



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112014004792-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 31/08/2011**

**(45) Data de Concessão: 02/02/2021**

---

**(54) Título:** SOLUÇÕES DE BLOQUEIO DE ACESSO VENOSO TRANSDÉRMICO

**(51) Int.Cl.:** A61L 29/08; A61L 2/18; A61L 29/16.

**(73) Titular(es):** ORGANIC MEDICAL VENTURES, L.L.C.

**(72) Inventor(es):** STANLEY L. MILLS; JACQUELINE L. MILLS; ROBERT D. MAURER; GARY L. RAYBURN; MARVIN A. CUCHENS.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2011049941 de 31/08/2011

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/032464 de 07/03/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 27/02/2014

**(57) Resumo:** SOLUÇÕES DE BLOQUEIO DE ACESSO VENOSO TRANSDÉRMICO. A presente invenção refere-se a soluções de inibição de crescimento microbiano e métodos de empregar as soluções de inibição de crescimento microbiano em lavagem e revestimento de dispositivos médicos. Em modalidades alternativas, as soluções de inibição de crescimento microbiano incluem combinações de um agente quelante com um agente antimicrobiano de carboxilato C4-C9, por exemplo, tal como ácido n-octanoico. Também são revelados métodos de utilização destas soluções de inibição de crescimento microbiano para revestir um dispositivo médico e para inibir infecção do cateter.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SOLUÇÕES DE BLOQUEIO DE ACESSO VENOSO TRANSDÉRMICO**".

CAMPO

[001] A presente invenção refere-se à área de domínio dos dispositivos médicos permanentes transdérmicos, tais como cateteres, bem como à área de soluções de inibição de crescimento microbiano para lavagem, bloqueio e revestimento destes dispositivos médicos. Mais especificamente, a área de domínio desta invenção se refere a soluções de inibição de crescimento microbiano. Esta invenção também se refere a soluções de inibição de crescimento microbiano úteis para manter a cateterização e para prevenir infecção. Métodos de utilização das soluções de inibição de crescimento microbiano da invenção no manejo e na manutenção de cateteres de acesso vascular transdérmicos também estão relacionados com a presente descoberta.

15 ANTECEDENTES

[002] Os dispositivos médicos transdérmicos, inclusive cateteres vasculares, se tornaram essenciais no manejo de pacientes hospitalizados ou cronicamente doentes. Infelizmente, os cateteres vasculares se tornaram a principal fonte de septicemia adquirida no hospital. Portanto, o benefício derivado de dispositivos médicos transdérmicos, tais como cateteres vasculares, é frequentemente prejudicado por complicações infecciosas. Oclusões trombóticas do lúmen de cateteres venosos centrais ("CVC") são outra complicação que frequentemente levarão à remoção de cateteres.

25 [003] De modo a reduzir os problemas associados com a formação de trombos, atualmente é comum "bloquear" o acesso intravascular dos cateteres entre utilizações sucessivas. O bloqueio tipicamente envolve primeiro lavar o cateter com salina de modo a remover sangue, medicações, fragmentos celulares e outras substâncias do lúmen do cateter. Depois de cateter ter sido lavado, uma solução de bloqueio,

30

tipicamente heparina, é em seguida injetada para deslocar a salina e preencher o lúmen. A solução de bloqueio de heparina tanto exclui o sangue do lúmen quanto inibe ativamente coagulação e a formação de trombo dentro do lúmen. Para tratar infecção, várias substâncias antimicrobianas têm sido combinadas com a solução de bloqueio de modo a inibir infecção ao mesmo tempo em que está sendo inibida a trombose. No entanto, problemas com a resistência atual e continuamente emergente a substâncias antimicrobianas, bem como o uso excessivo (e, portanto, o risco crescente de desenvolver resistência) de antimicrobianos, são uma preocupação cada vez maior.

[004] O *Staphylococcus epidermidis* e o *S. aureus* são responsáveis por 75% das infecções relacionadas com cateteres venosos centrais. As espécies de *Candida* são responsáveis por outros 10% a 15% de tais infecções. Foi visto que a utilização de antibióticos antiestafilocócicos para prevenir estas infecções reduz infecções bacterianas relacionadas com cateteres venosos centrais, porém somente à custa da ocorrência de maiores índices de infecções fúngicas (por *Candida*). O material de glicocálix fibroso produzido por Estafilococos e *Candida* ajuda estes organismos a aderir e grudar às superfícies dos cateteres. Estas camadas de biofilmes microbiológicos são feitas de material de glicocálix fibroso essencialmente de natureza de polissacarídeos. A bainha protetora proporcionada pelo glicocálix no sítio infectado previne de modo eficaz a eliminação e o tratamento destas infecções. Em consequência, são necessárias soluções de inibição de crescimento microbiano que sejam eficazes para reduzir ou eliminar glicocálix de micro-organismos infecciosos tipicamente associados com colonização e infecção de cateteres.

[005] Os cateteres vasculares transdérmicos são engolfados por uma bainha de fibrina que subsequente mente age cobrindo as superfícies interna e externa de um cateter. Esta bainha de fibrina proporcio-

na a organismos tais como Estafilococos e *Candida*, uma aumentada capacidade de aderência à superfície do cateter. Diferentemente destes micróbios em particular, os bacilos Gram negativos não aderem bem a fibrina e fibronectina. Uma composição que interrompa a formação de fibrina seria, portanto, particularmente útil para interromper a colonização de Estafilococos, *Candida*, e semelhantes, em sítios de cateteres transdérmicos.

[006] Ácido tetra-acético de diamina de etileno ("EDTA") é um anticoagulante usado em tubos de coleta de sangue. Também é reconhecido como um agente quelante de cálcio. O EDTA também é reconhecido por ter um efeito antibacteriano e anti-estafilocócico (isolado ou em combinação) (Harper & Epis (1987) *Microbios*. **51**:107; Said *et al.* (1987) *J. Med. Microbiol.* **24**:267; Root *et al.* (1988) *Antimicrob. Agentes Chemother.* **32**:1627). Apesar de estes investigadores terem descoberto que EDTA é bactericida, não foi proporcionado tratamento ou sugestão de como pode ser eliminado o glicocálix microbiano de uma infecção relacionada com dispositivo.

[007] Ácido tetra-acético de etileno glicol ("EGTA") é outro agente quelante reconhecido. Este agente não foi descrito como antimicrobiano. Dicloridrato de trietileno tetramina (trientina 2HCl) ("TTH") é um agente quelante reconhecido que quela cobre. TTH e outros agentes quelantes, incluindo ácido penta-acético de triamina de dietileno ("DT-PA"), são, de modo similar, não reconhecidos como tendo atividade antimicrobiana.

[008] Embora antibióticos glicopeptídicos (vancomicina e teicoplanina) sejam eficazes contra estafilococos *in vitro* e em tecido, não são ativos contra estafilococos aderentes incorporados em uma camada de biofilme, tal como glicocálix. Apesar de lavagem com semelhantes agentes possa destruir agudamente estes micro-organismos, o risco de rápido desenvolvimento de cepas tolerantes e resistentes no

paciente sendo tratado torna isto um procedimento contraindicado na maioria dos casos.

[009] A Patente dos Estados Unidos No. 5.362.754 para Raad ("Raad I") descreve composições para utilização com cateteres que incluem um antibiótico de tetraciclina, tal como minociclina e EDTA. Raad I ensina a utilização de 10 a 100 mg/ml de EDTA em combinação com 0,001 a 100 mg/ml de minociclina e a combinação mais preferencial de 20 a 60 mg/ml de EDTA e 2 a 9 mg/ml de minociclina. A Patente dos Estados Unidos No. 5.688.516 também para Raad ("Raad II") no Exemplo 10 ensina que composições de minociclina e EDTA de menos de 3 mg/ml de EDTA são ineficazes para controlar todo o crescimento microbiano. Raad II ensina adicionalmente que: "Estes estudos também demonstram o acentuado aumento de atividade inibitória anti-*Candida albicans* onde é usada uma proporção de minociclina para EDTA de 10:1 (10% de EDTA)."

[0010] As Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.343.788 e 4.479.795 para R.V. Mustacich descrevem composições de polímeros contendo agentes antimicrobianos de carboxilato para incorporação em cateteres. A Patente dos Estados Unidos No. 4.392.848 para D.S. Lucas descreve composições de polímeros para incorporação em cateteres que são permeáveis a agentes antimicrobianos de carboxilato. A Patente dos Estados Unidos No. 4.489.097 para R.L. Stone ("Stone") descreve soluções intravenosas contendo agentes antimicrobianos de carboxilato, preferencialmente ácidos n-hexanoico e n-octanoico e sais hidrossolúveis e farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Stone ensina a utilização destes agentes antimicrobianos de carboxilato para esterilizar soluções intravenosas e para manter estas soluções intravenosas estéreis durante manipulação. A administração de soluções de Stone conforme descrito em um cateter intravenoso para "bloquear" o cateter sob uma situação estática (sem fluxo) resul-

taria em rápida oclusão do acesso devido ao refluxo de sangue para dentro do dispositivo e à falta de características anticoagulação das composições descritas.

