

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 180**

51 Int. Cl.:

A01N 31/02 (2006.01)

A61L 2/18 (2006.01)

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: **31.08.2011** **PCT/US2011/049941**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013** **WO13032464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011** **E 11755506 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018** **EP 2750501**

54 Título: **Soluciones de bloqueo para el acceso venoso transdérmico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2018

73 Titular/es:

ORGANIC MEDICAL VENTURES, L.L.C. (100.0%)
3209 North Flood Street Suite 7
Norman, OK 73069, US

72 Inventor/es:

MILLS, STANLEY L.;
MILLS, JACQUELINE L.;
MAURER, ROBERT D.;
RAYBURN, GARY L. y
CUCHENS, MARVIN A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 687 180 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Soluciones de bloqueo para el acceso venoso transdérmico

Campo

La presente invención se refiere al campo de los dispositivos médicos intradérmicos transdérmicos, tales como catéteres, así como al campo de las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano para el enjuague, bloqueo y revestimiento de estos dispositivos médicos. De manera más específica, el campo de la presente invención se refiere a soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano. La presente invención se refiere también a soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano útiles en el mantenimiento de la permeabilidad del catéter y la prevención de la infección. Los procedimientos de utilizar las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano de la invención en la gestión y mantenimiento de catéteres de acceso vascular transdérmico están también relacionados con la presente descripción.

Antecedentes

Los dispositivos médicos transdérmicos, incluyendo catéteres vasculares, se han convertido en esenciales en la gestión de pacientes hospitalizados o con enfermedades crónicas. Desafortunadamente, los catéteres vasculares se han convertido en la fuente principal de las septicemias adquiridas en hospitales. Por tanto, el beneficio derivado de los dispositivos de administración transdérmicos tales como catéteres vasculares se ve alterado a menudo por complicaciones infecciosas. Las oclusiones trombóticas de la luz de los catéteres venosos centrales ("CVC") son otra complicación que conducirá a menudo a la retirada de catéteres.

Para reducir problemas asociados con la formación del trombo, es común ahora "bloquear" los catéteres de acceso intravascular entre usos sucesivos. El bloqueo implica normalmente en primer lugar enjuagar el catéter con solución salina para eliminar la sangre, medicaciones, desechos celulares y otras sustancias de la luz del catéter. Una vez que el catéter se ha enjuagado, se inyecta a continuación una solución de bloqueo, normalmente heparina, para desplazar la solución salina y rellenar la luz. La solución de bloqueo de heparina excluye la sangre de la luz e inhibe activamente la formación de coágulos y trombos en la luz. Para abordar la infección, se han combinado diversas sustancias antimicrobianas con la solución de bloqueo para inhibir la infección al mismo tiempo que se inhibe la trombosis. Sin embargo, los problemas con la resistencia a sustancias antimicrobianas que emergen de forma actual y continua, así como el uso excesivo (y por tanto, el riesgo creciente de desarrollar resistencia) de antimicrobianos, es una preocupación cada vez mayor.

Staphylococcus epidermidis y *S. aureus* representan el 75% de infecciones relacionadas con CVC. Las especies de *Candida* representan otro 10% a 15% de dichas infecciones. Se ha descubierto que el uso de antibióticos antiestafilocócicos para evitar estas infecciones reduce las infecciones bacterianas relacionadas con CVC, pero únicamente a expensas de la incidencia de tasas mayores de infecciones fúngicas (*Candida*). El material de glicocálix fibroso producido por *Staphylococci* y *Candida* ayuda a estos organismos a adherirse y pegarse a las superficies del catéter. Estas capas de biopelícula microbiológica están hechas de material de glicocálix fibroso, principalmente de tipo polisacárido. La vaina protectora proporcionada por el glicocálix en el sitio infectado evita eficazmente la eliminación y el tratamiento de estas infecciones. Como resultado, se necesitan soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano que sean eficaces para reducir o eliminar el glicocálix de los microorganismos infecciosos asociado normalmente con la colonización e infección del catéter.

Los catéteres vasculares transdérmicos están inmersos en una vaina de fibrina que actúa posteriormente para cubrir las superficies interna y externa de un catéter. Esta vaina de fibrina proporciona a organismos como *Staphylococci* y *Candida*, una capacidad de adherencia potenciada para la superficie del catéter. A diferencia de estos microbios concretos, los bacilos gram-negativos no se adhieren bien a la fibrina y fibronectina. Una composición que detenga la formación de fibrina sería de esta manera particularmente útil en la detención de la colonización de *Staphylococci*, *Candida*, y similares, en sitios de catéter transdérmicos.

El ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA") es un anticoagulante utilizado en los tubos de recogida de sangre. Se reconoce también como un agente quelante de calcio. Se reconoce también que EDTA tiene un efecto antibacteriano y antiestafilocócico (solo o en combinación) (Harper & Epis (1987) Microbios. 51:107; Said y col. (1987) J. Med. Microbiol. 24:267; Root y col. (1988) Antimicrob. Agents Chemother. 32:1627). Aunque esos investigadores encontraron que EDTA es bactericida, no se proporciona ningún remedio o sugerencia de cómo se podría eliminar el glicocálix microbiano de una infección relacionada con un dispositivo.

El ácido etilenglicol tetraacético ("EGTA") es otro agente quelante reconocido. Este agente no se ha descrito como antimicrobiano. El diclorhidrato de trietilentetramina (trientina 2HCl) ("TTH") es un agente quelante reconocido que quela el cobre. TTH y otros agentes quelantes, incluyendo ácido dietilentriamina pentaacético ("DTPA"), no se reconocen de forma análoga por tener actividad antimicrobiana.

Aunque los antibióticos glicopeptídicos (vancomicina y teicoplanina) son eficaces contra estafilococos *in vitro* y en tejido, no son activos contra estafilococos adherentes incluidos en una capa de biopelícula, tal como glicocálix. Aunque el enjuague con dichos agentes puede destruir de forma importante estos microorganismos, el riesgo de un

desarrollo rápido de cepas tolerantes y resistentes en el paciente que se está tratando hace de este un procedimiento contraindicado en la mayoría de los casos.

La patente de Estados Unidos n.º 5.362.754 de Raad ("Raad I") describe composiciones para su uso con catéteres que incluyen un antibiótico de tetraciclina, tales como minociclina, y EDTA. Raad I enseña el uso de 10-100 mg/ml de EDTA en combinación con 0,001-100 mg/ml de minociclina y la combinación más preferida de 20-60 mg/ml de EDTA y 2-9 mg/ml de minociclina. La patente de Estados Unidos n.º 5.688.516, también de Raad ("Raad II"), en el Ejemplo 10, enseña que las composiciones de minociclina y EDTA de menos de 3 mg/ml de EDTA son ineficaces en el control de todo el crecimiento bacteriano. Raad II enseña además: "Estos estudios demuestran también la marcada potenciación de la actividad inhibidora de *anti-Candida albicans* cuando se usa una relación de minociclina a EDTA de 10:1 (EDTA al 10%)".

Las patentes de Estados Unidos números 4.343.788 y 4.479.795 de R.V. Mustacich describen composiciones poliméricas que contienen agentes microbianos de carboxilato para la incorporación en catéteres. La patente de Estados Unidos n.º 4.392.848 de D.S. Lucas describe composiciones poliméricas para su incorporación a catéteres que son permeables a los agentes microbianos de carboxilato. La patente de Estados Unidos n.º 4.489.097 de R.L. Stone ("Stone") describe soluciones intravenosas que contienen agentes microbianos de carboxilato, preferentemente ácidos n-hexanoico y n-octanoico y sus sales solubles en agua farmacéuticamente aceptables. Stone enseña el uso de estos agentes antimicrobianos de carboxilato para esterilizar soluciones intravenosas y para mantener estas soluciones intravenosas estériles durante la manipulación. La administración de soluciones de Stone tal como se describe a un catéter intravenoso para "bloquear" el catéter en una situación estática (sin flujo) daría como resultado una rápida oclusión del acceso debida al flujo sanguíneo de retorno en el dispositivo y a la ausencia de características de anticoagulación de las composiciones descritas. El documento WO 2010/110908 desvela composiciones para el enjuague y revestimiento de dispositivos médicos tales como catéteres que comprenden una combinación de un agente quelante, preferentemente EDTA con un ácido carboxílico C4-C9 o sus sales, preferentemente ácido octanoico y opcionalmente un agente taponante. Se desvela también un procedimiento para desinfectar, para bloquear y/o enjuagar un catéter implantado utilizando el mismo. El documento EP 0 083 820 desvela una solución desinfectante que contiene 0,001-3% de ácido graso C5-C12, por ejemplo, ácido octanoico, de 0,01 a 2% de un quelante de calcio, preferentemente EDTA, una sal soluble en agua (por ejemplo, cloruro de sodio, fosfato de sodio u octanoato de sodio) y 0,01 a 5% de un tampón farmacológicamente aceptable, por ejemplo, un tampón que contiene citrato.

Un agente profiláctico para el mantenimiento del catéter debería inhibir/eliminar la formación de glicocáliz rico en polisacárido y eliminar *Staphylococci* y hongos al mismo tiempo. A la vista de lo anterior, existe necesidad de composiciones, kits y procedimientos mejorados para el enjuague, bloqueo y desinfección de catéteres. Dichas composiciones deberían tener actividad antimicrobiana frente a un amplio espectro de microorganismos, que incluyen preferentemente hongos y bacterias gram-positivas y gram-negativas, y ser preferentemente eficaces frente a microorganismos planctónicos (flotación libre) y microorganismos adherentes incluidos en una biopelícula. Las composiciones deberían desalentar el desarrollo de microbios resistentes, ser relativamente baratas, no tóxicas, compatibles con el material del catéter, seguras si se infunden sistémicamente de manera inadvertida, fáciles de implementar, requerir mínima o ninguna solución, y ser útiles con la mayoría o todos los tipos de catéteres implantados, incluyendo catéteres de hemodiálisis y hemofiltración, catéteres IV, catéteres de diálisis peritoneal, catéteres urinarios, catéteres de quimioterapia, y similares. Al menos, alguno de estos objetos se cumple por las realizaciones de la invención descritas a partir de ahora en el presente documento.

Sumario

La presente invención proporciona una solución inhibidora del crecimiento microbiano de acuerdo con la reivindicación 1, un procedimiento para revestir un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 6, un dispositivo médico revestido con una solución inhibidora del crecimiento microbiano de acuerdo con la reivindicación 7 y un kit para bloquear y/o enjuagar un catéter implantado de acuerdo con las reivindicaciones 9 y 11.

