



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 177 483**

⑤① Int. Cl.:  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61L 29/00** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **97950310 .9**  
⑧⑥ Fecha de presentación : **23.12.1997**  
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0946221**  
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.1999**

⑤④ Título: **Uso de taurolidina o taurultam para la prevención y el tratamiento de infecciones en sistemas de administración.**

③⑩ Prioridad: **23.12.1996 GB 9626795**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

⑦③ Titular/es:  
**Ed Geistlich Söhne AG. Für Chemische Industrie  
Bahnhofstrasse 40  
6110 Wolhusen, CH**

⑦② Inventor/es: **Lehner, Joachim, Hermann**

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 177 483 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

Uso de taurolidina o taurultam para la prevención y el tratamiento de infecciones en sistemas de administración.

Esta invención se refiere a impedir y combatir infección y sepsis en sistemas de administración para introducir material a un paciente o causada por el uso de dichos sistemas. Más particularmente, se refiere a impedir colonización bacteriana en sistemas de administración de líquidos que implican el uso de de catéteres y/o reservorios de líquidos para infusiones, así como la sepsis que dicha colonización produce *in vivo*. Se refiere especialmente a reducir o eliminar sustancialmente la infección y sepsis en un orificio de acceso subcutáneo implantado para la administración de fármacos por acceso arterial o venoso o por administración peridural.

Los sistemas de administración se usan ampliamente en medicina como medio para introducir material líquido, incluyendo por ejemplo medicamentos, nutrición u otros agentes activos, a un lugar particular de un paciente. Dichos sistemas frecuentemente implican el uso de catéteres que, para muchas aplicaciones, se colocan quirúrgica o intravenosamente y se cosen en placa para la administración a largo plazo del material deseado. Los sistemas típicos incluyen catéteres centrales, tales como los que pueden usarse (para el resto de la vida) para nutrición parenteral total de pacientes con el síndrome del intestino delgado, en donde hay un riesgo concomitante de sepsis o endocarditis. Otros sistemas incluyen catéteres y drenajes implicados en diálisis peritoneal para pacientes con insuficiencia renal terminal; dichos sistemas, si se infectan, pueden conducir a peritonitis con serias consecuencias.

Un tipo de sistema de administración usado durante algunos años en el tratamiento de estados en seres humanos comprende un reservorio o cámara de pequeño volumen implantado subcutáneamente bajo las fascia y que tiene acceso directo por el catéter al sistema cardiovascular. Se conocen como sistemas de orificio.

Dichos sistemas se usan frecuentemente en el tratamiento de estados malignos. El tratamiento de estados malignos en seres humanos está siendo cada vez más sofisticado y el índice de éxito es creciente. La oncología se ha desarrollado hasta la etapa en la que medicamentos o combinaciones de medicamentos particulares, por ejemplo, combinaciones de citostáticos e inhibidores de metástasis, en ciertas dosis como infusiones a corto o largo plazo o inyecciones de bolos pueden ser usados satisfactoriamente para tipos de dianas particulares de tumores malignos y los investigadores han buscado desarrollar modos mediante los cuales pueden administrarse a un paciente regímenes de medicación quimioterapéutica a niveles de dosis adecuados durante cierto periodo de tiempo, algunos de los cuales pueden ser altamente tóxicos. El uso de soluciones de infusiones intravenosas y/o inyecciones de agentes anti-neoplásticos puede dañar venas o causar graves complicaciones, tales como espasmo, necrosis paravasal, (trombo)flebitis y sepsis.

Un tipo de reservorio incluye una membrana autosellable y penetrable y puede ser llenada y completada diariamente *in vivo* usando una jeringa y agujas especialmente diseñadas. Dicho reservorio permite la descarga lenta y continua de medicación durante un

periodo de tiempo a un nivel de dosis que puede ser mantenido y regulado más precisamente que en el caso de otras formas de administración oral o parenteral. Debido a la reducción del daño a las venas y la incomodidad del paciente, la técnica claramente tiene futuro, pero una complicación que ocurre frecuentemente con serios resultados es infección y sepsis.