[0011] Um agente profilático para manutenção do cateter deve tanto inibir / eliminar a formação de glicocálix rico em polissacarídeos quanto eliminar Estafilococos e fungos. Em vista do precedente, existe a necessidade de composições, kits e métodos aprimorados para lavagem, bloqueio e desinfecção de cateteres. Semelhantes composições devem ter atividade antimicrobiana contra um amplo espectro de micro-organismos, preferencialmente incluindo fungos e tanto bactérias gram-positivas quanto gram-negativas, e preferencialmente devem ser eficazes contra micro-organismos planctônicos (flutuantes livres) e aderentes incorporados em um biofilme. As composições devem desestimular o desenvolvimento de micróbios resistentes, devem ser relativamente baratas, não tóxicas, compatíveis com o material do cateter, seguras caso inadvertidamente infundidas no sistema, fáceis de implementar, devem requerer mínima solução ou nenhuma solução, e devem ser úteis com a maioria ou com todos os tipos de cateteres implantados, incluindo cateteres de hemodiálise e de hemofiltração, cateteres IV, cateteres de diálise peritoneal, cateteres urinários, cateteres de quimioterapia, e semelhantes. No mínimo alguns destes objetivos são satisfeitos por modalidades da invenção descrita nas partes que se seguem.

### SUMÁRIO

[0012] Modalidades da presente invenção proporcionam soluções de inibição de crescimento microbiano únicas e eficazes (por exemplo, soluções de bloqueio) que incluem quantidades eficazes de um agente antimicrobiano de carboxilato, tal como um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> ou um agente antifúngico, e um agente quelante. Em uma modalidade preferencial, o agente quelante é EDTA e o agente

antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> é ácido n-octanoico. Em outras modalidades, as soluções de inibição de crescimento microbiano compreendem um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante diferente de EDTA. Uma combinação preferencial inclui um

5 agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante de cálcio, tal como EGTA. Agentes quelantes que podem ser usados em conjunto com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, EDTA, EGTA, DTPA, ácido dimercaptossuccínico ("DMSA"), deferoxamina, dimercaprol, dicloridrato de trietileno tetramina, citrato de zin-

10 co, combinação de bismuto e citrato, penicilamina, etidronato e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Agentes quelantes preferenciais incluem os que quelam cátions de metais divalentes tais como Ca, Mg, Mn, Fe e Zn.

[0013] Foi descoberto surpreendentemente que um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> em combinação com um agente quelante presente em uma quantidade de cerca de 2 mg/mL, 1 mg/mL ou menos pode inibir de modo eficaz o crescimento microbiano ou fúngico em um cateter. Em qualquer uma das modalidades descritas aqui, neste requerimento de patente, as soluções de inibição de crescimento

15 microbiano podem incluir uma combinação de um agente quelante e um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, em que a concentração do agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 até cerca de 2 mg/mL na solução e a concentração do agente antimicrobiano está presente em uma quantidade

20 variando a partir de cerca de 0,05 mg/ml até cerca de 5 mg/ml na solução. Em uma modalidade preferencial, a combinação inclui cerca de 0,5 mg/ml do agente quelante e cerca de 1,15 mg/ml do agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>.

[0014] Onde o ácido n-octanoico é o agente antimicrobiano de escolha, este pode ser reconstituído até uma concentração apropriada a

30

partir de um frasco de ácido n-octanoico e em seguida combinado na maneira descrita aqui, neste requerimento de patente, para proporcionar uma solução com a concentração de ácido n-octanoico desejada de acordo com métodos de conhecimento geral das pessoas regularmente versadas na técnica de soluções de inibição de crescimento microbiano. A solução de veículo, a título de exemplo, pode compreender salina, salina tamponada com fosfato, dextrose em água, solução de Ringer ou água com pH ajustado para 5,2 ou menos.

[0015] Em uma modalidade, as soluções de inibição de crescimento microbiano incluem uma solução de veículo farmacologicamente aceitável, tal como água, solução de Ringer ou salina com pH ajustado para 5,2 ou menos. As soluções de inibição de crescimento microbiano podem ter um pH durante a utilização de cerca de 6,0, ou abaixo, geralmente na faixa de cerca de 3,5 até cerca de 5,8, ou mais preferencialmente na faixa de pH de cerca de 3,5 até cerca de 5,2. Dentro desta faixa de pH acidífero, concentrações apropriadas dos compostos de carboxilato em forma de ácido livre matam rapidamente e de modo eficaz uma ampla variedade de bactérias e fungos.

[0016] Em uma modalidade, os agentes quelantes proporcionam potente potencial de inibição de glicocálix. Além disso, os agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> das composições, tais como ácido n-octanoico em altas concentrações, preferencialmente têm um efeito fungicida e uma capacidade única de penetrar em uma camada de biofilme de glicocálix rico em polissacarídeos. A combinação do agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e do agente quelante pode proporcionar vantajosamente anticoagulante, inibição de glicocálix, agente antibacteriano e antifúngico para a prevenção de trombogênese, aderência microbiana e infecções relacionadas com o dispositivo. Ácido n-octanoico em combinação com EDTA é um exemplo de uma combinação semelhante que pode ser preferencial para utilização em um kit.

Agentes quelantes diferentes de EDTA que são desejáveis incluem EGTA e DTPA.

[0017] Em outra modalidade, são proporcionados métodos de utilização das soluções de inibição de crescimento microbiano incluindo o agente quelante com o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> em uma variedade de aplicações terapêuticas. Uma aplicação terapêutica semelhante é para prevenção de infecções do cateter. Um exemplo de uma composição a ser usada na prática destes métodos compreende ácido n-octanoico junto com um agente quelante. EDTA é um exemplo de um agente quelante contemplado para utilização nestes métodos; no entanto, também seria esperado que outros agentes quelantes fossem úteis.

[0018] Para utilização na manutenção da cateterização, as soluções de inibição de crescimento microbiano podem ser usadas de modo eficaz com dispositivos médicos tais como um cateter venoso central, um cateter intravenoso periférico, um cateter arterial, um cateter de Swan-Ganz, um cateter de hemodiálise, um cateter umbilical, um cateter de silicone de não encapsulado percutâneo, um cateter venoso central de manguito encapsulado, bem como com um acesso venoso central subcutâneo.

[0019] Modalidades da invenção também proporcionam dispositivos médicos, tais como cateteres, que são revestidos com qualquer uma das soluções de inibição de crescimento microbiano precedentes. Em uma modalidade preferencial, a solução de inibição de crescimento microbiano compreende EDTA e ácido n-octanoico. Onde o agente quelante é diferente de EDTA, a solução de inibição de crescimento microbiano em um exemplo inclui EGTA junto com um agente antimicrobiano tal como ácido n-octanoico. Exemplos de dispositivos médicos em particular que podem ser preparados e revestidos com as soluções da presente invenção são proporcionados na lista acima.

[0020] Modalidades da presente invenção também proporcionam processos para a preparação de dispositivos médicos revestidos com as composições descritas aqui, neste requerimento de patente. Em uma modalidade, um processo compreende expor o dispositivo médico a uma solução de inibição de crescimento microbiano incluindo um agente quelante combinado com um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> por uma quantidade de tempo suficiente para proporcionar um revestimento sobre a superfície exposta do dispositivo. Onde a solução de inibição de crescimento microbiano está em uma forma líquida, pode ser deixada para secar sobre a superfície do dispositivo de modo a formar uma película.

[0021] Em uma modalidade preferencial dos processos descritos acima, o dispositivo é primeiro tratado com um tensoativo antes de expor o dispositivo à solução de inibição de crescimento microbiano. Os tensoativos referidos, a título de exemplo, incluem cloreto de tridodecilmetil amônio e cloreto de benzalcônio.

[0022] Em outro aspecto, é proporcionada uma solução de lavagem de cateter. Mais preferencialmente, a solução de lavagem de cateter compreende uma concentração inibidora de glicocálix de um agente quelante e uma quantidade eficaz de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> em uma solução de veículo farmacologicamente aceitável (por exemplo, salina com pH ajustado para 5,2 ou menos).

[0023] Em uma modalidade preferencial da solução, o agente quelante é EGTA e o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> é ácido n-octanoico. Outra modalidade da solução de lavagem de cateter inclui cerca de 0,5 mg/mL de EDTA e cerca de 1,15 mg/ml de ácido n-octanoico. A título de exemplo, uma solução de veículo é salina, água, ou uma solução de Ringer com pH ajustado para 5,2 ou menos. A solução de lavagem de cateter pode ser usada vantajosamente para inibir a formação de glicocálix rico em polissacarídeos. Desta maneira,

infecções caracterizadas por uma formação semelhante podem ser eliminadas de modo eficaz.

[0024] Outro aspecto da presente invenção proporciona um método de preparação de um dispositivo médico resistente a biofilme. Em  
5 uma modalidade, o método compreende expor um dispositivo com as soluções de inibição de crescimento microbiano descritas aqui, neste requerimento de patente. Qualquer um de uma variedade de cateteres pode ser tratado ou revestido de acordo com o método descrito empregando técnicas de revestimento de conhecimento geral das pessoas  
10 as regularmente versadas na técnica.

