



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 352**

51 Int. Cl.:  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99943881 .5**  
86 Fecha de presentación : **25.08.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1107807**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2001**

54 Título: **Uso de citrato en una disolución de relleno de catéter.**

30 Prioridad: **25.08.1998 US 97777 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2007**

73 Titular/es: **Ash Access Technology, Inc.**  
**3601 Sagamore Parkway North, Suite B**  
**Lafayette, Indiana 47904, US**

72 Inventor/es: **Ash, Stephen, R.**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 275 352 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 citrato en una disolución de relleno de catéter.

5 **Referencia cruzada a la solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 60/097,777 presentada el 25 de agosto de 1998.

10 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere generalmente al uso de disoluciones de relleno para infusión en un catéter intravascular permanente para inhibir la infección relacionada con la presencia del catéter.

15 **Antecedentes de la invención**

Los catéteres se utilizan cada vez con mayor frecuencia para tratar pacientes que requieren una variedad de procedimientos médicos. Los catéteres ofrecen muchas ventajas para los pacientes; por ejemplo, los catéteres proporcionan un fácil acceso sin inyecciones repetidas para la administración de grandes volúmenes de fluidos, nutrientes, medicamentos y para la extracción de sangre. Los catéteres o bien pueden utilizarse puntual o temporalmente para su uso a corto plazo o de manera crónica para el tratamiento a largo plazo. Normalmente se insertan en las venas centrales (tales como la vena cava) desde sitios de venas periféricas. Debe tenerse un gran cuidado en la colocación y el uso de un catéter crónico para evitar la infección del paciente en el sitio de acceso o dentro del sistema vascular. Los catéteres venosos crónicos normalmente contienen un manguito de DACRON® unido al catéter y situado bajo la piel, que estimula el crecimiento hacia dentro del tejido fibroso, fija el catéter en su sitio y evita la migración bacteriana alrededor del catéter.

Los catéteres pueden utilizarse para la infusión de fluidos, tales como, por ejemplo, fármacos, electrolitos o fluidos utilizados en quimioterapia, o para la extracción de sangre de manera intermitente. Por ejemplo, en el tratamiento de la hiperalimentación, los catéteres normalmente se utilizan para la infusión de grandes volúmenes de fluidos. En quimioterapia, los catéteres se utilizan para la infusión de fármacos de manera intermitente, oscilando desde diaria hasta semanalmente. Para la hemodiálisis, se utilizan los catéteres de luz doble (normalmente tres veces por semana); una luz permite la extracción de la sangre, mientras que la otra luz permite que la sangre retorne. Sin embargo, los catéteres, especialmente los catéteres crónicos, tienen inconvenientes. Pueden llegar a obstruirse mediante un trombo, y aun cuando se tenga un cuidado extremo, los catéteres pueden aumentar el riesgo de infección de un paciente.

Con el fin de evitar la coagulación de los catéteres entre usos, los catéteres se llenan normalmente con una disolución de relleno que comprende una disolución concentrada del anticoagulante utilizado comúnmente, heparina (hasta 10.000 unidades de heparina por luz de catéter). La disolución de relleno de heparina se inyecta en cada luz inmediatamente después de cada uso, y preferiblemente se queda en el catéter hasta que se tiene de nuevo acceso al catéter. La disolución de relleno de heparina debe extraerse del catéter antes del siguiente uso porque la infusión de esta cantidad de heparina en un paciente podría dar como resultado un sangrado excesivo.

Sin embargo, incluso con el uso de una disolución de relleno de heparina, el catéter puede llegar a ocluirse entre usos a partir de la coagulación de la sangre en el catéter. Podría encontrarse sangre en el catéter porque, por ejemplo, se infundió un volumen inadecuado de heparina dentro de la luz del catéter, la heparina difundió desde la luz, o queda sangre residual en la luz. Esto da como resultado a menudo la formación de un trombo con una pérdida concomitante de flujo a través de la luz. Los catéteres ocluidos con frecuencia se extraen y/o se sustituyen.

Puesto que los catéteres se insertan en venas o arterias, evitan la capa protectora de la dermis y proporcionan un acceso directo al torrente circulatorio del paciente. Esto puede producir la transferencia inadvertida de agentes infecciosos en la vena o la arteria en la ubicación del catéter. Además, las superficies extrañas de los catéteres pueden crear una superficie lisa en la que pueden crecer las bacterias y en la que los glóbulos blancos no pueden rodear o "fagocitar" a la bacteria.

La heparina no tiene propiedades antibacterianas y, de hecho, puede ayudar a potenciar el crecimiento de las bacterias dentro de la capa de "biopelícula" de la proteína sobre las superficies del catéter (la protamina tiene el efecto opuesto). Las proteínas de la "biopelícula" sobre las superficies del catéter pueden proteger a las bacterias de los antibióticos y los glóbulos blancos. Además, la heparina induce la pérdida de plaquetas y, paradójicamente, puede inducir la coagulación en algunos pacientes (el síndrome del "coágulo blanco"). Dado que a los catéteres, particularmente a los catéteres venosos, se accede frecuentemente con jeringas, o están descubiertos y conectados directamente a vías i.v., tienen una propensión a llegar a contaminarse. Si existe bacteriemia (bacterias en la sangre), entonces las superficies del catéter dentro de la vena o la arteria pueden llegar a sembrarse con bacterias. En cualquier caso, el paciente puede desarrollar septicemia (infección en la sangre) y llegar a enfermar gravemente. A menudo estos pacientes deben hospitalizarse y se les debe administrar antibióticos intravenosos. A pesar de estos cuidados, los pacientes a menudo permanecen gravemente enfermos hasta que se extrae el catéter infectado.

Por tanto, a la luz de los problemas descritos anteriormente, hay una necesidad continua de avances en el campo relevante, incluyendo métodos, composición y dispositivos mejorados con respecto a potenciar la permeabilidad de los catéteres intravasculares permanentes. La presente invención constituye tal avance y proporciona una amplia variedad de beneficios y ventajas.

Sodemann K (Reprint) *et al*: (Journal of the American Society of Nephrology, (Sep de 1997) Vol. 8, Sup. (S), PP. A0811-A0811, describe el uso de una disolución de relleno de citrato (3%)/gentamicina (40 mg/ml) en una técnica de relleno de antibiótico para el tratamiento de rescate y la prevención de las infecciones relacionadas con el catéter vascular.

Hesse A *et al*: (Urologia Internationalis 1989 Suiza, Vo. 44, N° 6, 1989, páginas 364-369) describe las pruebas de una disolución de relleno de citrato con modelos de tracto urinario (incluyendo orina artificial) con el fin de evitar la incrustación y la infección. Hay una descripción similar en otra publicación de Hesse A *et al* (British Journal of Urology. England Oct de 1992, Vol. 70, N° 4, Octubre de 1992 (1992-10), páginas 429-434).

