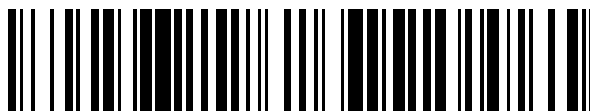


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 760**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A01N 31/02 (2006.01)

A01N 37/44 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2016** **PCT/US2016/060571**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017** **WO17079589**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2016** **E 16806326 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 3370794**

54 Título: **Soluciones antimicrobianas con estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

05.11.2015 US 201562251481 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2020

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF
TEXAS SYSTEM (100.0%)
210 West 7th Street
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**ROSENBLATT, JOEL y
RAAD, ISSAM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 764 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Soluciones antimicrobianas con estabilidad mejorada

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere de manera general al campo de la biología y medicina molecular. Más particularmente, concierne a composiciones antimicrobianas tales como, por ejemplo, soluciones de bloqueo de catéter antimicrobianas.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 La contaminación microbiana de dispositivos médicos, tales como catéteres, continúa presentando un problema clínico significativo. Los dispositivos médicos, tales como los catéteres vasculares, han mejorado la calidad de la asistencia médica. Sin embargo, las infecciones que resultan de la colonización de organismos embebidos en películas biológicas son la más frecuente complicación asociada con el uso de estos y otros dispositivos permanentes y/o protésicos. De hecho, las infecciones son las más serias complicaciones asociadas con los catéteres venosos centrales permanentes (CVCs) (Maki y otros, 1998). Se estima que anualmente ocurren más de 200.000 infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres (CRBSI) solamente en los Estados Unidos de América (Kluger y otros, 1999). Los *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y las especies *Candida* son los organismos principales causantes de las CRBSI (Maki y otros, 1998; Raad y otros, 2002).

- 20 Aunque existe un riesgo de colonización bacteriana de un catéter, el uso de una solución de bloqueo de catéter puede permitir el uso continuado de un catéter, y la retirada del catéter de un paciente es frecuentemente problemática en muchas situaciones clínicas. Las soluciones de bloque de catéter antimicrobianas pueden proporcionar el rescate de catéteres vasculares colonizados en el ámbito de infecciones del torrente sanguíneo. Para muchos pacientes enfermos críticos, la retirada o intercambio de un catéter vascular en el ámbito de una infección del torrente sanguíneo es una pobre opción. Existe un riesgo de irritación o ruptura del vaso así como hemorragia. El riesgo de hemorragia es particularmente significativo en pacientes con coagulopatías subyacentes tales como pacientes con
- 25 cáncer. Existe igualmente un riesgo de taponamiento cardíaco así como el costo asociado con la obtención de imágenes radiológicas para verificar la posición de la punta del catéter de reemplazo. Las soluciones de bloqueo del catéter antimicrobianas pueden igualmente ayudar a la valiosa función de prevenir que un catéter llegue a ser una fuente de patógenos del torrente sanguíneo en el ámbito de infección del torrente sanguíneo.

- 30 Sin embargo, la colonización del instrumental es la fuente principal de la migración de organismos que conduce a las infecciones del torrente sanguíneo en catéteres de silicona a largo plazo (Raad y otros, 1993). Aunque se han realizado progresos en la reducción de la infiltración bacteriana de dispositivos médicos o dispositivos médicos permanente, continúan las infecciones resultantes de la colonización bacteriana de dispositivos médicos. Evidentemente, existe una necesidad para nuevas y mejoradas soluciones antimicrobianas, tales como soluciones de bloqueo de catéter antimicrobianas.

35 Sumario de la invención

- La presente invención supera las limitaciones en la técnica anterior proporcionando, en ciertos aspectos, composiciones antimicrobianas mejoradas (por ejemplo, soluciones de bloqueo de catéteres mejoradas) que muestran estabilidad y almacenamiento mejorados. La presente invención se basa, en parte, sobre la observación de que algunas composiciones microbianas pueden dar como resultado una precipitación no deseada de componentes antimicrobianos procedentes de la solución, limitando, de esta forma, la utilidad de la solución. En la presente invención, se proporcionan soluciones antimicrobianas mejoradas que muestran precipitación reducida de componentes en solución y estabilidad mejorada.

- 45 Tal como se muestra en los ejemplos más adelante, los autores de la presente invención han observado que la inclusión tanto de EDTA como de un alcohol en una solución antimicrobiana con un antibiótico, pueden dar como resultado una precipitación no deseada (por ejemplo, del EDTA y/o antibiótico) de la solución, lo cual puede reducir las propiedades antimicrobianas de la solución antimicrobiana. Además, esta precipitación puede producir consecuencias no deseables en una solución de bloqueo o de lavado de catéter dado que, por ejemplo, el precipitado puede obstruir los lúmenes del catéter o crear embolias.

- 50 Simplemente reduciendo la concentración de EDTA en la solución antimicrobiana podría esperarse que se reduciría la precipitación de EDTA; sin embargo, la reducción de la concentración de EDTA podría igualmente reducir las propiedades antimicrobianas de la composición antimicrobiana resultante. En algunos aspectos, la presente invención está basada, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que soluciones antimicrobianas que comprenden tanto EDTA como un alcohol (por ejemplo, etanol), cuando se ajustan a un pH de aproximadamente 6-8, pueden dar como resultado composiciones que muestran poca o nula precipitación no deseada del EDTA a lo largo de amplios
- 55 periodos de tiempo (por ejemplo, durante al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 48 horas, o al menos aproximadamente 72 horas después de mezcla con un antibiótico tal como minociclina). Hasta

donde alcanza el conocimiento de autores de la presente invención, ni este problema ni esta solución ha sido descrita en la técnica anterior.

Tal como se muestra en los ejemplos más adelante, durante el uso de la triple combinación de minociclina/EDTA/etanol (M/EDTA/Etanol) tal como se describe en la Patente de EE.UU. 7601731, los autores de la presente invención han observado que comienza a formarse un precipitado dentro de las 24 horas de la preparación de esta solución de bloqueo triple combinación (M/EDTA/Etanol). Durante el uso clínico, en algunas situaciones es imposible o no deseable usar inmediatamente toda la solución de bloqueo preparada, por ejemplo, cuando los lúmenes de un catéter están en servicio para la administración de medicación, hidratación, nutrición o diagnósticos. En algunos casos, la disponibilidad de individuos entrenados para mezclar el bloqueo puede ser limitada, creándose una necesidad de almacenamiento. Además, debido al coste de la Minociclina, puede ser económicamente preferible el almacenar las soluciones de bloqueo no usadas durante unas duraciones limitadas en lugar de descartarlas. Tal como se muestra en los ejemplos más adelante, se observaron soluciones antimicrobianas para proporcionar durante al menos aproximadamente 72 horas de almacenamiento estable de solución de bloqueo preparada antes de su uso. Puede prepararse una solución de bloqueo estable (por ejemplo, estable durante al menos 72 horas) que comprende M/EDTA/Etanol, por ejemplo, cuando se agrega un cuarto componente para ajustar el pH hasta un intervalo de aproximadamente 6-8. Se describen varias soluciones de bloqueo M/EDTA/Etanol estables con un cuarto componente. Se proporcionan igualmente diseños de kits para el rescate de catéteres infectados por terapia de bloqueo antimicrobiana con la solución de bloqueo estable. El alcance de la invención está definido mediante las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter puede contener:

(i) Alcohol + agente antimicrobiano + EDTA ácido (tal como EDTA disódico) + base suficiente (tal como hidróxido sódico o potásico) para ajustar a pH 6-8;