[0025] Apesar de o método poder ser usado para revestir virtualmente qualquer superfície onde deve ser desejável inibir a formação de glicocálix, é particularmente prevista a utilização do método na preparação de um dispositivo de cateter resistente a biofilme microbiano.  
15 A título de exemplo, cateteres que podem ser preparados e tratados de acordo com modalidades da invenção incluem um cateter venoso central e um cateter de triplo lúmen. É previsto que o método venha a prover um dispositivo resistente à formação de glicocálix rico em polisacarídeos, tal como o típico de Estafilococos.

[0026] Em um aspecto preferencial do método descrito, é preparado um dispositivo médico resistente a biofilme usando uma solução de inibição de crescimento microbiano de um agente quelante e um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>. Um exemplo de semelhante  
20 solução compreende uma combinação de ácido n-octanoico e EDTA, ou uma combinação de um agente quelante diferente de EDTA junto com um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>. As várias faixas de concentração dos agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e dos agentes quelantes descritos acima também são contempladas como úteis nas composições para revestir um dispositivo médico.  
25

[0027] Em um aspecto, o método compreende a preparação de  
30

uma solução de inibição de crescimento microbiano da combinação desejada em uma solução de veículo de revestimento aderente biocompatível. A superfície do dispositivo médico de interesse é então exposta à solução de inibição de crescimento microbiano por um período de tempo suficiente para permitir a formação de um filme ou revestimento da solução sobre a superfície do dispositivo. Isto pode ser realizado, por exemplo, mergulhando o dispositivo na solução. Mais preferencialmente, o dispositivo a ser revestido é um cateter. O tratamento referido proporciona um cateter resistente a biofilme.

5 [0028] Modalidades da presente invenção também proporcionam métodos para inibir formação de glicocálix rico em glicoproteínas em um acesso de cateter. O método em uma modalidade compreende lavar o cateter periodicamente com uma solução de inibição de crescimento microbiano compreendendo uma concentração inibidora de glicocálix de um agente quelante e um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> em uma solução de veículo farmacologicamente aceitável.

15 [0029] Os métodos descritos podem ser usados para inibir infecção em virtualmente qualquer cateter de longa permanência ou de curta permanência. Como parte de um regime de manutenção de cateter, o cateter mais preferencialmente deve ser lavado com uma composição compreendendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante em uma solução de veículo farmacologicamente aceitável. O regime descrito é repetido uma vez por semana, uma vez a cada 4 dias, uma vez a cada 2 dias, uma vez ao dia (cerca de a cada 20 24 horas), duas vezes ao dia, a cada quatro horas ou conforme necessário de acordo com as necessidades do paciente.

25 [0030] Em ainda outro aspecto, modalidades da invenção proporcionam métodos para eliminar a formação de glicocálix microbiano, particularmente a formação de glicocálix rico em polissacarídeos (estafilocóccicos), em um lúmen do cateter. O método, em uma modalida-  
30

de, compreende preparar uma solução de inibição de crescimento microbiano compreendendo um agente quelante (por exemplo, EDTA, EGTA, ou ambos) junto com um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> (por exemplo, ácidos n-butírico, n-pentanoico, n-hexanoico, n-heptanoico, n-octanoico ou n-nonanoico e/ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos) em uma solução de veículo para proporcionar uma composição de lavagem, e lavar o cateter com uma quantidade da composição de lavagem eficaz para inibir crescimento microbiano.

5 [0031] Mais preferencialmente, o cateter será lavado com um volume de cerca de 3 mL da solução de ácido n-octanoico e EDTA descrita contendo cerca de 0,5 mg/mL de EDTA e cerca de 1,15 mg/ml de ácido n-octanoico. O cateter pode ser lavado periodicamente em intervalos de uma vez por semana, uma vez a cada 4 dias, uma vez a cada 2 dias, uma vez ao dia, duas vezes ao dia, a cada quatro horas, ou  
10 conforme necessário de acordo com as necessidades do paciente com cerca de 2 a 3 mL da solução de ácido n-octanoico e EDTA. O regime de lavagem de cateter pode constituir simplesmente uma vez a cada vez que o cateter é usado ou trocado. Em um aspecto preferencial do método, o cateter deve ser lavado em intervalos de 4 horas com as  
15 soluções descritas aqui, neste requerimento de patente.

[0032] As composições descritas aqui, neste requerimento de patente, preferencialmente permanecem terapeuticamente eficazes para utilização como um agente de lavagem de cateter depois de armazenamento em uma temperatura refrigerada. No entanto, a solução de  
20 ácido n-octanoico e EDTA deve ser trazida para a temperatura ambiente antes da utilização em um animal ou em um paciente.

[0033] A presente invenção em ainda outro aspecto proporciona um kit. Em uma modalidade, o kit compreende um recipiente, tal como uma seringa, contendo um volume de uma das soluções precedentes  
30 contendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente

quelante e um lúmen do cateter implantável para receber a solução. O kit pode compreender adicionalmente uma embalagem, tal como uma caixa, uma bandeja, um tubo, um envelope, uma bolsa, ou semelhante, para conter o recipiente. O volume da solução no recipiente é tipicamente na faixa de 1 mL a 20 mL, preferencialmente de 2 mL a 10 mL, sendo geralmente cerca de 2 mL a 4 mL. Opcionalmente, o recipiente de modo geral compreenderá uma seringa, ou dispositivo para permitir introdução direta da solução dentro do cateter permanente.

[0034] Em outra modalidade, o kit compreende um recipiente, tal como uma seringa compartimentalizada, que compreende uma pluralidade de compartimentos. Por exemplo, o recipiente pode ter três compartimentos, onde um compartimento compreende um agente antimicrobiano de carboxilato  $C_4-C_9$ , tal como ácido n-octanoico; o segundo compartimento compreende um agente quelante, tal como EDTA; e o terceiro compartimento compreende um diluente, tal como salina, solução de Ringer, ou água com pH ajustado para 5,2 ou menos. Kits que incluem um veículo adaptado para receber no mínimo dois compartimentos constituem ainda outra modalidade do kit. Nestas modalidades, o agente quelante será incluído junto com o agente antimicrobiano de carboxilato  $C_4-C_9$  dentro de um compartimento do recipiente. O segundo compartimento vai compreender um diluente, tais como os diluentes descritos acima. Em uma modalidade, o agente quelante e o agente antimicrobiano são incluídos juntos em um primeiro compartimento do dispositivo em forma de pó seco. Os componentes secos preferencialmente serão combinados com o diluente de um segundo compartimento para proporcionar uma solução adequada para utilização.

[0035] Nestas varias modalidades, o kit preferencialmente inclui um agente quelante. Em modalidades particulares, o agente quelante é EDTA, e o agente antimicrobiano de carboxilato  $C_4-C_9$  é, a título de

exemplo, ácido n-octanoico.

[0036] Em ainda outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um método para desinfecção de um cateter implantado que inclui a introdução de uma solução compreendendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante em uma solução de veículo farmacêuticamente aceitável dentro de um lúmen de um cateter em que no mínimo uma porção do cateter é suficientemente porosa de modo a permitir difusão da solução para fora do lúmen em direção à superfície externa do cateter e para dentro dos tecidos ou da corrente sanguínea em torno do cateter de modo a inibir infecção. O cateter implantado pode ser um cateter permanente subcutâneo ou transcutâneo.

[0037] A capacidade para inibir ou prevenir infecção do cateter implantado pode ser aprimorada utilizando cateteres em que no mínimo uma porção do corpo do cateter é suficientemente porosa de modo a permitir que a solução de bloqueio antimicrobiano permeie o corpo do cateter e, preferencialmente, passe externamente (isto é, escoar, exsudar, vazear, difundir) para dentro da região do tecido em torno do cateter. Apesar da utilização de semelhantes corpos de cateteres porosos ou parcialmente porosos possa ser benéfica com muitas soluções de bloqueio antimicrobiano, tais como as ensinadas nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.186.745; 4.767.400; 4.968.306; 5.077.281; 5.913.856; 6.949.087; 7.004.923; e na Publicação de Patente dos Estados Unidos Nos. 2006/0074388 e 2006/0253101, ela é particularmente útil com os ácidos da presente invenção. Será reconhecido que agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> têm pesos moleculares e outras qualidades que possibilitam que os mesmos penetrem prontamente dentro e através de muitos materiais porosos. Exemplos de materiais porosos para construção do corpo do cateter incluem borracha de silicone, PTFE expandido (por exemplo, membranas medicinais

GORE-TEX<sup>®</sup>), filmes de TEFLON<sup>®</sup>, materiais celulósicos naturais, regenerados ou semissintéticos tais como acetato de celulose, diacetato de celulose, cuprofano, e semelhantes. Os materiais referidos podem ser formados dentro dos corpos de cateteres tubulares ou podem ser  
5 incorporados como componente(s) separado(s) dentro dos corpos de cateteres.

[0038] Espera-se que as soluções de inibição de crescimento microbiano descritas sejam eficazes para prevenir a aderência e a colonização de superfícies de cateteres por *S. aureus*, *S. epidermidis*, e  
10 fungos, bem como sejam eficazes tanto para tratar quanto para eliminar formações de glicocálix já formadas destes organismos infecciosos.