El documento US-A-5 688 516 (Raad Isaam *et al*) describe el uso de una disolución de un antibiótico (por ejemplo, tetraciclina) y citrato (de cinc) para la prevención de la infección que se produce con los catéteres permanentes.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a disoluciones de relleno de catéter para infusión en la luz de un catéter intravascular permanente.

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona el uso de una disolución de sal de citrato que tiene una concentración para eliminar la infección y para reducir la posibilidad de infección posterior para la fabricación de un medicamento en la forma de una disolución de relleno de catéter para la infusión en la luz de un catéter intravascular permanente de un paciente que tiene una infección o un riesgo sustancial de infección relacionada con la presencia del catéter, en el que la disolución de relleno comprende la sal de citrato en un intervalo de concentración, en porcentaje en peso, de entre el 10% y el 50%.

La disolución de relleno del catéter puede incluir un agente viscosante tal como polietilenglicol, glicerina, poligelina o mezclas de los mismos.

La disolución de relleno puede prepararse para que tenga un nivel de pH inferior a 6,5, más preferiblemente entre 4,5 y 6,5.

La disolución de relleno tiene una densidad y una viscosidad suficientes para mantener la disolución de relleno en la luz durante una cantidad de tiempo deseada. Preferiblemente, la disolución de relleno puede tener una viscosidad de desde 1,5 mPa hasta 4,0 mPa.

Una cantidad suficiente de la disolución de relleno pueden infundirse hacia la luz del catéter para llenar, en porcentaje en volumen, entre el 80% y el 100% del volumen interno del catéter.

Según un segundo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un componente bactericida que incluye más del 50% en peso, basándose en el peso del componente bactericida, de una sal de citrato para la fabricación de un medicamento en la forma de una disolución de relleno farmacéuticamente aceptable para la infusión en la luz de un catéter intravascular permanente que se ha implantado quirúrgicamente en un animal que tiene una infección o está en riesgo sustancial de infección relacionada con la presencia del catéter.

La disolución de relleno empleada en el segundo aspecto de la invención puede comprender la sal de citrato en un intervalo de concentración, en porcentaje en peso, de entre el 1,5% y el 50%, más preferiblemente de entre el 10% y el 50%.

Otros objetos, características, aspectos, formas, ventajas y beneficios se harán evidentes a partir de la descripción y los dibujos contenidos en el presente documento.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de un catéter y jeringa para infundir una disolución de relleno en un catéter para su uso con la presente invención.

La figura 2 es un gráfico que representa la incidencia mensual de sepsis en todos los pacientes de una unidad de hemodiálisis.

La figura 3 es un gráfico que representa el número de viales de urocinasa utilizados para la oclusión del catéter por mes en una unidad de hemodiálisis de un hospital.

La figura 4 es un gráfico que representa la longevidad de una realización de un catéter túnel para su uso con la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

La disolución de relleno mejora la permeabilidad del catéter y muestra actividad de anti-coagulación y antibiótica. La disolución de relleno proporciona ventajas particulares mediante el aumento de la longevidad de los catéteres, reduciendo la incidencia de la oclusión del catéter, y reduciendo la incidencia de sepsis o infección bacteriana en el paciente. Además, la disolución de relleno utilizada en la presente invención puede usarse con o sin otros agentes anticoagulantes y/o otros agentes antibacterianos. Además, ciertas disoluciones de relleno para su uso en la presente invención pueden infundirse al paciente desde el catéter en la preparación para un uso posterior del catéter sin necesidad de extraer la disolución de relleno del catéter antes de la infusión de fluidos o medicamentos adicionales.

Los catéteres para su uso con la presente invención normalmente pueden ser o bien catéteres puntuales (temporales) o crónicos (a largo plazo) implantados quirúrgicamente en el animal. Los catéteres normalmente se insertan en una vena o arteria. Los catéteres normalmente se utilizan en diversos intervalos para administrar fluidos, nutrientes, y medicamentos en el organismo. Los catéteres también pueden utilizarse para extraer fluidos corporales, tales como sangre, para el tratamiento de hemodiálisis. Cuando no está en uso, el catéter permanece en su ubicación intravascular hasta que se prefiera el tratamiento posterior.

Los catéteres utilizados según esta invención incluyen catéteres conocidos y usados comúnmente y están fácilmente disponibles a partir de una variedad de fuentes comerciales. Los catéteres pueden variar en configuración y tamaño. Un tipo de catéter usado comúnmente según esta invención es un catéter tunelizado que incluya un manguito para el crecimiento hacia dentro del tejido para anclar el catéter. Ejemplos de catéteres que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, ASH SPLITCATH<sup>®</sup> por Ash Medical de West Lafayette, Indiana; TESIO<sup>®</sup> y ASH<sup>®</sup> CATHETERS por Medcomp de Harleysville, Pennsylvania; PERM CATH<sup>®</sup> por Quinton Instrument Company de Seattle, Washington; HICKMAN y VAS CATH<sup>®</sup> por Bard, Inc. de Salt Lake City, Utah. Los catéteres que contienen orificios totalmente subcutáneos también son útiles en la presente invención; ejemplos incluyen LIFESITE<sup>®</sup> por Vasca de Topsfield, Maine, y DIALOCK<sup>®</sup> por Biolink, Inc. de Boston, Massachusetts.

La figura 1 representa un ejemplo de un catéter 10 para su uso con esta invención. El catéter 10 es un catéter de luz doble e incluye una cubierta 12 externa que tiene un manguito 38 y luces 14 y 16 primera y segunda, respectivamente. Las luces 14 y 16 se extienden desde la punta 18 distal a través de la cubierta 12 y salen de la cubierta 12 en la conexión 36. Cada una de las luces 14 y 16 incluye abrazaderas 20 y 22 que se pueden liberar, respectivamente. Cada una de las luces 14 y 16 termina en un extremo 24 y 26 roscado, que puede unirse de manera roscada a tapas 28 y 30 de extremo protectoras, respectivamente. Fluidos que incluyen una disolución de relleno pueden infundirse o extraerse de cada luz 14 y 16 mediante la inserción de la aguja 32 de una jeringa 34 a través de las tapas 28 y/o 30 de extremo protectoras una vez que las tapas 28 y/o 30 de extremo protectoras se han esterilizado mediante la limpieza sucesivamente, por ejemplo, con Betadine y alcohol. Alternativamente, una o ambas tapas 28 y 30 de extremo protectoras pueden extraerse y los extremos 24 y 26 roscados pueden unirse de manera roscada mediante un conector (no mostrado) a las vías para la infusión o la extracción de fluidos (no mostrado). Una vez completada la sesión de tratamiento deseada, las agujas se extraen o los conectores se sustituyen por tapas de extremo protectoras estériles nuevas. Las luces se lavan entonces normalmente con solución salina normal, tras lo cual se inyecta una disolución de relleno dentro de cada luz. Todos los procedimientos se realizan utilizando técnicas estériles convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Los catéteres para su uso con esta invención pueden prepararse a partir de una variedad de materiales, incluyendo, por ejemplo, silicio, poliuretano, polivinilo, silicona o material elastomérico silástico.