(ii) Alcohol + agente antimicrobiano + EDTA básico (tal como EDTA tetrasódico) + base suficiente (tal como ácido clorhídrico o acético) para ajustar a pH 6-8; o

(iii) Alcohol + agente antimicrobiano + EDTA ácido (tal como EDTA disódico) + EDTA básico (tal como EDTA tetrasódico) en proporciones para alcanzar pH 6-8. En algunas realizaciones, se comercializa a veces una mezcla de EDTAs ácido y básico como EDTA trisódico y puede tener un pH de 6,5-7,5 dependiendo de la relación, y puede usarse en la solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una solución antimicrobiana aceptable farmacéuticamente que comprende: (i) un alcohol de C₁₋₄; (ii) un EDTA; y (iii) un antibiótico de tetraciclina; en la que dicha solución tiene un pH de aproximadamente 6-8, y en la que dicha solución comprende un excipiente o diluyente aceptable farmacéuticamente. En algunas realizaciones el antibiótico es trimetoprima o minociclina. En algunas realizaciones, el alcohol de C₁₋₄ es etanol, isopropanol, metanol, o butanol. En algunas realizaciones, el alcohol de C₁₋₄ es etanol. El alcohol de C₁₋₄ puede estar presente en la solución a una concentración de aproximadamente 10-40%. En algunas realizaciones, el alcohol de C₁₋₄ está presente en la solución a una concentración de aproximadamente 10-30%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, o cualquier intervalo derivable de ellas. El alcohol de C₁₋₄ puede ser etanol. En algunas realizaciones, la solución comprende aproximadamente 1-5%, 1,5-5%, 1-3,5%, 1-3%, o aproximadamente 3% de EDTA. La solución puede comprender aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, o 5% de EDTA, o cualquier intervalo derivable de ellas. En algunas realizaciones, el EDTA es EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA 3Na, EDTA 4Na, EDTA 2K, EDTA 2Li, EDTA 2NH₄, EDTA 3K, Ba(II)-EDTA, Ca(II)-EDTA, Co(II)-EDTA, Cu(II)-EDTA, Dy(III)-EDTA, Eu(III)-EDTA, Fe(III)-EDTA, In(III)-EDTA, La(III)-EDTA, EDTA-OH, o Metil-EDTA. La solución puede comprender aproximadamente 0,05-0,2% de antibiótico de tetraciclina. En algunas realizaciones, la solución comprende aproximadamente 0,1% de minociclina, aproximadamente 3% de EDTA, y aproximadamente 25% de etanol. En algunas realizaciones, el EDTA es un EDTA ácido, y en el que la solución comprende además una base. En algunas realizaciones, el EDTA ácido es EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA 2K, EDTA diamónico, o un diácido de EDTA. En algunas realizaciones, la base es hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, una amina, o urea. En algunas realizaciones, el EDTA es un EDTA básico, y en la que la solución comprende además un ácido. En algunas realizaciones, el EDTA básico es EDTA 4Na, EDTA 4K, o EDTA tetra amónico. El ácido puede ser ácido clorhídrico o ácido acético. En algunas realizaciones, la solución comprende tanto un EDTA ácido como un EDTA básico. El EDTA ácido puede ser EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA dipotásico, o EDTA diamónico; y en las que el EDTA básico es EDTA 4Na, EDTA tetra potásico (EDTA 4K), o EDTA tetra amónico. La solución puede comprender un diluyente salino aceptable farmacéuticamente o un diluyente aceptable farmacéuticamente. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,5-7,5, de aproximadamente 7-7,4, ó 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, o cualquier intervalo derivado de ellos. La solución puede comprender además polietileno glicol. En algunas realizaciones, la solución se define además como una solución de bloqueo del catéter. En algunas realizaciones, la fracción de EDTA en la forma tetravalentes está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,000001, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,000005, o más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,00001, o cualquier intervalo derivable de ellas (por ejemplo, aproximadamente 0,0042-0,000018, aproximadamente 0,001-0,0001, aproximadamente 0,0025-0,000025, aproximadamente 0,0025-0,000075, etc.).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una jeringuilla, que comprende una dosis unitaria de una cantidad eficaz farmacológicamente de una solución de la presente invención (por ejemplo, una solución antimicrobiana o

solución de bloqueo de catéter tal como se describe en la presente invención) o tal como se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto aún de la presente invención se refiere a un vial, que comprende una dosis unitaria de una cantidad eficaz farmacológicamente de una solución de la presente invención (por ejemplo, una solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter tal como se describe en la presente invención) o tal como se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una solución de bloqueo de dispositivo médico que comprende o consiste de una solución de la presente invención (por ejemplo, una solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter tal como se describe en la presente invención) o tal como se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto aún de la presente invención se refiere a un kit que comprende; (i) un antibiótico de tetraciclina en un primer envase; (ii) una solución que contiene un EDTA y un alcohol a un pH de aproximadamente 6-8 en un segundo envase; (iii) un conector adecuado para mezclar el antibiótico y la solución; y (iv) una jeringuilla o envase adecuado para administrar la solución mezclada a un catéter. En algunas realizaciones, uno o más rótulos o etiquetas de línea de extensión despegables están unidos al catéter. Las etiquetas pueden ser etiquetas despegables simétricas que comprenden adhesivo sobre una cara y que opcionalmente tienen líneas pre-perforadas (por ejemplo, sobre aproximadamente la sección media de las etiquetas). La solución mezclada puede ser una solución de la presente invención (por ejemplo, una solución antimicrobiana o una solución de bloqueo de catéter). El antibiótico puede estar liofilizado. En algunas realizaciones, el alcohol es etanol. En algunas realizaciones, el primer envase es un vial o jeringuilla, y en la que el segundo envase es un vial o jeringuilla. En algunas realizaciones, el antibiótico es un antibiótico liofilizado, y en la que el primer envase y el segundo envase son cada uno un vial o jeringuilla.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una solución para uso en el lavado o bloqueo de un catéter en un sujeto, en la que la solución es una solución de la presente invención (por ejemplo, una solución antimicrobiana tal como se ha descrito anteriormente o en la presente invención). El catéter puede ser un catéter intravascular, un catéter urinario, un catéter cerebral, una sonda de nefrostomía, o un drenaje o catéter de drenaje. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Con la presente invención puede usarse una diversidad de moléculas quelantes de EDTA. En algunas realizaciones, la composición puede comprender una molécula quelante adicional. El EDTA o quelante puede ser, por ejemplo EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA 3Na, EDTA 4Na, EDTA 2K, EDTA 2Li, EDTA 2NH₄, EDTA 3K, Ba(II)-EDTA, Ca(II)-EDTA, Co(II)-EDTA, Cu(II)-EDTA, Dy(III)-EDTA, Eu(III)-EDTA, Fe(III)-EDTA, In(III)-EDTA, La(III)-EDTA, Cy-DTA, DHEG, ácido dietilenotriamino penta acético (DTPA), DPTA-OH, EDDA, EDDP, EDDPO, EDTA-OH, EDTPO, EGTA, HBED, HDTA, HIDA, IDA, Metil-EDTA, NTA, NTP, NTPO, O-Bistren, TTHA, EGTA, DMSA, deferoxamina, dimercaprol, citrato de cinc, una combinación de bismuto y citrato, penicilamina, succimero o Etidronato. Se contempla que un quelante que se una a bario, calcio, cerio, cobalto, cobre, hierro, magnesio, manganeso, níquel, estroncio, o cinc puede incluirse en diversas realizaciones de la presente invención.