En una realización, las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano incluyen una solución transportadora farmacológicamente aceptable, tal como agua, solución de Ringer o solución salina de pH ajustado a 5,2 o menos. Las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano pueden tener un pH en uso de aproximadamente 6,0, o por debajo, generalmente en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,8 o de forma más preferida en el intervalo de pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,2. En este intervalo de pH ácido, las concentraciones adecuadas de los compuestos de carboxilato en la forma de ácido libre destruyen rápida y eficazmente una amplia variedad de bacterias y hongos.

En una realización, los agentes quelantes proporcionan un potente inhibidor potencial del glicocáliz. Además, los agentes antimicrobianos de carboxilato C₄-C₉ de las composiciones tienen preferentemente un efecto fungicida y una capacidad única de penetrar una capa de biopelícula de glicocáliz rico en polisacárido. La combinación del agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ y el agente quelante pueden proporcionar de forma ventajosa un agente anticoagulante, inhibidor del glicocáliz, antibacteriano y antifúngico para la prevención de la trombogénesis, la adherencia microbiana y de infecciones relacionadas con dispositivos.

Se describen también, pero no se reivindican, procedimientos para utilizar soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano que incluyen el agente quelante con el agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ en una variedad de aplicaciones terapéuticas. Una de dichas aplicaciones terapéuticas es evitar las infecciones de catéteres. Un ejemplo de una composición que se va a usar en la práctica de estos procedimientos comprende ácido n-octanoico junto con un agente quelante. EDTA es un ejemplo de un agente quelante contemplado para su uso en estos procedimientos; sin embargo, se esperaría que sean útiles también otros agentes quelantes.

Para su uso en el mantenimiento de la permeabilidad del catéter, las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano pueden utilizarse eficazmente con dispositivos médicos tales como un catéter venoso central, un catéter intravenoso periférico, un catéter arterial, un catéter de Swan-Ganz, un catéter de hemodiálisis, un catéter umbilical, un catéter de silicona no tunelizado percutáneo, un catéter venoso central tunelizado con manguito, así como con un puerto venoso central subcutáneo.

Las realizaciones de la invención proporcionan también dispositivos médicos, tales como catéteres, que están revestidos con soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano. Los dispositivos médicos ilustrativos particulares que se pueden preparar y revestir con las soluciones de la presente invención se proporcionan en la lista anterior.

Las realizaciones de la presente invención proporcionan también procedimientos para preparar dispositivos médicos revestidos con las composiciones descritas en el presente documento. En una realización, un procedimiento comprende exponer el dispositivo médico a una solución inhibidora del crecimiento microbiano durante una cantidad de tiempo suficiente para proporcionar un revestimiento sobre la superficie expuesta del dispositivo. Cuando la solución que inhibe el crecimiento microbiano que está en forma líquida, se puede dejar secar sobre la superficie del dispositivo para formar una película.

En una realización preferida de los procedimientos anteriormente descritos, el dispositivo se trata en primer lugar con un tensioactivo antes de exponer el dispositivo a la solución inhibidora del crecimiento microbiano. Dichos tensioactivos, a modo de ejemplo, incluyen cloruro de tridodecilmetil amonio y cloruro de benzalconio.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de preparar un dispositivo médico resistente a biopelícula. En una realización, el procedimiento comprende exponer un dispositivo a las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano descritas en el presente documento. Cualquiera de una variedad de catéteres se puede tratar o revestir de acuerdo con las técnicas de revestimiento que emplean el procedimiento descrito bien conocidas por las personas normalmente expertas en la materia.

Aunque el procedimiento puede utilizarse para revestir virtualmente cualquier superficie donde se vaya a inhibir de forma deseable la formación de glicocálix, se prevé particularmente el uso del procedimiento en la preparación de un dispositivo de catéter resistente a biopelícula microbiana. A modo de ejemplo, los catéteres que pueden prepararse y tratarse de acuerdo con las realizaciones de la invención incluyen un catéter venoso central y un catéter de luz triple. Se anticipa que el procedimiento proporcionará un dispositivo resistente a la formación de glicocálix rico en polisacárido, tal como la típica de los *Staphylococci*.

En un aspecto preferido del procedimiento descrito, se prepara un dispositivo médico resistente a biopelícula utilizando la solución inhibidora del crecimiento microbiano. Los diversos intervalos de concentración de los agentes antimicrobianos de carboxilato C₄-C₉ y los agentes quelantes descritos anteriormente se contemplan también como útiles en las composiciones para el revestimiento de un dispositivo médico.

En una realización, el procedimiento comprende preparar una solución inhibidora del crecimiento microbiano de la combinación deseada en una solución transportadora de revestimiento adherente biocompatible. La superficie del dispositivo médico de interés se expone a continuación a la solución inhibidora del crecimiento microbiano durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la formación de una película o revestimiento de la solución sobre la superficie del dispositivo. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, sumergiendo el dispositivo en la solución. De forma más preferida, el dispositivo a revestir es un catéter. Dicho tratamiento proporciona un catéter resistente a biopelícula.

Se describen también procedimientos para inhibir la formación de glicocálix rico en glicoproteína en un puerto de catéter. Un procedimiento comprende enjuagar el catéter periódicamente con una solución inhibidora del crecimiento microbiano que comprende una concentración inhibidora de glicocálix de un agente quelante y un agente microbiano de carboxilato C₄-C₉ en una solución transportadora farmacológicamente aceptable.

Los procedimientos descritos se pueden usar para inhibir la infección en virtualmente cualquier catéter tunelizado o no tunelizado. Como parte de un régimen de mantenimiento del catéter, lo más preferido es que el catéter se enjuague con una composición que comprende un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ y un agente quelante en una solución transportadora farmacéuticamente aceptable. El régimen descrito se repite una vez a la semana, una vez cada 4 días, una vez cada 2 días, una vez al día (aproximadamente cada 24 horas), dos veces al día, cada cuatro horas o según sea necesario de acuerdo con las necesidades del paciente.

Se describen también procedimientos para eliminar la formación de glicocálix microbiano, particularmente, la formación de glicocálix (*Estafilococos*) rico en polisacáridos, en una luz del catéter. Un procedimiento comprende

preparar una solución inhibidora del crecimiento microbiano que comprende un agente quelante (por ejemplo, EDTA, EGTA, o ambos) junto con un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ (por ejemplo, ácidos n-butírico, n-pentanoico, n-hexanoico, n-heptanoico, n-octanoico o n-nonanoico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables) en una solución transportadora para proporcionar una composición de enjuague, y enjuagar el catéter con una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento microbiano de la composición de enjuague.

De forma más preferida, el catéter se enjuagará con un volumen de aproximadamente 3 ml de la solución de ácido n-octanoico y EDTA descrita que contiene aproximadamente 0,5 mg/ml de EDTA y aproximadamente 1,15 mg/ml de ácido n-octanoico. El catéter puede enjuagarse periódicamente a intervalos de una vez a la semana, una vez cada 4 días, una vez cada 2 días, una vez al día, dos veces al día, cada cuatro horas, o según sea necesario de acuerdo con las necesidades del paciente con aproximadamente 2-3 ml de la solución de ácido n-octanoico y EDTA. El régimen de enjuague del catéter puede constituir simplemente una vez cada vez que se usa o cambia el catéter. En un procedimiento preferido, el catéter se va a enjuagar en intervalos de 4 horas con las soluciones descritas en el presente documento.

Las composiciones descritas en el presente documento siguen siendo preferentemente terapéuticamente eficaces para su uso como agente de enjuague del catéter tras el almacenamiento a una temperatura refrigerada.

La presente invención proporciona, en otros aspecto adicionales, un kit. Se describe también un kit que comprende un recipiente, tal como una jeringuilla, que contiene un volumen de una de las soluciones anteriores que contiene un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ y un agente quelante y una luz de catéter implantable para recibir la solución. El kit puede comprender además un envase, tal como una caja, bandeja, tubo, envoltura, bolsa, o similar, para contener el recipiente. El volumen de la solución del recipiente está normalmente en el intervalo de 1 ml-20 ml, preferentemente de 2 ml-10 ml, siendo normalmente aproximadamente 2 ml-4 ml. Opcionalmente, el recipiente comprenderá usualmente una jeringuilla, o dispositivo para permitir la introducción directa de la solución en el catéter permanente.

En otra realización, el kit comprende un recipiente, tal como una jeringuilla compartimentalizada, que comprende una pluralidad de compartimentos. Por ejemplo, el recipiente puede tener tres compartimentos, donde un compartimento comprende un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende capilato de sodio; el segundo compartimento comprende un agente quelante que comprende EDTA; y el tercer compartimento comprende un diluyente, tal como solución salina, solución de Ringer o agua de pH ajustado a 5,2 o menos. Los kits que incluyen un transportador adaptado para recibir al menos dos compartimentos constituyen otra realización más del kit. En estas realizaciones, el agente quelante se incluiría junto con el agente microbiano de carboxilato C₄-C₉ en el interior de un compartimento del recipiente. El segundo compartimento comprendería un diluyente, tal como los descritos anteriormente. En una realización, el agente quelante y el agente antimicrobiano se incluyen juntos en un primer compartimento del dispositivo en forma de polvo seco. Los componentes secos se combinarían preferentemente con el diluyente de un segundo compartimento para proporcionar una solución adecuada para su uso.

Se describe también un procedimiento para desinfectar un catéter implantado que incluye introducir una solución que comprende un agente microbiano de carboxilato C₄-C₉ y un agente quelante en una solución transportadora farmacéuticamente aceptable en una luz de un catéter donde al menos una parte del catéter es suficientemente porosa para permitir la difusión de la solución hacia el exterior a partir de la luz a la superficie externa del catéter y al interior de tejidos o el torrente sanguíneo que rodea el catéter para inhibir la infección. El catéter implantado puede ser un catéter permanente subcutáneo o trascutáneo.