Los catéteres crónicos normalmente se insertan a través de una vena yugular interna hacia la vena cava superior. Normalmente estos catéteres incluyen un manguito unido al exterior del catéter y se coloca bajo la piel, lo que potencia el crecimiento hacia el interior del tejido fibroso, y se fija así el catéter en su sitio y se evita la migración bacteriana alrededor del catéter. Aunque los catéteres se fabrican para que funcionen durante varios meses, por ejemplo, los catéteres TESIO pueden durar hasta cuatro años con la intervención apropiada, en la práctica real, los catéteres, antes de la presente invención, han mostrado una longevidad limitada debido a la oclusión y/o infección. Estos catéteres deben extraerse y/o sustituirse con frecuencia.

Tal como se mencionó anteriormente, con el fin de evitar la coagulación de los catéteres entre usos, los catéteres se llenan comúnmente con disoluciones de relleno que comprenden un agente anticoagulante y en ocasiones un segundo agente que tiene propiedades antibacterianas. Se ha determinado inesperadamente que las disoluciones de sal de citrato tal como se describen en el presente documento muestran una actividad antibacteriana sorprendentemente eficaz. En una serie de pruebas, con una variedad de esporas bacterianas inyectadas en una disolución al 47% de sales de citrato, se obtuvo una eliminación de seis logaritmos en siete días para *E. coli* y *P. aeruginosa*, y en 21 días para *S. aureus*.

Según la invención, una disolución de relleno de catéter que comprende una sal de citrato se utiliza para aumentar la permeabilidad de catéteres implantados. Tal como se usa en el presente documento, el término "disolución de relleno" se refiere a una disolución que se inyecta o, en caso contrario, se infunde hacia una luz de un catéter y con la intención de permitir que una parte sustancial de una disolución de relleno permanezca en la luz hasta que se desee o se requiera para acceder de nuevo a esa luz en particular, normalmente para el tratamiento adicional, es decir, la infusión o extracción de fluido. Preferiblemente, la disolución de relleno puede permanecer en la luz durante

## ES 2 275 352 T3

una cantidad de tiempo deseada que dure desde aproximadamente 1 hora hasta 3 ó 4 días o más. Sin embargo, con frecuencia, la disolución de relleno se cambia diariamente durante la atención regular y el mantenimiento estéril del catéter permanente. El uso de una disolución de relleno de la presente invención proporciona ventajas particulares para pacientes con catéteres mediante la prolongación de la vida útil del catéter, la prolongación del intervalo entre las sustituciones requeridos de la disolución de relleno y la inhibición de las infecciones en los pacientes.

La disolución de relleno empleada en la presente invención es preferiblemente, pero no exclusivamente, una disolución de relleno hipertónica. El término hipertónica se usa en el presente documento para referirse a un fluido que tiene una concentración osmótica y una densidad mayor que la concentración osmótica y la densidad de la sangre del paciente. La disolución de relleno preferiblemente comprende una sal de citrato con un intervalo de concentración, en porcentaje en peso, de desde el 10% hasta el 40% con una osmolalidad de 300 a 6400 nmol. Más preferiblemente, la disolución de relleno comprende sal de citrato en un intervalo de concentración de desde el 20% hasta el 30%.

En realizaciones preferidas, la disolución de relleno se prepara para que tenga viscosidad y densidad suficientes para permanecer en la luz durante una cantidad de tiempo deseada. Es bien conocido que los catéteres se fabrican para que tengan una variedad de configuraciones y diámetros de luz. Por ejemplo, los catéteres pueden incluir luces individuales o dobles. Las luces dobles pueden estar unidas adyacentes entre sí o pueden ser concéntricas. Las luces pueden tener diversas formas y áreas transversales, oscilando desde sustancialmente circulares hasta sustancialmente ovoides. Un fenómeno común para la mayoría de las disoluciones de relleno es que una parte de la disolución en el extremo distal de la luz difunde hacia el torrente circulatorio del paciente y se sustituye en el catéter mediante la sangre. Aunque no se pretende adherirse a ninguna teoría, se piensa que la tasa de difusión de una disolución de relleno desde una luz puede estar influida por la forma y el área transversal de la(s) luz(luces) particular(es), la densidad de la disolución de relleno, y la viscosidad de la disolución de relleno. Normalmente, las disoluciones de relleno de alta densidad tienden a salirse de la luz del catéter, permitiendo que la sangre entre en la luz.

Una disolución de relleno utilizada en la presente invención se prepara preferiblemente para que tenga una viscosidad y una densidad de modo que una parte sustancial de la disolución de relleno no difunda ni fluya fuera de la luz de un catéter en el plazo de aproximadamente 8 horas. Más preferiblemente, la disolución de relleno de la presente invención no difunde fuera de una luz hasta un grado sustancial en el plazo de 12 horas, todavía más preferiblemente en el plazo de 24 horas.

En una realización preferida de la invención, la disolución de relleno de la invención se prepara para que tenga una densidad seleccionada de desde 1,02 g/ml hasta 1,04 g/ml y una viscosidad de desde 1,5 mPa hasta 4,0 mPa. Más preferiblemente la disolución de relleno tiene una densidad de desde 1,02 g/ml hasta 1,03 g/ml y una viscosidad de desde 1,5 mPa hasta 2,0 mPa. Por ejemplo, en estudios en un catéter TESIO de 10 French con disoluciones de citrato de sodio, se encontró que el 46,7% en peso de citrato con una densidad de 1,025 y una viscosidad de 2,0 (mediante viscosímetro de gravedad) permanecía dentro del catéter cilíndrico durante 3 días o más, estando el catéter suspendido en una disolución que tenía la viscosidad de la sangre, 13 cP a 37°. En catéteres tales como SPLITCATH®, con luces que tienen menos resistencia hidráulica, esta disolución saldrá del catéter debido a las fuerzas gravitatorias. Una disolución de relleno de catéter que comprende el 23% en peso citrato, sin embargo, permanecerán en su sitio durante 3 días o más.

La densidad de la disolución de relleno puede variarse al variar la cantidad de sales incluidas en la disolución, siendo el 46,7% apropiado para los catéteres cilíndricos de 10 French, y siendo el 23% apropiado para las luces dobles con forma de D de SPLITCATH®.

La viscosidad de la disolución de relleno puede variarse al añadir un agente viscosante. Agentes viscosantes útiles con la presente invención incluyen los agentes farmacéuticamente aceptables conocidos o usados comúnmente en el tratamiento de animales, incluyendo los seres humanos. Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, polietilenglicol, glicerina, poligelina, y azúcares no metabolizables, tales como sorbitol y manitol y mezclas de estos compuestos. Una excelente realización de la invención, por tanto, es una composición útil como una disolución de relleno que comprende una sal de citrato y un agente viscosante. El agente viscosante permite que se utilice una mayor concentración de citrato sin que se produzca la salida de la disolución de relleno del catéter debido a la alta densidad de la disolución de relleno.