El EDTA trisódico no se encuentra tan comercialmente disponible como las otras sales y tiene un pH de 9,5 (por ejemplo, Dissolvine NA3-36 de AkzoNobel Industrial Chemicals Amersfoort, Netherlands, CAS 150-38-9). El EDTA trisódico se comercializa a veces como una mezcla de EDTAs di- y tetra-sódicos, que pueden tener pH que depende de la relación de mezcla. Sin embargo, esta no es una sal de EDTA sencilla. Algunas EDTAs trisódicas para aplicaciones de cultivos de células están tratadas con pirocarbonato de dietilo (DEPC), el cual reduce el pH a 8 (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX; Millipore, Billerica, MA). El EDTA trisódico ajustado con DEPC no es una forma de sal sencilla, pura de EDTA y, debido al aditivo, requeriría extensos ensayos de seguridad para el contacto con la sangre en seres humanos. El EDTA es un tetra-ácido. Los diferentes aniones coexisten en solución con una presencia fraccionada dependiendo del pH de la solución. Entre pH 6 y 8, las fracciones predominantes son di y trivalentes, pero está también presente una pequeña fracción de tetravalente. Harris (2010) informa que, a 20 grados Celsius y una concentración 0,1 molar, la fracción de EDTA que es tetravalente a pH 8 es aproximadamente 0,0042 y la fracción que es tetravalente a pH 6 es aproximadamente 0,000018 ($1,8 \times 10^{-5}$). Las soluciones de EDTA con el pH final deseado pueden prepararse mezclando sales con diferentes valencias o ajustando el pH al intervalo deseado mediante la adición de ácido o base; una vez logrado, la fracción de EDTA tetravalente en la solución (comparada con las otras formas de EDTA, es decir, comparada con las formas mono-, di-, y tri-valente de EDTA) puede preferiblemente estar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,000001, más preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,000005, e incluso más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,00001, o cualquier intervalo derivado de ellos (por ejemplo, aproximadamente 0,0042-0,000018, aproximadamente 0,001-0,0001, etc.).

Un "alcohol de C₁₋₄", tal como se usa en la presente invención, se refiere a un alcohol de cadena pequeña que tiene 1-4 carbonos. En algunas realizaciones el alcohol de C₁₋₄ es metanol, etanol, butanol (n-butanol), isopropanol, n-propanol, 2-butanol, terc-butanol o isobutanol. En algunas realizaciones, el alcohol de C₁₋₄ (por ejemplo, etanol) está presente en una solución antimicrobiana de la presente invención a una concentración menor de aproximadamente 30%, más preferiblemente menor de aproximadamente 28%. En algunas realizaciones, el alcohol de C₁₋₄ (por ejemplo, etanol) está presente en una solución antimicrobiana de la presente invención a una concentración de aproxi-

madamente 1-30%, 2,5-25%, 5-25%, 5-15%, 10-15%, 5-10%, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25%, o cualquier intervalo derivado de ellos.

En algunas realizaciones, el antibiótico es trimetoprima y/o minociclina. En varias realizaciones, puede incluirse uno o más agentes antimicrobianos adicionales (por ejemplo, un alcohol, EDTA, y trimetoprima y/o minociclina, opcionalmente en combinación con uno o más agente antimicrobianos) en una solución antimicrobiana o composición de la presente invención.

Una solución antimicrobiana (por ejemplo, una solución de bloqueo de catéter) de la presente invención incluye miembros del grupo tetraciclina de antibióticos tales como tigeciclina, minociclina, doxiciclina, o demeclociclina y/o análogos tales como anhidrotetraciclina, clorotetraciclina, o epioxitetraciclina. En algunas realizaciones, las soluciones antimicrobianas o soluciones de bloqueo de catéter tal como se describen en la presente invención, pueden incluir uno o más agentes antivirales y/o agentes antifúngicos adicionales.

Las composiciones y procedimientos antimicrobianos descritos en la presente invención pueden usarse para reducir agentes microbianos (por ejemplo, bacterias) de la superficie de un dispositivo médico tal como, por ejemplo, un catéter, un drenaje, una sonda endotraqueal, una sonda de nefrostomía, un catéter o derivación ventricular, un stent biliar, un dispositivo ortopédico, una válvula protésica, un implante médico, dispositivos dentales o implantes dentales, dispositivos de asistencia cardíaca, injertos vasculares, traqueostomía, dispositivos de ventriculostomía, o dispositivos intratecales. En algunos aspectos, el catéter es un catéter permanente tal como un catéter venoso central, un catéter intravenoso periférico, un catéter arterial, un catéter Swan-Ganz, un catéter de hemodiálisis, un catéter urinario, un catéter peritoneal, un catéter umbilical, un catéter de silicona no tunelizado percutáneo, un catéter venoso central tunelizado de manguito o una vía venosa central subcutánea. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un tubo endotraqueal, un catéter vascular, un catéter urinario, un tubo de nefrostomía, un stent biliar, un catéter peritoneal, un catéter epidural, un catéter del sistema nervioso central, un catéter intracraneal, un catéter intraespinal, un catéter epidural, un dispositivo ortopédico, una válvula protésica, o un implante médico. El catéter puede ser un catéter vascular tal como, por ejemplo, un catéter venoso central, una vía arterial, un catéter de arteria pulmonar, y un catéter venoso periférico, un catéter intraarterial, o entubado intravenoso (*i.v.*).

La composición farmacéutica o solución de bloqueo de catéter de la presente invención comprende un excipiente aceptable farmacéuticamente. Las frases "aceptable farmacéuticamente" y "aceptable farmacológicamente" se refieren a entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica o de otra forma desfavorable cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según sea lo apropiado. La preparación de una composición farmacéutica que contiene una solución antimicrobiana (por ejemplo, una solución de bloqueo de catéter) de la presente invención y un ingrediente activo adicional será conocida para los expertos en la técnica a la vista de la presente divulgación, tal como se ejemplifica mediante Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, (2005). Más aún, para administración animal (por ejemplo, humana), se da por entendido que la preparación debería típicamente cumplir las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridas por el FDA Office of Biological Standards. En algunas realizaciones, una solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter puede comprender uno o más ingredientes tal como se describe en las Patentes de EE.UU. Nos. 7601731, 5362754, y 5688516. En algunas realizaciones, una composición microbiana o solución de bloqueo de catéter de la presente invención puede comprender uno o más agentes antivirales o antifúngicos adicionales.

Al margen de la reducción/erradicación de microbios en dispositivos médicos, las soluciones de lavado de la presente invención son igualmente útiles en la erradicación de las superficies de otras superficies en las que los microbios pueden desarrollarse tales como tuberías, conducciones (por ejemplo, un oleoducto o una conducción de agua), máquinas de hielo, etc. Las conducciones de fluidos, tales como oleoductos o conducciones de agua, son frecuentemente obstruidas por una película biológica luminal que está producida por microorganismos que colonizan la superficie interior de estas conducciones. En estas realizaciones, pueden usarse concentraciones superiores de un alcohol (por ejemplo, 1-80% o superior). En algunas realizaciones, una composición antimicrobiana de la presente invención puede usarse para higiene oral, por ejemplo, como un colutorio o para desinfección tópica (piel). En algunas realizaciones, una solución antimicrobiana tal como se describe en la presente invención puede usarse para limpiar o desinfectar una superficie, o puede incluirse sobre un paño.

