

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 681**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2007 PCT/US2007/004960**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2007 WO07100776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2007 E 07751699 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 1998825**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas y métodos para bloquear catéteres**

30 Prioridad:

**28.02.2006 US 777382 P**

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

**07.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOANG, MINH, QUANG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 645 681 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

Composiciones antimicrobianas y métodos para bloquear catéteres

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a composiciones antimicrobianas, composiciones que pueden ser útiles para soluciones de bloqueo de catéter o revestimientos de catéter, con el fin de reducir o prevenir la infección.

### Antecedentes de la invención

10 Los catéteres, en particular los catéteres intravenosos (IV), se utilizan para infundir fluido (por ejemplo, solución salina, diversos medicamentos y alimentación parenteral) a un paciente, extraer sangre de un paciente y monitorizar diversos parámetros del sistema vascular del paciente. En general, los catéteres incluyen un lumen o depósito que contiene fluido o medicación a inyectar o dispensar en el cuerpo de un paciente y un puerto de inyección o dispositivo para acceder con una aguja.

15 Las complicaciones asociadas con los catéteres incluyen las relacionadas con su inserción, por ejemplo neumotórax/hemotórax, punción arterial y lesión nerviosa, y problemas secundarios que se producen a consecuencia de su uso, tales como trombosis e infección. Si un catéter se infecta, el paciente necesitará tratamiento adicional y tal vez la extracción del catéter. En el caso de catéteres transcutáneos, la penetración cutánea es una vía común de infección. La sepsis por catéter sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en un paciente que recibe alimentación parenteral en su domicilio. A menudo, los catéteres implantados pueden obstruirse o ensuciarse con el tiempo. Esto representa un problema en el caso de los catéteres intravasculares, donde la formación de coágulos y trombos dentro del lumen del catéter puede resultar problemática.

20 La mayoría de las infecciones graves relacionadas con catéteres están asociadas con catéteres venosos centrales (CVC), especialmente los colocados en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI). En el contexto de una UCI, la incidencia de infección es a menudo mayor que en el contexto menos agudo de los pacientes internados o en régimen ambulatorio. Se puede acceder varias veces al día a ciertos catéteres (por ejemplo, catéteres de arteria pulmonar y catéteres arteriales periféricos), para mediciones hemodinámicas o bien para obtener muestras con fines de análisis de laboratorio, lo que aumenta el potencial de contaminación e infección clínica subsiguiente. Se estima que se producen anualmente 250.000 casos de infecciones del torrente sanguíneo (ITS) asociadas a CVC, y el coste de las ITS asociadas a CVC es sustancial en términos de morbilidad y en términos de recursos financieros empleados.

30 Para reducir los problemas asociados con la coagulación y la formación de trombos, es común en la actualidad "bloquear" catéteres de acceso intravascular entre usos sucesivos. Típicamente, el bloqueo implica enjuagar primeramente el catéter con solución salina a fin de eliminar la sangre y otras sustancias del lumen del catéter. Una vez enjuagado el catéter, se inyecta una solución anticoagulante, típicamente heparina, para desplazar la solución salina y llenar el lumen. La solución bloqueante con heparina evita que entre sangre en el lumen e inhibe activamente la coagulación y la formación de trombos dentro del lumen. Aunque aún se pueden formar algunos trombos en la punta distal del catéter, la formación suele ser mínima y presenta pocos problemas. Se ha propuesto además combinar varias sustancias antimicrobianas con la solución de bloqueo, a fin de inhibir la infección al mismo tiempo que se inhibe la formación de trombos.

40 Aunque generalmente es eficaz, el uso de heparina para soluciones de bloqueo de catéter adolece de una serie de inconvenientes. La necesidad de preparar una solución de heparina al final de cada sesión de tratamiento con catéter requiere tiempo y presenta una oportunidad para el error del cuidador. Los pacientes de hemodiálisis y hemofiltración pueden verse sometidos a estos bloqueos con heparina al menos varias veces por semana, mientras que los pacientes en IV puede que se tengan que someter a estos bloqueos con heparina varias veces al día. Los inconvenientes y el gasto de realizar bloqueos con heparina pueden resultar onerosos con el tiempo. Además, la necesidad de combinar un agente antimicrobiano separado en la solución bloqueante con heparina complica aún más el procedimiento y añade gastos, y la adición de un agente antimicrobiano al bloqueo con heparina generalmente será eficaz solo dentro del lumen y en las aberturas del lumen. Habrá poca reducción del riesgo de infección en las zonas que rodean al catéter implantado, incluso en el punto de penetración a través de la piel, donde el riesgo de infección es mayor. Se han diseñado algunas soluciones de bloqueo para superar este problema y para atravesar el material del catéter, con el fin de proporcionar una acción antimicrobiana en tejidos que rodean al catéter.

50 La patente de EE.UU. 6,592,564 describe el uso de alcoholes inferiores para desinfectar catéteres implantados. El alcohol se difunde a través del material poroso del catéter u otro dispositivo implantado, proporcionando de este modo actividad antimicrobiana al tejido circundante además de al interior del dispositivo.

55 Los alcoholes son bien conocidos por sus propiedades desinfectantes. En la monografía oficial de la United States Pharmacopoeia (USP) XXIV, páginas 60 y 927, respectivamente, aparecen como desinfectantes el alcohol para fricciones, que contiene 70% de alcohol etílico y 30% agua, y el alcohol isopropílico para fricciones, que contiene 70% de alcohol isopropílico y 30% de agua. Estudios recientemente publicados indican que el alcohol es un potente

agente antimicrobiano, y si se usa con el lavado quirúrgico, causará una reducción logarítmica media significativa en los recuentos bacterianos.

La patente de EE.UU. 6,350,251 describe dispositivos protésicos internos tales como catéteres o puertos que incluyen un bloqueo biocida que comprende un anticoagulante y un biocida no antibiótico.

- 5 El documento US 5,673,412 describe las preparaciones de películas antimicrobianas. La composición específica del Ejemplo IV comprende 73,0% de alcohol isopropílico, 2,0% de Pluronic L101, 0,3% de Pluronic L31 y 1,0% de diacetato de clorhexidina.