Aunque se entiende que la viscosidad y la densidad óptimas dependen de la forma y el tamaño de una luz particular, una persona experta habitual en la técnica, en vista de la descripción facilitada en el presente documento, puede determinar fácilmente una densidad y viscosidad deseadas para un catéter particular sin experimentación excesiva.

En una realización preferida, la disolución de relleno se prepara para que tenga un pH inferior que el pH de la sangre del paciente. Por ejemplo, en los seres humanos, la disolución de relleno puede prepararse ventajosamente para que tenga un pH inferior a 6,5, más preferiblemente, la disolución de relleno se prepara para que tenga un nivel de pH de desde 4,5 hasta 6,5. Todavía más preferible, la disolución de relleno se prepara para que tenga un nivel de pH de desde 5,0 hasta 6,5. Cuanto menor es el pH, mayor es el efecto antibacteriano del citrato y mayor es la actividad cáustica en la disolución de los coágulos. El pH de la disolución de relleno del catéter puede variarse añadiendo, o bien un ácido o una base, según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el pH de la disolución de relleno del catéter puede disminuirse incluyendo una cantidad suficiente de ácido cítrico a la disolución para proporcionar el nivel deseado de pH.

La disolución de relleno puede prepararse para incluir una variedad de otros agentes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo; la disolución de relleno puede incluir sales, tales como, por ejemplo, cloruro de sodio y heparina sódica. La disolución de relleno también puede incluir una variedad de otros agentes antibacterianos, antimicrobianos y anticoagulantes. Tales agentes antibacterianos y antimicrobianos son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden incluir, sin limitación, gentamicina, vancomicina, y mezclas de estos agentes. Agentes anticoagulantes adicionales incluyen, por ejemplo heparina, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (APt) y mezclas de estos agentes.

Mediante “farmacéuticamente aceptable”, se quiere decir que la disolución de relleno y las sales incluidas y otros aditivos son, dentro del alcance del criterio médico sólido, adecuadas para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica excesivas, y similares, y son acordes con la razón beneficio/riesgo razonable. Normalmente también es necesario que una composición se esterilice para reducir el riesgo de infección. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se encuentra en S. M. Berge *et al.* descritas en detalle en J. Pharmaceutical Science, 66:1-19, 1977.

Todavía en otra forma, la presente invención proporciona un método para inhibir infecciones en animales que tienen un catéter intravascular permanente. Se selecciona un compuesto que tiene actividad anticoagulante y antibacteriana, por ejemplo, la sal de citrato tal como el citrato de trisodio. Se prepara una disolución de relleno que incluye el compuesto que tiene actividad anticoagulante y antibacteriana. La disolución de relleno resultante se infunde entonces hacia la luz o hacia un catéter.

Según el segundo aspecto de la presente invención, la disolución de relleno (que incluye una sal de citrato) incluye además un componente bactericida. El componente bactericida incluye más del 50% en peso basándose en el peso del componente bactericida de la sal de citrato. Más preferiblemente, el componente bactericida incluye más de aproximadamente el 75%, en peso basándose en el peso del componente, de la sal de citrato. Todavía más preferiblemente, el componente bactericida incluye más de aproximadamente el 90% de una sal de citrato.

Una vez que una disolución de relleno se infunde hacia la luz del catéter, se permite que permanezca hasta que se desee acceder de nuevo a ese catéter o luz particular. La disolución de relleno puede lavarse directamente en el paciente sin necesidad de extraer el fluido antes de infundir fluidos para el tratamiento posterior. Alternativamente, la disolución de relleno puede extraerse del catéter antes de la infusión o la extracción del fluido adicional para el tratamiento adicional.

Cuando la disolución de relleno de la presente invención se inyecta en la luz del catéter, puede inyectarse una cantidad suficiente de la disolución de relleno para llenar sustancialmente la luz del catéter. Alternativamente, puede inyectarse en la luz un volumen inferior a la cantidad de fluido necesario para llenar el catéter. Por ejemplo, una cantidad suficiente de disolución de relleno puede inyectarse en el catéter para llenar del 80 al 100% del volumen interno del catéter. En todavía otra realización, puede inyectarse una cantidad mayor del volumen interno del catéter. Por ejemplo, puede inyectarse en la luz una cantidad de la disolución de relleno mayor o igual a aproximadamente 1,1 veces el volumen interno del catéter, sin efectos adversos en el sistema de coagulación del paciente.

En todavía otra realización, la disolución de relleno puede infundirse en la luz o luces del catéter permanente de los pacientes que muestran un riesgo de infección. Los catéteres implantados quirúrgicamente se utilizan en el tratamiento de pacientes que muestran una variedad de problemas de salud. Es bien conocido que ciertos problemas de salud y/o pacientes muestran un aumento del riesgo de infección basándose en observaciones históricas realizadas por expertos en la técnica. La presente invención proporciona distintas ventajas cuando se usa con aquellos pacientes que tienen un aumento del riesgo de infección mediante la inhibición de la infección en estos pacientes.

Pueden seleccionarse pacientes que tengan una infección o un riesgo sustancial de infección relacionada con la presencia del catéter. Para estos pacientes que tienen una infección de este tipo o que están en riesgo sustancial de infección, se infunde en la luz del catéter una disolución de relleno de catéter preparada según la presente invención. El relleno del catéter incluye una sal de citrato en una concentración eficaz para eliminar la infección y/o reducir la posibilidad de infección posterior.

Una disolución de relleno tal como se emplea en la presente invención tiene otras ventajas además de las propiedades antibacterianas. Si se infunde en un paciente, el citrato en la disolución de relleno se inactivará mediante el calcio en la sangre o el calcio derivado de las reservas del organismo. Cuando se utiliza una disolución de relleno que tiene una concentración hipertónica de citrato del 47%, la cantidad total de citrato en la disolución de relleno contenida en una luz de un catéter tunelizado es de aproximadamente 2 ml, conteniendo 3,4 mM de citrato de sodio. Esta cantidad de citrato es igual a la cantidad de calcio contenido en 1,5 litros de sangre. Si se infunde rápidamente, esta cantidad de citrato podría producir síntomas hipocalcémicos transitorios, pero no tendría efectos de anticoagulación en el paciente. Por tanto, si se utiliza un catéter tunelizado para la infusión de fluidos para un paciente en la sala de urgencias o en el quirófano, el paciente no llegará a tener anticoagulación justo en el momento en el que la coagulación de la sangre es importante.

Para promover comprensiones y apreciaciones adicionales de la presente invención y sus ventajas, se facilita el siguiente ejemplo.