[0039] É contemplado que sempre que necessário qualquer modalidade da presente invenção pode ser combinada com uma ou mais  
15 modalidades diversas da presente invenção, muito embora as modalidades sejam descritas sob diferentes aspectos ou modalidades da presente invenção. Características e vantagens adicionais são descritas aqui, neste requerimento de patente, e serão evidentes a partir da Descrição Detalhada e das figuras que se seguem.

## 20 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0040] As Figuras 1 A e 1B ilustram métodos de acordo com a presente invenção para bloqueio e desinfecção de um cateter transcutâneo.

[0041] As Figuras 2A a 2C ilustram métodos de acordo com a presente invenção para lavagem, bloqueio e desinfecção de um cateter  
25 implantado por via subcutânea.

[0042] As Figuras 3A a 3C ilustram métodos de acordo com a presente invenção para lavagem, bloqueio e desinfecção de um cateter de diálise peritoneal.

30 [0043] A Fig. 4 ilustra uma modalidade da presente invenção onde

uma solução de bloqueio antimicrobiano permeia para dentro do corpo de um cateter implantado e preferencialmente para dentro do tecido em torno do corpo do cateter.

5 [0044] A Fig. 5 ilustra um kit construído de acordo com os princípios da presente invenção.

[0045] A Fig. 6 mostra uma comparação de Octanoato de Na /EDTA e Heparina por aPTT.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

10 [0046] Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são estipulados na descrição anexada abaixo. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos aqui, neste requerimento de patente, possam ser usados na prática ou nos testes da presente invenção, os métodos e materiais são agora descritos. Outras características, objetivos, e vantagens da invenção serão eviden-  
15 tes a partir da descrição. Na especificação, as formas singulares também incluem o plural a menos que o contexto claramente dite de modo diverso. A menos que definido de modo diverso, todos os termos técnicos e científicos usados aqui, neste requerimento de patente, têm o mesmo significado conforme comumente entendido por uma pessoa  
20 com conhecimento regular da técnica à qual esta invenção pertence. Em caso de conflito, a presente especificação controlará.

#### Definições

[0047] Os termos abaixo têm os significados que se seguem a menos que indicado de modo diverso.

25 [0048] O termo "biofilme" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um glicocálix rico em polissacarídeos que tipicamente acompanha a colonização superficial microbiana.

[0049] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, um dispositivo ou superfície "resistente a biofilme" é um dispositivo ou su-  
30 perfície que evitará a aderência ou o crescimento de organismos que

produzem material de glicocálix rico em polissacarídeos. Os organismos referidos incluem, mas não estão limitados, às espécies *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*.

5 [0050] O termo "concentração inibidora de glicocálix" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a uma concentração eficaz para degradar, dissolver, ou inibir de modo diverso um glicocálix rico em polissacarídeos. A título de exemplo, um glicocálix rico em polissacarídeos semelhante é característico de infecções estafilocócicas estabelecidas de *S. aureus* e *S. epidermidis*.

10 [0051] Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, os termos "implantado", "subdérmico", "subcutâneo" e "permanente" são usados de modo sinônimo para referir à colocação de um dispositivo médico, por exemplo, um cateter. Estes cateteres implantados tipicamente têm uma extremidade distal a qual é no mínimo parcialmente  
15 aberta para um lúmen do corpo. Mais comumente, os cateteres serão cateteres intravasculares onde a extremidade distal é implantada em ou ligados a um vaso sanguíneo -- geralmente uma veia, mas em alguns casos uma artéria. Exemplos de cateteres intravasculares incluem cateteres de hemodiálise e de hemofiltração, bem como cateteres intravenosos. Cateteres intravenosos podem ser usados para uma  
20 ampla variedade de propósitos, incluindo infusão de fluidos e liberação de fármacos. Cateteres ligados a locais diferentes da vasculatura incluem cateteres de diálise peritoneal os quais são abertos para a cavidade peritoneal e cateteres urinários os quais são abertos para a bexiga.  
25 ga.

[0052] Os dispositivos médicos, tais como cateteres, os quais são descritos aqui, neste requerimento de patente, podem ser implantados transcutaneamente ou implantados subcutaneamente. Por "implantado transcutaneamente," se pretende indicar que a extremidade distal do  
30 cateter é ligada a ou implantada dentro de um lúmen do corpo alvo e

uma extremidade proximal do cateter está localizada externamente ao paciente. Uma porção intermediária do cateter, portanto, passará através ou penetrará na pele do paciente, e a extremidade proximal do cateter geralmente terá uma ponta para permitir ligação seletiva de tubos de infusão, seringas, bolsas de soluções, e semelhantes. Mais comu-  
5 mente, a ponta de ligação proximal terá um conector tipo luer. Por "implantado subcutaneamente," se pretende indicar que o cateter inteiro é implantado por baixo da pele e nenhuma porção do cateter se estende através da pele. Os cateteres implantados subcutaneamente referidos  
10 são tipicamente ligados a uma ponta totalmente implantada em suas extremidades proximais. A ponta permite acesso percutâneo através de uma agulha ou outro elemento penetrante.

[0053] Modalidades da presente invenção proporcionam soluções de inibição de crescimento microbiano de agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> em combinação com agentes quelantes. Espera-se  
15 que estas soluções de inibição de crescimento microbiano sejam particularmente úteis para prevenir a formação do "biofilme" ou glicocálix rico em polissacarídeos que tipicamente acompanha a colonização superficial microbiana. Em particular, espera-se que as soluções de  
20 inibição de crescimento microbiano sejam mais eficazes para quebrar o glicocálix estafilocócico e para inibir sua formação. Esta característica torna as soluções de inibição de crescimento microbiano da presente invenção particularmente úteis no tratamento de infecções esta-  
25 filocócicas onde se formou ou pode ser potencialmente formado um glicocálix rico em polissacarídeos, bem como na prevenção e no tratamento de infecção por *Staphylococcus* e por *Candida*.

[0054] Modalidades da presente invenção também proporcionam dispositivos médicos tratados ou revestidos, tais como cateteres, que previnem colonização estafilocócica ou fúngica. O revestimento ou  
30 película proporcionado sobre estes dispositivos compreende um agen-

te antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, tal como ácido n-octanoico, e um agente quelante. Uma combinação preferencial em particular de ingredientes das soluções de inibição de crescimento microbiano inclui ácido n-octanoico e EDTA. Outras combinações preferenciais compreendem uma concentração inibidora de glicocálix ou uma quantidade de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante diferente de EDTA. Dispositivos revestidos com estas combinações de agentes também são previstos como sendo úteis.

#### Agentes Antimicrobianos

10 [0055] Os agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> usados em quaisquer das soluções de inibição de crescimento microbiano e dos métodos descritos aqui, neste requerimento de patente, podem incluir ácidos orgânicos de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> alquila, alquenila ou alquinila hidrossolúveis e não-aromáticos, ou misturas dos mesmos, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis hidrossolúveis. Os sais referidos incluem, por exemplo, sais de sódio, de potássio e de amônio. Os sais de sódio e de potássio são preferenciais.

15 [0056] Apesar dos vários compostos de carboxilato apresentarem diferentes graus de atividade antimicrobiana (por mol), agentes hidrossolúveis tendo a fórmula: R-COOH, em que R = C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> n-alquila, bem como sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos ou uma combinação dos mesmos, apresentam excelente atividade antimicrobiana. Os ácidos n-hexanoico e n-octanoico e sais farmacologicamente aceitáveis hidrossolúveis dos mesmos são muito preferenciais, com o ácido n-octanoico sendo mais preferencial. Estes materiais em sua forma de ácido livre rapidamente matam essencialmente todos os patógenos gram positivos e gram negativos importantes e *Candida*, em baixas concentrações de solução na faixa de pH ácido.

20 [0057] A atividade microbicida dos antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está diretamente relacionada com a presença de seus respecti-

vos ácidos livres em solução. A concentração de ácido carboxílico livre em solução, ao contrário da forma de sal de carboxilato (aniônica), é uma função do pH da solução. Sais de ácido carboxílico podem ser usados, mas somente contanto que o pH da solução seja tal que este-  
5 ja presente uma mínima concentração letal ("MLC") de ácido livre. Por conseguinte, a quantidade de ácido ou sal de ácido usada vai variar um tanto com o pH de uso. A quantidade de um dado sal de ácido ou ácido que proporcionará a MLC em um dado pH vai depender do  $pK_a$  do ácido. Logicamente, sabendo o  $pK_a$ , a MLC do ácido em particular e  
10 o pH de uso, a quantidade de qualquer ácido  $C_4$ - $C_9$  ou sal de ácido a ser usado é facilmente calculada a partir da fórmula que se segue

$$pK_a = pH + \log([HC_x]/[C_x]),$$

onde  $[HC_x]$  é a concentração de ácido livre de extensão de cadeia  $x$  e  $[C_x]$  é a concentração de seu ânion.