10 El documento US 2006/024372 describe un fluido (gel) antibacteriano transparente que comprende 70-99% de alcohol isopropílico y 0,3% en peso de un tensioactivo de poli(óxido de etileno-óxido de propileno) que se puede utilizar como solución bloqueante de catéter. Preferiblemente, el fluido antibacteriano comprende un agente antibacteriano de baja viscosidad mezclado con un agente incrementador de la viscosidad. Los ejemplos de agentes antibacterianos que se pueden utilizar comprenden alcoholes. clorhexidina, clorpactina, yodo, taurolina, ácido cítrico, hipoclorito de sodio, sales solubles de ácido cítrico, en particular citrato de sodio, opcionalmente mezclados con agua y opcionalmente con sales de metal alcalino de AEDT.

- 15 El documento WO 98/47501 describe una composición farmacéutica para tratar la inflamación de mucosas orales y rinofaríngeas que comprende 0,1% peso/volumen (p/v) de nimesulida, 15% p/v de alcohol etílico, 0,7% p/v de Lutrol F127, 0,025% p/v de edetato de sodio y agua purificada.

20 En composiciones de la técnica anterior que están basadas en alcohol, el alcohol se evapora muy rápidamente o bien se diluye y no proporciona una actividad antimicrobiana duradera. Esto da como resultado la necesidad de lavar repetidas veces el catéter y renovar la composición antimicrobiana cuando el tiempo entre usos del catéter es prolongado. Sigue existiendo la necesidad de una solución bloqueante antimicrobiana que pueda proporcionar una acción duradera, sin necesidad de aplicaciones adicionales entre usos del catéter.

### Compendio de la invención

La presente invención proporciona una composición antimicrobiana consistente en:

- 25 - uno o varios poloxámeros;  
 - al menos 10 por ciento en peso de al menos un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sobre la base del peso total de la composición antimicrobiana;  
 - al menos un agente biocida que no es un alcohol y,  
 30 opcionalmente, un aditivo seleccionado del grupo consistente en un anticoagulante, solución salina, agua y combinaciones de los mismos.

La presente invención proporciona también un catéter que contiene la composición antimicrobiana de la invención.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para revestir al menos una parte de una superficie interna de un catéter utilizando las composiciones antimicrobianas antes mencionadas.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para proporcionar desinfección de un catéter que comprenden introducir una composición antimicrobiana en un lumen del catéter o bien revestir al menos una parte del interior del catéter con la composición antimicrobiana de la invención. En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para proporcionar desinfección de un catéter que comprenden introducir una composición antimicrobiana en un lumen del catéter o bien revestir al menos una parte del interior del catéter con la composición antimicrobiana de la invención.

- 40 De las reivindicaciones dependientes se desprenden realizaciones preferidas de la invención.

### Descripción detallada de la invención

Un catéter es un tubo que un profesional sanitario puede insertar en una parte del cuerpo. En la mayoría de los usos es un tubo delgado y flexible: un catéter "blando"; en algunos, es un tubo más grande y firme: un catéter "duro". La colocación de un catéter en una parte particular del cuerpo puede permitir, por ejemplo, drenar orina desde la vejiga  
 45 urinaria, como en el cateterismo urinario; drenar acumulaciones de fluido, por ejemplo un absceso abdominal; administrar fluidos intravenosos, medicamentos o alimentación parenteral; realizar una angioplastia, angiografía, septostomía con globo; y medir directamente la presión arterial en una arteria o vena. Además, los catéteres implantados gozan de un uso generalizado en diversos procedimientos médicos. La hemodiálisis y la hemofiltración se basan ambas en catéteres de extracción y de retorno separados, implantados en una vena para permitir el  
 50 tratamiento extracorpóreo de la sangre. La diálisis peritoneal, por el contrario, se basa en un único catéter implantado en el peritoneo para permitir la introducción y extracción de dializado con el fin de permitir la diálisis *in situ*.

Existen muchos tipos de catéteres que se utilizan para la administración intravenosa de fluidos y medicamentos, entre ellos catéteres venosos periféricos (CVP); catéteres arteriales periféricos; catéteres de línea media; catéteres venosos centrales (CVC) no tunelizados; catéteres de arteria pulmonar; catéteres centrales insertados percutáneamente (CCIP); catéteres tunelizados; catéteres totalmente implantables y catéteres umbilicales.

5 El sitio más común para insertar un catéter IV son las venas del brazo (venas periféricas, de aquí la expresión "catéter venoso periférico" (CVP)). Una vena periférica es cualquier vena que no está en el tórax o el abdomen. Se utilizan típicamente las venas del brazo y de la mano, aunque en ocasiones se utilizan venas de la pierna y del pie. Los pediatras utilizan a veces las venas del cuero cabelludo en niños de corta edad. Habitualmente, este tipo de  
10 terapia IV permanece implantado durante dos o tres días, antes de ser retirado o trasladado a un sitio distinto. La vía IV periférica consiste en un catéter corto (de pocos centímetros de longitud) insertado a través de la piel en una vena periférica. Parte del catéter permanece fuera de la piel, con un cono que se puede conectar a una jeringa o a un conducto de infusión intravenosa, o bien se tapa con un tapón entre un tratamiento y otro. El calibre de las cánulas se expresa por regla general en números "gauge", siendo 14 una cánula muy grande (usada en contextos de reanimación) y 24-26 la más pequeña. En caso necesario se puede extraer sangre de una vía IV periférica, pero solo  
15 si se encuentra en una vena relativamente grande y solo si la vía IV ha sido insertada recientemente. No se puede dejar en la vena indefinidamente una vía IV periférica, a causa del riesgo de infección del sitio de inserción que conduce a celulitis y bacteriemia. Usualmente, las normas hospitalarias obligan a reubicar cada tres días (a distinto lugar) toda vía IV periférica, para evitar esta complicación.