## ES 2 275 352 T3

*Ejemplo que ilustra el uso de disoluciones de relleno que contienen sales de citrato*

### *Métodos*

5 Se llevó a cabo un estudio que utiliza citrato concentrado en la disolución de relleno del catéter en una unidad de diálisis de pacientes ambulatorios (RTC) teniendo el 60% de los pacientes catéteres venosos centrales crónicos (50 catéteres totales, la mayoría catéteres ASH SPILTCATH® y el resto TESIO® y HICKMAN®). En intervalos de cuatro meses, se aumentó la concentración de citrato en la disolución de relleno desde el 10% hasta el 20% y hasta el 47%. Se añadió gentamicina en 3 mg/ml a las disoluciones al 10% y al 20%, pero no a la disolución de citrato al 47%. Se siguió la incidencia global de bacteriemia en la unidad y se registró la cantidad utilizada de urocinasa para abrir los catéteres ocluidos o de bajo flujo. Se compararon los resultados en cuanto a la incidencia de bacteriemia y el uso de urocinasa en la unidad antes de la puesta en práctica de la disolución de relleno que contenía sales de citrato.

15 Comenzando en 1994, se monitorizaron y se registraron todos los episodios de bacteriemia en la unidad de hemodiálisis de pacientes ambulatorios. Los episodios se sumaron cada mes, para todos los pacientes, para los pacientes con y sin catéteres venosos centrales tunelizados y para los pacientes con y sin explicaciones para la bacteriemia relacionadas con el catéter. La incidencia de bacteriemia se calculó como el porcentaje de pacientes en la unidad que desarrolló bacteriemia por mes ("1%" = 1 episodio bacteriémico por 100 pacientes en la unidad durante un mes, o 3,3 episodios por 1000 pacientes por mes). La incidencia se representó gráficamente cada mes, durante el periodo completo desde 1994.

25 Durante el periodo desde enero de 1998 hasta julio de 1999, hubo 70 pacientes en esta unidad, teniendo aproximadamente el 60% catéteres venosos centrales tunelizados por diálisis crónica (40 catéteres en total). Al comienzo del estudio, el catéter más frecuente en la unidad fue el catéter doble TESIO® de Medcomp, aunque hubo algunos catéteres SOFT CELL® de Bard. Comenzando en enero de 1998, el catéter ASH SPLITCATH® de Medcomp se convirtió en el catéter tunelizado convencional colocado en los pacientes que comenzaban con la diálisis o que necesitaban la sustitución del catéter. Casi todos estos catéteres tunelizados se colocaron utilizando el dispositivo de ultrasonidos SITE-RITE para la ubicación IJ (vena yugular interna). Estos catéteres normalmente proporcionaban un flujo de sangre promedio próximo a los 300 ml/min.

35 Se calculó la incidencia mensual promedio de los cultivos sanguíneos positivos en la unidad durante el periodo de tiempo desde enero de 1998 hasta julio de 1998. Durante este periodo de tiempo, se utilizó la heparina como disolución de relleno convencional del catéter, o bien con 5.000 unidades o con 10.000 unidades infundidas hacia cada luz en exactamente el volumen del catéter. La incidencia de bacteriemia durante este periodo fue del 4,6%, lo que fue mayor que el nivel promedio desde 1994. En agosto de 1998, se informó a los pacientes de hemodiálisis del plan de cambiar de heparina a citrato de sodio/gentamicina como el relleno anticoagulante convencional para los catéteres tunelizados. Desde septiembre hasta diciembre de 1998, se utilizó citrato al 10% con gentamicina 3 mg/ml como el relleno de catéter convencional, inyectando ligeramente más que el volumen del catéter (2,5 ml en total). Desde enero de 1999 hasta abril de 1999, citrato al 20% con gentamicina 3 mg/ml fue el relleno de catéter convencional, inyectando ligeramente más del volumen del catéter (2,5 ml en total). Desde mayo de 1999 hasta julio de 1999, el citrato al 47% fue el relleno de catéter convencional, inyectando exactamente el volumen del catéter. Todas las disoluciones de citrato se realizaron a partir de la disolución madre al 47%, utilizada directamente de la botella de 30 ml o en combinación con solución salina y gentamicina (citrato de trisodio al 46,7%, "triCitratosol", Citra Anticoagulants, Inc., distribuido por Ash Medical Systems, West Lafayette, IN). Los pacientes se monitorizaron estrechamente para determinar cualquier evidencia de reacciones adversas cada vez que se aumentaba la concentración de citrato. La incidencia mensual de bacteriemia se calculó para el periodo de 10 meses durante el que se utilizó citrato/gentamicina o citrato al 47% para el relleno del catéter, y se comparó con el periodo inicial de 7 meses mediante la prueba de la T de dos colas (suponiendo varianzas iguales).

50 También durante este periodo de tiempo, se monitorizó el uso de la unidad de urocinasa (Abbott Laboratories). Se calculó el número de viales de uso de urocinasa por la unidad de RTC de manera mensual. El número total de viales pedidos y utilizados por la unidad cada mes en el periodo desde enero de 1998 hasta julio de 1998 se comparó con el número de viales utilizado tras la conversión a citrato, desde septiembre de 1998 hasta julio de 1999. A partir de mayo de 1999, la urocinasa dejó de estar disponible, pero antes de este momento estaba disponible cuando se solicitaba. El número de viales utilizados por mes en el periodo inicial se comparó con el número de viales tras la puesta en práctica del relleno del catéter con citrato al 47% o citrato/gentamicina, mediante la prueba de la T de dos colas (suponiendo varianzas iguales).

60 Durante el periodo del estudio, también se investigó la longevidad de los catéteres tunelizados, ya que la prevención de la infección de los catéteres tunelizados es menos importante si otros factores tales como la coagulación o la formación de cubierta limitan la vida de los catéteres. Se evaluaron todos los catéteres Ash SPLITCATH colocados en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) a partir de enero de 1998 (incluyendo los pacientes en dos unidades secundarias de pacientes ambulatorios) y se determinó la longevidad de los catéteres. En todos los casos, se colocaron 57 catéteres Splitcath en 57 pacientes. El fallo se definió como cualquier catéter que se extrajera por cualquier complicación, ya fuera debido a infección o a obstrucción del flujo. La longevidad de los catéteres se determinó utilizando un análisis de tabla de duración.

Dado que la unidad de pacientes ambulatorios tiene muchos pacientes con catéteres tunelizados, los enfermeros y los técnicos ponen el mayor cuidado para abrir los catéteres y conectarlos a las máquinas de diálisis. Las tapas del catéter se sumergen en Betadine durante 5 minutos antes de extraer las tapas. Los enfermeros y los técnicos llevan mascarillas y guantes, y el paciente lleva una mascarilla cuando se abre el catéter. Tras cada procedimiento se colocan nuevas tapas protectoras en el catéter. Los catéteres y los conectores se inspeccionan para determinar fugas o evidencia de daño, en cada tratamiento.