En algunos aspectos, se proporcionan diseños de kits que pueden reducir errores en el rescate de un catéter en un paciente que experimenta síntomas de infección. Esto puede incluir el rescate de catéteres vasculares en pacientes que experimentan bacteriemia. Esto es particularmente un problema con catéteres multilumen, en los cuales algunos lúmenes necesitan mantenerse en uso mientras que otros pueden ser bloqueados durante un intervalo de desinfección requerido. Después de la desinfección del lumen(es) bloqueado, los lúmenes pueden rotarse al lumen desinfectado habitual para infusión y el lumen que ha sido previamente usado para desinfección se bloquea. Con 5 o más lúmenes, puede llegar a ser desconcertante seguir el rastro de los lúmenes que han sido tratados y cuales se han usado. Para evitar este problema, un kit listo para usar suministrado con Minociclina en forma seca (polvo o liofilizada) y EDTA-Etanol con pH ajustado en forma de un líquido, puede incluir etiquetas de línea de extensión despegables que pueden estar pre-impresas o cumplimentadas por el médico anotando el tiempo en el que se inició la terapia de bloqueo y la etiqueta puede indicar el tiempo que se debería dejar bloqueado el lumen, de manera que no se terminara inadvertidamente la terapia de bloqueo antes de que el lumen pudiera desinfectarse. Igualmente, pueden

incluirse etiquetas de terapia completada. Pueden usarse espacios para escritura de fechas y codificación de colores de las etiquetas. Para este fin, pueden usarse etiquetas despegables simétricas con adhesivo sobre una cara que tienen líneas pre-perforadas por debajo de su sección central. En algunas realizaciones, estas etiquetas pueden doblarse sobre sí mismas de manera tal que la línea pre-perforada entre en contacto y sea axialmente paralela con la línea de extensión (o Luer) y las caras adhesivas se doblan sobre sí mismas. En algunas realizaciones, las etiquetas pueden despegarse o intercambiarse tirando en una dirección perpendicular a la línea perforada, de manera tal que la etiqueta se rasga fácilmente junto a la perforación y pueden descartarse y colocarse en los registros del paciente.

Un “agente antimicrobiano” tal como se define en la presente invención, es un agente que tiene propiedades antibióticas contra bacterias, hongos, virus y otros patógenos e incluye agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivirales y agentes antisépticos.

Tal como se usa en la presente invención, el término “agente antifúngico” se define como un compuesto que tiene ya sea un efecto antifúngico o antifungistático sobre hongos en contacto con el compuesto. Tal como se usa en la presente invención, el término “fungicida” se define para indicar que tiene una acción de muerte destructora sobre hongos. Tal como se usa en la presente invención, el término “fungistático” se define para indicar que tiene una acción inhibidora sobre el desarrollo de hongos.

Tal como se usa en la presente invención, el término “agente antibacteriano” se define como un compuesto que tiene ya sea un efecto bactericida o bacteriostático sobre bacterias en contacto por el compuesto. Tal como se usa en la presente invención, el término “bactericida” se define para indicar que tiene una acción de muerte destructora sobre bacterias. Tal como se usa en la presente invención, el término “bacteriostático” se define para indicar que tiene una acción inhibidora sobre el desarrollo de bacterias.

Tal como se usa en la presente invención, el término “agente antiviral” se define como un compuesto que puede ya sea matar agentes virales o uno que detiene la replicación de virus en contacto con el compuesto.

Para los fines de la presente divulgación, la frase “cantidad eficaz” o “cantidad eficaz terapéuticamente” se define como una dosificación suficiente para inducir un efecto microbicida o microbiostático sobre los microbios en contacto con la composición sobre una superficie.

Tal como se usa en la presente invención, los términos “contacto”, “puesto en contacto”, y “en contacto”, o “expuesto” y “exposición” se usan para describir el procedimiento mediante el cual cualquiera de las composiciones antimicrobianas divulgadas en la presente invención, entra en contacto con o en directa yuxtaposición con una superficie de un dispositivo médico o cualquier otra superficie a partir de la cual ha de ser reducido o erradicado el desarrollo microbiano.

Tal como se usa en la memoria descriptiva de la presente invención, “un” o “uno” puede indicar uno o más. Tal como se usa en la presente invención en la(s) reivindicación(es), cuando se usa conjuntamente con la palabra “comprende”, las palabras “un” o “uno” pueden indicar uno o más de uno. Tal como se usa en la presente invención, “otro” puede indicar al menos un segundo o más.

El uso del término “o” en las reivindicaciones se usa para indicar “y/o” salvo que explícitamente se indique que se refiere a alternativas únicamente o las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la divulgación apoye una definición que se refiera únicamente a alternativas e “y/o”. Tal como se usa en la presente invención, “otro” puede significar al menos un segundo o más.

A lo largo de la presente solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente del error para el dispositivo, al emplear el procedimiento para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada siguiente. No obstante, se da por entendido que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, están dados únicamente a modo de ilustración.

Descripción de realizaciones ilustrativas

La presente invención proporciona, en varios aspectos, soluciones antimicrobianas mejoradas, tales como soluciones de bloqueo de catéteres antimicrobianas mejoradas. Una solución de bloqueo de catéter antimicrobiana contiene un antibiótico de tetraciclina, un quelante, y un alcohol, en la que la solución está ajustada a un pH de aproximadamente 6-8. En algunas realizaciones, el antibiótico es minociclina y/o trimetoprima, el quelante es EDTA, y el alcohol es etanol. Por ejemplo, la solución antimicrobiana o solución de bloqueo del catéter puede contener aproximadamente 3% de EDTA. Aproximadamente 25% de etanol, y aproximadamente 0,1% de minociclina. En algunas realizaciones, la solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter puede mostrar potencia contra la película biológica, pocos o nulos efectos secundarios tóxicos, y propiedades anticoagulantes de la sangre en un paciente humano.

Además del uso con catéteres (por ejemplo, como una solución de bloqueo del catéter o una solución de lavado del catéter), una composición o solución antimicrobiana de la presente invención puede aplicarse o usarse con un dispositivo médico. El dispositivo médico puede ser, por ejemplo, una sonda endotraqueal, una sonda de nefrostomía, un stent biliar, un dispositivo ortopédico, una válvula, una válvula protésica, una sonda de drenaje, un drenaje, una derivación, una grapa, un clip, una malla, una película, un dispositivo de intercambio de sangre, una vía, un dispositivo cardiovascular, un desfibrilador, un cable de marcapasos, un recubrimiento de alambre, un implante ocular, un implante auditivo, un implante coquear, un implante dental, un estimulador, un depósito de suministro de fármaco, un filtro, una membrana, una vía de acceso vascular, un stent, una envoltura, una bolsa, un guante, una sonda intravenosa o de otro tipo, una bolsa, un apósito, un parche, una fibra, un pin, un injerto vascular, una sutura, una sutura cardiovascular, o una prótesis implantable. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un catéter tal como, por ejemplo, un catéter vascular, un catéter urinario, un catéter intracraneal, un catéter intraespinal, un catéter peritoneal, un catéter del sistema venoso central, un catéter cardiovascular, un catéter de drenaje, un catéter empapador, un catéter aspirante, un catéter intratecal, un catéter neural, un catéter estimulante, o un catéter epidural. El catéter puede ser un catéter vascular tal como, por ejemplo, un catéter venoso central, una vía arterial, un catéter de arterial pulmonar, un catéter venoso periférico, un catéter intravenoso, o un catéter intraarterial.