En situaciones en las que el paciente requiere un tratamiento más prolongado con una vía IV, se insertará un catéter en una vena más grande, generalmente una cerca del hombro (vena subclavia) o del cuello (vena yugular). Estos tipos de catéteres, denominados "catéteres venosos centrales" (CVC) se extienden hasta la punta del corazón (vena cava superior) con el fin de permitir un acceso más directo y más rápido al torrente sanguíneo en la administración de medicamentos y fluidos, y pueden permanecer en el mismo sitio hasta siete días. Los catéteres venosos  
20 centrales que han de permanecer en el mismo sitio durante varias semanas se pueden implantar (tunelizar) debajo de la piel y colocarlos en una vena grande, siendo el catéter ideal el que sale de la piel en el pecho del paciente. Una vía IV central presenta una serie de ventajas en comparación con una vía IV periférica. Puede suministrar fluidos y medicamentos que de otro modo serían excesivamente irritantes para las venas periféricas debido a su concentración o composición química, como por ejemplo algunos fármacos de quimioterapia y la alimentación parenteral total. Los medicamentos llegan al corazón inmediatamente y son rápidamente distribuidos al resto del  
25 organismo. Hay espacio para múltiples compartimentos (lúmenes) paralelos dentro del catéter, de forma que se pueden administrar a la vez múltiples medicamentos, aunque no sean químicamente compatibles dentro de un único tubo. Los cuidadores pueden medir la presión venosa central y otras variables fisiológicas a través de la vía. Sin embargo, las vías IV centrales también comportan mayores riesgos de hemorragia, bacteriemia y embolismo gaseoso.

35 También se pueden insertar catéteres venosos centrales para un período más prolongado en la vena grande de la parte anterior del codo, la fosa cubital, que después se extiende hasta la vena cava superior. A este tipo de catéter se le denomina catéter central insertado periféricamente, o CCIP, y puede permanecer en la misma vena durante varias semanas. Los CCIP son la forma más común de terapia IV para pacientes en atención domiciliaria. Los catéteres CCIP se usan comúnmente en el entorno hospitalario (cuidados agudos), por ejemplo, unidades de  
40 cuidados intensivos y cuidados críticos, pero también se utilizan ampliamente en el entorno de la enfermería domiciliaria, y generalmente están indicados para pacientes que van a necesitar terapia de larga duración (de varias semanas a meses).

El tipo más común de catéter IV es un catéter IV periférico "sobre la aguja". Como su nombre indica, un catéter IV del tipo "sobre la aguja" está montado sobre una aguja introductora que tiene una punta distal afilada. Al menos la  
45 parte distal del catéter se acopla estrechamente a la superficie externa de la aguja, con el fin de evitar el desprendimiento del catéter y, de este modo, facilita la inserción del catéter en el vaso sanguíneo. La punta distal de la aguja introductora se extiende más allá de la punta distal del catéter, con el bisel de la aguja mirando hacia arriba contrariamente a la piel del paciente.

El catéter y el conjunto de aguja introductora se insertan en ángulo raso, a través de la piel del paciente, en un vaso sanguíneo. Existen muchas técnicas para insertar dicho conjunto de catéter y aguja introductora en un paciente. En una técnica de inserción, se insertan juntos completamente en el vaso sanguíneo la aguja introductora y el catéter. En otra técnica, se retira parcialmente la aguja introductora dentro del catéter después de la inserción inicial en el vaso sanguíneo. A continuación, se enrosca el catéter sobre la aguja y se inserta por completo en el vaso  
50 sanguíneo.

Un CCIP puede tener dos compartimentos paralelos, cada uno con su propio conector externo (doble lumen) o bien con un solo tubo y conector (lumen único). Desde fuera, un CCIP de un solo lumen se asemeja a una vía IV periférica, salvo por que el tubo es ligeramente más ancho.

Un puerto (a menudo denominado con nombres de marca tales como Port-a-Cath o MediPort) es una vía venosa central que no tiene conector externo; en lugar de ello, tiene un pequeño depósito implantado bajo la piel. La  
60 medicación se administra intermitentemente insertando una pequeña aguja, a través de la piel, en el depósito. Los

puertos originan menos inconvenientes y presentan un menor riesgo de infección que los CCIP, y se utilizan habitualmente para pacientes con tratamiento intermitente de larga duración.

En algunas realizaciones, se pueden utilizar composiciones antimicrobianas de la presente invención como soluciones para bloqueo de catéter en cualquiera de los tipos de catéter antes mencionados, con el fin de proporcionar protección antimicrobiana a un paciente que tenga el catéter insertado o implantado en una parte del cuerpo del paciente, por ejemplo una vena. Se puede disponer en el catéter la solución bloqueante para proporcionar protección de corta o de larga duración, por ejemplo desde una hora hasta aproximadamente una semana, típicamente del orden de aproximadamente 48 horas a aproximadamente una semana. Esto se consigue mediante una composición que comprende al menos un alcohol, al menos un agente biocida que no es un alcohol y al menos un tensioactivo de poloxámero. En una realización alternativa, la composición puede comprender al menos un tensioactivo de poloxámero y al menos un alcohol.

En algunas realizaciones, se puede revestir con composiciones antimicrobianas de la presente invención al menos una parte de las superficies internas del catéter (y cualesquiera superficies externas si se desea). Ejemplos no limitantes de superficies internas del catéter que se pueden revestir con composiciones antimicrobianas de la presente invención incluyen el lumen, tubos, émbolos, tapas, etc. El revestimiento puede aplicarse mediante cualquier método convencional bien conocido por los expertos en la técnica, tal como inmersión, rociado, etc. El revestimiento se puede aplicar en forma de una disolución, tal como se describe más adelante, y opcionalmente se puede secar, al menos parcialmente. El espesor del revestimiento puede abarcar generalmente de 1 µm a 1 mm, según se desee.

En algunas realizaciones, el catéter que tiene el revestimiento interno puede tener una solución bloqueante dispuesta dentro del catéter. La solución bloqueante puede ser cualquier solución bloqueante convencional o bien puede ser una solución bloqueante de la presente invención, como se discute en la presente memoria.

La composición antimicrobiana de la presente invención comprende uno o más alcoholes. Los alcoholes adecuados incluyen, por ejemplo, etanol, isopropanol, propilenglicol, clorobutanol y similares. En algunas realizaciones, el al menos un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es etanol o isopropanol. En otras realizaciones, el alcohol inferior C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es una mezcla de alcohol isopropílico y etanol, en una proporción de 1:10 a 1:1. Aunque no se pretende quedar sujeto a ninguna teoría, se cree que el alcohol o los alcoholes pueden abrir la estructura de poros del material del catéter para facilitar la penetración de la composición antimicrobiana y pueden prolongar la tasa de liberación de la composición antimicrobiana. Los uno o más alcoholes están presentes en una cantidad de al menos 10% en peso, preferiblemente en el intervalo de 50 a 95% en peso, basada en el peso total de la composición antimicrobiana.