#### *Incidencia de bacteriemia*

La incidencia de bacteriemia en todos los 70 pacientes en la unidad de RTC fue del 4,5% de los pacientes por mes durante el periodo inicial desde enero hasta julio de 1998. Tras la puesta en práctica de citrato hipertónico/gentamicina y después de citrato al 47% como relleno del catéter, la incidencia de bacteriemia disminuyó significativamente hasta el 1,2% (figura 2,  $P < 0,001$ ). Hubo una tendencia descendente en la bacteriemia a medida que aumentaba la concentración de citrato desde el 10 hasta el 20 y hasta el 47%. En los últimos tres meses del estudio, cuando se utilizó citrato al 47%, la incidencia de bacteriemia ha sido de cero.

#### *Utilización de Urocinasa*

El uso de urocinasa en la unidad de diálisis durante el periodo inicial fue de 41 viales por mes, o aproximadamente 1 vial por paciente con catéter tunelizado por mes. Tras la puesta en práctica de la citrato hipertónico/gentamicina y después del citrato al 47% como relleno del catéter, el uso de urocinasa disminuyó hasta 20 viales por mes, aproximadamente  $\frac{1}{2}$  vial por paciente con catéter tunelizado por mes (figura 3,  $P = 0,02$ ). Durante los últimos tres meses de este estudio (mayo, junio, julio de 1999), no se utilizó urocinasa para ningún catéter. En junio y julio de 1999, la urocinasa dejó de estar disponible en el hospital, y el hospital todavía no tenía jeringas de sustitución de activador de plasminógeno tisular (APt) para la infusión en catéter. Sin embargo, ningún catéter se ocluyó completamente ni se extrajo por problemas de flujo durante estos meses, por lo que no pareció que se requiriera urocinasa en este mes.

#### *Supervivencia del catéter*

Durante el periodo desde enero de 1998 hasta julio de 1999, se colocaron 57 catéteres ASH SPLITCATH® en 57 pacientes en la RTC y unidades secundarias, con un seguimiento promedio de 8 meses. Una pequeña unidad secundaria continuó utilizando heparina para el relleno del catéter con anticoagulante, mientras que las otras siguieron el protocolo de RTC de aumentar la concentración de relleno de citrato del catéter. Durante este periodo, no se extrajeron catéteres sin signos de infección por bacteriemia, sino únicamente en pacientes en los que el tratamiento antibiótico no había eliminado los signos de infección en el plazo de 24 horas. Sólo se extrajeron 3 de los 57 catéteres, 2 por infección concomitante que no produjo la eliminación, y uno por una disminución en la tasa de flujo de salida de sangre. El análisis de tabla de duración de la longevidad de estos catéteres indica una supervivencia del 95% en un año (figura 4). Las intervenciones en estos catéteres fueron pocas, y tal como se trató anteriormente, el uso de urocinasa se disminuyó a medida que se utilizaba citrato hipertónico/gentamicina o citrato al 47% como relleno del catéter. La velocidad de flujo media del catéter para el catéter Splitcath® se mantuvo en aproximadamente 300 ml/min durante el estudio, con las presiones venosas y arteriales por debajo de los 250 mmHg (el límite predefinido para las presiones en estas unidades de diálisis).

#### *Conclusiones/Discusión*

En este estudio de catéteres tunelizados en una única unidad de diálisis, el citrato hipertónico (al 10 o al 20%) en combinación con gentamicina, o el citrato al 47% son al menos tan eficaces como la heparina en la prevención de la coagulación de los catéteres. El uso de urocinasa para abrir estos catéteres tunelizados no aumenta, y de hecho disminuye significativamente tras la puesta en práctica de las disoluciones de relleno de citrato de los catéteres.

El citrato hipertónico como relleno de catéter parece disminuir la incidencia de bacteriemia en una unidad de diálisis con un alto porcentaje de pacientes con catéteres tunelizados. Cuando los catéteres se rellenan con citrato al 10% o al 20% citrato que contiene gentamicina 3 mg/ml, la incidencia de bacteriemia disminuye significativamente. Una disminución incluso mayor en la incidencia de bacteriemia parece producirse con el uso de citrato al 47% solo (sin gentamicina). A través de una variedad de acciones, el citrato concentrado es bactericida y esporicida cuando se prueba *in vitro*. Por tanto, se espera que pueda disminuir el contenido bacteriano de los catéteres tras la contaminación casual del cilindro del catéter. Por otra parte, podría obtenerse un efecto antibacteriano similar a través del efecto del citrato sobre la biopelícula; si la acción corrosiva leve del citrato ayuda a eliminar la biopelícula, también eliminaría a las bacterias atrapadas dentro de la biopelícula. El efecto del citrato sobre la contaminación bacteriana de los catéteres puede disminuir el riesgo de bacteriemia en pacientes con catéteres sin riesgo de desarrollar cepas resistentes de bacterias (tal como se producirá con las disoluciones de relleno antibióticas).

Naturalmente, con el cuidado adecuado es posible utilizar catéteres tunelizados para diálisis sin una disolución antibacteriana infundida. En una unidad de diálisis secundaria de un hospital de pacientes ambulatorios, se dializaron 20 pacientes ERFT estables y el porcentaje y los tipos de catéteres (60% de los pacientes, teniendo la mayor parte catéteres SPLITCATH® y algunos catéteres TESIO®) son similares a los de la unidad de RTC. La unidad utiliza las mismas precauciones que la unidad de RTC en el manejo de los catéteres tunelizados. A diferencia de la RTC, esta unidad ha tenido tradicionalmente una incidencia de muy baja a cero de bacteriemia por cualquier causa. En el periodo

## ES 2 275 352 T3

de enero de 1998 a mayo de 1999, esta unidad continuó utilizando heparina como disolución de relleno de los catéteres, y sólo hubo un paciente con bacteriemia durante este periodo (representando el 5% de todos los pacientes, durante un mes). Para el resto de los meses, la incidencia de bacteriemia siguió siendo cero. El uso de urocinasa también permaneció bajo durante la totalidad del periodo.

5

Los problemas de infección y oclusión de los catéteres tunelizados para la diálisis son análogos a los de los catéteres más pequeños utilizados en pacientes hospitalizados con catéteres venosos centrales, y en los pacientes a domicilio con NPT (nutrición parenteral total) y administraciones quimioterápicas y de antibióticos a largo plazo. El citrato concentrado también puede proporcionar ventajas significativas en estos pacientes, evitando la coagulación del, la infección y la posterior bacteriemia del catéter.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 275 352 T3

