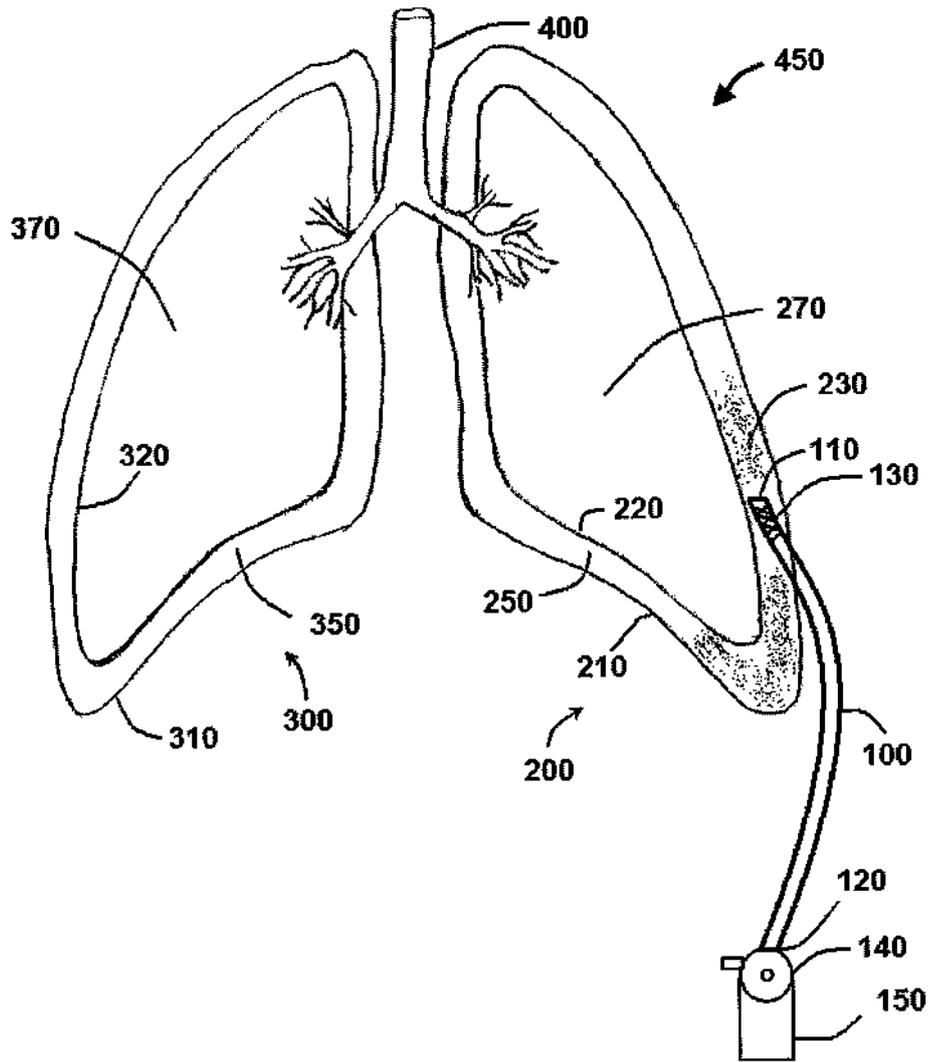


FIG. 1

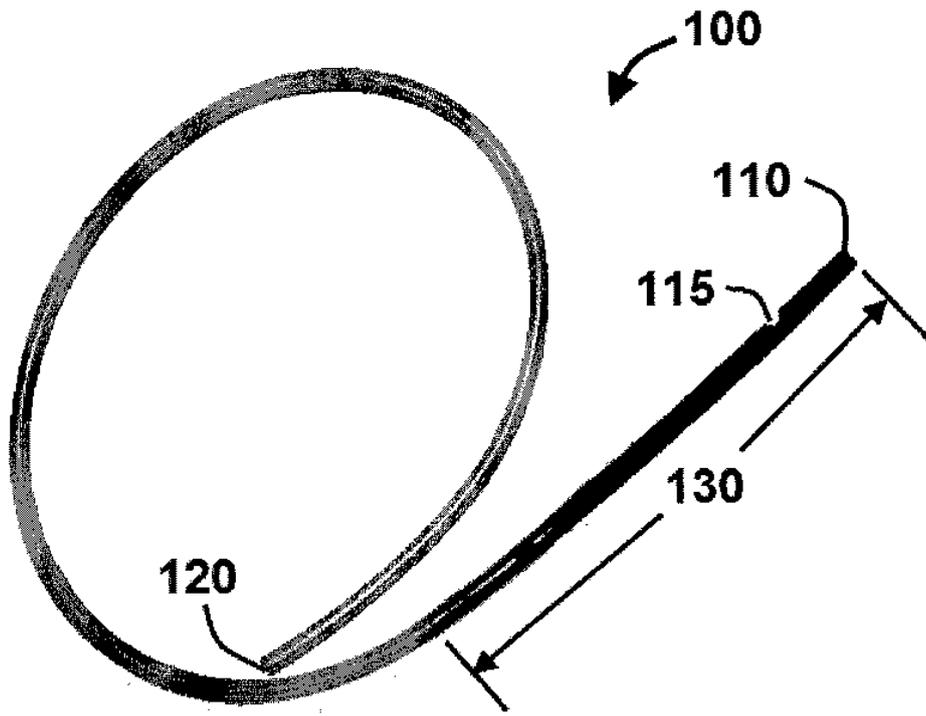


FIG. 2

Especímenes individuales – Inyecciones de nitrato de plata

Número de animales	Concentración de AgNO3	Volumen por dosis	Dosis total (mg/kg)	Dosis diaria (mg/kg)	Día(s) de administración	Puntuación promedio (tratados)	Puntuación promedio (control)	Líquido drenado total	Líquido drenado máx. en un periodo de 24 horas
2	0 %	1 ml/kg	0	0,00	1	1	1	0,7	0,4
2	0 %	1 ml/kg	0	0,00	5	1	1	2,3	0,9
2	0,85 %	1 ml/kg	8,5	8,00	1	8	1,5	59,25	25
2	0,425 %	1 ml/kg	4,25	4,25	1	8	1	47	21
2	0,085 %	1 ml/kg	0,8	0,80	1	4,75	1	48	19
2	0,085 %	1 ml/kg	4,25	0,80	5	7,5	1	0,5	0,5
2	0,085 %	1 ml/kg	11,9	0,80	14	8	1	55,5	20
2	0,05 %	1 ml/kg	0,5	0,50	1	1,5	1	0,25	0,5
4	0,05 %	1 ml/kg	2,5	0,50	5	3,25	1	16,75	5
4	0,05 %	1 ml/kg	7	0,50	14	6,5	1	21	4,625

FIG. 3A