La composición antimicrobiana de la presente invención puede comprender además al menos uno o más agentes biocidas que no son un alcohol (como se ha descrito más arriba). En la presente memoria, la expresión "agente biocida" o el término "biocida" significan un agente que destruye, inhibe e impide la propagación, crecimiento y multiplicación de organismos indeseados. El término "organismos" incluye, pero sin limitación, microorganismos, bacterias, bacterias ondulantes, espiroquetas, esporas, organismos formadores de esporas, organismos gramnegativos, organismos grampositivos, levaduras, hongos, mohos, virus, organismos aerobios, organismos anaerobios 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, esporas de microorganismos, virus y similares son organismos dentro del alcance de la presente invención.

Los agentes biocidas adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, biocidas tales como fenol, biocidas de amonio cuaternario, biocidas liberadores de cloro, biocidas de quinolina, quinaldino, tiosemicarbazona, quinona, sulfa, carbamatos, salicilamida, carbanilida, amida, guanida, amidina, quelato e imidazolina.

Otros biocidas adecuados que se pueden emplear en la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido deshidroacético, ácido sulfuroso, ácido vanílico, ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, formaldehído, glutaraldehído, hipoclorito de calcio, hipoclorito de potasio, yodo (en diversos disolventes), povidona-yodo, hexametilentetramina, noxitiolina, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triazo-1-azoniaadamantano, taurolidina, taurultamo, AEDT, N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-hidantoína, semicarbazona de 5-nitro-2-furaldehído, 3,4,4'-triclorocarbanilida, 3,4',5-tribromosalicilanilida, salicilanilida, 3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida, 8-hidroxiquinolina, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, oxiclorseno de sodio, paraclorometaxilenol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenol, sulfadiazina de plata y nitrato de plata.

Otros biocidas adecuados incluyen colorantes tales como acridina, acriflavina, hidrocloreto de aminacrina, hemisulfato de proflavina, trifenilmetano, magenta, violeta cristal, rojo escarlata, pararosanilina y rosanilina; biocidas

liberadores de cloro tales como hipoclorito de sodio, oxícloroso, cloramina, diclorodimetilhidantoína, halazona, dicloramina, clorasina, succinclorimida, ácido tricloroisocianúrico, dicloroisocianurato, tricloromelamina, dicloroglicolurilo, dialquilhidantoína halogenada y halano; biocidas de quinaldina y de quinolina tales como decualina, laurilina, hidroxiquinolina, lioquinol, clorquinaldol, halquinol, aminoquinurida, benzoxiquina, broxiquinolina, cloroxina, cloxiquina, etilhidrocupreína, euprocina, hidrastina, 8-hidroxiquinolina, sulfato de 8-hidroxiquinolina y yodoclorhidroxiquina; biocidas de amonio cuaternario, entre ellos biocidas de piridinio, cloruro de benzalconio, cetrimida, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, amonato de clorfenocio, acetato de decualina, cloruro de decualina, bromuro de domifeno, acetato de laurilina, cloruro de metilbencetonio, cloruro de miristil-gamma-picolina, cloruro de ortafonio y cloruro de triclobisonio; furanos tales como griseofulvina, nitrofurfural, nitrofurazona, nitrofurantoina, furazolidona, furaltadona, 2-(metoximetil)-5-nitrofurano, nidroxizona, nifuroxima y nifurzida; biocidas de fenol tales como fenol clorado, cresol, timol, carvacol, acetomeroctol, fenticlor, clorocresol, cloroxilenol, hexaclorofeno, bisfenoles, amilmetacresol, bitionol, clorotimol, dicloroxenol, clorofeno, *p*-clorofenol, *p*-fenilfenol, trinitrofenol, diclorobisfenol, bromoclorobisfenol, salicilato de 1-naftilo, salicilato de 2-naftilo, 2,4,6-tribromo-*m*-cresol y 3',4',5-triclorosalicilanilida; lactonas tales como propiolactona; y ureas tales como noxitiolina, polioxileno y triclocarbono.

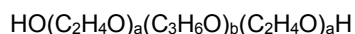
Ejemplos de otros biocidas adecuados para su uso en la invención incluyen clorhexidina, gluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina, hidrocloreto de clorhexidina, dibromopropamida, difenilalcanos halogenados, dibromosalano, metabromsalano, tribromsalano, carbanilida, salicilanilida, tetraclorosilicilanilida, triclorocarbanilida, isetonato de propamida, pentamida, picloxidina, mendalamina, los de adición de ácido y cuaternarios, mandelato de metenamina, ésteres polioximetilénicos tales como diéster polioximetilénico, diacetato polioximetilénico y similares, y mezclas de los mismos.

Los antisépticos que se pueden emplear como biocidas utilizados en la presente invención incluyen guanidinas, tales como alexidina y ambazona; halógenos y compuestos halogenados, tales como cloruro de bornilo, yodato de calcio, cloflucarbano, flurosalano, ácido yódico, hipoclorito de sodio, yodato de sodio, simcloseno, yoduro de timol, triclocarbano, triclosán y trocloseno de potasio; compuestos mercuriales, tales como hidragafeno, meraleína de sodio, merbromina, amoniacada, *p*-fenolsulfonato de sodio mercúrico, succinimida mercúrica, sulfuro mercúrico, rojo, mercuriofeno, acetato mercurioso, cloruro mercurioso, yoduro mercurioso, nitromersol, trimerfonato de sodio y timerosal; y otros tales como disolución de acetato de aluminio, disolución de subacetato de aluminio, sulfato de aluminio, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, ácido bórico, cloroazodina, acetato de *m*-cresilo, sulfato cúprico, ictamol, negatol, ornizadol,  $\beta$ -propiolactona y  $\alpha$ -terpineol.