### REIVINDICACIONES

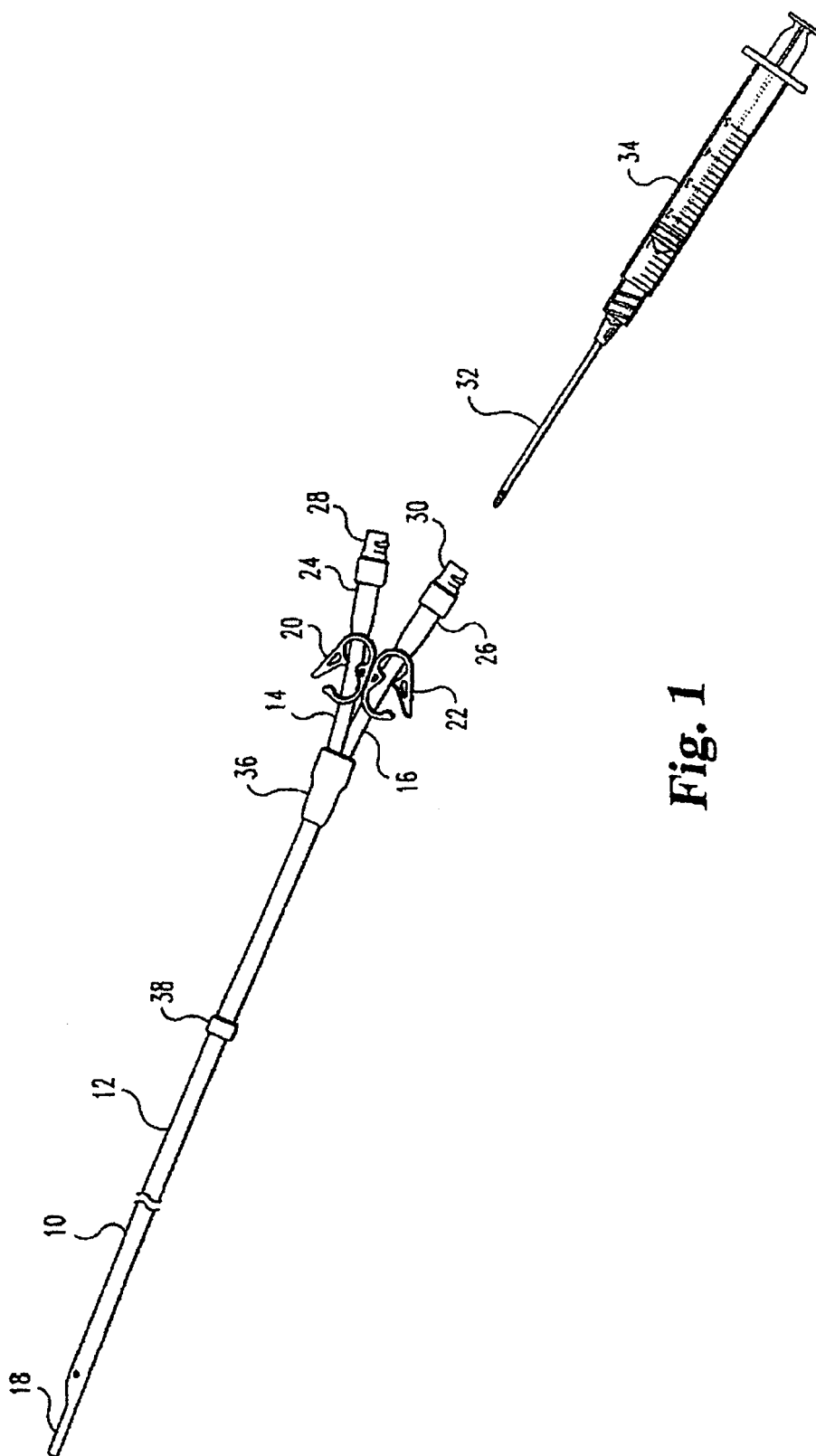
- 5 1. Uso de una disolución de sal de citrato que tiene una concentración para eliminar la infección y para reducir la posibilidad de infección posterior, para la fabricación de un medicamento en la forma de una disolución de relleno de catéter para infusión en la luz de un catéter intravascular permanente de un paciente que tiene una infección o un riesgo sustancial de infección relacionada con la presencia del catéter en el que la disolución de relleno comprende la sal de citrato en un intervalo de concentración, en porcentaje en peso, de entre el 10% y el 50%.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la disolución de relleno incluye un agente viscosante seleccionado de polietilenglicol, glicerina, poligelina y mezclas de los mismos.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que la disolución de relleno tiene un nivel de pH de entre 4,5 y 6,5.
- 15 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la disolución de relleno tiene una densidad de entre 1,02 g/ml y 1,04 g/ml y una viscosidad de entre el 1,5 mPa y 4,0 mPa.
- 20 5. Uso de un componente bactericida que incluye más del 50% en peso, basándose en el peso del componente bactericida, de una sal de citrato para la fabricación de un medicamento en la forma de una disolución de relleno de catéter farmacéuticamente aceptable para infusión en la luz de un catéter intravascular permanente que se ha implantado quirúrgicamente en un animal que tiene una infección o un riesgo sustancial de infección relacionada con la presencia del catéter.
- 25 6. Uso según la reivindicación 5, en el que el componente bactericida incluye más del 75% en peso, basado en el peso del componente bactericida, de la sal de citrato.
7. Uso según la reivindicación 5 ó 6, en el que el componente bactericida incluye más del 90% en peso, basado en el peso del componente bactericida, de la sal de citrato.
- 30 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la disolución de relleno incluye un agente viscosante.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que la disolución de relleno farmacéuticamente aceptable tiene un pH de entre 4,5 y 6,5.
- 35 10. Uso según la reivindicación 5, en el que la disolución de relleno comprende la sal de citrato en un intervalo de concentración, en porcentaje en peso, de entre el 1,5% y el 50%.
- 40 11. Uso según la reivindicación 10, en el que la disolución de relleno comprende la sal de citrato en un intervalo de concentración, en porcentaje en peso, de entre el 10% y el 50%.
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha sal de citrato comprende una sal de citrato de sodio.
- 45 13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicha disolución de relleno incluye citrato como el único agente antibacteriano.