El reservorio y sistema de administración por si mismo en esta realización se implanta usualmente bajo anestesia local. Un sitio que se ha usado es por debajo de la clavícula en una pequeña cavidad creada quirúrgicamente sobre la fascia del músculo pectoral. Aunque durante la implantación pueden tomarse las precauciones normales para impedir la infección, es en la recarga del dispositivo cuando es más probable que ocurran la infección y sepsis. El sistema se recarga usando la jeringa y la aguja que se hace pasar a través de la piel y a través de la pared autosellable, pero penetrable, del dispositivo. Es difícil eliminar bacterias en la piel antes de la recarga y es inevitable durante la recarga que algunas bacterias, por ejemplo los agentes patógenos nosocomiales, y especialmente los agentes patógenos resistentes, por ejemplo MRSA o VRE, se introduzcan en el sistema a pesar de la meticulosa desinfección del punto de entrada. Puesto que la terapia se intenta que sea a largo plazo y que tales sistemas de administración son capaces de ser recargados hasta 2000 veces, existen muchas oportunidades y tiempo para que la infección bacteriana o fúngica se asiente y desarrolle en un estado extremadamente grave. Las infecciones más comunes por estafilococos, tales como por *Staphylococcus aureus* multi-resistente (90% resistente a la penicilina y resistente a la meticilina y oxacilina)(MRSA) o por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE), aunque también se han descrito otros organismos causantes, tales como estreptococos, y hongos raros, tales como *Pseudomonas*. Probablemente es *Staphylococcus epidermidis* el organismo causante más frecuente descrito.

Esta situación está exacerbada por la naturaleza del tratamiento con fármacos propiamente dicha. A pesar de los avances que se han hecho, la quimioterapia oncológica todavía implica tratar un paciente con materiales que son citotóxicos y el tratamiento a largo plazo de este tipo debilita inevitablemente sistema inmune del paciente. La quimioterapia antineoplástica y la radioterapia conducen a la inmunosupresión en pacientes. La inmunosupresión en pacientes con tumores malignos conduce a la reducción de neutrófilos, granulocitos y neutropenia. Por tanto, al mismo tiempo que puede avanzar en un paciente la infección, su sistema inmune es menos capaz de luchar con ella. El éxito del tratamiento antineoplástico depende por tanto de la profilaxis de las infecciones nosocomiales en estos pacientes de alto riesgo. Similares consideraciones se aplican al uso de dichos dispositivos en administrar medicación para el tratamiento del SIDA.

Similar consideraciones pueden aplicarse a otros sistemas de orificio, incluyendo sistemas para el implante en el brazo (conocido como catéteres para orificio venoide periférico), para implantación en el peritoneo, para implante en la arteria hepática y para implantación espinal o epidural.

La patente US-A-5352204 describe un orificio de acceso implantable que incorpora una cámara para retención de un fluido antimicrobiano o antibacteriano (no especificado) destinado a ayudar en la prevención de infección alrededor del orificio y cualquier dispo-

sitivo de alimentación percutáneamente aplicado al mismo.

Se estima que los sistemas de administración basados en orificios o catéteres dan lugar a infecciones en hasta aproximadamente 8% de los casos. El índice de frecuencia y fatalidad de la sepsis depende del sitio del catéter, y puede reducirse algo del riesgo por un cuidado adecuado del punto de entrada. Sin embargo, las consecuencias de la sepsis son claramente peligrosas y costosas. La retirada o sustitución del sistema de administración muy bien puede tener que llevarse a cabo con operación, necesitando el paciente una posterior estancia en el hospital y más gastos. El peligro de infección sistémica general es real; la infección en el sistema de administración es difícil de tratar con antibióticos sistémicos, puesto que el tiempo de contacto mínimo que permiten es insuficiente para combatir colonias de agentes patógenos multi-resistentes. Además de esto los posibles costes de los cuidados intensivos son elevados. El tratamiento de un paciente con sepsis grave puede conducir a problemas, tales como síndrome de fatiga respiratoria de adultos, que necesita polipragmasia y polifarmacia. El tratamiento de la neumonía o endocarditis nosocomiales es particularmente difícil.

También se pueden originar en particular problemas cardíacos. Si un catéter para la vena cava a través del cual tiene lugar la administración de medicamento líquido se intuba en una de las venas que vuelven al corazón, por ejemplo la vena cefálica o subclavia, la vena femoral, una de las venas yugulares o la vena basílica cerca del codo, es guiado usando rayos X durante la implantación de modo que la punta del catéter está próxima al punto de entrada de la vena cava en el corazón. El corazón es probablemente con frecuencia uno de los primeros órganos que llega a ser colonizado por bacterias, hongos o virus, y frecuentemente se ha descrito la temida endocarditis séptica. Otras complicaciones incluyen lesiones vasculares, trombosis, embolismo o flebitis.