Los biocidas útiles incluyen también polímero de paraformaldehído. El polímero de paraformaldehído utilizado como biocida se selecciona del grupo consistente en el tripolímero cíclico de la fórmula general  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , donde *n* vale 3, y el polímero lineal de la fórmula general  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$ , en donde *m* vale de 3 a 125. Estos polímeros son sólidos cristalinos blancos y, en presencia de humedad, experimentan despolimerización para producir el biocida soluble en agua y desinfectante formaldehído; véase la *Encyclopedia of Chemical Technology*, Kirk-Othmer, vol. 10, página 81, 1966, publicada por John Wiley & Sons, Inc., New York. Durante el uso, el paraformaldehído es activado por la humedad del fluido procedente del entorno, provocando su despolimerización a formaldehído. El formaldehído actúa como biocida o desinfectante para controlar la presencia de microorganismos. Generalmente, en presencia de humedad, o en presencia de humedad y un catalizador ácido, los polímeros cíclico y lineal se convierten hasta un 99% de formaldehído, que se libera a lo largo de un período de tiempo prolongado.

Biocidas especialmente preferidos incluyen gluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, triclosán, cloroxilenol, cloruro de decualina, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más agentes biocidas están presentes en una cantidad de 0,01-10% en peso, o de 0,01-5% en peso, basada en el peso total de la composición antimicrobiana.

Además del alcohol y del agente biocida, las composiciones antimicrobianas de la presente invención contienen además uno o más poloxámeros. Los poloxámeros son copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno no iónicos. Los poloxámeros adecuados pueden comprender, por ejemplo, un segmento hidrófobo de polioxipropileno y segmentos hidrófilos de polioxietileno, tales como los que tienen la fórmula química:



donde *a* vale al menos 12 y *b* es un número entero tal que la parte hidrófila representada por  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$  constituye de 50 a 90% en peso de todo el copolímero. Preferiblemente, el peso molecular medio está entre 2.000 y 18.000 dalton. Ejemplos no limitantes de poloxámeros adecuados incluyen los presentados en la Tabla 1:

Tabla 1

Poloxámero (tipo USP)	a	b	Peso molecular medio (dalton)
124	12	20	de 2.090 a 2.360
188	80	27	de 7.680 a 9.510
237	64	37	de 6.840 a 8.830
338	141	44	de 12.700 a 17.400
407	101	56	de 9.840 a 14.600

5 En la denominación USP, el nombre no propietario "poloxámero" va seguido de un número, cuyos dos primeros dígitos, cuando se multiplican por 100, corresponden al peso molecular medio aproximado de la parte de polioxipileno del copolímero, y el tercer dígito, cuando se multiplica por 10, corresponde al porcentaje en peso de la parte de polioxitileno.

10 Los poloxámeros también son conocidos por otros nombres tales como polímeros de metiloxirano, polímero con oxirano; polímeros de polietilen-polipropilenglicol; y copolímeros de bloques de  $\alpha$ -hidro- $\omega$ -hidroxipoli(oxietilen)-poli(oxipileno)poli(oxietileno). Ejemplos no limitantes de poloxámeros adecuados incluyen copolímeros de bloques Pluronic<sup>®</sup> NF Grade, tales como poloxámero 124 Pluronic<sup>®</sup> L44NF, poloxámero 188 Pluronic<sup>®</sup> F65NF, poloxámero 237 Pluronic<sup>®</sup> F87NF, poloxámero 338 Pluronic<sup>®</sup> F108NF y poloxámero 407 Pluronic<sup>®</sup> F127NF, que están disponibles comercialmente de BASF Corporation de Mt. Olive, New Jersey. Los poloxámeros preferidos son poloxámero 188, poloxámero 237 y poloxámero 407.

15 Los uno o más poloxámeros están presentes en una cantidad de 0,01% en peso a 5% en peso, o de 0,1% en peso a 2% en peso, basada en el peso total de la composición antimicrobiana.

20 Aunque no se desea quedar sujeto a ninguna teoría, se piensa que el uso de un tensioactivo de poloxámero en la composición bloqueante puede funcionar concertadamente con el alcohol para permitir que la composición penetre en el propio material del catéter. Además, el poloxámero puede actuar para unirse a la superficie del catéter. De esta manera, se piensa que el poloxámero puede actuar para prolongar la tasa de liberación de la composición desde la superficie del catéter y/o puede actuar para retardar la tasa de lixiviación de la composición que ha penetrado en el material del catéter. De esta forma, a medida que se agota el agente biocida dentro del lumen del catéter, el agente biocida que se cree está almacenado dentro del material del catéter se lixivia o se libera lentamente desde el material del catéter, reponiendo de este modo el agente biocida y proporcionando así una actividad antimicrobiana continua y prolongada.

25 Los poloxámeros son compatibles con la sangre y no son tóxicos. Las soluciones bloqueantes contienen comúnmente anticoagulantes para eliminar la sangre coagulada del catéter, a fin de evitar una obstrucción. Los poloxámeros poseen actividad anticoagulante, lo que elimina así la necesidad de un compuesto adicional que posea esta actividad en la composición. Además, los poloxámeros pueden limpiar el interior del catéter y eliminar la acumulación de glóbulos rojos o una biopelícula que pueda conducir a la infección.

30 La composición antimicrobiana contiene además, opcionalmente, un aditivo seleccionado de anticoagulantes, solución salina, agua y combinaciones de estos. Cuando se utiliza una sal en la formulación, puede ser necesaria agua como vehículo para la sal, y puede estar presente en una cantidad de 5% en peso a 45% en peso, basada en el peso total de la composición antimicrobiana. El resto de la composición está constituido típicamente por agua o solución salina, después de que se han añadido los demás ingredientes.