Puntuación de pleurodesis promedio en el lado tratado con inyecciones de nitrato de plata de múltiples días

Días/concentración de NP	0,850 %	0,425 %	0,085 %	0,050 %	Placebo
1	8	8	4,75	1,5	1
5			7,5	3,25	1
14			8	6,5	1,5

FIG. 3B

Puntuación de pleurodesis promedio en el lado tratado con inyecciones de nitrato de plata de múltiples días

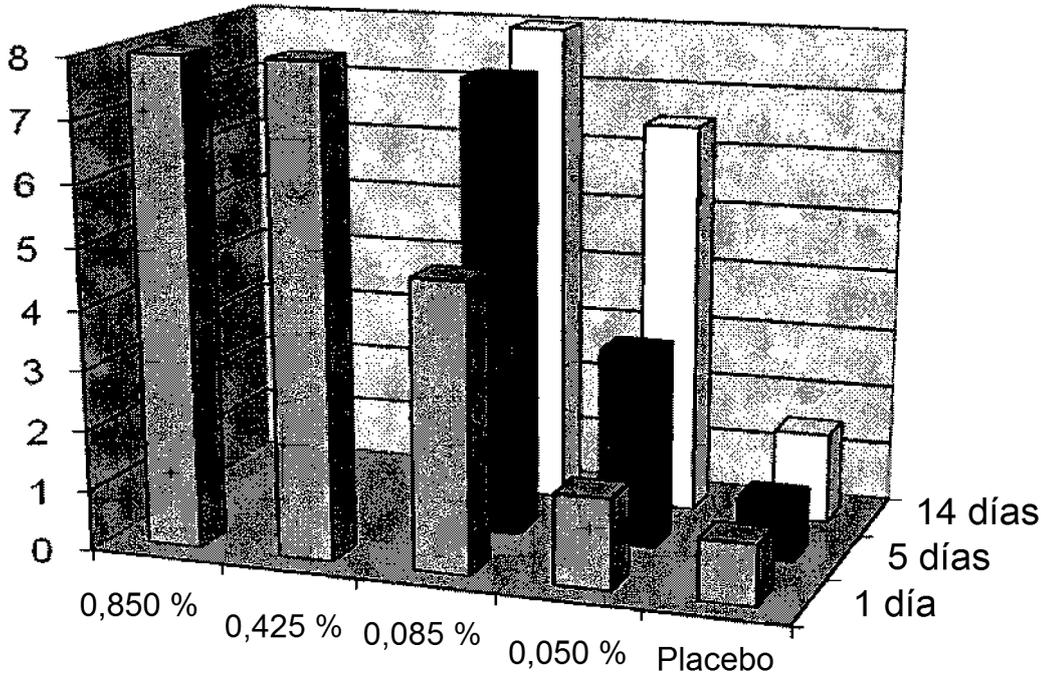


FIG. 3C

N	Volumen por dosis	Dosis total (mg/kg)	Dosis diaria (mg/kg)	Día(s) de administración	Puntuación promedio (tratados)	Puntuación promedio (control)	Líquido drenado total	Líquido drenado máximo en un periodo de 24 horas
2	1 ml/kg	0	0,00	1	1	1	0,7	0,4
2	1 ml/kg	0	0,00	5	1	1	2,3	0,9
2	1 ml/kg	10	10,00	1	4,5	1	8	6
2	1 ml/kg	5	5,00	1	2,5	1	22,5	9
2	1 ml/kg	25	5,00	5	5	1	5,5	5,5
2	1 ml/kg	70	5,00	14	7,5	1	20	7
2	1 ml/kg	5	1,00	5	1	1	0	0
2	1 ml/kg	14	1,00	14	1	1	0	0