La capacidad para inhibir o evitar la infección del catéter implantado puede mejorarse utilizando catéteres donde al menos una parte del cuerpo del catéter sea suficientemente porosa para permitir que la solución de bloqueo antimicrobiana permee el cuerpo del catéter y, preferentemente, pase hacia el exterior (es decir, se filtre, rezume, escape, difunda) hacia la región del tejido que rodea el catéter. El uso de dichos cuerpos de catéter porosos o parcialmente porosos puede ser beneficioso con muchas soluciones de bloqueo antimicrobianas, tales como las enseñadas en las patentes de Estados Unidos números 4.186.745; 4.767.400; 4.968.306; 5.077.281; 5.913.856; 6.949.087; 7.004.923; y la publicaciones de patentes de Estados Unidos números 2006/0074388 y 2006/0253101. Se apreciará que los agentes antimicrobianos de carboxilato C₄-C₉ tienen pesos moleculares y otras calidades que les permiten penetrar fácilmente en y a través de muchos materiales porosos. Los materiales porosos ilustrativos para la construcción del cuerpo del catéter incluyen caucho de silicona, PTFE expandido (por ejemplo, GORE-TEX®, membranas médicas), películas de TEFLON®, materiales celulósicos naturales, regenerados o semisintéticos tales como acetato de celulosa, diacetato de celulosa, cuprofano y similares. Dichos materiales pueden conformarse en cuerpos de catéter tubulares o pueden incorporarse como componente(s) separados en los cuerpos del catéter.

Se espera que las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano descritas sean eficaces en la prevención de la adherencia y la colonización de las superficies del catéter por *S. aureus*, *S. epidermidis*, y hongos, así como eficaces en el tratamiento y la eliminación de formaciones de glicocalix ya formados de estos organismos infecciosos.

Se contempla que siempre que sea adecuado, cualquier realización de la presente invención puede combinarse con una o más de otras realizaciones de la presente invención, incluso aunque las realizaciones se describan en diferentes aspectos o realizaciones de la presente invención. Se describen en el presente documento características

y ventajas adicionales, y serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras.

Breve descripción de las figuras

Las Figs. 1A y 1B ilustran procedimientos de acuerdo con la presente invención para bloquear y desinfectar un catéter transcutáneo.

Las Figs. 2A-2C ilustran procedimientos de acuerdo con la presente invención para el enjuague, el bloqueo y la desinfección de un catéter implantado por vía subcutánea.

Las Figs. 3A-3C ilustran procedimientos de acuerdo con la presente invención para el enjuague, el bloqueo y la desinfección de un catéter de diálisis peritoneal.

La Fig. 4 ilustra una realización de la presente invención donde una solución de bloqueo antimicrobiana permea en el cuerpo de un catéter implantado y preferentemente en el tejido que rodea el cuerpo del catéter.

La Fig. 5 ilustra un kit construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La Fig. 6 muestra una comparación de Octanoato de Na/EDTA y heparina mediante aPTT.

Descripción detallada

Se exponen los detalles de una o más realizaciones de la invención en la siguiente descripción adjunta. Aunque se pueden usar cualesquiera procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o en el ensayo de la presente invención, se describen ahora los procedimientos y materiales. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la memoria descriptiva, las formas singulares incluyen también las plurales salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Salvo que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención. En caso de conflicto, tendrá preferencia la presente memoria descriptiva.

Definiciones

Los términos indicados a continuación tienen los significados siguientes salvo que se indique otra cosa.

El término "biopelícula" como se usa en el presente documento se refiere a un glicocálix rico en polisacárido que acompaña normalmente la colonización microbiana de una superficie.

Como se usa en el presente documento, un dispositivo o superficie "resistente a biopelícula" es una superficie o dispositivo que evitará la adherencia o crecimiento de organismos que producen el material de glicocálix rico en polisacárido. Dichos organismos incluyen, aunque no de forma limitativa, las especies de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*.

La expresión "concentración inhibidora de glicocálix" como se usa en el presente documento se refiere a una concentración eficaz para degradar, disolver, o inhibir de otra forma un glicocálix rico en polisacárido. A modo de ejemplo, dicho glicocálix rico en polisacárido es característico de infecciones estafilocócicas de *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Como se usa en el presente documento, los términos "implantado", "subdérmico", "subcutáneo" y "permanente" se usan de forma análoga para referirse a la colocación de un dispositivo médico, por ejemplo, un catéter. Estos catéteres implantados tendrán normalmente un extremo distal que está al menos parcialmente abierto a una luz del cuerpo. Más comúnmente, los catéteres serán catéteres intravasculares en los que el extremo distal está implantado o unido a un vaso sanguíneo -usualmente una vena, pero en algunos casos una arteria. Los catéteres intravasculares ilustrativos incluyen catéteres de hemodiálisis y hemofiltración, así como catéteres intravenosos. Se pueden usar catéteres intravenosos para una amplia variedad de fines, incluyendo infusión de fluidos y administración de fármacos. Los catéteres unidos en un punto diferente de la vasculatura incluyen catéteres de diálisis peritoneal que se abren a la cavidad peritoneal y catéteres urinarios que se abren a la vejiga.

Los dispositivos médicos, tales como catéteres, que se describen en el presente documento pueden implantarse por vía transcutánea o implantarse por vía subcutánea. Por "implantado por vía transcutánea", se entiende que el extremo distal del catéter está unido a o implantado en una luz del cuerpo diana y un extremo proximal del catéter está localizado externamente al paciente. Una porción intermedia del catéter por tanto atravesará o penetrará la piel del paciente, y el extremo proximal del catéter tendrá usualmente un cubo para permitir la conexión selectiva de los tubos de infusión, jeringuillas, bolsas de solución y similares. Más comúnmente, el cubo de conexión proximal tendrá un accesorio luer. Por "implantado por vía subcutánea", se entiende que el catéter completo está implantado por debajo de la piel y la no porción del catéter se extiende a través de la piel. Dichos catéteres implantados por vía subcutánea se conectan normalmente a un cubo implantado completamente en sus extremos proximales. El cubo permite el acceso percutáneo mediante una aguja u otro elemento penetrante.

Se espera que las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano de la invención sean particularmente útiles en la prevención de la formación de la "biopelícula" o el glicocálix rico en polisacárido que acompaña normalmente la colonización de la superficie microbiana. En particular, se espera que las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano sean más eficaces en la rotura del glicocálix estafilocócico y en la inhibición de su formación. Esta

característica convierte las soluciones inhibitoras del crecimiento microbiano de la presente invención en especialmente útiles para el tratamiento de infecciones estafilocócicas cuando se ha formado o puede formarse potencialmente un glicocálix rico en polisacárido, así como en la prevención y el tratamiento de una infección por *Staphylococcus* y *Candida*.

- 5 Las realizaciones de la presente invención proporcionan también dispositivos médicos tratados o revestidos, tales como catéteres, que evitan la colonización estafilocócica o fúngica. El revestimiento o la película proporcionados en estos dispositivos comprende una solución inhibitora del crecimiento microbiano de la presente invención. Se contempla también que sean útiles los dispositivos revestidos con estas combinaciones de agentes.

Agentes antimicrobianos

- 10 El agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ utilizado en cualquiera de las soluciones inhibitoras del crecimiento microbiano y los procedimientos descritos en el presente documento comprende caprilato sódico y puede incluir otros ácidos orgánicos de alquilo, alquenilo o alquinilo C₄-C₉ no aromáticos solubles en agua, o cualquiera de su sales solubles en agua farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio y amonio. Se prefieren las sales de sodio y potasio.
- 15 Aunque los diversos compuestos de carboxilato presentan diferentes grados de actividad antimicrobiana (por mol), los agentes solubles en agua que tienen la fórmula: R-COOH, en la que R = n-alquilo C₃-C₈, así como sus sales farmacéuticamente aceptables o una de sus combinaciones, presentan una excelente actividad antimicrobiana. Se prefieren mucho el ácido n-octanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables solubles en agua.
- 20 La actividad microbicida de los antimicrobianos de carboxilato C₄-C₉ está directamente relacionada con la presencia de sus respectivos ácidos libres en solución. La concentración del ácido carboxílico libre en solución, al contrario que la forma de sal de carboxilato (aniónica), es función del pH de la solución. Se pueden usar sales de ácidos carboxílicos, pero solo siempre que el pH de la solución sea tal que esté presente una concentración letal mínima ("CLM") de ácido libre. Por consiguiente, la cantidad de ácido o sal de ácido utilizada variará algo con el pH de uso. La cantidad de una sal de ácido o ácido dado que proporcionará la CLM a un pH dado dependerá del pK_a del ácido.
- 25 Por supuesto, conociendo el pK_a, la CLM del ácido concreto y el uso del pH, la cantidad de cualquier ácido o sal de ácido C₄-C₉ que se va a usar se calcula fácilmente a partir de la siguiente fórmula

$$pK_a = pH + \log([HCx]/[Cx-]),$$

donde [HC_x] es la concentración de ácido libre de longitud de cadena x y [C_x-] es la concentración de su anión.

- 30 El agente antimicrobiano está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,071 mg/ml a aproximadamente 1,15 mg/ml en la solución inhibitora del crecimiento microbiano. De manera más específica, la cantidad del agente antimicrobiano puede ser aproximadamente 0,1 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,75 mg/ml, 1 mg/ml y similares. Debe apreciarse que cualquiera de las dos cantidades del agente antimicrobiano enumerado en el presente documento puede representar además los puntos finales en un intervalo terapéuticamente preferido del agente antimicrobiano.

35 Agentes quelantes y tampones

- Además del agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende caprilato de sodio, las soluciones inhibitoras del crecimiento microbiano y los procedimientos descritos en el presente documento incluyen también un agente quelante que comprende ácido disodio etilendiamina tetraacético y un tampón que comprende citrato, por ejemplo, citrato-ácido cítrico. Cualquiera de las soluciones inhibitoras del crecimiento microbiano y los procedimientos descritos en el presente documento pueden incluir también agentes quelantes adicionales y tampones. Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes y tampones adecuados que se pueden usar en diversas realizaciones de la presente invención se pueden seleccionar entre las Tablas 1 y 2, respectivamente. Se pueden usar también las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, edetato de calcio disodio) de cualquier agente quelante relacionado en la Tabla 1.

Tabla 1. AGENTES QUELANTES

Deferoxamina
Dimercaprol
EDTA
EGTA
DTPA
DMSA
Penicilamina
Ácido dimercaptosuccínico

Tabla 2. AGENTES TAMPONANTES

Ácido acetato-acético
Ácido fosfato-fosfórico
Ácido tartrato-tartárico
Ácido malato-málico
Ácido fumarato-fumárico
Ácido malonato-malónico
Ácido barbiturato-barbitúrico

Como apreciarán los expertos en la materia, se pretende solo que las anteriores listas sean ilustrativas. Se espera también que otros agentes quelantes, así como tampones, sean útiles y eficaces junto con el agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉. Estas combinaciones formuladas como revestimiento incluirán preferentemente además un material, tal como un tensioactivo catiónico (por ejemplo, cloruro de tridodecilmetil amonio o cloruro de benzalconio), que potenciará las características de adherencia o de formación de película, de la solución. Como solución para el enjuague u otro uso medicinal, los ingredientes se suspenderán en una solución transportadora tal como una solución salina estéril, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa en agua, solución de Ringer, agua destilada o cualquier otra solución fisiológicamente aceptable de pH ajustado a 5,2 o menos.