15 [0058] Em uma modalidade, o agente antimicrobiano está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL na solução de inibição de crescimento microbiano. Mais especificamente, a quantidade do agente antimicrobiano pode ser cerca de 0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,75  
20 mg/mL, 1 mg/mL, 1,25 mg/mL, 1,5 mg/mL, 1,25 mg/mL, 2 mg/mL, 2,25 mg/mL, 2,5 mg/mL, 2,75 mg/mL, 3 mg/mL, 3,25 mg/mL, 3,5 mg/mL, 3,75 mg/mL, 4 mg/mL, 4,25 mg/mL, 4,5 mg/mL, 4,75 mg/mL, 5 mg/mL e semelhantes. Deve ser reconhecido que quaisquer duas quantidades do agente antimicrobiano mencionadas aqui, neste requerimento de  
25 patente, podem representar adicionalmente pontos finais em uma faixa terapeuticamente preferencial do agente antimicrobiano. Por exemplo, as quantidades de 0,5 mg/mL e 1,5 mg/mL podem representar as quantidades individuais do agente antimicrobiano bem como uma faixa preferencial do agente antimicrobiano na solução a partir de cerca de  
30 0,5 mg/mL até cerca de 1,5 mg/mL.

Agentes Quelantes e Tampões

[0059] Além dos agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, as soluções de inibição de crescimento microbiano e métodos descritos aqui, neste requerimento de patente, também incluem um ou mais a-

5 gentes quelantes. Qualquer uma das soluções de inibição de crescimento microbiano e dos métodos descritos aqui, neste requerimento de patente, também podem incluir um ou mais tampões adequados. Exemplos não-limitantes de agentes quelantes e tampões adequados que podem ser usados em várias modalidades da presente invenção

10 podem ser selecionados entre as Tabelas 1 e 2, respectivamente. Também podem ser usados sais farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, edetato cálcio dissódico) de quaisquer agentes quelantes listados na Tabela 1.

Tabela 1. AGENTES QUELANTES


---

15 Deferoxamina  
 Dimercaprol  
 EDTA  
 EGTA  
 DTPA

20 DMSA  
 Penicilamina  
 Ácido dimercaptossuccínico

---

Tabela 2. AGENTES DE TAMPONAMENTO


---

Acetato- Ácido acético

25 Citrato- Ácido cítrico  
 Fosfato- Ácido fosfórico  
 Tartarato- Ácido tartárico  
 Malato- Ácido málico  
 Fumarato- Ácido fumárico

30 Malonato- Ácido malônico

Barbiturato- Ácido barbitúrico

---

[0060] Em algumas modalidades preferenciais, os agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> são combinados com EDTA. EDTA está disponível como formulações de cálcio dissódio EDTA e sódio EDTA. Uma forma preferencial é sódio EDTA.

[0061] Em modalidades alternativas, os agentes antimicrobianos de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> são combinados com agentes quelantes diferentes de EDTA. Onde a administração da solução de bloqueio em excesso ou a administração muito rápida da solução de bloqueio virá a produzir a formação de complexo de cálcio levando a hipocalcemia potencialmente resultando em arritmias ventriculares e morte súbita, seria indesejável a utilização de um agente quelante semelhante em altas concentrações.

[0062] Conforme será reconhecido pelas pessoas versadas na técnica, pretende-se que as listas precedentes sejam somente exemplares. Espera-se que outros agentes quelantes, bem como tampões, também sejam úteis e eficazes em combinação com um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>. Estas combinações, formuladas como um revestimento, preferencialmente vão incluir adicionalmente um material, tal como um tensoativo catiônico (por exemplo, cloreto de tridodecilmetil amônio ou cloreto de benzalcônio), que reforçará a aderência ou as características de formação de filme, da solução. Como uma solução para lavagem ou outra utilização medicinal, os ingredientes serão suspensos em uma solução de veículo tal como salina esterilizada, salina tamponada com fosfato, dextrose em água, solução de Ringer, água destilada ou qualquer outra solução fisiologicamente aceitável com pH ajustado para 5,2 ou menos.

[0063] Em uma modalidade, o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL na solução de inibição de crescimento microbiano. Mais es-

pecificamente, a quantidade do agente quelante pode ser cerca de 0,01 mg/mL, 0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,15 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,3 mg/mL, 0,35 mg/mL, 0,4 mg/mL, 0,45 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,55 mg/mL, 0,6 mg/mL, 0,65 mg/mL, 0,7 mg/mL, 0,75 mg/mL, 0,8 mg/mL, 0,85 mg/mL, 0,9 mg/mL, 0,95 mg/mL, 1 mg/mL, 1,05 mg/mL, 1,1 mg/mL, 1,15 mg/mL, 1,2 mg/mL, 1,25 mg/mL, 1,3 mg/mL, 1,35 mg/mL, 1,4 mg/mL, 1,45 mg/mL, 1,5 mg/mL, 1,55 mg/mL, 1,6 mg/mL, 1,65 mg/mL, 1,7 mg/mL, 1,75 mg/mL, 1,8 mg/mL, 1,85 mg/mL, 1,9 mg/mL, 1,95 mg/mL, 2 mg/mL e semelhantes. Deve ser reconhecido que quaisquer duas quantidades do agente quelante mencionadas aqui, neste requerimento de patente, podem representar adicionalmente pontos finais em uma faixa terapeuticamente preferencial do agente quelante. Por exemplo, as quantidades de 0,2 mg/mL e 0,5 mg/mL podem representar as quantidades individuais do agente quelante bem como uma faixa preferencial do agente quelante na solução a partir de cerca de 0,2 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.

#### Métodos de Lavagem, Bloqueio e Desinfecção de um Cateter

[0064] Com referência agora às Figuras 1A e 1B, serão descritos métodos de acordo com modalidades da presente invenção para bloqueio de um cateter venoso implantado 10. O cateter venoso 10 será implantado através da pele S de um paciente dentro de uma veia V para infusão do paciente. Quando for desejável desconectar o paciente da fonte de infusão, será necessário bloquear o cateter de modo a inibir entupimento e obstrução causados por coagulação, e preferencialmente adicionalmente inibir ou eliminar o risco de infecção. É mostrado na Fig. 1A, um tubo 12 contendo uma solução IV será normalmente conectado à ponta proximal 14 do cateter 10. A linha IV 12 será desconectada, e o cateter 10 será enxaguado com uma solução de lavagem. Depois de a lavagem ser completada, uma solução de bloqueio de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente

quelante é introduzida para preencher o lúmen interno do cateter 10, conforme mostrado na Fig. 1B. De modo geral, um volume suficiente da solução de bloqueio será introduzido de modo a preencher completamente o lúmen do cateter implantado 10, com mínimo excesso passando da extremidade distal 16 do cateter. No entanto, a perda de excesso de solução dentro de um vaso sanguíneo ou da maior parte de outros lumens do corpo, de modo geral não será um problema. A "coluna" da solução vai então ocupar o lúmen interno, e a ponta proximal será selada, ajudando a reter a solução no local. A solução de bloqueio de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante vai inibir de modo eficaz a formação de coágulos e a coagulação na extremidade distal 16 bem como inibir ou eliminar infecção por todo o cateter. Quando se deseja reconectar o paciente à fonte IV, a solução será removida e o lúmen do cateter será lavado.

[0065] Com referência agora às Figuras 2A a 2C, serão descritas a lavagem e o bloqueio de um cateter implantado por via subcutânea usado para acesso de hemodiálise. O cateter 20 é implantado entre um vaso sanguíneo alvo BV, tipicamente uma veia, e um acesso implantado 22. Durante hemodiálise, o sangue é retirado através do cateter 20, através do acesso 22 e externamente através de uma agulha N e da linha de conexão 23 usada para acessar por via percutânea o acesso 22 (Fig. 2A). Alternativamente, o acesso e o cateter podem ser usados para retornar o sangue tratado para o paciente.

[0066] Quando se deseja finalizar um tratamento de hemodiálise (ou de hemofiltração), uma solução de lavagem ("FS") de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e de um agente quelante será introduzida através da agulha N (tipicamente a partir de uma seringa a qual é conectada à linha de conexão 23) para lavar o lúmen, conforme representado na Fig. 2B. Depois da lavagem estar completa, uma solução de bloqueio é injetada a partir de um recipiente tal como uma

seringa 26 através da linha 23 / do acesso 22 e para dentro do lúmen do cateter 20 para deslocar a solução de lavagem e bloquear o cateter (Fig. 2C). A solução de bloqueio vai permanecer no local dentro do cateter 20. Alternativamente ou adicionalmente, a solução de bloqueio  
5 pode ser uma solução de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante.

[0067] Os métodos da presente invenção também podem ser usados para lavar e bloquear cateteres não-vasculares, tais como cateteres de diálise peritoneal 30, conforme mostrado nas Figuras. 3A a 3C.  
10 Depois de um tratamento de diálise peritoneal, o dialisado usado é retirado do cateter 30, conforme mostrado na Fig. 3A. Depois do dialisado ter sido suficientemente removido, o cateter de diálise 30 é lavado com uma solução de lavagem FS de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante, conforme mostrado na Fig. 3B. De-  
15 pois da lavagem, a solução de bloqueio é introduzida no cateter de diálise peritoneal 30, conforme mostrado na Fig. 3C, de modo que preenche o lúmen do cateter, conforme descrito previamente, com os cateteres vasculares. Alternativamente ou adicionalmente, a solução de bloqueio pode ser uma solução de um agente antimicrobiano de  
20 carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante.