FIG. 4A

Puntuación de pleurodesis promedio en el lado tratado con inyecciones de múltiples días de doxiciclina

Días/doxiciclina (mg/kg)	10mg/kg	5mg/kg	1mg/kg	Placebo
1	4,5	2,50		1
5		5,00	1	1
14		7,50	1	1,5

FIG. 4B

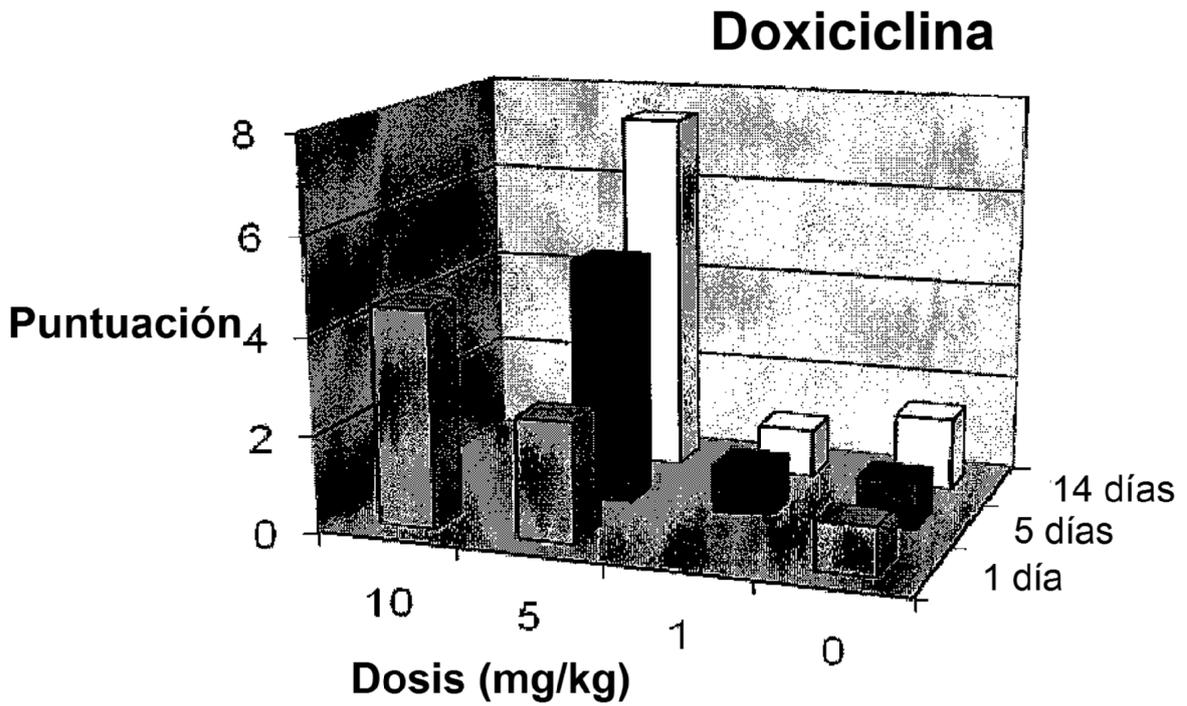


FIG. 4C

Escala para la evaluación pleural macroscópica.

Una puntuación de ≥ 5 se considera una pleurodesis satisfactoria.

1	Sin adherencias entre la pleura visceral y la parietal.
2	Escasa adherencias entre la pleura visceral y la parietal sin sínfisis.
3	Unas pocas adherencias dispersas entre la pleura visceral y la parietal sin sínfisis.
4	Muchas adherencias difusas entre la pleura visceral y la parietal lejos del sitio del catéter sin sínfisis.
5	Muchas adherencias difusas entre la pleura parietal y visceral lejos del sitio del catéter con sínfisis que implican a menos del 5 % del hemitórax o se limitan al sitio de catéter.
6	Muchas adherencias difusas entre la pleura visceral y la parietal lejos del sitio del catéter con sínfisis que implica el 5 al 25 % del hemitórax y con un componente de sínfisis lejos del sitio del catéter.
7	Muchas adherencias difusas entre la pleura visceral y la parietal lejos del sitio del catéter con sínfisis que implica el 25 % al 50 % del hemitórax, y con un componente de sínfisis lejos del sitio del catéter.
8	Muchas adherencias difusas entre la pleura parietal y visceral lejos del sitio de catéter con sínfisis que implica más del 50 % del hemitórax y con un componente de sínfisis lejos del sitio de catéter.