En una realización, la cantidad del agente quelante puede ser aproximadamente 0,1 mg/ml, 0,15 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,35 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,45 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,55 mg/ml, 0,6 mg/ml, 0,65 mg/ml, 0,7 mg/ml, 0,75 mg/ml, 0,8 mg/ml, 0,85 mg/ml, 0,9 mg/ml, 0,95 mg/ml, 1 mg/ml y similares. Debe apreciarse que cualquiera de las dos cantidades del agente quelante enumerado en el presente documento puede representar además los puntos finales en un intervalo terapéuticamente preferido del agente quelante. Por ejemplo, las cantidades de 0,2 mg/ml y 0,5 mg/ml pueden representar las cantidades individuales del agente quelante así como un intervalo preferido del agente quelante en la solución desde aproximadamente 0,2 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml.

Procedimientos de enjuague, bloqueo y desinfección de catéteres

Con referencia ahora a las Figs. 1A y 1B, se describirán los procedimientos para el bloqueo de un catéter 10 venoso implantado. El catéter 10 venoso se implantará a través de la piel S de un paciente en una vena V para la infusión del paciente. Cuando se desea desconectar el paciente de la fuente de infusión, será necesario bloquear el catéter para inhibir el taponamiento y el ensuciamiento producido por la coagulación, y preferentemente para inhibir o eliminar además el riesgo de infección. Se muestra en la Fig. 1A, un tubo 12 que contiene una solución IV que se conectará normalmente al cubo 14 proximal del catéter 10. La línea 12 IV se desconectará, y el catéter 10 se enjuagará con una solución de enjuague. Una vez que se ha completado el enjuague, se introduce una solución de bloqueo de la invención para rellenar la luz interna del catéter 10, como se muestra en la Fig. 1B. Normalmente, se introducirá un volumen suficiente de solución de bloqueo para rellenar completamente la luz del catéter 10 implantado, pasando un exceso mínimo desde el extremo distal 16 del catéter. La pérdida de solución en exceso hacia un vaso sanguíneo o la mayoría de otras luces corporales, sin embargo, no será generalmente un problema. La "columna" de la solución ocupará a continuación la luz interna, y el cubo proximal se precintará, ayudando a retener la solución en su sitio. La solución de bloqueo inhibirá eficazmente la formación de coágulos y la coagulación en el extremo distal 16 así como inhibirá o eliminará la infección en la totalidad del catéter. Cuando se desea volver a conectar al paciente a la fuente IV, se retirará la solución y se enjuagará la luz del catéter.

Con referencia a las Figs. 2A-2C, se describirá el enjuague y el bloqueo de un catéter 20 implantado por vía subcutánea utilizado para el acceso a la hemodiálisis. El catéter 20 está implantado entre un vaso sanguíneo BV diana, normalmente una vena, y un puerto 22 implantado. Durante la hemodiálisis, la sangre se extrae a través del catéter 20, a través del puerto 22 y externamente a través de una aguja N y conectando la línea 23 utilizada para acceder percutáneamente al puerto 22 (Fig. 2A). Alternativamente, el puerto y el catéter se pueden usar para devolver la sangre tratada al paciente.

Cuando se desea finalizar un tratamiento de hemodiálisis (o hemofiltración), se introducirá una solución de enjuague ("FS") de la invención a través de la aguja N (normalmente desde la jeringuilla que se conecta a la línea 23 de conexión) para enjuagar la luz, como se representa gráficamente en la Fig. 2B. Una vez que se ha completado el enjuague, se inyecta una solución de bloqueo desde un recipiente tal como una jeringuilla 26 a través de la línea 23/puerto 22 y hacia la luz del catéter 20 para desplazar la solución de enjuague y bloquear el catéter (Fig. 2C). La solución de bloqueo permanecerá en su sitio dentro del catéter 20. De manera alternativa o adicional, la solución de bloqueo puede ser una solución de la invención.

Los procedimientos descritos en el presente documento también se pueden usar para enjuagar y bloquear catéteres no vasculares, tales como catéteres 30 de diálisis peritoneal, como se muestra en las Figs. 3A-3C. Tras un tratamiento de diálisis peritoneal, el dializado utilizado se extrae por el catéter 30, como se muestra en la Fig. 3A. Una vez que se ha retirado dializado suficiente, el catéter 30 de diálisis se enjuaga con una solución de enjuague FS de la invención, como se muestra en la Fig. 3B. Tras el enjuague, la solución de bloqueo se introduce en el catéter

30 de diálisis peritoneal, como se muestra en la Fig. 3C, de tal manera que rellena la luz del catéter, como se ha descrito anteriormente con los catéteres vasculares. De manera alternativa o adicional, la solución de bloqueo puede ser una solución de la invención.

Con referencia ahora a la Fig. 4, puede potenciarse el uso de una solución de bloqueo utilizando un catéter implantado que está formado al menos en parcialmente a partir de un material poroso. Cuando la luz 40 del cuerpo 42 del catéter poroso se rellena con una solución de la invención, la solución podrá capaz penetrar lentamente (es decir, filtrarse) en el cuerpo del catéter y hacia el exterior en el tejido T que rodea el catéter, como se muestra por las flechas de la Fig. 4. Por lo tanto, las propiedades antimicrobianas de la solución de bloqueo no se limitarán completamente a la luz interior del catéter, sino que serán también eficaces en la superficie del catéter y en la región de tejido que rodea inmediatamente el cuerpo del catéter. Los materiales particularmente adecuados y las propiedades de porosidad de los cuerpos del catéter se han definido anteriormente.

Con referencia ahora a la Fig. 5, los kits de acuerdo con la presente invención incluirán al menos un recipiente 60, tal como una jeringuilla, para mantener un volumen de una solución de bloqueo de la invención y la luz de un catéter implantable para recibir la solución. El volumen estará normalmente comprendido en los intervalos que se definen en el presente documento. Los kits pueden contener además un envase 62 para mantener el recipiente 60. El envase puede ser cualquier envase de dispositivo médico convencional, incluyendo cajas, tubos, envolturas, bandejas y bolsas. Además, el kit puede contener instrucciones para el uso ("IFU" que establecen un procedimiento para bloquear y/o desinfectar un catéter implantado introduciendo la solución desde el recipiente a una luz del catéter implantable entre sucesivos usos del catéter.

Ejemplos

La presente invención se define además en los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos Ejemplos, aunque indicando las realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan únicamente a modo ilustrativo.

Ejemplo 1 Evaluación de las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano

Los siguientes estudios proporcionaron un ensayo antimicrobiano/antifúngico de las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano formuladas de acuerdo con la presente descripción.

Staphylococcus Aureus resistente a la meticilina ("MRSA")

Un cultivo madre de *Staphylococcus aureus* se mantuvo como un cultivo madre congelado a -70°C hasta su uso. El ensayo bacteriano utilizó *Staphylococcus aureus* aislado de sangre humana. Se preparó una suspensión celular a partir del cultivo madre cultivado y se cultivó en caldo triptico de soja ("TSB") para proporcionar aproximadamente 1×10^8 unidades formadoras de colonias ("UFC") por mililitro de MRSA. La concentración final de la solución del inóculo se confirmó utilizando recuentos de placas.

Ensayo bacteriano - Para el ensayo, se inocularon 9,9 ml de cada solución de ensayo con 100 ul de la suspensión celular de MRSA para proporcionar una concentración celular final de aproximadamente 1×10^6 UFC/ml. Esto representa una dilución 1:100 de las 1×10^8 UFC/ml del cultivo de partida; la concentración celular inicial se calculó basándose en el recuento en placas del inóculo. Cada solución de ensayo o control se evaluó por triplicado. Se recogieron muestras a T = 1 hora.

Muestreo de organismos tratados para el crecimiento - Cada muestra se diluyó en serie en PBS (pH 7,0) y se sembró por duplicado en placas de agar triptico de soja ("TSA"). Todas las placas se incubaron invertidas a 37°C durante 24 horas. Para el volumen restante de la muestra tratada: 1) Cada muestra se filtró a través de una membrana de filtro de 0,22 µm, y 2) Cada filtro se enjuagó con 15 ml de agua estéril. El filtro se colocó directamente sobre una placa de TSA y se incubó sin inversión durante 24 h a 37°C.

Análisis - Las UFC/ml de cada solución se transformaron logarítmicamente (base 10). En los casos donde los recuentos de placas fueron cero, se sustituyó un valor de 0,5 por uno de los recuentos cero. Este valor sustituido se escaló, basándose en la dilución sembrada en placas o el volumen filtrado. Se promediaron los resultados de tres experimentos para determinar la densidad log promedio y se calculó la desviación estándar asociada. Se calcularon las reducciones logarítmicas para los cultivos tratados con solución de bloqueo sustrayendo la densidad logarítmica promedio a las 24 h desde estas al tiempo cero.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa (una bacteria gram negativa representativa) se hizo crecer en cultivo hasta un crecimiento en fase logarítmica definido. Se incubaron/trataron muestras representativas del cultivo durante un tiempo definido con diversos vehículos (disolventes) o soluciones de bloqueo. Se sembraron alícuotas de las muestras tratadas en placas de agar y se llevaron a cabo los recuentos de colonias tras un tiempo suficiente para el crecimiento para evaluar la eficacia del bloqueo en la destrucción de los organismos de interés.

Cepa bacteriana y solución de cultivos - Un cultivo madre de *Pseudomonas aeruginosa* que se iba a ensayar se

mantuvo como un cultivo madre congelado a -70°C hasta su uso. El ensayo bacteriano utilizó *Pseudomonas aeruginosa* aislada de sangre humana. Se preparó una suspensión celular a partir del cultivo madre congelado y se cultivó en TSB para proporcionar aproximadamente 1×10^8 UFC por mililitro de *P. aeruginosa*. Como referencia, una unidad de 0,5 McFarland reflejará normalmente este número aproximado de organismos. La concentración final de la solución del inóculo se confirmó utilizando recuentos de placas.