Cuando la infección tiene su asiento de bacterias colonizadas dentro del sistema de administración, como se ha indicado antes, no será eliminada simplemente tratando sistémicamente al paciente con antibióticos. Por lo tanto, se han hecho intentos de suministrar antibióticos al propio sistema de administración. Así, por ejemplo, Mughal (*Br. J. Burg.* (1986) 76 (1), pp. 15-21) describe un catéter de administración intravenosa sospechoso de infección que está "bloqueado" con una solución que contiene 5000 unidades de uroquinasa y 1 g de flucloxacilina. La alimentación intravenosa está en suspensión y las dosis máximas de flucloxacilina también se administran por vía parenteral. El catéter se retira en el plazo de 48 horas si los signos de infección no se resuelven (a no ser que se encuentre que la infección sea resistente a la flucloxacilina, en cuyo caso el método se repite con un antibiótico alternativo apropiado). De otro modo se recomienda nutrición parenteral 48 horas después de la resolución clínica de la infección.

También se describe el tratamiento de sepsis relacionada con catéter barriendo el catéter con ácido clorhídrico 2M, como es posible el uso de taurolidina antibacteriana y antifúngica de amplio espectro para tratar dicha sepsis.

Sin embargo, no se sugiere metodología para dicho tratamiento con taurolidina. Una revisión subsiguiente de Mughal *et al.* (*Care of the Critically Ill*

(1990) 6(6), pp. 228-231) describe un método de tratar una infección en un catéter central cambiando el catéter sobre un alambre de guía y a continuación infundiendo el nuevo catéter durante un periodo de 24 a 48 horas con una solución de taurolidina.

La patente US-A-5433705 describe una disposición de catéter que impide la infección que incorpora un reservorio para una solución de un agente antibiótico, tal como gentamicina, con lo cual el volumen del catéter puede llenarse intermitentemente con esta solución (que también contiene ventajosamente una proteasa, tal como alfa-quimotripsina).

Benoit *et al.* (*Clinical Infectious Diseases* (1995) 21, pp. 1286-1288) describen terapia antibiótica intraluminal para pacientes que reciben nutrición parenteral mediante catéteres venosos centrales. Esto implica instilación de 3 ml de una solución de gentamicina o vancomicina (5 mg/ml) o anfotericina B (2,5 mg/ml) en el catéter durante un tiempo de permanencia de 8-12 horas por día; el antibiótico intraluminal se retira antes de la infusión nocturna de nutrición parenteral.

Messing *et al.* (*J. Paren. and Enter. Nutrit.* (1988) 12(2), pp. 185-189) describen una técnica similar de bloqueo con antibiótico en la cual 2 ml de una solución de antibiótico se instila ("se bloquea") en el catéter durante 12 horas por día, es decir, entre infusiones nocturnas de nutrición parenteral. La solución de antibiótico usada es bien 0,15% de amikacina, 0,1% de vancomicina o bien 0,02% de minocina.

Dichos métodos pueden dar lugar a dificultades debido al desarrollo de problemas de resistencia y debido a reacciones tóxicas en el torrente sanguíneo que pueden presentarse si el antibiótico se hace circular fuera del sistema de administración, por ejemplo, con solución salina isotónica. Esto puede dar como resultado una inyección de tipo bolo alérgica y tóxica de antibióticos que, en casos graves, puede originar un choque anafiláctico.

Además, aparte de los problemas de toxicidad, otro problema, una vez que está infectado el sistema de administración, es la liberación por las bacterias de toxinas bacterianas; esto inducirá típicamente el depósito de un retículo de fibrina o colágeno en la superficie interna del sistema de administración. Dicho retículo puede actuar como soporte para el crecimiento de bacterias residuales resistentes y no tratables, conduciendo a la superinfección y colonización por agentes patógenos resistentes; también pueden estar presentes hongos y virus. Una vez que se produce dicha superinfección, ha de ser retirado inmediatamente el sistema completo de administración y reemplazado quirúrgicamente por cualquier otro bajo anestesia.

Los antisépticos generales no se pueden usar para lavar o sellar los sistemas de administración de líquidos debido a su toxicidad, que puede hacerles precipitar una reacción tóxica si finalmente pasan al torrente sanguíneo.

Hemos encontrado ahora que pueden obtenerse ventajas sustanciales en la prevención y/o tratamiento de infección y sepsis en sistemas de administración de líquidos o causadas por ellos si el sistema de administración se sella cuando no está en uso con soluciones que taurolidina o taurultam.

Como se describe en la patente US-A-5210083, estos compuestos son antibacterianos administrables parenteralmente y pueden, por ejemplo, ser administrados intravenosamente para combatir infecciones y tratar choques sépticos.

Johnston *et al.* (*Clinical Nutrition* (1993) 12(6), pp. 365-368) y Blenkarn (*Clinical Nutrition* (1987) 6(1), pp. 35-38) describen cada uno el uso de taurolidina como aditivo para soluciones de nutrición parenteral para impedir la sepsis.