FIG. 5

Puntuaciones de pleurodesis individuales para el estudio en animales pequeños

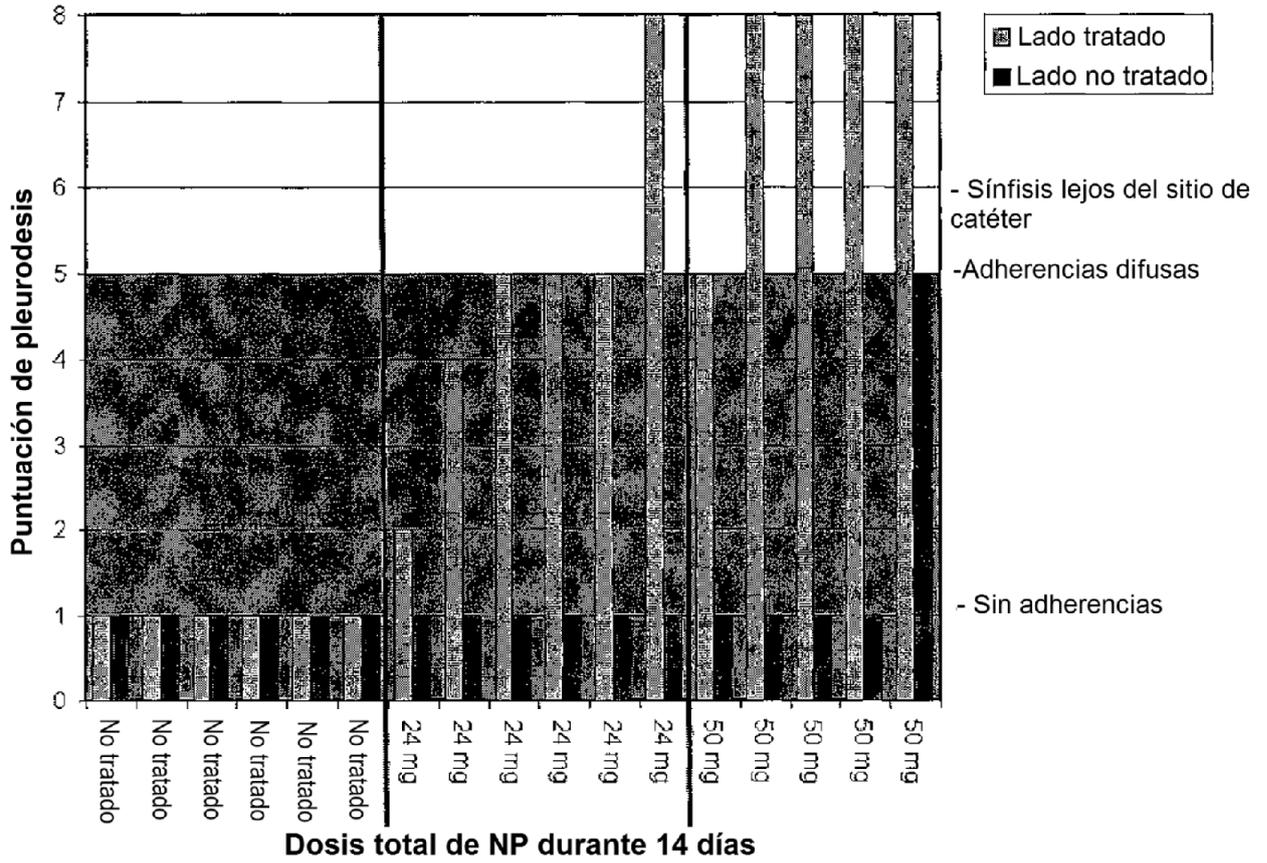


FIG. 6

Puntuaciones medias

Tipo de catéter	Dosis	Puntuación del lado tratado	Puntuación del lado de control
No recubierto	0 mg	1	1
Nitrato de plata	24 mg	4,82†	1‡
Nitrato de plata	50 mg	7,4†	1,6*

†p = 0,001 frente a no tratado
 *p = 0,011 frente a lado contralateral
 ‡p = 0,005 frente a lado contralateral