Agentes antimicrobianos y microbios

Las composiciones antimicrobianas de la presente invención pueden usarse para matar, destruir, o reducir la proliferación de una diversidad de microbios. Algunos ejemplos no limitativos de microbios bacterianos y fúngicos que pueden ser reducidos o erradicados mediante las composiciones y procedimientos de la invención incluyen especies de *Staphylococcus* (tales como *Staphylococcus epidermidis*), *Staphylococcus aureus*; especies de *Aspergillus* (tales como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*), *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Fusarium oxysporum*, y especies de *Candida* (tales como *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans* y *Candida glabrata*).

Quelantes

De acuerdo con la presente invención, una solución antimicrobiana (por ejemplo, una solución de bloqueo o lavado de catéter) comprende tanto un alcohol de C₁₋₄ como un quelante tal como EDTA. Los quelantes pueden unir un ión metal, lo cual típicamente implica al ión metal central unido mediante enlaces de coordinación a dos o más átomos no metálicos en la misma molécula. Durante la quelación se forman típicamente anillos heterocíclicos, con el átomo de metal como parte del anillo. La molécula que comprende los átomos de unión no metal se denomina un quelante. Los quelantes se usan en diversas aplicaciones químicas, por ejemplo como agentes de valoración o como digestores de iones metálicos. Los quelantes pueden usarse igualmente para eliminar iones procedentes de la participación en reacciones biológicas. Por ejemplo, el bien conocido ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA) puede actuar como un anticoagulante dado que es capaz de digerir iones tales como iones calcio procedentes de la sangre. El EDTA puede secuestrar iones metálicos tales como Ca²⁺ o Fe³⁺. Igualmente, el EDTA puede actuar como un agente antimicrobiano, por ejemplo, mediante unión al hierro y/o metales traza que pueden ser importantes o esenciales para que los microbios se desarrollen y reproduzcan.

En algunas realizaciones, el EDTA está presente en una solución o composición antimicrobiana de la presente invención (por ejemplo, en una solución de bloqueo de catéter) a una concentración de desde aproximadamente 1-5%, 1,5-5%, 1-3,5%, 1-3%, o aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, ó 5%, o cualquier intervalo derivado de ellos.

Pueden usarse una diversidad de formas en varias realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, el EDTA puede ser: EDTA libre (ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), EDTA 2Na (sal disódica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), EDTA 3Na dihidrato (sal trisódica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético, trihidrato), EDTA 4Na (sal tetrasódica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), EDTA 2K tetrahidrato (sal dipotásica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), EDTA 2Li dihidrato (sal dilítica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), EDTA 2NH₄ monohidrato (sal diamónica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), EDTA 3K (sal tripotásica del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Ba(II)-EDTA dihidrato (quelato de bario del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Ca(II)-EDTA (quelato de calcio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Ce(III)-EDTA (quelato de cerio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Co(II)-EDTA (quelato de cobalto del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Cu(II)-EDTA (quelato de cobalto del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Dy(III)-EDTA (quelato de disprosio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Eu(III)-EDTA (quelato de europio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Fe(III)-EDTA (quelato de hierro del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), In(III)-EDTA (quelato de indio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), La(III)-EDTA (quelato de lantano del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Mg(II)-EDTA (quelato de magnesio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Mn(II)-EDTA (quelato de manganeso del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Ni(II)-EDTA (quelato de níquel del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Sm(III)-EDTA (quelato de samario del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Sr(II)-EDTA (quelato de estroncio del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), Zn(II)-EDTA (quelato de cinc del ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), CyDTA (ácido trans-1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético, monohidrato), EDTA-OH (ácido N-(2-hidroxietil)etilenodiamino-N,N,N',N'-triacético), o Metil-EDTA (ácido (1,2-diaminopropano-N,N,N',N'-tetraacético), En algunas composiciones, la composición o solución antimicrobiana puede comprender

además DHEG (N,N-bis(2-hidroxietil)glicina), DTPA-OH (ácido 1,3-diamino-2-hidroxiopropano-N,N,N',N'-tetraacético), DTPA (ácido 1,3-diaminopropano-N,N,N',N'-tetraacético), EDDA (ácido etilenodiamino-N,N'-diacético), EDDP (ácido etilenodiamino-N,N'-dipropiónico, dihidrocloruro), EDDPO (ácido etilenodiamino-N,N'-bis(metilenofosfónico), hemihidrato), EDTPO (ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraquis(metilenofosfónico)), EGTA (ácido O,O'-bis(2-aminoetil)etilenoglicol-N,N,N',N'-tetraacético), HBED (N,N'-diacético), HDTA (ácido 1,6-hexametilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético), HIDA N (ácido 2-hidroxietil)iminodiacético), IDA (ácido iminodiacético), NTA (ácido nitrilotriacético), NTP (ácido nitrilotripropiónico), NTPO (ácido nitrilotris(metilenofosfónico), sal trisódica), O-Bistren (hexahidrobromuro de 7,19,30-trioxa-1,4,10,13,16,22,27,33-octabicyclo[11,11,11]pentatriacontano), TTHA (ácido trietilenotetramino-N,N,N',N',N'',N'''-hexaacético), o EDDS (ácido etilenodiamino-N,N'-disuccínico).

- 10 En algunas realizaciones, una solución antimicrobiana de la presente invención (por ejemplo, una solución de bloqueo de catéter) puede incluir uno o más anticoagulantes adicionales. Por ejemplo, el anticoagulante puede ser EGTA, EDTA, heparina, uroquinasa, estreptoquinasa, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, cumarina sódica, indanodiona, anisindiona, warfarina, sulfato de protamina, anti-trombina III, ácido nitriloacético, tartrato sódico potásico, D-tartrato ácido de potasio, sal dipotásica del ácido L-tartárico, sal disódica del ácido L-tartárico, sal monosódica del ácido L-tartárico, tris(carboximetil)amina, warfarina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina, prostaglandinas, sulfpirazona, estreptoquinasa, uroquinasa, activador de plasminógeno de tipo tisular, cumarina, sulfato de protamina, anti-trombina III, cumadina, proteína C/proteína S, nicumalona, fenprocumona, hirudina, hiru-
15 log, o glucosaminoglucano. En la Patente de EE.UU. No. 5.688.516 pueden encontrarse quelantes, anticoagulantes y/o agentes adicionales útiles en la práctica de la presente invención.

20 Alcoholes

- Las soluciones antimicrobianas de la presente invención comprenden un alcohol, tal como un alcohol antiséptico o desinfectante. El alcohol es un alcohol de C₁₋₄, tal como, por ejemplo, etanol, metanol, butanol, o isopropanol. En algunas realizaciones, la concentración final del alcohol está dentro del intervalo de aproximadamente 5%-80% (v/v), más preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 10% a 50%, más preferiblemente dentro del intervalo
25 de aproximadamente 15% a 40%, más preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 20% a 30%, ó 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, ó 80% (v/v), o cualquier intervalo derivado de ellos, del alcohol en la preparación de las soluciones antimicrobianas actuales. Esto incluye el uso de concentraciones intermedias de alcohol tales como 11%, 22,5%, 26% y similares. En algunas realizaciones en las que la solución o composición antimicrobiana puede usarse como una solución de bloqueo o de lavado de catéter, puede ser deseable usar una concentración de alcohol de aproximadamente 30%, o menos, tal
30 como, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5%, menos de 30%, o aproximadamente 30%, o cualquier intervalo derivado de ellos.