35 En la presente memoria, el término "anticoagulante" pretende significar cualquier compuesto que tenga la capacidad, ya sea directa o indirectamente, de prevenir la coagulación de la sangre o de disolver coágulos sanguíneos u otras especies coaguladas, una vez formadas. Los ejemplos de tales compuestos incluyen, pero sin limitación, hidrogenocitrato de diamonio, tartrato de diamonio, ácido cítrico, sal disódica de ácido cítrico, sal monopotásica de ácido cítrico, sal monosódica de ácido cítrico, sal tripotásica de ácido cítrico, sal trisódica de ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), sal diamónica de AEDT, sal dipotásica de AEDT, sal disódica de AEDT, sal tetrasódica de AEDT, ácido etilenbis(oxietilenonitrilo)tetraacético (AEGT), sal trisódica de AEDT, sal tripotásica de AEDT, ácido etilenglicol-O,O'-bis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético, sal trisódica de ácido N-(2-hidroxietil)etilendiamino-N,N',N'-triacético, ácido nitrilotriacético, tartrato de potasio y sodio, hidrogeno-D-tartrato de potasio, sal dipotásica de ácido L-tartárico, sal disódica de ácido L-tartárico, sal monosódica de ácido L-tartárico, heparina, warfarina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina, prostaglandinas, sulfpirazona, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (TPA, por sus siglas en inglés), cumarina, sulfato de protamina,

45

antitrombina III, cumadina, proteína C/proteína S, nicumalona, fenprocumón, hirudina, Hirulog y similares. Pueden emplearse mezclas de los antes mencionados. Un anticoagulante preferido es AEDT. Cuando está presente, se utilizará el anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 0,01-3% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1-1% en peso, basada en el peso total de la composición antimicrobiana.

- 5 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar por simple mezcladura a temperatura ambiente. Típicamente, se mezclarán primero el alcohol y cualquier agua utilizada, seguido por la adición de los demás ingredientes, en cualquier orden.

- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para proporcionar desinfección de larga duración de un catéter implantado, que comprenden introducir la composición antimicrobiana de la presente invención o una composición antimicrobiana que la comprende, en un lumen del catéter. Preferiblemente, se llena sustancialmente el lumen del catéter con la composición antimicrobiana. Se introduce la composición en el catéter en los períodos de tiempo entre los usos médicos, por ejemplo entre infusiones de sangre, productos farmacéuticos, nutrientes y similares. Las composiciones antimicrobianas de la presente invención pueden proporcionar actividad biocida durante un período de aproximadamente 48 horas hasta aproximadamente una semana.

- 15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para desinfectar un catéter, que comprenden revestir al menos una parte de una superficie interna del catéter y opcionalmente cualesquiera superficies externas deseadas, con un revestimiento de la composición antimicrobiana de la presente invención.

- 20 Típicamente, la composición se utiliza para bloquear catéteres hechos de materiales de poliuretano o silicona, pero también se pueden utilizar en combinación con la composición otros tipos de catéteres, así como otros tipos de dispositivos médicos hechos de materiales similares.

### Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención.

Se prepararon las Formulaciones 1-14 con los ingredientes descritos a continuación en la Tabla 2, con las cantidades mostradas en la Tabla 3:

- 25 Tabla 2

Ingrediente	Proveedor
Etanol (de 45 grados)	VWR International, Inc. West Chester, Pennsylvania
Alcohol isopropílico (IPA) (>99% de alcohol)	JT Baker Phillipsburg, New Jersey
Gluconato de clorhexidina (20%)	Xttrium Laboratories Chicago, Illinois
Solución salina	JT Baker Phillipsburg, New Jersey
Ácido etilendiaminotetraacético (AEDT) en polvo	The Dow Chemical Company Midland, Michigan
Agua USP	
Poloxámero 188 Pluronic F 68	BASF Mt. Olive, New Jersey



Tabla 3

	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5	Fórmula 6	Fórmula 7	Fórmula 8	Fórmula 9	Fórmula 10	Fórmula 11	Fórmula 12	Fórmula 13	Fórmula 14
Etanol	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	--	--	--
IPA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	70	70	70
Gluconato de clorhexidina (20%)	2,5	0,5	0,25	2,5	0,5	0,25	2,5	0,5	0,25	0,5	0,5	2,5	0,5	0,25
Solución salina	27,5	29,5	9,75	--	--	--	--	--	--	28,9	--	--	28,9	29,75
AEDT	0,0	--	--	0,1	0,1	0,1	0,1	--	--	0,1	--	--	0,1	--
Agua USP	--	--	--	27,4	29,4	29,65	27,0	29,0	29,25	--	29,0	27,4	--	--
Poloxámero	0,0	--	--	--	--	--	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	--	0,5	--

Las Formulaciones 1 a 6, 12 y 14 no son según la invención

Inhibición de zona

5 Se ensayaron muestras de tubos que habían sido sumergidas en las composiciones según las Formulaciones 1-10 en cuanto a su capacidad para inhibir el crecimiento de diversos microorganismos. En particular, se proporcionaron dos juegos de tubos identificados como Tubos A y B.

10 El Tubo A es tubo de poliuretano Tecoflex® disponible de Noveon, Inc. de Cleveland, Ohio, y es un tipo de tubo utilizado típicamente en catéteres venosos centrales. El Tubo B es tubo de poliuretano disponible de Becton Dickinson de Franklin Lakes, New Jersey, utilizado típicamente en catéteres periféricos. No se limpiaron con antelación las muestras de tubo antes de la prueba. Para cada muestra, se sumergieron aproximadamente 5 mm de material de tubo en la respectiva composición antimicrobiana de las Formulaciones 1-10 (a temperatura ambiente) y se secaron en una estufa. También se ensayó una muestra testigo de tubo que no había sido sumergido en ninguna formulación. Se colocaron después los tubos en placas de agar revestidas de medio de crecimiento de caldo de tripticasa de soja sembrado con microorganismos comunes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus*. Se esparció sobre cada placa de agar 1 ml con  $10^8$ - $10^9$  organismos de 15 ensayo y se incubó a 30°-35°C. Se examinaron las placas a las 24 horas, 48 horas y 72 horas, y se midió mediante inspección visual el radio (mm) de la zona en la cual se había inhibido el crecimiento de los microorganismos. Los resultados se muestran en las Tablas 4-7.