FIG. 7

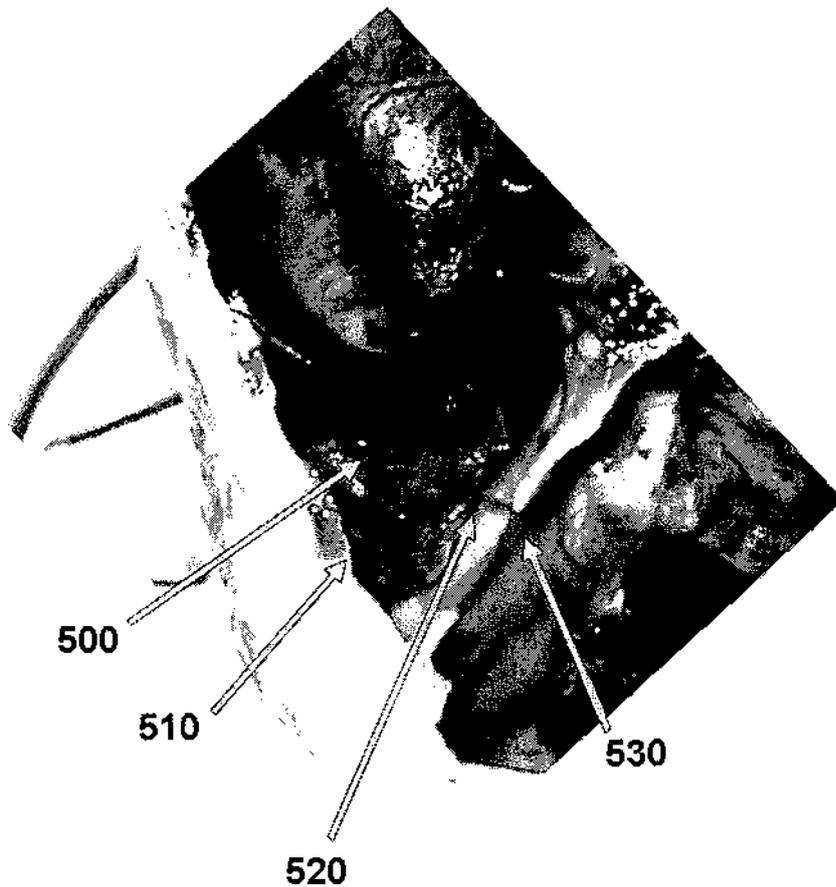


FIG. 8

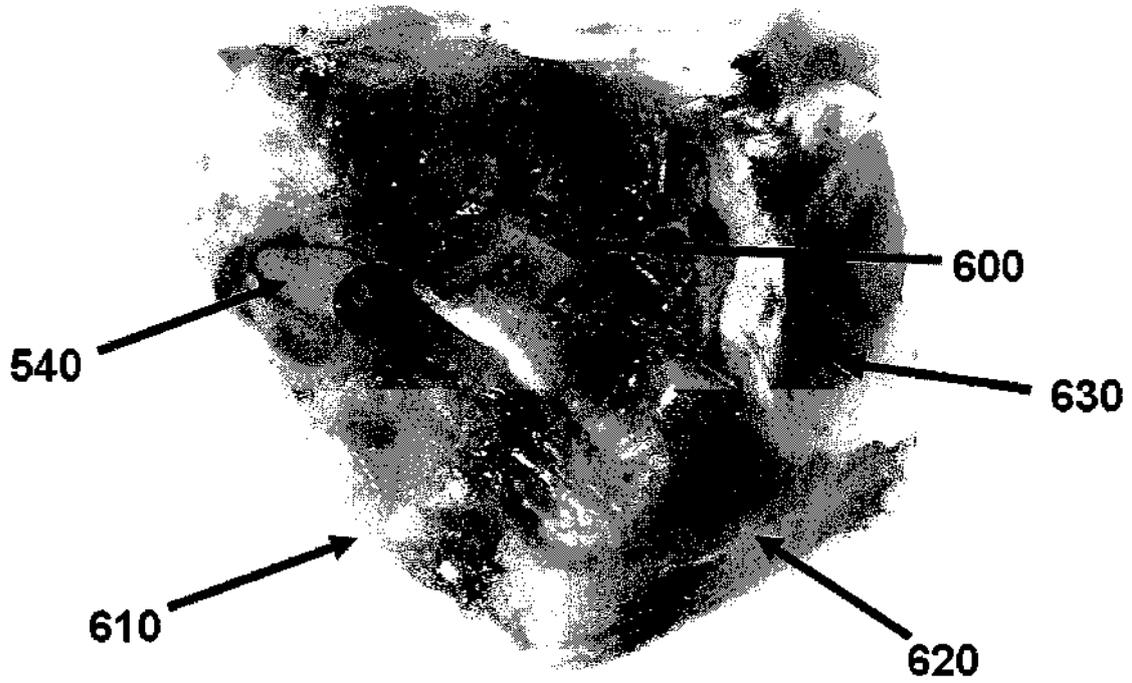
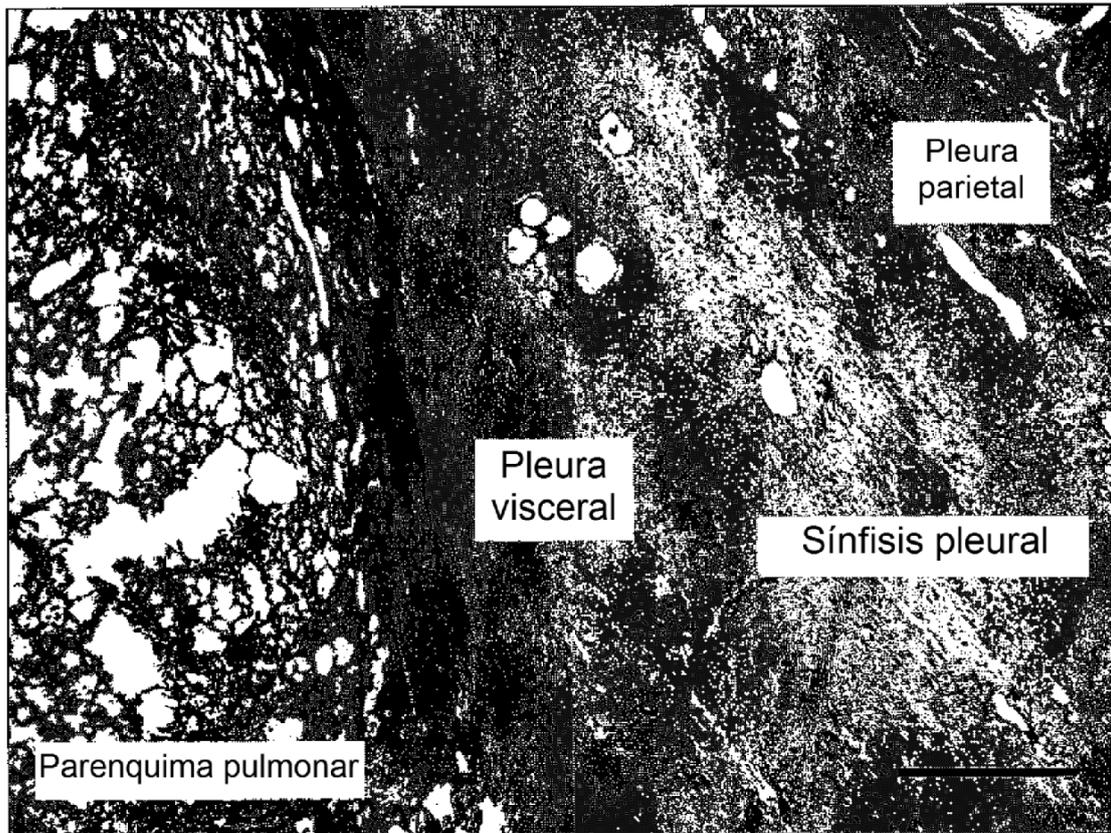