Ensayo bacteriano - Para el ensayo, se inocularon 9,9 ml de cada solución de ensayo con 100 μl de la suspensión celular de *P. aeruginosa* para proporcionar una concentración celular final de aproximadamente 1×10^6 UFC/ml. Señalar que esto representa una dilución 1:100 de las 1×10^8 UFC/ml del cultivo de partida. La concentración celular inicial se calculó basándose en el recuento en placas del inóculo. Cada solución de ensayo o control se evaluó por triplicado. Se recogieron muestras a $T = 1$ hora. Cada muestra se diluyó en serie en PBS (pH 7,0) y se sembró por duplicado en placas TSA. Todas las placas se incubaron invertidas a 37°C durante 24 horas. Para el volumen restante de la muestra tratada: 1) cada muestra se filtró a través de una membrana de filtro de $0,22 \mu\text{m}$, y 2) cada filtro se enjuagó con 15 ml de agua estéril. El filtro se colocó directamente en una placa TSA y se incubó (sin inversión) durante 24 h a 37°C .

Análisis - Las UFC/ml de cada solución se transformaron logarítmicamente (base 10). En los casos donde los recuentos de placas fueron cero, se sustituyó un valor de 0,5 por uno de los recuentos cero. Este valor sustituido se escaló, basándose en la dilución sembrada en placas o el volumen filtrado. Se promediaron los resultados de tres experimentos para determinar la densidad log promedio y se calculó la desviación estándar asociada. Se calcularon las reducciones logarítmicas para los cultivos tratados con solución de bloqueo sustrayendo la densidad logarítmica promedio a las 24 h desde estas al tiempo cero.

Candida albicans

Candida albicans (un hongo/levadura representativo) se hizo crecer en un crecimiento en cultivo hasta una fase logarítmica definida. Se incubaron/trataron muestras representativas del cultivo durante un tiempo definido con diversos vehículos (disolventes) o soluciones de bloqueo. Se sembraron alícuotas de las muestras tratadas en placas de agar y se llevaron a cabo los recuentos de colonias tras un tiempo suficiente para el crecimiento para evaluar la eficacia de la solución de bloqueo en la destrucción de los organismos de interés.

Un cultivo madre de *Candida albicans* de la ATCC se mantuvo como un cultivo madre congelado a -70°C hasta su uso. El ensayo bacteriano utilizó *Candida albicans* ATCC n.º 90028 aislada de sangre humana. Se preparó una suspensión celular a partir del cultivo madre congelado y se cultivó en TSB para proporcionar aproximadamente 1×10^8 UFC por mililitro de *C. albicans*. Como referencia, una unidad de 0,5 McFarland reflejará normalmente este número aproximado de organismos. La concentración final de la solución del inóculo se confirmó utilizando recuentos de placas.

Ensayo bacteriano - Para el ensayo, se inocularon 9,9 ml de cada solución de ensayo con 100 μl de la suspensión celular de *C. albicans* para proporcionar una concentración celular final de aproximadamente 1×10^6 UFC/ml. Señalar que esto representa una dilución 1:100 de las 1×10^8 UFC/ml del cultivo de partida. La concentración celular inicial se calculó basándose en el recuento en placas del inóculo. Cada solución de ensayo o control se evaluó por triplicado. Se recogieron muestras a $T = 1$ hora.

Muestreo de organismos tratados para el crecimiento - Cada muestra se diluyó en serie en PBS (pH 7,0) y se sembró en placas TSA. Todas las placas se sembraron en placas por duplicado y se incubaron invertidas a 37°C durante 24 horas. Para el volumen restante de la muestra tratada: 1) cada muestra se filtró a través de una membrana de filtro de $0,22 \mu\text{m}$, y 2) cada filtro se enjuagó con 15 ml de agua estéril. El filtro se colocó directamente sobre una placa TSA y se incubó (sin inversión) durante 24 h a 37°C .

Análisis - Las UFC/ml de cada solución se transformaron logarítmicamente (base 10). En los casos donde los recuentos de placas fueron cero, se sustituyó un valor de 0,5 por uno de los recuentos cero. Este valor sustituido se escaló, basándose en la dilución sembrada en placas o el volumen filtrado. Se promediaron los resultados de tres experimentos para determinar la densidad log promedio y se calculó la desviación estándar asociada. Se calcularon las reducciones logarítmicas para los cultivos tratados con solución de bloqueo sustrayendo la densidad logarítmica promedio a las 24 h desde estas al tiempo cero. La Tabla 3 muestra el resumen de los resultados del estudio 1.0 descrito anteriormente.

Tabla 3: Resumen del estudio 1.0

Solución	EDTA disódico mg/ml	Tampón citrato mM	Caprilato de sodio mg/ml	D5W 1/4NS	<i>Candida albicans</i> ATCC n.º 90028 UFC*	MRSA ATCC n.º 700699 UFC*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC n.º 27853 UFC*
1	0,0625	1,5	0,071		TNTC	TNTC	486
2	0,125	3	0,143		TNTC	TNTC	50

(continuación)

Solución	EDTA disódico mg/ml	Tampón citrato mM	Caprilato de sodio mg/ml	D5W 1/4NS	Candida albicans ATCC n.º 90028 UFC*	MRSA ATCC n.º 700699 UFC*	Pseudomonas aeruginosa ATCC n.º 27853 UFC*
3	0,25	6	0,287		TNTC	TNTC	243
4				QS	TNTC	TNTC	TNTC
5	0,5	12	0,575		0	0	1
6	1,0	24	1,15		0	40	0
7		48			TNTC	TNTC	84
Control positivo					1,8X10 ⁷	1,19X10 ⁸	1,27X10 ⁸

pH final: 5,0
 Los valores notificados son el promedio de tres muestras
 *UFC: Unidades formadoras de colonias
 TNTC: Demasiado numeroso para el recuento

Tabla 4: Estudio 2.0 Resumen de la concentración

pH final de la solución: 4,8	Lote n.º	EDTA disódico mg/ml	Tampón citrato mM	Caprilato de sodio mg/ml
1	0906301	0,5	25	0
2	0906302	0,5	25	1,15

5

Tabla 5: Resumen del estudio 2.0

Solución	<i>Staph aureus</i> Sensible a antibióticos ATCC n.º 6538 UFC*	<i>Staph epidermidis</i> ATCC n.º 12228 UFC*	<i>Enterococcus faecalis</i> VRE, Resistente a antibióticos ATCC n.º 700802 UFC*	<i>Escherichia coli</i> ATCC n.º 8739 UFC*	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC n.º BAA-1705 UFC*	<i>Serratia marcescens</i> ATCC n.º 8100 UFC*
1	7,3X10 ⁵	4,5X10 ⁵	1,9X10 ⁶	1,58X10 ⁶	7,0X10 ⁵	3,3X10 ⁶
2	0	0	0	0	13	0
Control positivo	2,9X10 ⁸	1,2X10 ⁸	2,9X10 ⁸	1,4X10 ⁸	1,1X10 ⁸	2,9X10 ⁸

Los valores notificados son el promedio de tres muestras
 *UFC: Unidades formadoras de colonias
 TNTC: Demasiado numeroso para el recuento

10

15

Los protocolos para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* VRE, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Serratia marcescens* fueron similares o idénticos excepto para el microorganismo ensayado. Resulta evidente a partir del estudio 1.0 que caprilato de sodio a una concentración de 0,575 mg/ml y EDTA disódico a una concentración de 0,5 mg/ml de pH ajustado a 5,0 con un tampón citrato fue eficaz para una reducción de 7-8 unidades logarítmicas de los principales microorganismos médicamente importantes. Además, el caprilato de sodio y EDTA disódico a una concentración tan baja como 0,0625 mg/ml de pH fue eficaz para una reducción logarítmica de 6-7 unidades logarítmicas de al menos un microorganismo médicamente importante (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). En general, el estudio 1.0 demostró que las soluciones inhibitoras del crecimiento microbiano que tenían un agente microbiano de carboxilato C₄-C₉ y un agente quelante fueron sinérgicas a concentraciones de 1 mg/ml de agente quelante o menores.

20

Como se muestra en las Tablas 4-5 (estudio 2.0), EDTA disódico en un tampón citrato a la concentración notificada dio como resultado una reducción de 2 unidades logarítmicas, pero no pudo completar la destrucción de los organismos ensayados. Sin embargo, la adición de 1,15 mg/ml de caprilato de sodio al tampón citrato de EDTA disódico base dio como resultado una reducción de 8 unidades logarítmicas en los organismos de ensayo.

Según los estudios 1.0 y 2.0, las concentraciones eficaces del agente quelante evaluado estuvieron también por debajo de las concentraciones notificadas anteriormente y a una concentración que podría reducir mucho el riesgo

potencial de paro cardíaco súbito asociado a dosificaciones mayores. Además, las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano evaluadas pudieron mantener los catéteres intravenosos en el estado sin flujo "bloqueado" a la composición propuesta, como se demostró en la Fig. 6.

- 5 A las concentraciones de microorganismos que se puede esperar observar en dispositivos de acceso intravenoso permanentes, se concluyó que las soluciones inhibidoras del crecimiento microbiano que tenían concentraciones de agentes quelantes de acuerdo con la invención podían mantener estos dispositivos y reducir o eliminar eficazmente los microorganismos como una fuente de infección sistémica.

Debe entenderse que serán evidentes para los expertos en la técnica diversos cambios y modificaciones de las realizaciones actualmente preferidas descritas en el presente documento.