Tabla 4

Zonas de inhibición en milímetros de muestras de tubo expuestas a *P. aeruginosa*

	Tubo A	Tubo B
Testigo	0	0
Formulación 1*	0	0
Formulación 2*	0	0
Formulación 3*	0	0
Formulación 4*	0	0
Formulación 5*	0	0
Formulación 6*	0	1
Formulación 7	3	3
Formulación 8	0	0
Formulación 9	0	0
Formulación 10	0	0

20 \* no es según la invención

Tabla 5

Zonas de inhibición en milímetros de muestras de tubo expuestas a *C. albicans*

	Tubo A	Tubo B
Testigo	0	0
Formulación 1*	0	0
Formulación 2*	0	1
Formulación 3*	0	0
Formulación 4*	2	3
Formulación 5*	1	0
Formulación 6*	1	0
Formulación 7	3	3
Formulación 8	0	1
Formulación 9	0	0
Formulación 10	0	0

\* no es según la invención

Tabla 6

5

Zonas de inhibición en milímetros de muestras de tubo expuestas a *E. coli*

	Tubo A	Tubo B
Testigo	0	0
Formulación 1*	2	1
Formulación 2*	0	1
Formulación 3*	0	1
Formulación 4*	2	2
Formulación 5*	1	1
Formulación 6*	1	1
Formulación 7	2	4
Formulación 8	2	1
Formulación 9	0	0
Formulación 10	1	1

\* no es según la invención

Tabla 7

Zonas de inhibición en milímetros de muestras de tubo expuestas a *S. aureus*

	Tubo A	Tubo B
Testigo	0	0
Formulación 1*	3	2
Formulación 2*	3	3
Formulación 3*	1	1
Formulación 4*	4	3
Formulación 5*	2	1
Formulación 6*	2	2
Formulación 7	5	5
Formulación 8	3	2
Formulación 9	0	0
Formulación 10	2	2

\* no es según la invención

5 Tal como se muestra en la Tabla 4, por ejemplo, el tubo sumergido en la Formulación 7 según la invención evitó el crecimiento de microorganismos de *P. aeruginosa* dentro de una zona de 3 mm en torno al tubo, tanto para las muestras de Tubo A como para las de Tubo B. Las Formulaciones 8-10, que tienen cantidades menores de gluconato de clorhexidina, inhibieron el crecimiento pero no se comportaron tan bien como la Formulación 7. En todos los organismos ensayados (Tablas 4-7), la formulación que tenía la cantidad más alta de gluconato de clorhexidina presentó el mejor comportamiento en términos de inhibición del crecimiento de los microorganismos ensayados. Aunque no se pretende quedar sujeto a ninguna teoría, se cree que el poloxámero puede unirse al material del catéter y prolongar la tasa de liberación de la composición antimicrobiana.

#### Prueba de eficacia bactericida

15 Se evaluaron las Formulaciones 1 a 10 en cuanto a eficacia biocida contra microorganismos diana, en concreto *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* y *E. coli*. Estos son microorganismos estándar que representan a clasificaciones grampositivas, gramnegativas y de hongos. El procedimiento de ensayo de eficacia biocida se llevó a cabo de la manera siguiente:

20 Se añadieron cinco mililitros de cada formulación a un tubo estéril. Se añadió a la solución de ensayo de 5 ml una exposición microbiana de 0,1 ml que contenía los microorganismos diana con el recuento apropiado (1 ml que contenía aproximadamente  $10^8$ - $10^9$  organismos). A los tiempos de exposición de 1 minuto y 5 minutos, se transfirió una muestra de 1,0 ml a 9,0 ml de caldo neutralizante Difco Dey Engley. Se transfirieron muestras subsiguientes de 1,0 ml a una base de caldo neutralizante Difco Dey Engley. Se incubaron todas las muestras a una temperatura de 30 a 33°C durante 48 horas.

En la Tabla 8 se muestran los resultados de las pruebas de eficacia de las formulaciones. Todas las bacterias ensayadas murieron después del contacto con estas disoluciones durante un minuto.

25

Tabla 8

Ensayo de eficacia germicida  
(Resultados para las 10 Formulaciones a máxima concentración)

Formulación número	Incremento de tiempo	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	1 minuto	-	-	-	-
1	5 minutos	-	-	-	-
2	1 minuto	-	-	-	-
2	5 minutos	-	-	-	-
3	1 minuto	-	-	-	-
3	5 minutos	-	-	-	-
4	1 minuto	-	-	-	-
4	5 minutos	-	-	-	-
5	1 minuto	-	-	-	-
5	5 minutos	-	-	-	-
6	1 minuto	-	-	-	-
6	5 minutos	-	-	-	-
7	1 minuto	-	-	-	-
7	5 minutos	-	-	-	-
8	1 minuto	-	-	-	-
8	5 minutos	-	-	-	-
9	1 minuto	-	-	-	-
9	5 minutos	-	-	-	-
10	1 minuto	-	-	-	-
10	5 minutos	-	-	-	-

5 (-) = sin crecimiento

(+) = crecimiento

La ausencia de crecimiento indica actividad antimicrobiana eficaz

El crecimiento indica falta de actividad antimicrobiana eficaz

Las Formulaciones 1 a 6 no son según la invención

## REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana consistente en:

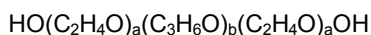
- uno o varios poloxámeros;

5 - al menos 10 por ciento en peso de al menos un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sobre la base del peso total de la composición antimicrobiana;

- al menos un agente biocida que no es un alcohol y,

opcionalmente, un aditivo seleccionado del grupo consistente en un anticoagulante, solución salina, agua y combinaciones de los mismos.

10 2. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el poloxámero es un copolímero representado por la fórmula



en donde a vale al menos 12 y b es un número entero tal que la parte hidrófila representada por (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) constituye de 50 a 90% en peso de todo el copolímero.

15 3. La composición antimicrobiana según la reivindicación 2, en donde el peso molecular medio del poloxámero está entre 2.000 y 18.000 dalton.

4. La composición antimicrobiana según la reivindicación 3, en donde el al menos un poloxámero se selecciona del grupo consistente en poloxámero 188, poloxámero 237 y poloxámero 407.

5. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el poloxámero está presente en una cantidad de 0,01% en peso a 5% en peso, basada en el peso de la composición antimicrobiana.