FIG. 9A



La barra representa
500 micrómetros

FIG. 9B

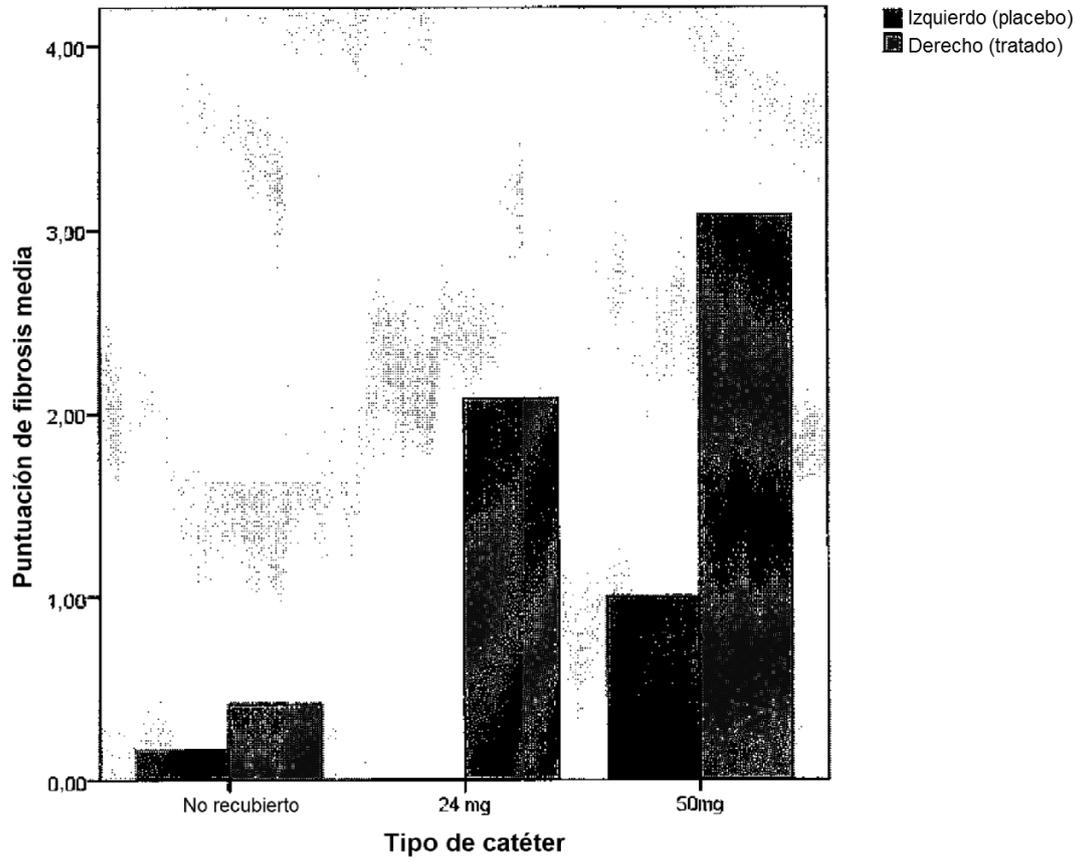


FIG. 9C

Puntuaciones de pleurodesis para animales grandes tratados con catéteres de liberación sostenida de nitrato de plata

Dosis:	1 g		750 mg		Placebo	
	Puntuación lado tratado	Puntuación lado no tratado	Puntuación lado tratado	Puntuación lado no tratado	Puntuación lado tratado	Puntuación lado no tratado
	8	1	5	1	1	1
	7	1	8	1	1	1
	7	1	7	1	1	1
	*	1	**	**	1	1
Promedio	7,33	1,00	6,67	1,00	1,00	1,00

*retirado el día 3. **no se sometió a colocación de catéter

FIG. 10

Puntuación de pleurodesis individuales para todos animales grandes tratados con un catéter de liberación sostenida de nitrato de plata