50

55

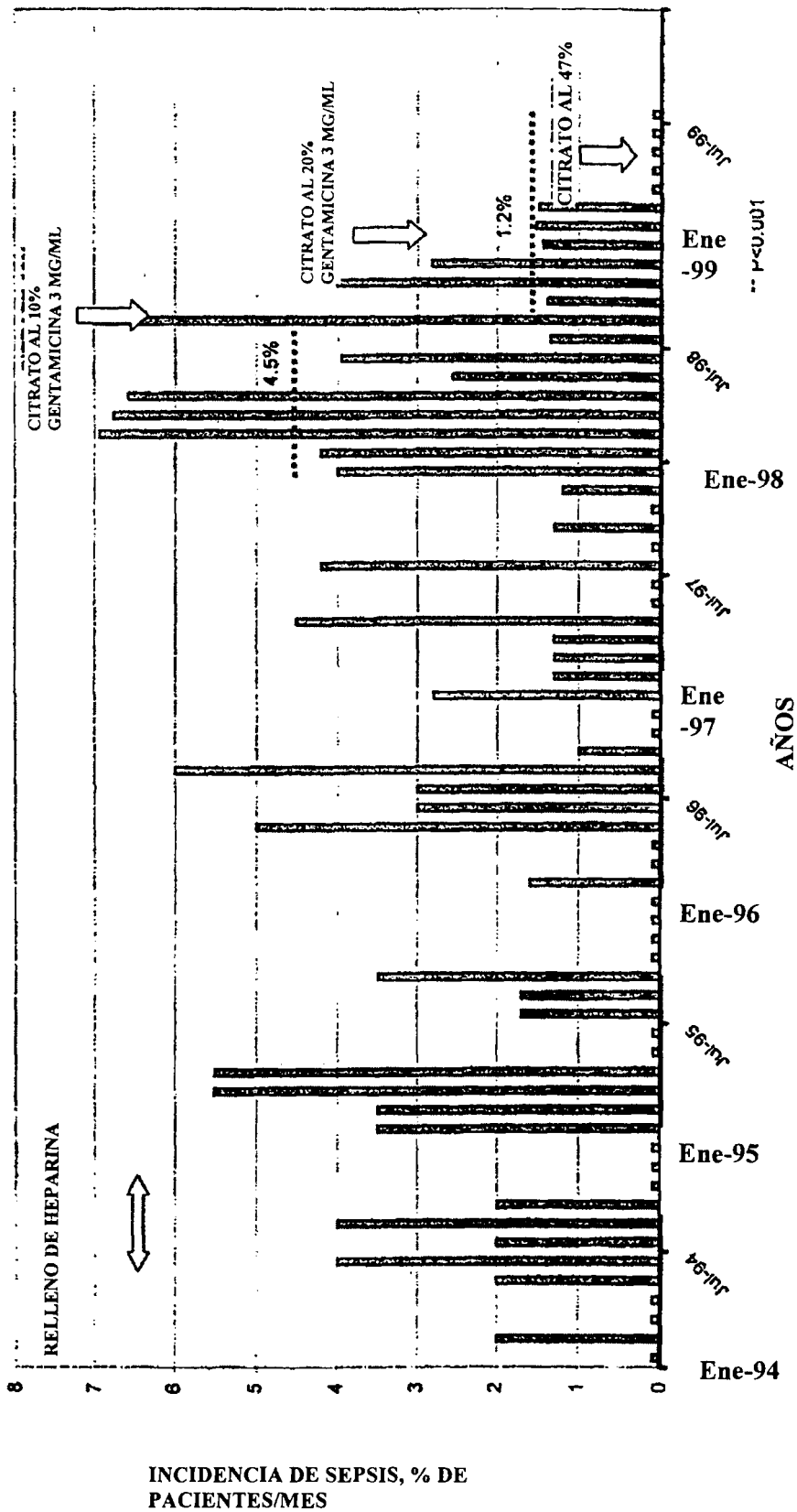
60

65

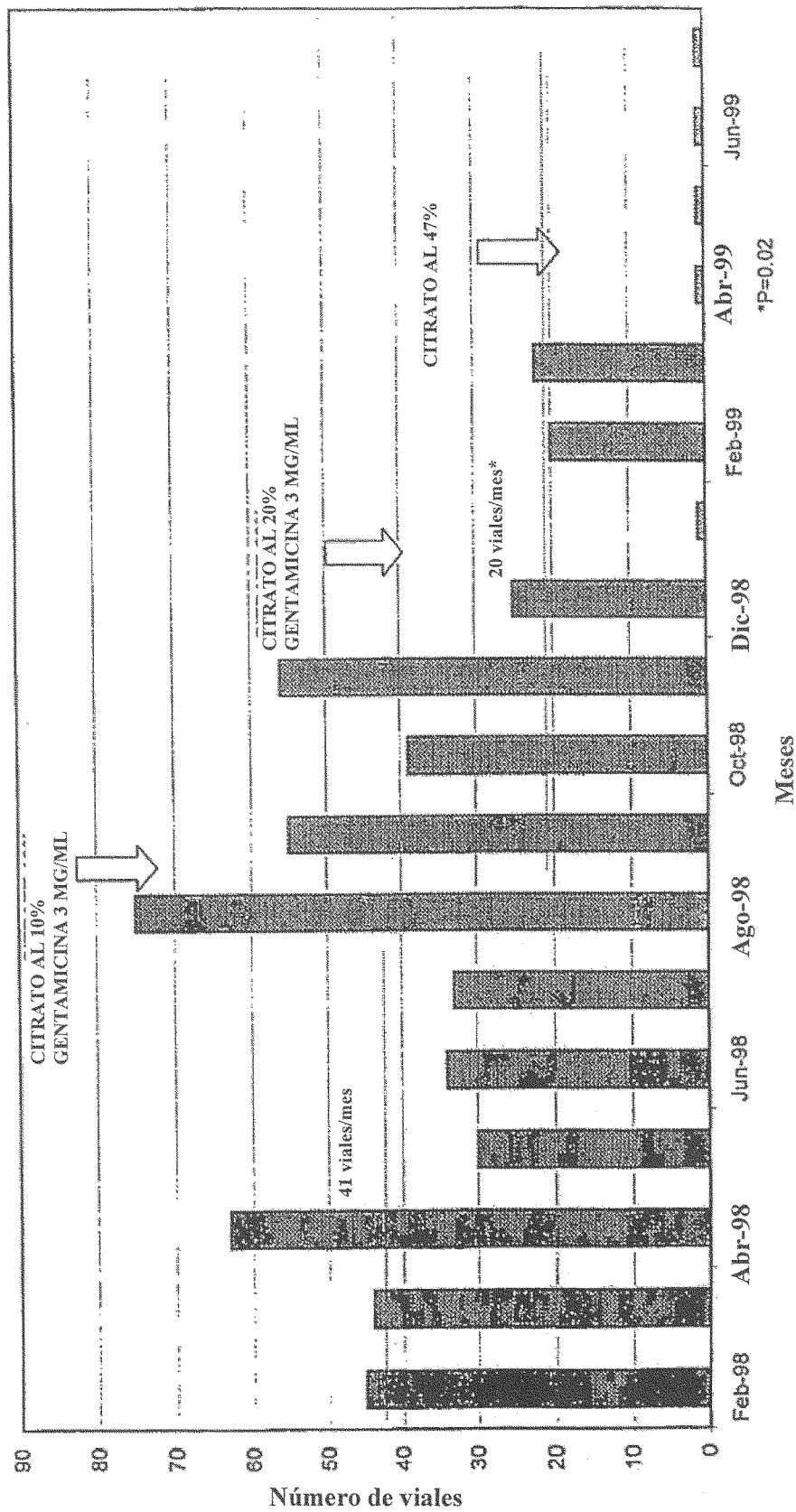


**Fig. 1**

FIGURA 2  
 INCIDENCIA MENSUAL DE SEPSIS EN TODOS LOS PACIENTES, UNIDAD DE  
 RTC



**FIGURA 3**  
**Viales de urocina utilizados para la oclusión del catéter**



**FIGURA 4**  
Longevidad de los catéteres Splicath