[0068] Com referência agora à Fig. 4, a utilização de uma solução de bloqueio contendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante pode ser reforçada utilizando um cateter implantado o qual é formado no mínimo parcialmente de um material poroso.  
25 Quando o lúmen 40 do corpo do cateter poroso 42 é preenchido com uma solução contendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante, a solução será capaz de penetrar lentamente (isto é, escoar) para dentro do corpo do cateter e externamente para dentro do tecido T em torno do cateter, conforme mostrado pelas setas  
30 na Fig. 4. Deste modo, as propriedades antimicrobianas da solução de

bloqueio não serão inteiramente limitadas ao lúmen interior do cateter, mas também serão eficazes sobre a superfície do cateter e na região dos tecidos imediatamente em torno do corpo do cateter. Propriedades de porosidade e materiais particularmente adequados para os corpos dos cateteres foram estipulados acima.

[0069] Com referência agora à Fig. 5, kits de acordo com a presente invenção vão incluir no mínimo um recipiente 60, tal como uma seringa, para conter um volume de uma solução de bloqueio de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e de um agente quelante e um lúmen do cateter implantável para receber a solução. O volume tipicamente estará dentro das faixas estipuladas aqui, neste requerimento de patente. Os kits podem conter adicionalmente uma embalagem 62 para conter o recipiente 60. A embalagem pode ser qualquer embalagem de dispositivo médico convencional, incluindo caixas, tubos, envelopes, bandejas e bolsas. Além disso, o kit pode conter instruções de utilização ("IFU") estipulando um método para bloqueio e/ou desinfecção de um cateter implantado introduzindo a solução do recipiente dentro de um lúmen do cateter implantável entre utilizações sucessivas do cateter.

## 20 EXEMPLOS

[0070] A presente invenção é adicionalmente definida nos Exemplos que se seguem. Deve ser entendido que estes Exemplos, apesar de indicarem modalidades preferenciais da invenção, são dados a título de ilustração somente. A partir da discussão acima e destes Exemplos, uma pessoa versada na técnica pode discernir características essenciais desta invenção, e sem se afastar do espírito e do âmbito da mesma, pode fazer várias alterações e modificações da invenção para adaptá-la a várias utilizações e condições.

EXEMPLO 1 Avaliação de soluções de inibição de crescimento micro-  
30 biano

[0071] Os estudos que se seguem proporcionaram teste antimicrobiano/antifúngico de soluções de inibição de crescimento microbiano formuladas de acordo com a presente descoberta.

*Staphylococcus Aureus* Resistente a Meticilina ("MRSA")

5 [0072] Uma cultura de estoque de *Staphylococcus aureus* foi mantida como uma cultura de estoque congelada a -70°C até a utilização. O teste bacteriano usou *Staphylococcus aureus* isolado a partir de sangue humano. Uma suspensão celular foi preparada a partir da cultura de estoque congelada e cultivada em caldo de soja tríptico ("TSB")  
10 para produzir aproximadamente  $1 \times 10^8$  unidades formadoras de colônia ("CFU") por mililitro para MRSA. A concentração final da solução do inóculo foi confirmada usando contagens de placas.

[0073] Teste bacteriano – Para o teste, 9,9 ml de cada solução de teste foram inoculados com 100  $\mu$ l da suspensão celular de MRSA para produzir uma concentração celular final de aproximadamente  $1 \times 10^6$   
15 CFU/ml. Isto representa uma diluição a 1:100 da cultura de partida de  $1 \times 10^8$  CFU/ml; A concentração celular inicial foi calculada com base na contagem de placa de inóculo. Cada solução de teste ou de controle foi avaliada em triplicata. As amostras foram coletadas em T = 1 hora.

20 [0074] Amostragem de organismos tratados para crescimento – Cada amostra foi diluída serialmente em PBS (pH 7,0) e laminada em duplicata sobre placas de ágar de soja tríptico ("TSA"). Todas as placas foram incubadas invertidas a 37°C por 24 horas. Para o volume remanescente da amostra tratada: 1) Cada amostra foi filtrada através  
25 de uma membrana de filtro de 0,22  $\mu$ m, e 2) Cada filtro foi enxaguado com 15 ml de água esterilizada. O filtro foi colocado diretamente sobre uma placa de TSA e incubado sem inversão por 24 horas a 37°C.

[0075] Análises – A CFU/ml para cada solução foi transformada logaritmicamente (base 10). Em casos onde as contagens de placas  
30 foram zero, um valor de 0,5 foi substituído por uma das contagens ze-

ro. Este valor substituído foi escalonado, com base na diluição laminada ou no volume filtrado. Os resultados de três experimentos foram ponderados para determinar a densidade média de log e o desvio-padrão associado foi calculado. Reduções de log foram calculadas para as culturas tratadas com solução de bloqueio subtraindo a densidade média de log em 24 horas desta no tempo zero.

*Pseudomonas aeruginosa*

[0076] *Pseudomonas aeruginosa* (uma bactéria gram negativa típica) foi cultivada até um crescimento de fase log definida em cultura. Amostras típicas da cultura foram incubadas/tratadas por um tempo definido com várias soluções de veículo (solvente) ou de bloqueio. Alíquotas das amostras tratadas foram laminadas sobre placas de ágar e foram realizadas contagens de colônia depois de tempo suficiente para crescimento de modo a avaliar a eficácia do bloqueio na destruição dos organismos de interesse.

[0077] Cepa bacteriana e solução de culturas – Uma cultura de estoque de *Pseudomonas aeruginosa* a ser testada foi mantida como uma cultura de estoque congelada a -70°C até a utilização. O teste bacteriano usou *Pseudomonas aeruginosa* isolada a partir de sangue humano. Uma suspensão celular foi preparada a partir da cultura de estoque congelada e cultivada em TSB para produzir aproximadamente  $1 \times 10^8$  CFU por mililitro para *P. aeruginosa*. Para referência, uma unidade de 0,5 McFarland tipicamente vai refletir este número aproximado de organismos. A concentração final da solução do inóculo foi confirmada usando contagens de placas.

[0078] Teste bacteriano – Para o teste, 9,9 ml de cada solução de teste foram inoculados com 100 ul da suspensão celular de *P. aeruginosa* para produzir uma concentração celular final de aproximadamente  $1 \times 10^6$  CFU/ml. Notar que isto representa uma diluição a 1:100 da cultura de partida de  $1 \times 10^8$  CFU/ml. A concentração celular inicial foi

calculada com base na contagem de placa de inóculo. Cada solução de teste ou de controle foi avaliada em triplicata. As 7 amostras foram coletadas em T = 1 hora. Cada amostra foi diluída serialmente em PBS (pH 7,0) e laminada em duplicata sobre placas de TSA. Todas as placas foram incubadas invertidas a 37°C por 24 horas. Para o volume remanescente da amostra tratada: 1) cada amostra foi filtrada através de uma membrana de filtro de 0,22 µm, e 2) cada filtro foi enxaguado com 15 ml de água esterilizada. O filtro foi colocado diretamente sobre uma placa de TSA e incubado (sem inversão) por 24 horas a 37°C.

5

10 [0079] Análises – A CFU/ml para cada solução foi transformada logaritmicamente (base 10). Em casos onde as contagens de placas foram zero, um valor de 0,5 foi substituído por uma das contagens zero. Este valor substituído foi escalonado, com base na diluição laminada ou no volume filtrado. Os resultados de três experimentos foram

15 ponderados para determinar a densidade média de log e o desvio-padrão associado foi calculado. Reduções de log foram calculadas para as culturas tratadas com solução de bloqueio subtraindo a densidade média de log em 24 horas desta no tempo zero.

#### *Candida albicans*

20 [0080] *Candida albicans* (um fungo / levedura típico) foi cultivada até um crescimento de fase log definida em cultura. Amostras típicas da cultura foram incubadas/tratadas por um tempo definido com várias soluções de veículo (solvente) ou de bloqueio. Alíquotas das amostras tratadas foram laminadas sobre placas de ágar e foram realizadas

25 contagens de colônia depois de tempo suficiente para crescimento de modo a avaliar a eficácia da solução de bloqueio na destruição dos organismos de interesse.

[0081] Uma cultura de estoque de *Candida albicans* ATCC foi mantida como uma cultura de estoque congelada a -70°C até a utilização.

30 ção. O teste bacteriano usou *Candida albicans* ATCC No. 90028 isola-

da a partir de sangue humano. Uma suspensão celular foi preparada a partir da cultura de estoque congelada e cultivada em TSB para produzir aproximadamente  $1 \times 10^8$  CFU por mililitro para *C. albicans*. Para referência, uma unidade de 0,5 McFarland tipicamente vai refletir este número aproximado de organismos. A concentração final da solução do inóculo foi confirmada usando contagens de placas.