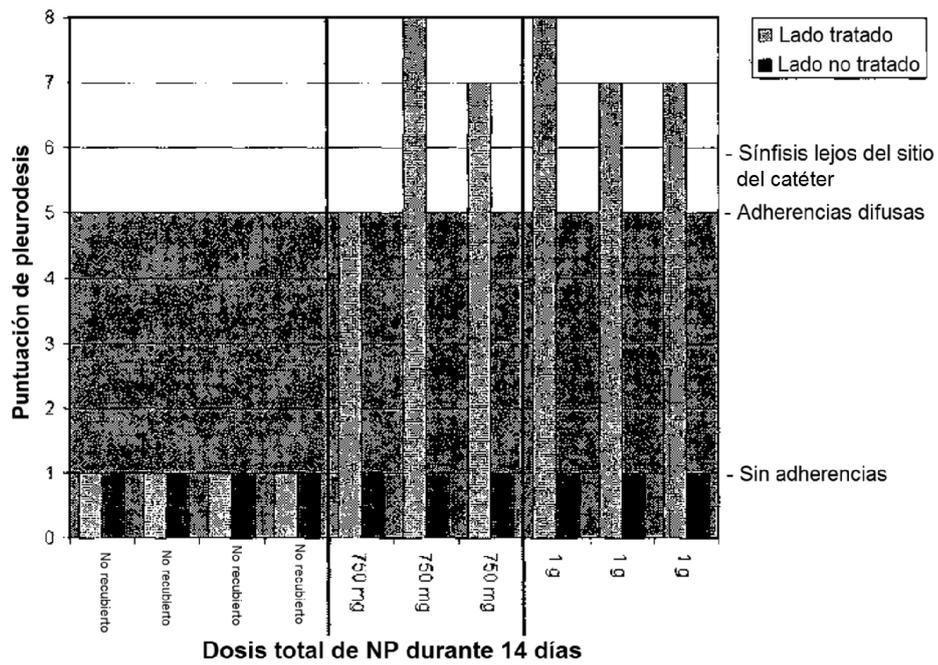


FIG. 11

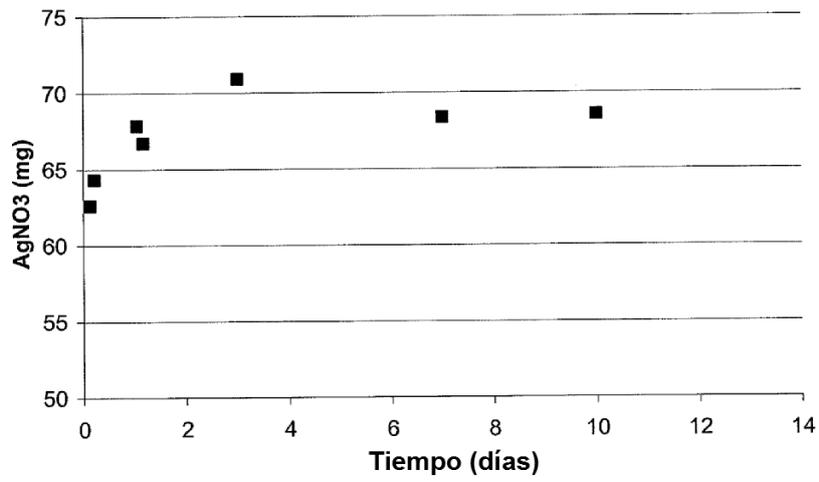


FIG. 12

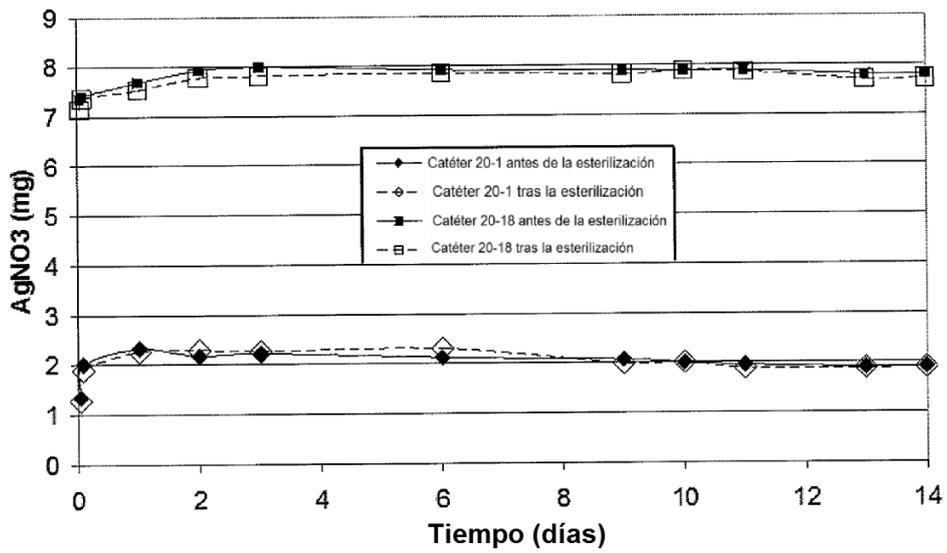