Agentes adicionales

- Igualmente, se contempla que cualquier ingrediente activo farmacológicamente o agente de esterilización adicional puede estar comprendido en las soluciones de la presente invención, o puede usarse de manera separada para el lavado o tratamiento de los dispositivos de la presente invención, para reducir o eliminar adicionalmente microbios y virus patógenos. Los ingredientes activos farmacológicamente típicos incluyen agentes antifibrina, agentes anti-trombóticos, y agentes anti-inflamatorios. Los agentes anti-inflamatorios incluyen esteroides, y agentes anti-inflamatorios no esteroideos, y salicilatos. Pueden usarse fármacos anti-trombóticos que incluyen ácido acetilsalicílico, dipiramidol, heparina, ibuprofeno, indometacina, prostaglandinas, sulfpirazona, warfarina, enzimas trombolíticas tales como esteptoquinasa, uroquinasa, o activador de plasminógeno. Igualmente, pueden usarse agentes acomple-
40 jantes tal como ditiocarbamato de amonio-1-pirrolidina. No obstante, los ejemplos anteriores no pretenden ser limitativos. En algunas realizaciones, una solución antimicrobiana o una solución de bloqueo de catéter puede comprender uno o más anticoagulantes y/o agentes anti-inflamatorios adicionales.

- 45 Las composiciones farmacéuticas tales como una solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter, tal como se describen en la presente invención, pueden contener un agente adicional disuelto o dispersado en un vehículo aceptable farmacéuticamente. Las frases "aceptable farmacéuticamente o farmacológicamente" se refiere a entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica o de otra forma desfavorable cuando se administra a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según sea lo apropiado. Una solución antimicrobiana o solución de bloqueo de catéter tal como se describe en la presente invención, puede contener un
50 ingrediente activo adicional, por ejemplo, tal como se ejemplifica por Remington en: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, (2005). Más aún, para administración animal (por ejemplo, un ser humano), se sobreentiende que las preparaciones deberían cumplir típicamente las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza, tal como se requiere por el FDA Office of Biological Standards.

55 Envasado y kits

Pueden usarse diversas técnicas de envasado en el suministro de una solución antimicrobiana o una solución de lavado o bloqueo de catéter de la invención, como parte de un kit disponible comercialmente. Opcionalmente, el kit incluirá una hoja de instrucciones inserta para identificar la forma de uso del kit.

En algunas realizaciones, la solución antimicrobiana comprende minociclina como el antibiótico, EDTA como el quelante/anticoagulante, y etanol. El kit puede comprender uno o dos o tres o más compartimentos. Los componentes del kit pueden suministrarse en compartimentos separados o en el mismo compartimento. Los componentes del kit pueden suministrarse de manera separada o mezclados. Los componentes mezclados pueden contener dos o más agentes tales como un antibiótico, un quelante/anticoagulante, o etanol, o un componente adicional.

En algunas realizaciones, el kit comprende (i) un antibiótico en un primer envase; (ii) una solución que contiene un EDTA y un alcohol a un pH de aproximadamente 6-8, en un segundo envase; (iii) un conector adecuado para el mezclado del antibiótico y la solución; y (iv) una jeringuilla o envase adecuado para la administración de la solución mezclada, por ejemplo, a un catéter. Como alternativa, el EDTA y el alcohol pueden estar presentes en envases separados, de manera tal que el pH de cada uno de los envases separados o el pH de la solución mezclada resultante sea de aproximadamente 6-8. El antibiótico (por ejemplo, minociclina) y/o EDTA pueden estar liofilizados o secos. Por ejemplo, 3-9 mg de minociclina (seca), 10-100 mg de EDTA (en polvo) y un componente húmedo que comprende 3 ml de diluyente (alcohol o diluido en solución salina o agua destilada) a un pH suficiente para lograr un pH de aproximadamente 6-8. Cuando están listos para su uso, los componentes secos, minociclina y EDTA, se dejarán mezclar con el diluyente. En algunas realizaciones, puede usarse en estas aplicaciones un sistema de envase de cámara dual WET/WET, disponible de Becton-Dickinson.

Cada envase de los kits incluirá generalmente al menos un vial, tubo de ensayo, frasco, botella, jeringuilla u otro envase, dentro del cual pueden colocarse el antibiótico, EDTA, y/o alcohol o repartirse de manera adecuada en partes alícuotas. En algunas realizaciones, el kit puede comprender una jeringuilla o envase adecuado para la administración de la solución mezclada a un catéter.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica comprenderán que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar adecuadamente en la práctica de la invención y, por ello, pueden considerarse que constituyen las formas preferidas para su práctica. Las soluciones de acuerdo con la invención tienen un pH de 6-8. La solución que tiene un pH fuera de este intervalo es comparativa.

Ejemplo 1

Precipitación observada en soluciones antimicrobianas

Cuando se combina 25% de etanol con sales sódicas de EDTA individuales, puras (por ejemplo, tal como se describe en la Patente de EE.UU. 7601731), los autores de la presente invención han observado problemas ya sea de pH o de solubilidad. 25% de etanol + 3% de EDTA tetrasódico puro proporcionan un pH de 10,9. Este pH puede ser perjudicial para los vasos sanguíneos, puede inducir la formación de coágulos y desestabilizar la Minociclina.

Los autores de la presente invención han encontrado que soluciones al 25% de etanol + 3% EDTA disódico puro proporcionan un pH de 4,75. Los autores de la presente invención han observado que, dentro de un intervalo de unas horas, se forma un precipitado. En la presencia de 0,1% de Minociclina se observó que aún se forma el precipitado. Este precipitado puede ser indeseable en un lavado o bloqueo del catéter dado que el precipitado puede obstruir los lúmenes del catéter o crear embolias. El EDTA monosódico es difícil de obtener comercialmente pero se espera que produzca un pH por debajo del de EDTA disódico. Los autores de la presente invención han observado además que el EDTA tetra-ácido puro es en su mayor parte insoluble en agua/metanol, lo cual es indeseable por las razones enumeradas anteriormente y, adicionalmente, proporciona un pH de 3,1, lo cual es perjudicial para los vasos sanguíneos y desestabilizante para la Minociclina. El EDTA disódico es una sal de EDTA comúnmente usada en aplicaciones en contacto con la sangre dado que es soluble en agua y tiene mejor capacidad de unión con el calcio que el EDTA tetrasódico. No obstante, produce aún un pH ácido y se necesita aún superar un problema de precipitación con EDTA disódico en la presencia de 25% de etanol.

Para superar el problema de precipitación con 25% de etanol/3% de EDTA disódico/0,1% de Minociclina, los autores de la presente invención han observado de manera sorprendente que el ajuste a un pH mayor de 5,5 prolonga substancialmente la estabilidad (minimiza la precipitación), sin la necesidad de reducir la concentración de EDTA o de formar nuevos compuestos quelantes injertados. El pH excesivamente básico ($\text{pH} > 8,5$) puede ser perjudicial para la coagulación y la salud del endotelio. El ajuste del pH al intervalo de 6-8 se usa en el sistema Minociclina/EDTA/Etanol.