10

REIVINDICACIONES

1. Una solución inhibidora del crecimiento microbiano que comprende un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende caprilato de sodio, un tampón que comprende citrato y un agente quelante que comprende ácido disodio etilendiaminotetraacético, en la que el agente quelante de ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,0625 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, el tampón citrato está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 24 mM y el agente antimicrobiano de caprilato de sodio está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,071 mg/ml a aproximadamente 1,15 mg/ml.
2. La solución inhibidora del crecimiento microbiano de la reivindicación 1, en la que el agente quelante de ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.
3. La solución inhibidora del crecimiento microbiano de la reivindicación 1, en la que el agente quelante de ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,25 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml.
4. La solución inhibidora del crecimiento microbiano de la reivindicación 1 que comprende además una solución transportadora farmacológicamente aceptable.
5. La solución inhibidora del crecimiento microbiano de la reivindicación 4, en la que la solución transportadora farmacológicamente aceptable comprende solución salina, solución de Ringer o agua de pH ajustado a 5,2 o menor.
6. Un procedimiento para revestir un dispositivo médico, comprendiendo el procedimiento: exponer el dispositivo médico a una solución inhibidora del crecimiento microbiano durante una cantidad de tiempo suficiente para proporcionar un revestimiento sobre la superficie expuesta del dispositivo, en el que la solución inhibidora del crecimiento microbiano comprende un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende caprilato de sodio, un tampón que comprende citrato y un agente quelante que comprende ácido disodio etilendiaminotetraacético, y en el que el agente quelante de ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,0625 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, el tampón citrato está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 24 mM y el agente antimicrobiano de caprilato de sodio está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,071 mg/ml a aproximadamente 1,15 mg/ml.
7. Un dispositivo médico revestido con una solución inhibidora del crecimiento microbiano que comprende un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende caprilato de sodio, un tampón que comprende citrato y un agente quelante que comprende ácido disodio etilendiaminotetraacético, en la que el agente quelante de ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,0625 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, el tampón citrato está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 24 mM y el agente antimicrobiano de caprilato de sodio está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,071 mg/ml a aproximadamente 1,15 mg/ml.
8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el dispositivo médico se selecciona entre el grupo de dispositivos que consisten en un catéter venoso central, un catéter intravenoso periférico, un catéter arterial, un catéter de Swan-Ganz, un catéter de hemodiálisis, un catéter umbilical, un catéter de silicona no tunelizado percutáneo, un catéter venoso central tunelizado con manguito y un puerto venoso central subcutáneo.
9. Un kit para bloquear y/o enjuagar un catéter implantado, comprendiendo el kit: un recipiente que contiene un volumen de solución inhibidora del crecimiento microbiano que comprende un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende caprilato de sodio, un tampón que comprende citrato y un agente quelante que comprende ácido disodio etilendiaminotetraacético, en la que el agente quelante de ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,0625 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, el tampón citrato está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 24 mM y el agente antimicrobiano de caprilato de sodio está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 8 mM; y una luz de un catéter implantable que recibe la solución inhibidora del crecimiento microbiano.
10. El kit de la reivindicación 9, en el que el recipiente comprende una jeringuilla.
11. Un kit para bloquear y/o enjuagar un catéter implantado, comprendiendo el kit: un recipiente que tiene un primer compartimento que mantiene un agente antimicrobiano de carboxilato C₄-C₉ que comprende caprilato de sodio y un agente quelante en forma de polvo que comprende ácido disodio etilendiaminotetraacético y un segundo compartimento que mantiene una solución transportadora farmacológicamente aceptable, en el que el agente quelante del ácido disodio etilendiaminotetraacético está presente en una cantidad

- 5 comprendida de aproximadamente 0,0625 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml y el agente antimicrobiano de caprilato de sodio está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,071 mg/ml a aproximadamente 1,15 mg/ml cuando se mezcla con la solución transportadora farmacológicamente aceptable y en el que el primer compartimento o el segundo compartimento comprende además un tampón citrato que está presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 24 mM.
12. El kit de la reivindicación 11, en el que el recipiente comprende una luz de catéter implantable.
13. El kit de la reivindicación 11, en el que el recipiente comprende una jeringuilla.