Se ha encontrado ahora que las soluciones de taurolidina o taurultam son particularmente eficaces no solo en combatir bacterias infectantes en sistemas de administración de líquidos o causadas por los mismos, sino también en impedir la liberación de toxinas bacterianas e inactivar cualquiera de dichas toxinas que ya puedan estar presentes. Se impide por tanto la liberación de citoquinas que activan los sistemas de coagulación y fibrinolítico, de modo que también pueden evitarse los problemas antes descritos que surgen del depósito de fibrina o colágeno en las superficies internas de los sistemas de administración.

La taurolidina y el taurultam son agentes de transferencia de metilol y ejercen su actividad antibacteriana reaccionando con los componentes de la pared bacteriana y formando enlaces covalentes. Por lo tanto, a pesar de ello, la posibilidad de tiempos de permanencia bastante largos en el sistema de administración, se ha encontrado que no causa ninguna acumulación de resistencia. Esto no sucede con los antibióticos convencionales.

En el contexto de la presente invención, el hecho de que la taurolidina y el taurultam eviten el desarrollo de resistencia es una ventaja enorme. Una solución de taurultam o taurolidina puede ser usada para sellar el sistema de administración entre cada administración de material líquido deseado, tal como agentes quimioterapéuticos o nutrientes, o después de la retirada de cualquier muestra de sangre del reservorio, es decir, en cualquier periodo de tiempo cuando el sistema de administración no está siendo usado para la administración de un agente quimioterapéutico u otro agente activo o nutricional o para la retirada de muestras. Así, por ejemplo, el sistema de administración puede llenarse con una solución de taurolidina o taurultam para actuar como sello antimicrobiano en los intervalos entre la administración cíclica de agentes quimioterapéuticos o nutrición parenteral.

Se requieren para cada aplicación pequeños volúmenes relativos (del orden de unos cuantos mililitros, por ejemplo aproximadamente 3 ml) de soluciones de taurolidina o taurultam. Un tiempo de contacto de aproximadamente 1 hora es el mínimo deseable, aunque el sello puede ser retenido hasta doce horas o más. Dicho cierre hermético puede llevarse a cabo sin ningún desarrollo de resistencia o acumulación de toxinas bacterianas (por ejemplo LPS) y endotoxinas por bacterias residentes. Las soluciones de taurolidina son muy bien toleradas por vía intravenosa puesto que no se han observado ni toxicidad ni efectos secundarios.

Por consiguiente la invención proporciona el uso de taurolidina o taurultam en la fabricación de una solución para impedir o reducir la infección y sepsis en el sistema de administración o causada por dicho sistema para la administración de un material líquido deseado a un paciente o la retirada de una muestra de sangre de un paciente, en donde dicha solución se emplea para llenar el sistema entre cada una de dichas administraciones o retirada de modo que actúe como sello antimicrobiano que sirva para impedir o reducir dicha infección y sepsis.

Una solución preferida contendrá de 0,5 a 3% en

peso de taurolidina, o de 1 a 7,5% en peso de taurultam, ventajosamente 3 a 5%, dependiendo de la solubilidad del compuesto. Se prefieren las soluciones que contienen 1,0 a 2,0% de taurolidina.

Las soluciones serán generalmente completadas con agua estéril exenta de pirógenos y también pueden contener, por ejemplo, sales inorgánicas u otras sales u otros componentes para hacerlas isotónicas. Por ejemplo, también pueden estar presentes polioles aceptables por vía parenteral, puesto que se ha observado que incrementan la tolerancia intravenosa global de la taurolidina. Los polioles adecuados incluyen carbohidratos, por ejemplo, hexosas, tales como glucosa y fructosa (o mezclas de estas tal como azúcar invertido), pentosas, tales como xilosa o polisacáridos, tales como dextrano o almidón hidrolizado; glicerol y azúcar-alcoholes, tales como sorbitol, manitol o xilitol.

La concentración del polirol puede estar útilmente en el intervalo de 3 - 40% en peso. En el caso de glucosa, la concentración puede estar en el intervalo de 10 - 30% en peso, preferiblemente 20%.

Las soluciones también pueden contener polivinilpirrolidona (PVP). Esta puede incorporarse en soluciones a una concentración de, por ejemplo, 4 a 7% en peso. Una solución que contiene 5% de PVP es preferida. Esta ayuda a solubilizar la sustancia activa y contribuye también a la presión oncótica (presión osmótica coloidal) de la solución. El peso molecular del PVP no debe ser mayor que 30.000 y preferiblemente es menor que 10.000, por ejemplo entre 7000 y 9000. La Kollidone 17 tal como es vendida por BASF se reabsorbe de modo relativamente rápido y se excreta por vía renal.