Ejemplo 2

Procedimiento para la preparación de bloqueo de 0,1% de Minociclina, 3% de EDTA disódico, 25% de etanol

Se preparó una solución de bloqueo de catéter de 0,1% de Minociclina, 3% de EDTA disódico, 25% de etanol tal como sigue:

1. Pesar 660 mg de EDTA disódico en polvo, y disolver en 11 ml de agua estéril en un recipiente estéril. Agitar el EDTA y el agua estéril hasta disolverse completamente. La concentración resultante es de 60 mg/ml. Filtrar con filtro de 0,22 micrómetros dentro de un vial de 30 ml estéril vacío hasta un volumen de filtrado de 10 ml.
- 5 2. Reconstituir un vial de 100 mg de minociclina con 10 ml de agua estéril usando una jeringuilla estéril, y extraer 2 ml (20 mg). Agregar al vial con el EDTA.
3. Usando una jeringuilla estéril, tomar 5 ml de alcohol, y agregar al vial con EA y minociclina.
4. Agregar cantidad suficiente hasta un volumen total de 20 ml con agua, lo que representa 30 mg de EDTA, 1 mg de minociclina, y 25% de alcohol por 1 ml.
- 10 5. Preparar 19 jeringuillas con 1 ml en cada jeringuilla. (pueden usarse jeringuillas estériles de 3 ml).
6. Etiquetar las jeringuillas, y almacenarlas protegidas de la luz.

Ejemplo 3

Medición del pH y observaciones de estabilidad con almacenamiento a 4°C

- 15 Se registró un pH de $4,5 \pm 0,1$ estable para las muestras preparadas tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se almacenaron nueve de las jeringuillas de Minociclina/EDTA/Etanol de pH 4,5 a 25°C y se observaron diariamente la precipitación removiendo y haciendo girar las jeringuillas (N indica que No se observó precipitado, Y indica que se observó precipitado):

Jeringuilla #	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
1	N	Y	Y	Y
2	N	Y	Y	Y
3	N	Y	Y	Y
4	N	Y	Y	Y
5	N	Y	Y	Y
6	N	Y	Y	Y
7	N	Y	Y	Y
8	N	Y	Y	Y
9	N	Y	Y	Y
	0/9 = 0%	9/9 = 100%	9/9 = 100%	9/9 = 100%

Todas (100%) las muestras precipitaron dentro de las 24 horas cuando se almacenaron a 25°C.

Ejemplo 4

- 20 *Observaciones de estabilidad con almacenamiento a 4°C*

Se almacenaron nueve de las jeringuillas de Minociclina/EDTA/Etanol de pH 4,5 a 4°C y se observaron diariamente la precipitación removiendo y haciendo girar las jeringuillas y mediante observación a través de una lente de aumento (N indica que No se observó precipitado, Y indica que se observó precipitado):

Jeringuilla #	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
1	N	Y	Y	Y
2	N	Y	Y	Y
3	N	Y	Y	Y
4	N	Y	Y	Y
5	N	Y	Y	Y
6	N	Y	Y	Y

(Cont.)

Jeringuilla #	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
7	N	Y	Y	Y
8	N	Y	Y	Y
9	N	Y	Y	Y
	0/9 = 0%	9/9 = 100%	9/9 = 100%	9/9 = 100%

Todas (100%) las muestras precipitaron dentro de las 24 horas cuando se almacenaron a 4°C.

Ejemplo 5

Procedimiento para EDTA disódico de pH ajustado usando una base

- 5 Se preparó una solución que contenía EDTA disódico cuyo pH se ajustó usando una base, mediante el procedimiento siguiente:

1. Pesar 300 mg de EDTA disódico en polvo en un vial de 30 ml, y disolver en 9,3 ml de agua estéril. Agitar el EDTA y agregar agua estéril hasta disolver completamente. Agregar cantidad suficiente hasta 10 ml con agua. La concentración resultante es de 30 mg/ml (3%).

- 10 2. Medir el pH. Agregar NaOH 1M anotando el volumen agregado y volver a medir el pH.

3% en volumen de EDTA disódico	Volumen total de NaOH 1M agregado	pH
10 ml	0	4,5
	0,5 ml	4,9
	1,0 ml	5,4
	1,5 ml	6,9
	1,7 ml	7,4

Ejemplo 6

Procedimiento para EDTA tetrasódico de pH ajustado usando EDTA disódico

- 15 Se preparó una solución que contenía EDTA tetrasódico de pH ajustado con EDTA disódico, mediante el procedimiento siguiente:

1. Pesar 300 mg de EDTA disódico en polvo en un vial de 30 ml, y disolver en 9,3 ml de agua estéril. Agitar el EDTA y agregar agua estéril hasta disolver completamente. Agregar cantidad suficiente hasta 10 ml con agua. La concentración resultante es de 30 mg/ml (3%).

- 20 2. Pesar 300 mg de EDTA tetrasódico en polvo en un vial de 30 ml, y disolver en 9,3 ml de agua estéril. Agitar el EDTA y agregar agua estéril hasta disolver completamente. Agregar cantidad suficiente hasta 10 ml con agua. La concentración resultante es de 30 mg/ml (3%).

3. Medir el pH del EDTA tetrasódico y el EDTA disódico anotando el volumen agregado y el pH después de cada adición.

Se produjeron las soluciones siguientes:

3% en volumen total de EDTA tetrasódico agregado	3% en volumen total de EDTA disódico agregado	pH
5 ml	0	10,9
	1 ml	10,2
	2 ml	9,5
	3 ml	9,0

(Cont.)

3% en volumen total de EDTA tetrasódico agregado	3% en volumen total de EDTA disódico agregado	pH
	4 ml	8,8
	5 ml	8,1
	6 ml	7,1

Ejemplo 7

Conveniencia del ajuste de pH de Minociclina/EDTA disódico/Etanol, usando hidróxido sódico 1M

- 5 Se evaluó la conveniencia del ajuste del pH de una solución de minociclina/EDTA disódico/etanol usando hidróxido sódico 1M tal como sigue:
1. Pesar 660 mg de EDTA disódico en polvo, y disolver en 11 ml de agua estéril en un recipiente estéril. Agitar el EDTA y el agua estéril durante 10 minutos. Se disolverá completamente, pero tarda un poco. La concentración resultante es de 60 mg/ml.
 - 10 2. Agregar 1,7 ml de NaOH 1M a la solución de EDTA disódico.
 3. Filtrar con filtro de 0,22 micrómetros dentro de un vial de 30 ml estéril vacío hasta un volumen de 10 ml.
 4. Reconstituir un vial de 100 mg de minociclina con 10 ml de agua estéril usando una jeringuilla estéril, y separar 2 ml (20 mg). Agregar al vial con el EDTA.
 5. Usando una jeringuilla estéril, tomar 5 ml de alcohol, y agregar al vial con EDTA y minociclina.
 - 15 6. Agregar cantidad suficiente hasta un volumen total de 20 ml con agua, lo que representa 30 mg de EDTA, 1 mg de minociclina, y 25% de alcohol por 1 ml.
 7. Preparar 19 jeringuillas con 1 ml en cada jeringuilla (pueden usarse jeringuillas estériles de 1-3 ml). Etiquetar las jeringuillas, y protegerlas de la luz.
- 20 Se midieron los pH de siete jeringuillas, tomadas aleatoriamente, usando un pH-metro. Se observaron los resultados siguientes:

Jeringuilla #	pH de la solución final
1	7,29
2	7,30
3	7,27
4	7,26
5	7,30
6	7,31
7	7,29
pH promedio	7,29
Desviación estándar	0,02

Ejemplo 8

Observación de estabilidad de muestras preparadas en el Ejemplo 6

- 25 Se almacenaron nueve de las jeringuillas preparadas en el Ejemplo 6 a 25°C y se observaron diariamente para la formación de precipitado girándolas y observándolas a través de una lente de aumento (N indica que No se observó precipitado; Y indica que se observó precipitado):