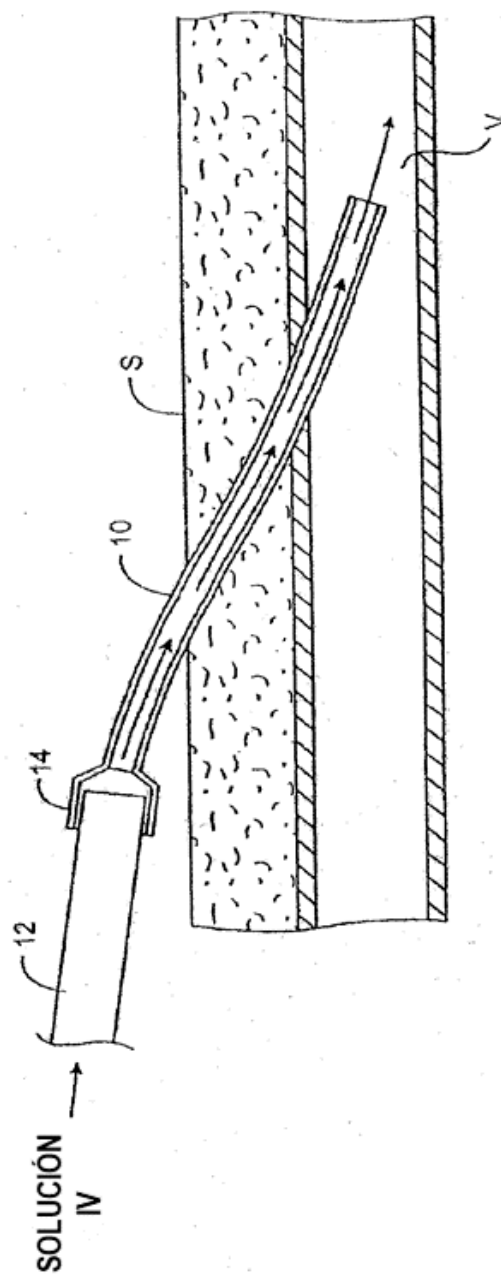


FIG. 1A

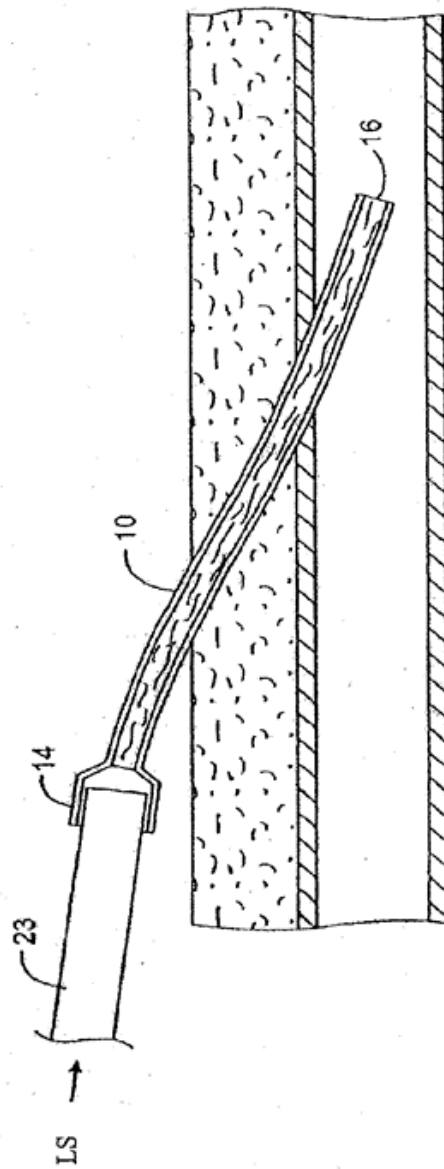


FIG. 1B

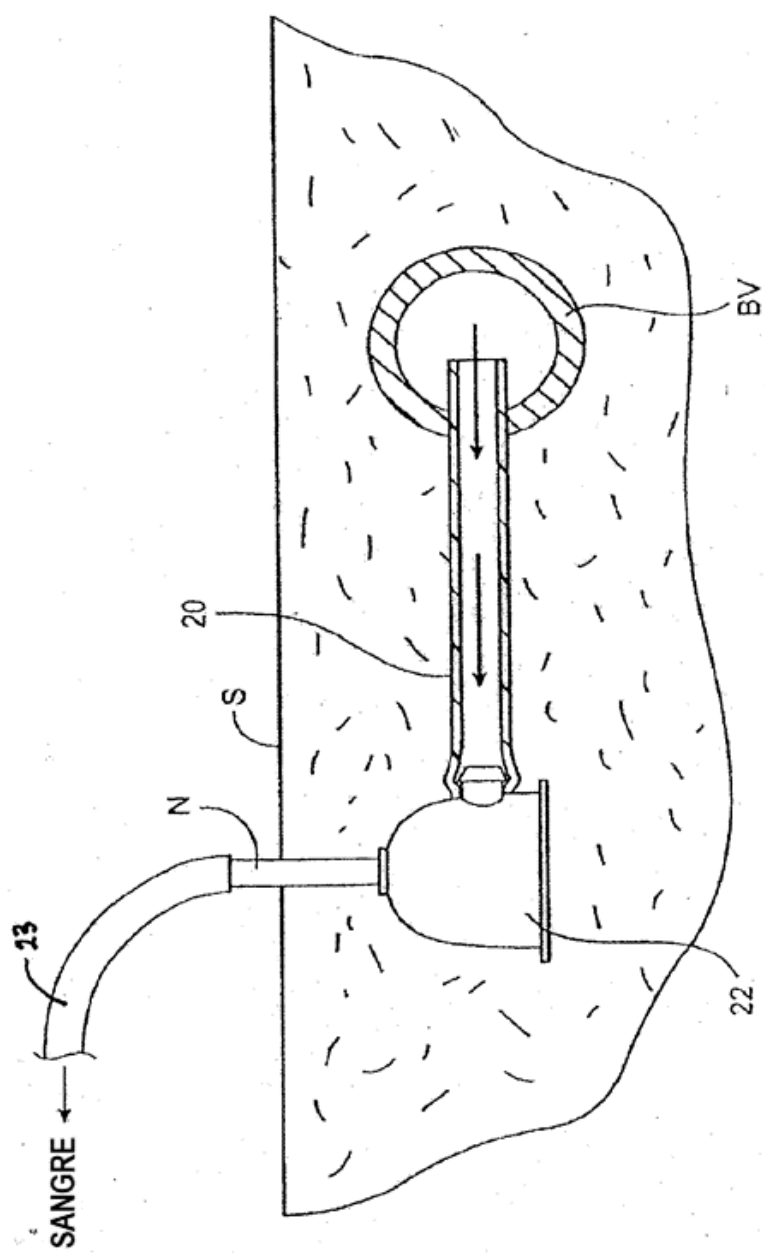


FIG. 2A

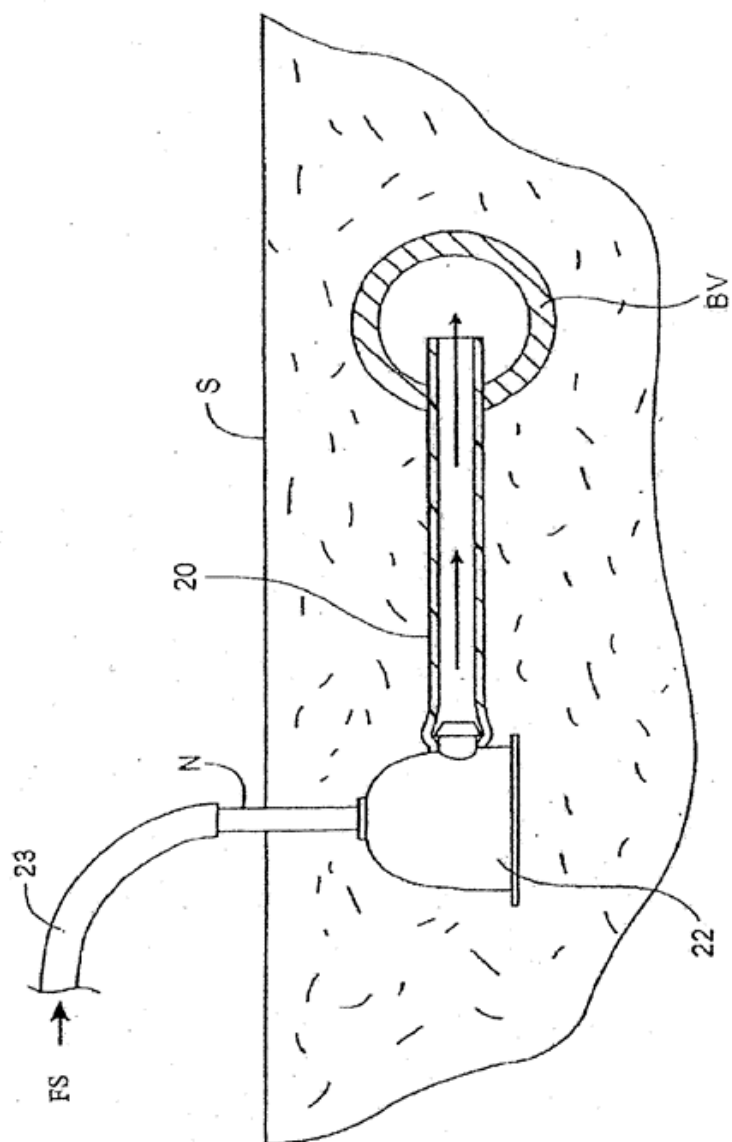


FIG. 2B

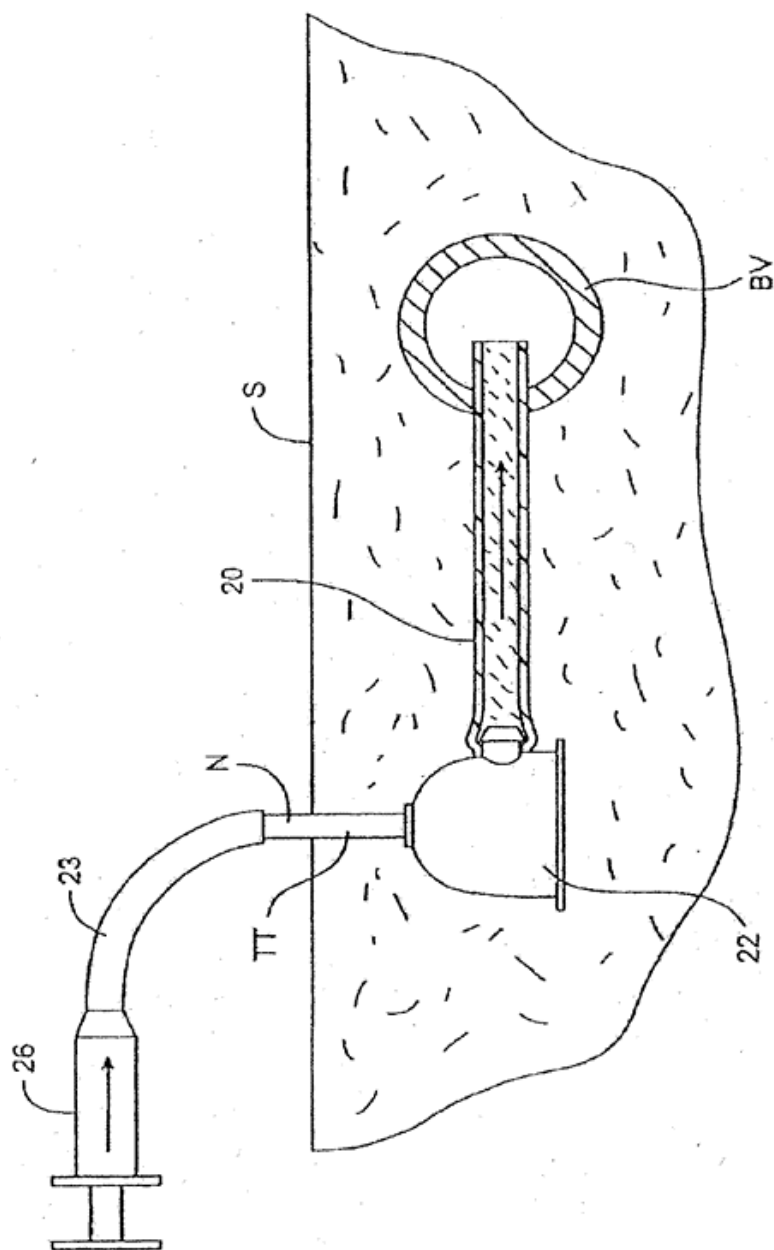


FIG. 2C

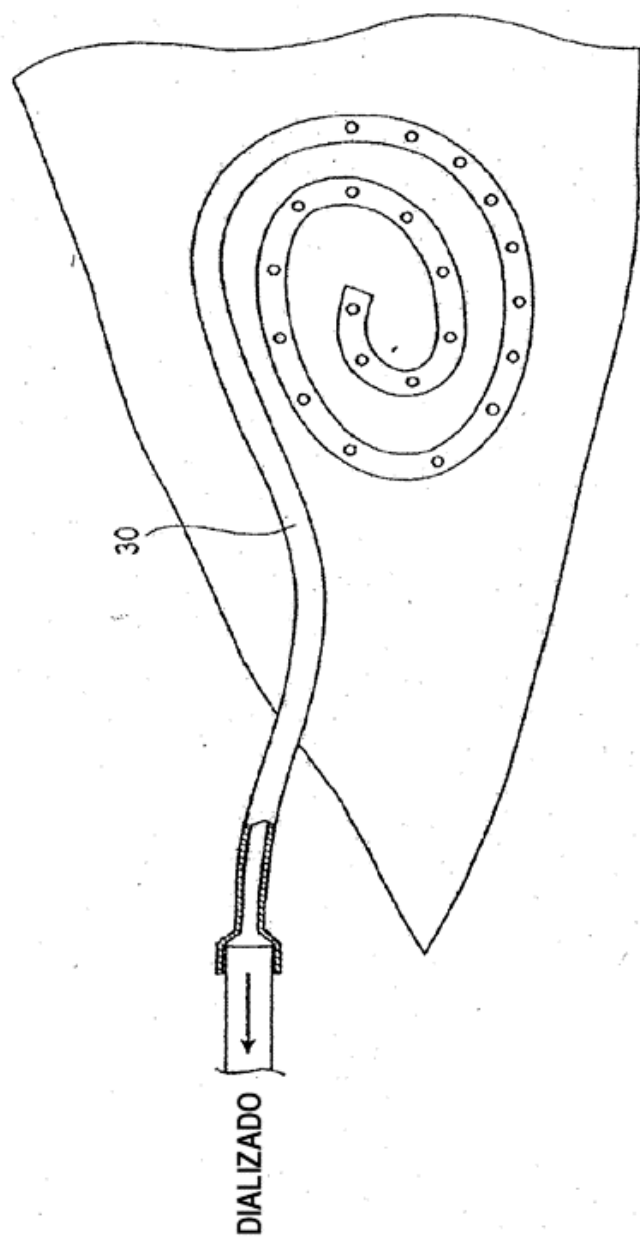