El uso de taurolidina o taurultam se ha encontrado que no da lugar a reacciones secundarias adversas y parece no haber problemas de compatibilidad con los materiales plásticos de los que pueda estar hecho el reservorio de administración o catéter. Realmente, el uso de taurolidina parece tener más ventajas porque reduce la adhesividad de los depósitos de fibrina dentro del sistema de administración de plástico, conduciendo así a una menor incidencia de bacterias residuales e infecciones.

Los métodos típicos, que no deben considerarse limitativos, son como sigue:

1.) Un paciente tiene un sistema de administración de orificios que comprende una cámara de poliuretano de un volumen de aproximadamente 0,5 cm<sup>3</sup> montada en una pequeña placa de titanio implantada en una pequeña cavidad en el músculo pectoral. La punta de un catéter de aproximadamente 0,3 mm de diámetro que conduce desde ella ha sido intubada en una de las venas y queda próxima al punto de entrada de la vena cava en la aurícula derecha del corazón. Después de la implantación la cámara se barrió con 2 ml de una solución estéril de cloruro sódico al 0,9% en peso que contenía 800 I.E. de heparina.

La cámara se llenó luego con aproximadamente 3 ml de una solución al 2% en peso de Taurolin® (taurolidina) (inyectada en la cámara mediante una jeringa especial) y el dispositivo se selló durante 12 horas o hasta cuando fuera necesaria la administración quimioterapéutica.

Antes de la introducción del agente quimioterapéutico anticáncer, por ejemplo, La solución de taurolidina se aclara en el torrente sanguíneo usando solución salina. El agente quimioterapéutico anticáncer

según se desee se inyecta luego en la cámara y es absorbido por el cuerpo durante un periodo de tiempo. Ejemplos de posibles agentes incluyen agentes alquilantes, tales como hidrocloreto de numistina y ciclofosfamida; antimetabolitos, tales como fluorouracilo, citarabina y metotrexato; antibióticos anti-tumorales tales como sulfato de bleomicina, hidrocloreto de daunorrubicina e hidrocloreto de idarrubicina; alcaloides tales como sulfato de vincristina y cisplatino, tal como carboplatino. Estos agentes se administran mediante el sistema de orificio en diferentes formulaciones para infusiones a corto y a largo plazo o por inyecciones de bolos.

Después de cada tratamiento con medicación, o después del uso de la cámara para retirar una muestra de sangre venosa, el sistema de administración se lava meticulosamente con 10 ml de una solución estéril de cloruro sódico al 0,9%. Luego se introducen 2 ml de una solución de Taurolin® al 2% en la cámara y

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

se retira la aguja. El sistema de orificio se sella luego eficazmente contra la infección microbiana. Después de ser lavado con solución salina, se puede introducir más medicación cuando se desee y repetirse el ciclo.

2.) Un paciente que está sometido a nutrición parenteral total tiene acoplado un catéter central por técnicas conocidas. La nutrición se administra durante la noche mientras que paciente está dormido, pero durante el día el catéter esa sellado con aproximadamente 3 ml de un solución de taurolidina al 2%. Dicha cantidad y concentración es eficaz para impedir la sepsis en el catéter, no tiene efectos secundarios cuando pasa al cuerpo cuando recomienza la nutrición posiblemente varias horas más tarde, y tiene claras ventajas sobre el método alternativo que implica usar grandes volúmenes de agentes antibacterianos mezclados con la mezcla nutriente propiamente dicha y administrados junto con ella.

### REIVINDICACIONES

1. Uso de taurolidina o taurultam en la fabricación de una solución para impedir o reducir la infección y la sepsis en sistemas de administración de líquidos o causada por dicho sistema para administración de un material líquido deseado a un paciente o para retirada de una muestra de sangre de un paciente, en donde dicha solución se emplea para llenar el sistema entre dicha administración o retirada de modo que actúa como sello antimicrobiano que sirve para impedir o reducir dicha infección y sepsis.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el sistema de administración implica el empleo de un catéter.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el

sistema de administración es un sistema de administración implantado subcutáneamente o un sistema de orificio.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la solución contiene 0,5 a 3% en peso de taurolidina o de 1 a 7,5% peso de taurultam.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se usan aproximadamente 3 ml de dicha solución como dicho sello antimicrobiano.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho material líquido deseado comprende un agente quimioterapéutico.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho material líquido deseado comprende un agente nutricional.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65