20 6. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el agente biocida se selecciona del grupo consistente en β-propiolactona, α-terpineol, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triazo-1-azoniaadamantano, ácido 1,4-dihidro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, salicilato de 1-naftilo, 2-(metoximetil)-5-nitrofurano, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenol, 2,4,6-tribromo-*m*-cresol, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, salicilato de 2-naftilo, 3,4,4'-triclorocarbanilida, 3,4',5-tribromosalicilanilida, 3',4',5-triclorosalicilanilida, ácido 3-amino-4-hidroxi-20 butírico, 3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida, semicarbazona de 5-nitro-2-furaldehído, sulfato de 8-hidroxi-25 quinolina, 8-hidroxi-2-quinolina, ácido acético, acetomeroctol, acridina, acriflavina, alexidina, solución de acetato de aluminio, solución de subacetato de aluminio, sulfato de aluminio, ambazona, amida, amidina, hidrocloreto de aminacrina, aminoquinurida, amoniaca, *p*-fenolsulfonato de sodio mercúrico, amilmetacresol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoxiquina, bisfenoles, bitionol, ácido bórico, cloruro de bornilo, bromoclorobisfenol, broxi-25 quinolina, hipoclorito de calcio, yodato de calcio, carbamatos, carbanilida, carvacol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, biocidas de quelato e imidazolina, cloramina, clorasina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreto de clorhexidina, clorhexidina, fenol clorado, biocidas liberadores de cloro, cloroazodina, clorocresol, clorofeno, clorotimol, cloroxina, cloroxilenol, amsonato de clorfenocetio, clorquinaldol, 35 cloflucarbano, cloxiquina, cresol, violeta cristal, sulfato cúprico, ácido deshidroacético, acetato de decualinio, cloruro de decualinio, decualinio, dibromopropamidina, dibromsalano, dicloramina, diclorobisfenol, diclorodimetilhidantoína, dicloroglicolurilo, dicloroisocianurato, dicloroxilenol, bromuro de domifeno, AEDT, ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico, etilhidrocupreína, euprocina, fenticlor, flurosalano, formaldehído, furaltadona, furazolidona, glutaraldehído, griseofulvina, guanida, halano, halazona, dialquilhidantoína halogenada, difenilalcanos halogenados, halquinol, 40 hexa-25 clorofeno, hexametilentetramina, hidragafeno, hidrastina, peróxido de hidrógeno, hidroxiquinolona, ictamol, ácido yódico, yodo, yodoclorhidroxiquina, lactona, acetato de laurolinio, laurolinio, lioquinol, magenta, acetato de *m*-cresilo, mendalamina, meraleína de sodio, merbromina, succinimida mercúrica, sulfuro de mercurio, mercuriofenol, acetato mercurioso, cloruro mercurioso, yoduro mercurioso, metabromsalano, mandelato de metenamina, cloruro de metilbencetonio, cloruro de miristil-gamma-picolinio, N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-amino-hidantoína, negatol, 45 nidroxizona, nifuroxima, nifurzida, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitrofurural, nitromersol, noxitiolina, ornidazol, cloruro de ortafonio, oxicloroseno, paraclorometaxilenol, polímero de paraformaldehído, pararrosanilina, *p*-clorofenol, pentamidina, ácido peracético, fenol, picloxiclina, polioxileno, diacetato de polioximetileno, diéster de polioximetileno, hipoclorito de potasio, povidona-yodo, *p*-fenilfenol, hemisulfato de proflavina, isetionato de propamidina, propiolactona, ácido propiónico, biocidas de piridinio, biocidas de amonio cuaternario, quinaldina, quinolina, quinona, rojo, rosanilina, salicilamida, salicilanilida, rojo escarlata, nitrato de plata, sulfadiazina de plata, hipoclorito de sodio, yodato de sodio, oxicloroseno de sodio, ácido sórbico, succinclorimida, sulfa, ácido sulfuroso, simcloseseno, taurolidina, taurultamo, tetraclorosalicilanilida, timerfonato de sodio, timerosal, tiosemicarbazona, yoduro de timol, timol, tribromsalano, triclorocarbanilida, ácido tricloroisocianúrico, tricloromelamina, cloruro de triclobisfenol, triclocarbano, triclocarbono, triclosán y trocloseseno de potasio, trinitrofenol, trifenilmetano y ácido vanílico, más 55 preferiblemente en donde el al menos un agente biocida se selecciona del grupo consistente en cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, diacetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, cloroxilenol, cloruro de

decalinio, triclosán y combinaciones de los mismos, más preferiblemente en donde el al menos un agente biocida es gluconato de clorhexidina.

7. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el al menos un agente biocida está presente en una cantidad de 0,01% en peso a 10% en peso, basada en el peso de la composición antimicrobiana.
- 5 8. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, en donde el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es una mezcla de alcohol isopropílico y etanol, preferiblemente una mezcla de alcohol isopropílico y etanol en una proporción de 1:10 a 1:1.
9. La composición antimicrobiana según la reivindicación 1, que comprende además un aditivo seleccionado del grupo consistente en un anticoagulante, solución salina, agua y combinaciones de los mismos, preferiblemente en donde el anticoagulante se selecciona del grupo consistente en ácido acetilsalicílico, antitrombina III, sal disódica de ácido cítrico, sal monopotásica de ácido cítrico, sal monosódica de ácido cítrico, sal tripotásica de ácido cítrico, sal trisódica de ácido cítrico, ácido cítrico, cumadina, cumarina, hidrogenocitrato de diamonio, tartrato de diamonio, sal de diamonio de AEDT, sal dipotásica de AEDT, sal disódica de AEDT, sal tetrasódica de AEDT, sal tripotásica de AEDT, sal trisódica de AEDT, ácido etilenglicol-O,O'-bis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilenbis(oxietilenonitrilo)tetraacético, ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), heparina, hirudina, Hirulog, ibuprofeno, indometacina, sal dipotásica de ácido L-tartárico, sal disódica de ácido L-tartárico, sal monosódica de ácido L-tartárico, sal trisódica de ácido N-(2-hidroxi)etilendiamino-N,N',N'-triacético, nicumalona, ácido nitrilotriacético, fenprocumona, hidrogeno-D-tartrato de potasio, tartrato de potasio y sodio, prostaglandinas, sulfato de protamina, proteína C/proteína S, estreptocinasa, sulfinpirazona, activador de plasminógeno tisular (TPA), urocinasa y warfarina.
- 10 10. Un catéter que contiene la composición antimicrobiana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. El catéter según la reivindicación 10 que tiene al menos una superficie interna revestida con dicha composición antimicrobiana.
12. Uso de la composición antimicrobiana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como solución bloqueante de catéter.
- 15 13. Uso de la composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para desinfectar un catéter, que comprende introducir la composición antimicrobiana en un lumen del catéter o revestir al menos una parte del interior del catéter con la composición antimicrobiana.
- 20
- 25