5 [0082] Teste bacteriano – Para o teste, 9,9 ml de cada solução de teste foram inoculados com 100  $\mu$ l da suspensão celular de *C. albicans* para produzir uma concentração celular final de aproximadamente  $1 \times 10^6$  CFU/ml. Notar que isto representa uma diluição a 1:100 da cultura de partida de  $1 \times 10^8$  CFU/ml. A concentração celular inicial foi calculada com base na contagem de placa de inóculo. Cada solução de teste ou de controle foi avaliada em triplicata. As amostras foram coletadas em T = 1 hora.

15 [0083] Amostragem de organismos tratados para crescimento – Cada amostra foi diluída serialmente em PBS (pH 7,0) e laminada sobre placas de TSA. Todas as placas foram laminadas em duplicata e incubadas invertidas a 37°C por 24 horas. Para o volume remanescente da amostra tratada: 1) cada amostra foi filtrada através de uma membrana de filtro de 0,22  $\mu$ m, e 2) cada filtro foi enxaguado com 15 ml de água esterilizada. O filtro foi colocado diretamente sobre uma placa de TSA e incubado (sem inversão) por 24 horas a 37°C.

20 [0084] Análises – A CFU/ml para cada solução foi transformada logaritmicamente (base 10). Em casos onde as contagens de placas foram zero, um valor de 0,5 foi substituído por uma das contagens zero. Este valor substituído foi escalonado, com base na diluição laminada ou no volume filtrado. Os resultados de três experimentos foram ponderados para determinar a densidade média de log e o desvio-padrão associado foi calculado. Reduções de log foram calculadas para as culturas tratadas com solução de bloqueio subtraindo a densida-

25

30

de média de log em 24 horas desta no tempo zero. A Tabela 3 mostra o sumário de resultados para o estudo 1.0 discutido acima.

Tabela 3: Sumário do Estudo 1.0

Solução	EDTA Dissódido Mg/mL	Tampão de Citrato mM	Caprilato de Sódio mg/mL	D5W 1/4NS	<i>Candida albicans</i> ATCC No. 90028 CFU*	MRSA ATCC No. 700699 CFU*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC No. 27853 CFU*
1	0,0625	1,5	0,071		TNTC	TNTC	486
2	0,125	3	0,143		TNTC	TNTC	50
3	0,25	6	0,287		TNTC	TNTC	243
4				QS	TNTC	TNTC	TNTC
5	0,5	12	0,575		0	0	1
6	1,0	24	1,15		0	40	0
7		48			TNTC	TNTC	84
Controle Positivo					$1,8 \times 10^7$	$1,19 \times 10^8$	$1,27 \times 10^8$

pH final: 5,0

Os valores reportados são a média de três amostras

\*CFU: Unidades formadoras de colônia

5 TNTC: Numerosos demais para contar

Tabela 4: Sumário da Concentração do Estudo 2.0

Solução Final pH: 4,8	No. do Lote	EDTA Dissódico mg/mL	Tampão de Citrato mM	Caprilato de Sódio mg/mL
1	0906301	0,5	25	0
2	0906302	0,5	25	1,15

Tabela 5: Sumário do Estudo 2.0

Solução	<i>Staph aureus</i> Sensível a Anti- biótico ATCC No. 6538 CFU*	<i>Staph epidermi- dis</i> ATCC No. 12228 CFU*	<i>Enterococcus faecalis</i> VRE, Resistente a Antibiótico ATCC No. 700802 CFU*	<i>Escherichia coli</i> ATCC No. 8739 CFU*	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC No. BAA-1705 CFU*	<i>Serratia marcescens</i> ATCC No. 8100 CFU*
1	$7,3 \times 10^5$	$4,5 \times 10^5$	$1,9 \times 10^6$	$1,58 \times 10^6$	$7,0 \times 10^5$	$3,3 \times 10^6$
2	0	0	0	0	13	0
Controle Positivo	$2,9 \times 10^8$	$1,2 \times 10^8$	$2,9 \times 10^8$	$1,4 \times 10^8$	$1,1 \times 10^8$	$2,9 \times 10^8$

Os valores reportados são a média de três amostras

\*CFU: Unidades formadoras de colônia

5 TNTC: Numerosos demais para contar

[0085] Os protocolos para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* VRE, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Serratia marcescens* foram similares ou idênticos com a exceção do micro-organismo testado. É evidente a partir do estudo 5 1.0 que caprilato de sódio em uma concentração de 0,575 mg/mL e dissódio EDTA em uma concentração de 0,5 mg/mL de pH ajustado para 5,0 com um tampão de citrato foi eficaz para uma redução de 7 a 8 log de micro-organismos medicamente importantes principais. Além disso, caprilato de sódio e dissódio EDTA em uma concentração tão 10 baixa quanto 0,0625 mg/mL pH foi eficaz para uma redução de 6 a 7 log de no mínimo um micro-organismo medicamente importante (por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Globalmente, o estudo 1.0 demonstrou que as soluções de inibição de crescimento microbiano tendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante 15 foram sinérgicas em concentrações de 1 mg/mL de agente quelante ou menos.

[0086] Conforme mostrado nas Tabelas 4 a 5 (estudo 2.0), dissódio EDTA em um tampão de citrato na concentração reportada resultou em uma redução de 2 log mas não foi capaz de destruição completa dos organismos testados. No entanto, a adição de 1,15 mg/mL de caprilato de sódio à base de dissódio EDTA tampão de citrato resultou em uma redução de 8 log dos organismos de teste. 20

[0087] A partir dos estudos 1.0 e 2.0, as concentrações eficazes do agente quelante avaliado foram bem abaixo das concentrações previamente reportadas e em uma concentração que pode reduzir muito o risco potencial de morte súbita cardíaca associada a maiores dosagens. Além disso, as soluções de inibição de crescimento microbiano avaliadas foram capazes de manter os cateteres intravenosos no estado "Bloqueado" sem fluxo na composição proposta conforme demonstrado na Fig. 6. 25 30

[0088] Em concentrações de micro-organismos que se pode esperar ver em dispositivos de acesso intravenoso permanente, concluiu-se que as soluções de inibição de crescimento microbiano tendo concentrações de agentes quelantes de acordo com a invenção foram capazes de manter estes dispositivos e de reduzir ou eliminar de modo eficaz os micro-organismos como uma fonte de infecção sistêmica.

[0089] Deve ser reconhecido que várias alterações e modificações às modalidades presentemente preferenciais descritas aqui, neste requerimento de patente, serão evidentes para os versados na técnica.

10 As alterações e modificações referidas podem ser feitas sem se afastar do espírito e do âmbito do presente tema e sem diminuir suas vantagens pretendidas. Portanto se pretende que as alterações e modificações referidas sejam cobertas pelas reivindicações anexadas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Solução de inibição de crescimento microbiano compreendendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, um agente quelante e um tampão, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio, o agente quelante compreende ácido tetra-acético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL, e o tampão compreende citrato.  
5
2. Solução de inibição de crescimento microbiano de acordo com a reivindicação 1, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL.  
10
3. Solução de inibição de crescimento microbiano de acordo com a reivindicação 1, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.  
15
4. Solução de inibição de crescimento microbiano de acordo com a reivindicação 1, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.  
20
5. Solução de inibição de crescimento microbiano de acordo com a reivindicação 1 compreendendo adicionalmente uma solução de veículo farmacologicamente aceitável.
6. Solução de inibição de crescimento microbiano de acordo com a reivindicação 5, em que a solução de veículo farmacologicamente aceitável compreende salina, solução de Ringer, ou água com pH ajustado para 5,2 ou menos.  
25
7. Solução de inibição de crescimento microbiano de acordo com a reivindicação 1 em que o tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em  
30

que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,071 mg/mL até cerca de 1,15 mg/mL, e o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

5                   8.       Utilização de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante para a preparação de uma solução de inibição de crescimento microbiano para a desinfecção de um lúmen de um cateter implantado contra bactérias e fungos, em que a solução de inibição de crescimento microbiano compreende um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, um agente quelante e um tampão, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL, e o agente quelante compreende ácido tetra-acético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL, e o tampão compreende citrato.

                  9.       Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que no mínimo uma porção do cateter é suficientemente porosa de modo a permitir difusão da solução para fora do lúmen em direção à superfície externa do cateter e para dentro de tecidos ou da corrente sanguínea em torno do cateter de modo a inibir infecção.

                  10.      Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

25               11.      Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.

                  12.      Método como definido na reivindicação 8, em que o tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em que o agente antimicrobiano de carbo-

xilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,071 mg/mL até cerca de 1,15 mg/mL, e o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

5                    13.      Método para revestir um dispositivo médico, o método compreendendo:

                      expor o dispositivo médico a uma solução de inibição de crescimento microbiano por uma quantidade de tempo suficiente para proporcionar um revestimento sobre a superfície exposta do dispositivo, em que a solução de inibição de crescimento microbiano compreende um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, um agente quelante e um tampão, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL, o agente quelante compreende ácido tetra-acético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL, e o tampão compreende citrato.

                      14.      Método de acordo com a reivindicação 13, compreendendo adicionalmente tratar o dispositivo com um tensoativo antes de expor o dispositivo à solução de inibição de crescimento microbiano.