FIG. 13

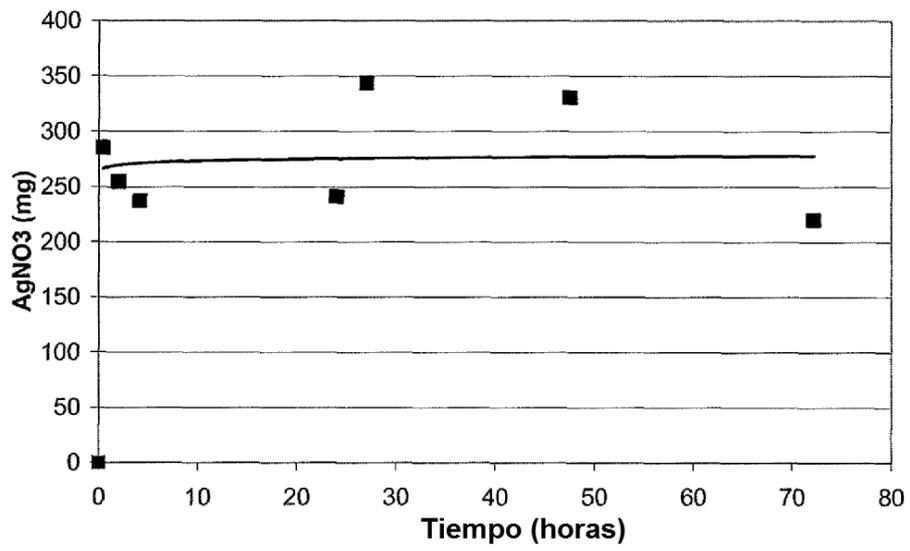


FIG. 14

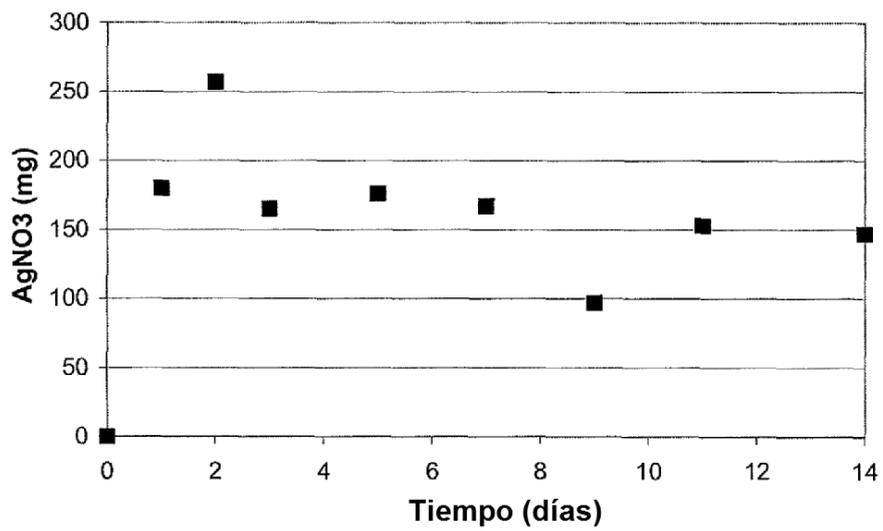


FIG. 15