Jeringuilla #	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
1	N	N	N	N
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	N	N
8	N	N	N	N
9	N	N	N	N
0/9 = 0%		0/9 = 0%	0/9 = 0%	0/9 = 0%

Ejemplo 9

Observación de estabilidad de muestras preparadas como en el Ejemplo 6 a 4°C y 25°C

5 Se repitió la preparación descrita en el Ejemplo 6. Se almacenaron nueve de las jeringuillas a 25°C y 9 a 4°C. Las jeringuillas se observaron diariamente para la formación de precipitado girándolas y observándolas a través de una lente de aumento (N indica que No se observó precipitado; Y indica que se observó precipitado):

Jeringuilla # almacenaje a 4°C	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
1	N	N	N	N
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	N	N
8	N	N	N	N
9	N	N	N	N
0/9 = 0%		0/9 = 0%	0/9 = 0%	0/9 = 0%

Jeringuilla # almacenaje a 25°C	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
1	N	N	N	N
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	N	N

(Cont.)				
Jeringuilla # almacenaje a 25°C	Línea base (0 horas)	Día 1 (24 horas)	Día 2 (48 horas)	Día 3 (72 horas)
8	N	N	N	N
9	N	N	N	N
	0/9 = 0%	0/9 = 0%	0/9 = 0%	0/9 = 0%

Tal como se muestra anteriormente, se observó que las soluciones de Minociclina (1 mg/ml), 3% de EDTA, y 25% de etanol eran mucho más auto-estables a pH 6-8 que a pHs más ácidos.

5 Referencias

Las referencias siguientes, en la medida en que suministran ejemplos de procedimientos u otros detalles suplementarios a los establecidos en la presente invención, son específicamente incorporadas en la presente invención por referencia.

- Patente de EE.UU. 7.601.731
- 10 Patente de EE.UU. 8.541.472
- Patente de EE.UU. 5.362.754
- Patente de EE.UU. 5.688.516
- Patente de EE.UU. 6.350.251
- Patente WO 2012/167368
- 15 Patente EP 1245247
- Harris, DC. EDTA Titrations. Chap. 11 en Quantitative Chemical Analysis, 8th edition. WH Freeman and Co, NY NY (2010).
- Kluger y otros, En: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Abstracts of the 39th Meeting, pág. 514, (1999).
- 20 Maki y otros, En: Hospital Infections. Bennett J V, Brachman P S, eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, págs. 689-94, (1998).
- Raad y otros, J. Infect. Dis., vol. 168, págs. 400-407, (1993).
- Raad y otros, Antimicrob. Agents Chemother, vol. 46, (nº 2), págs. 327-332, (2002).
- Raad y otros, Arch. Intern. Med., vol. 162, págs. 871-878, (2002).
- 25 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, (2005).
- Sheretz y otros, "In vitro efficacy of minocycline (M)/EDTA/(MEDTA) as a catéter lock solution", Shea Merck Healthcare Epidemiology Search Abstracts, (2002).

REIVINDICACIONES

1. Una solución antimicrobiana aceptable farmacéuticamente que comprende:

(i) un alcohol de C₁₋₄;

(ii) un EDTA; y

(iii) un antibiótico;

en la que dicha solución tiene un pH de aproximadamente 6-8, y en la que dicha solución comprende un excipiente o diluyente aceptable farmacéuticamente, en la que el antibiótico es una tetraciclina tal como minociclina o tripetoprima.

2. La solución de la reivindicación 1, en la que el alcohol de C₁₋₄ es etanol, isopropanol, metanol, o butanol, en particular etanol.

3. La solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el alcohol de C₁₋₄ está presente en la solución a una concentración de aproximadamente 10-40%, en particular a una concentración de aproximadamente 10-30%, en particular a una concentración de aproximadamente 25%.

4. La solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la solución comprende aproximadamente 1-5% de EDTA, en particular aproximadamente 1,5-5% de EDTA, en particular aproximadamente 1-3,5% de EDTA, en particular aproximadamente 1-3% de EDTA, en particular aproximadamente 3% de EDTA.

5. La solución de la reivindicación 4, en la que el EDTA es EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA 3Na, EDTA 4Na, EDTA 2K, EDTA 2Li, EDTA 2NH₄, EDTA 3K, Ba(II)-EDTA, Ca(II)-EDTA, Co(II)-EDTA, Cu(II)-EDTA, Dy(III)-EDTA, Eu(III)-EDTA, Fe(III)-EDTA, In(III)-EDTA, La(III)-EDTA, EDTA-OH, o Metil-EDTA.

6. La solución de la reivindicación 1, en la que la solución comprende aproximadamente 0,05-0,2% de antibiótico, en particular en la que la solución comprende aproximadamente 0,1% de minociclina, aproximadamente 3% de EDTA, y aproximadamente 25% de etanol.

7. La solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que: i) el EDTA es un EDTA ácido, tal como EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA 2K, EDTA diamónico, o un diácido de EDTA, y en la que la solución comprende además una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, una amina, o urea, ii) el EDTA es un EDTA básico tal como EDTA 4Na, EDTA 4K, o EDTA tetra amónico, y en la que la solución comprende además un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, o iii) la solución comprende tanto un EDTA ácido como un EDTA básico, en particular en la que el EDTA ácido es EDTA de ácido libre, EDTA 2Na, EDTA dipotásico, o EDTA diamónico; y en la que el EDTA básico es EDTA 4Na, EDTA tetra potásico (EDTA 4K) o EDTA tetra amónico.

8. La solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la solución i) comprende un diluyente salino aceptable farmacéuticamente, ii) tiene un pH de aproximadamente 6,5-7,5, en particular de aproximadamente 7-7,4, iii) además comprende polietileno glicol, y/o iv) además se define como una solución de bloqueo de catéter.

9. La solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la fracción de EDTA en la forma teravalente está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,000001, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,000005, o más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,00001.

10. Una jeringuilla, o vial que comprende una dosis unitaria de una cantidad eficaz farmacológicamente de una solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una solución de bloqueo de dispositivo médico que comprende o consiste en una solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

11. Un kit que comprende:

(i) un antibiótico en un primer envase, en particular en el que el antibiótico está liofilizado;

(ii) una solución que contiene un EDTA y un alcohol a un pH de aproximadamente 6-8 en un segundo envase;

(iii) un conector adecuado para mezclar el antibiótico y la solución; y

(iv) una jeringuilla o envase adecuado para administrar la solución mezclada a un catéter.

12. El kit de la reivindicación 11, en el que un o más rótulos o etiquetas de línea de extensión despegables están unidas al catéter, en particular en el que las etiquetas son etiquetas despegables simétricas que comprenden adhesivo sobre una cara y líneas preperforadas sobre aproximadamente la sección media de las etiquetas.

13. El kit de la reivindicación 11, en el que la solución mezclada es la solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

14. El kit de la reivindicación 11, en el que el alcohol es etanol.
15. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que el primer envase es un vial o jeringuilla, y en el que el segundo envase es un vial o jeringuilla.
- 5 16. El kit de la reivindicación 11, en el que el antibiótico es un antibiótico liofilizado, y en el que el primer envase y el segundo envase son cada uno de ellos un vial o jeringuilla.
17. Una solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia o cirugía, en el que el procedimiento comprende el lavado o bloqueo de un catéter en un sujeto, que comprende la administración de la solución de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 10 18. Una solución para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el catéter es un catéter intravascular, un catéter urinario, un catéter cerebral, una sonda de nefrostomía, o un drenaje o catéter de drenaje.
19. Una solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el sujeto es un ser humano.