FIG. 3A

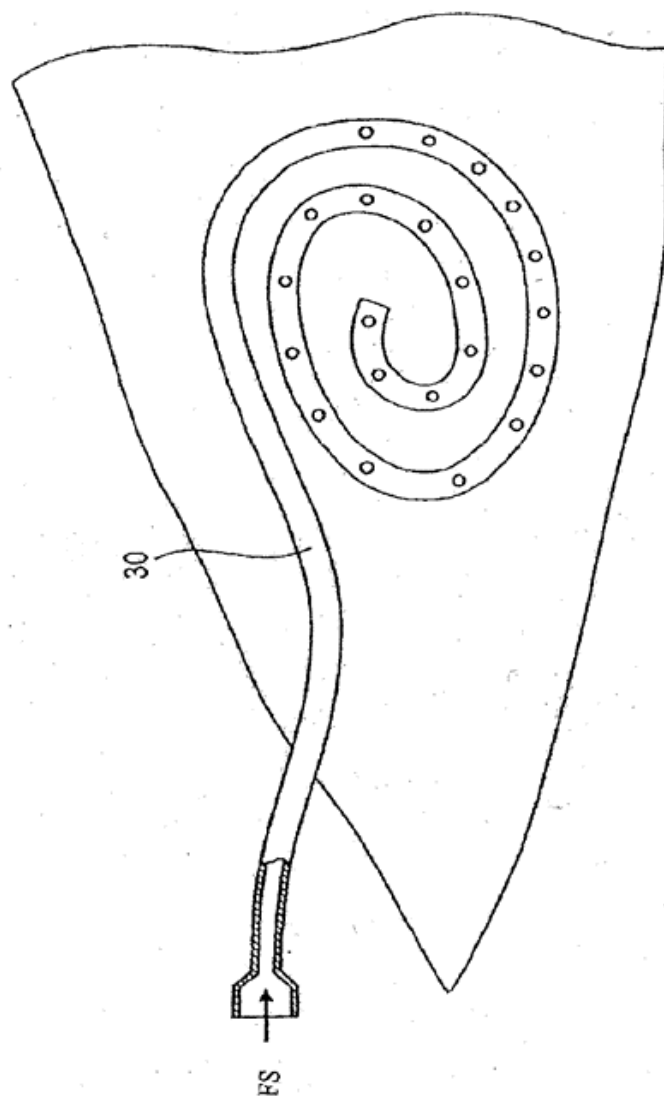


FIG. 3B

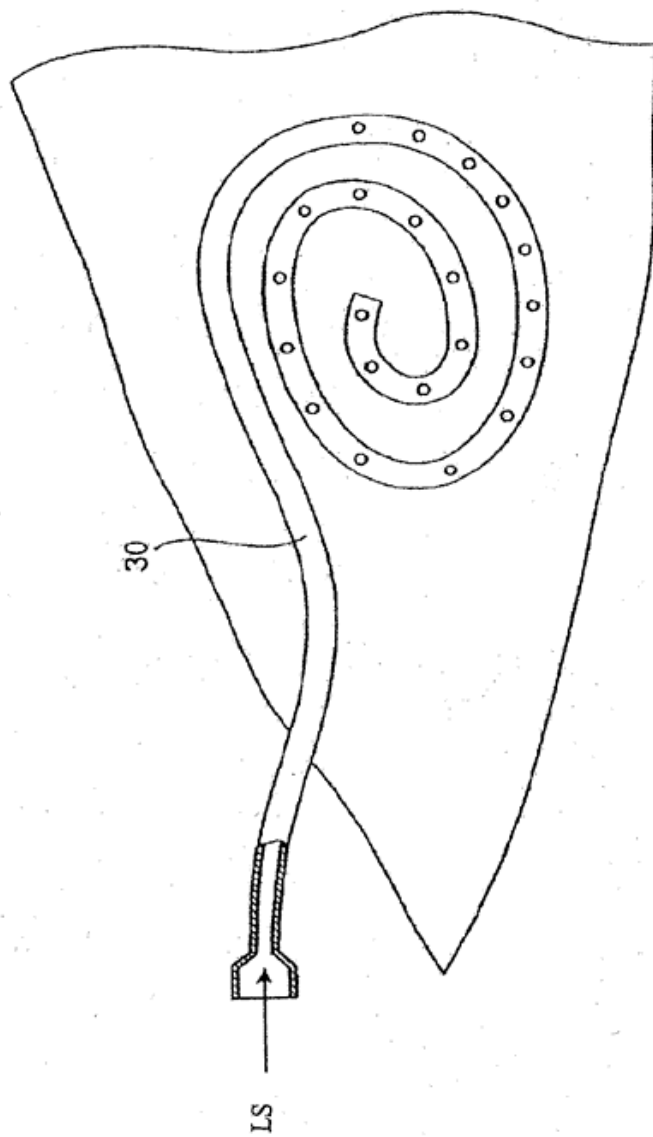


FIG. 3C

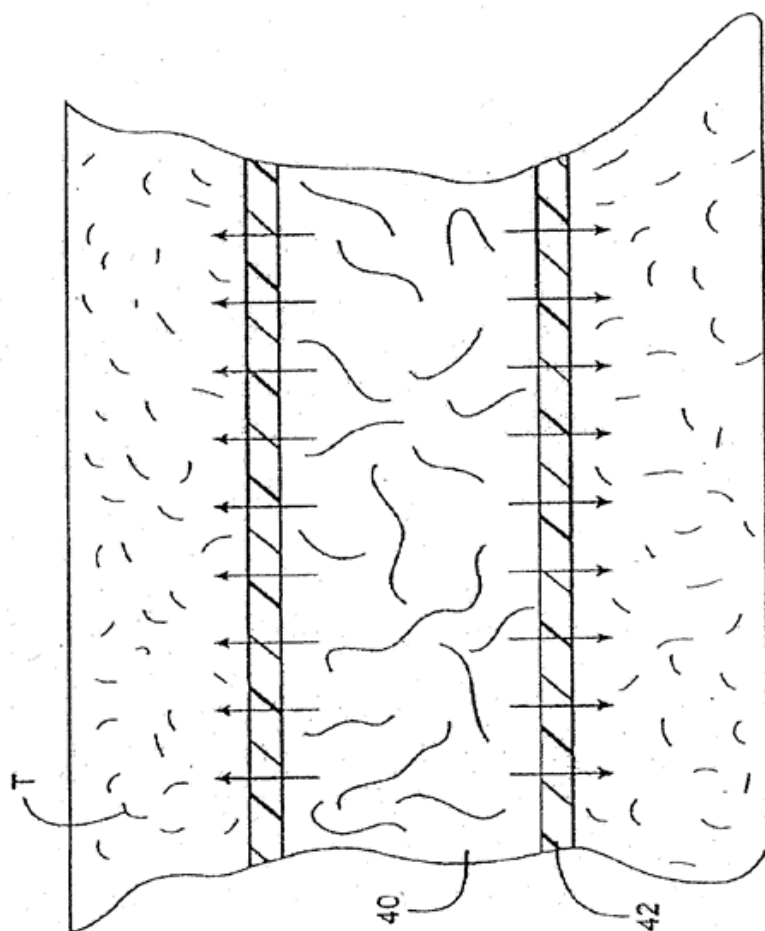
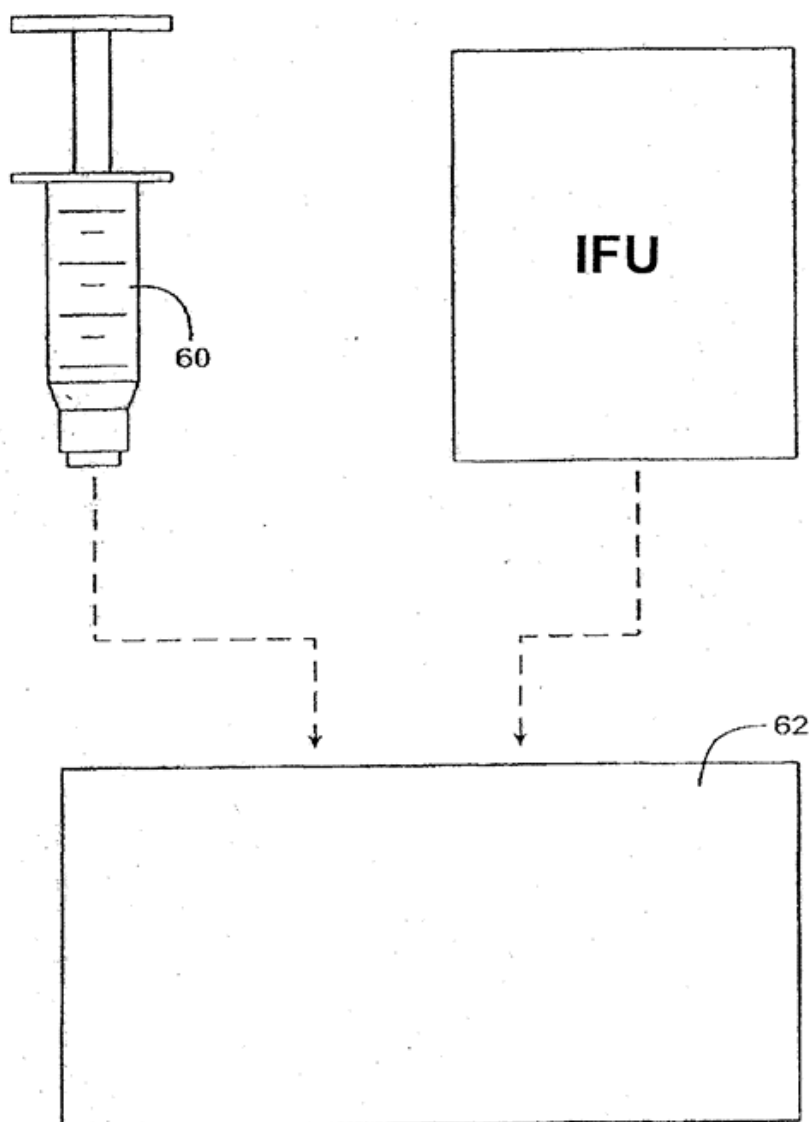


FIG. 4

FIG. 5



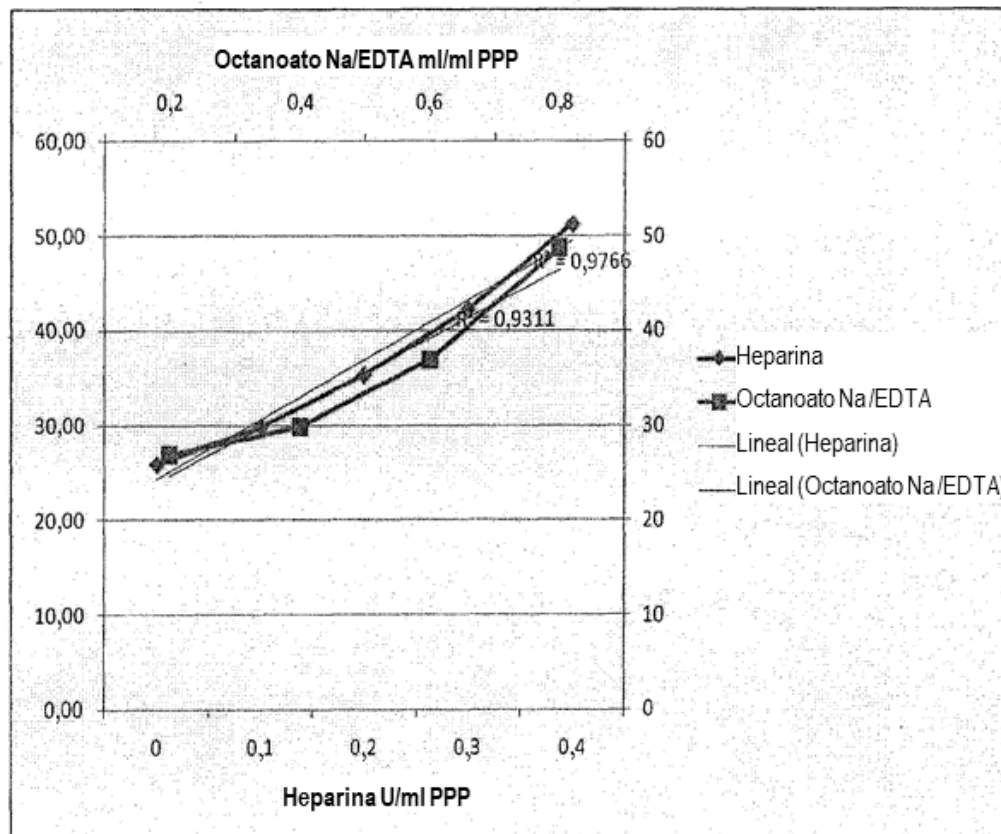


Fig. 6