                      15.      Método de acordo com a reivindicação 14, em que o tensoativo é selecionado entre o grupo de tensoativo consistindo de cloreto de tridodecilmetil amônio, cloreto de benzalcônio e combinações dos mesmos.

                      16.      Método de acordo com a reivindicação 13, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

30                    17.      Método de acordo com a reivindicação 13, em que o

agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.

18. Método de acordo com a reivindicação 13, em que o tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,071 mg/mL até cerca de 1,15 mg/mL, e o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

19. Dispositivo médico revestido com uma solução de inibição de crescimento microbiano compreendendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, um agente quelante e um tampão, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL, o agente quelante compreende ácido tetra-acético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL, e o tampão compreende citrato.

20. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 19, em que o dispositivo médico é selecionado entre o grupo de dispositivos consistindo em um cateter venoso central, um cateter intravenoso periférico, um cateter arterial, um cateter de Swant-Ganz, um cateter de hemodiálise, um cateter umbilical, um cateter de silicone de não encapsulado percutâneo, um cateter venoso central de manguito encapsulado e um acesso venoso central subcutâneo.

21. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 19, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

22. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 19, em que o agente quelante está presente em uma quantidade vari-

ando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.

23. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 19, em que o tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,071 mg/mL até cerca de 1,15 mg/mL, e o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

24. Utilização de um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, um agente quelante e um tampão para a preparação de uma solução de inibição de crescimento microbiano para o bloqueio e/ou lavagem de um lúmen de um cateter implantado contra bactérias e fungos, em que o lúmen do cateter implantado aberto para um lúmen do corpo, e em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL, o agente quelante compreende ácido tetra-acético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL, e o tampão compreende citrato.

25. Utilização de acordo com a reivindicação 24, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

26. Utilização de acordo com a reivindicação 24, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.

27. Utilização de acordo com a reivindicação 24, em que o tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,071 mg/mL até cerca de 1,15 mg/mL, e o agente quelan-

te está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

28. Kit para bloqueio e/ou lavagem de um cateter implantado, o kit compreendendo:

5 um recipiente contendo um volume de uma solução de inibição de crescimento microbiano compreendendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, um agente quelante e um tampão, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio e está presente em uma quantidade variando a partir de  
10 cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL, o agente quelante compreende ácido tetra-acético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL, e o tampão compreende citrato; e

um lúmen de cateter implantável que recebe a solução de  
15 inibição de crescimento microbiano.

29. Kit de acordo com a reivindicação 28, em que o recipiente compreende uma seringa.

30. Kit de acordo com a reivindicação 28, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de  
20 cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL.

31. Kit de acordo com a reivindicação 28, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL.

32. Kit de acordo com a reivindicação 28, em que o  
25 tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,5 mM até cerca de 8 mM, e o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até  
30 cerca de 1 mg/mL.

33. Kit para bloqueio e/ou lavagem de um cateter implantado, o kit compreendendo:

um recipiente tendo um primeiro compartimento contendo um agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> e um agente quelante em forma de pó e um segundo compartimento contendo uma solução de veículo farmacologicamente aceitável, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> compreende caprilato de sódio e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 5 mg/mL, o agente quelante compreende ácido tetraacético de diamina de etileno dissódico e está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,01 mg/mL até cerca de 2 mg/mL quando misturados com a solução de veículo farmacologicamente aceitável, e em que o primeiro ou o segundo compartimento compreende adicionalmente um tampão compreendendo citrato.

34. Kit de acordo com a reivindicação 33, em que o recipiente compreende um lúmen de cateter implantável.

35. Kit de acordo com a reivindicação 33, em que o recipiente compreende uma seringa.

36. Kit de acordo com a reivindicação 33, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,1 mg/mL até cerca de 1 mg/mL quando misturado com a solução de veículo farmacologicamente aceitável.

37. Kit de acordo com a reivindicação 33, em que o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,25 mg/mL até cerca de 0,5 mg/mL quando misturado com a solução de veículo farmacologicamente aceitável.

38. Kit de acordo com a reivindicação 33, em que o tampão está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 1,5 até cerca de 24 mM, em que o agente antimicrobiano de carboxilato C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> está presente em uma quantidade variando a partir de

cerca de 0,071 mg/mL até cerca de 1,15 mg/mL, e o agente quelante está presente em uma quantidade variando a partir de cerca de 0,0625 mg/mL até cerca de 1 mg/mL quando misturados com a solução de veículo farmacologicamente aceitável.

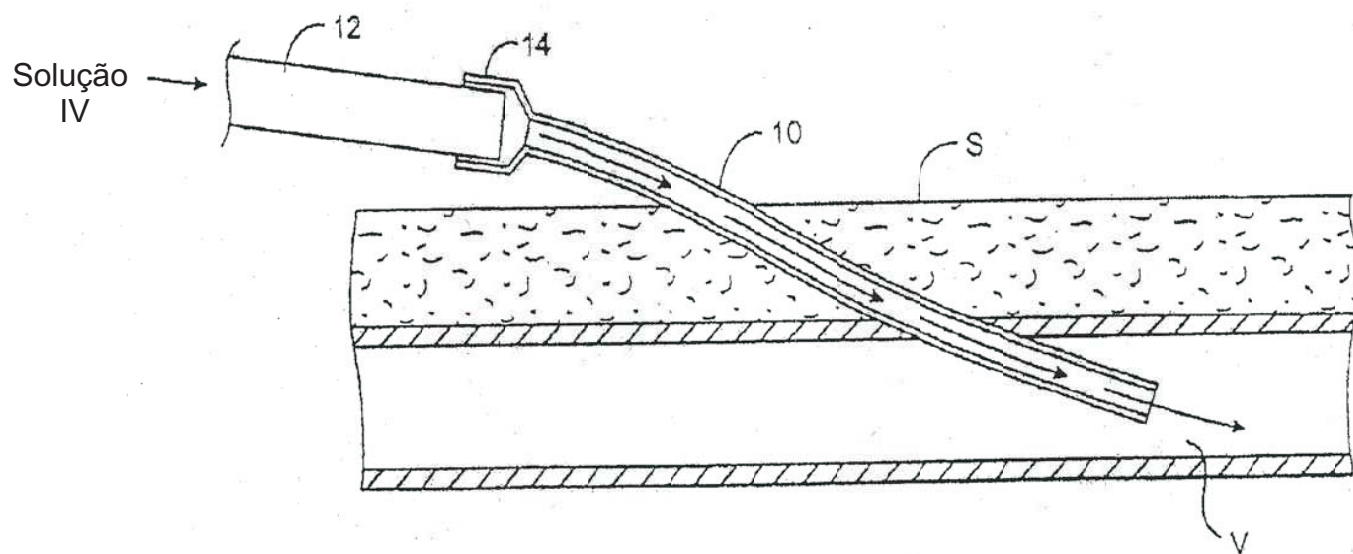


FIG. 1A

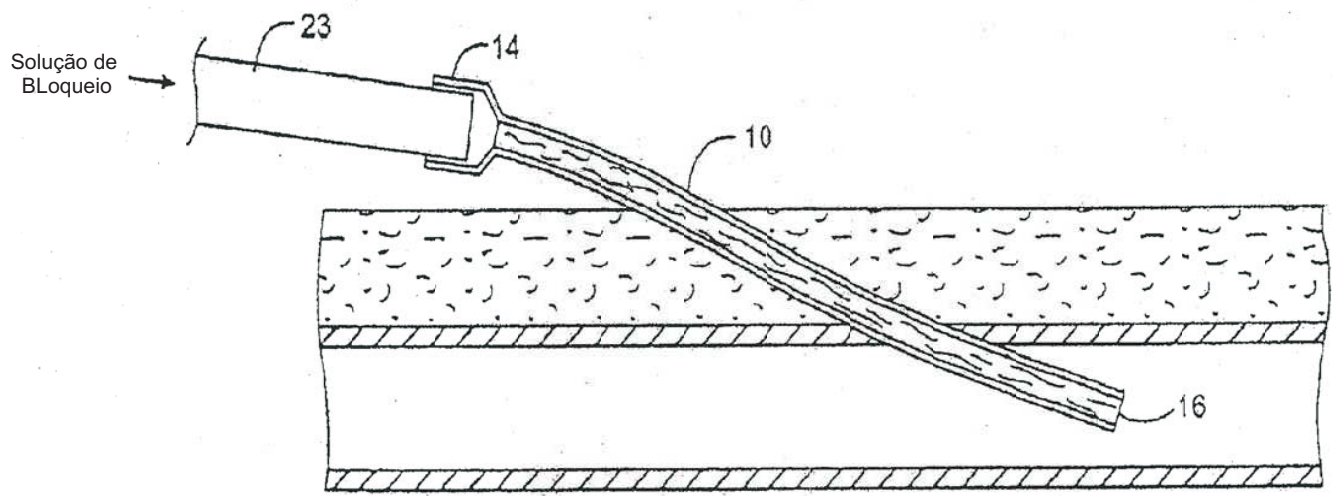


FIG. 1B

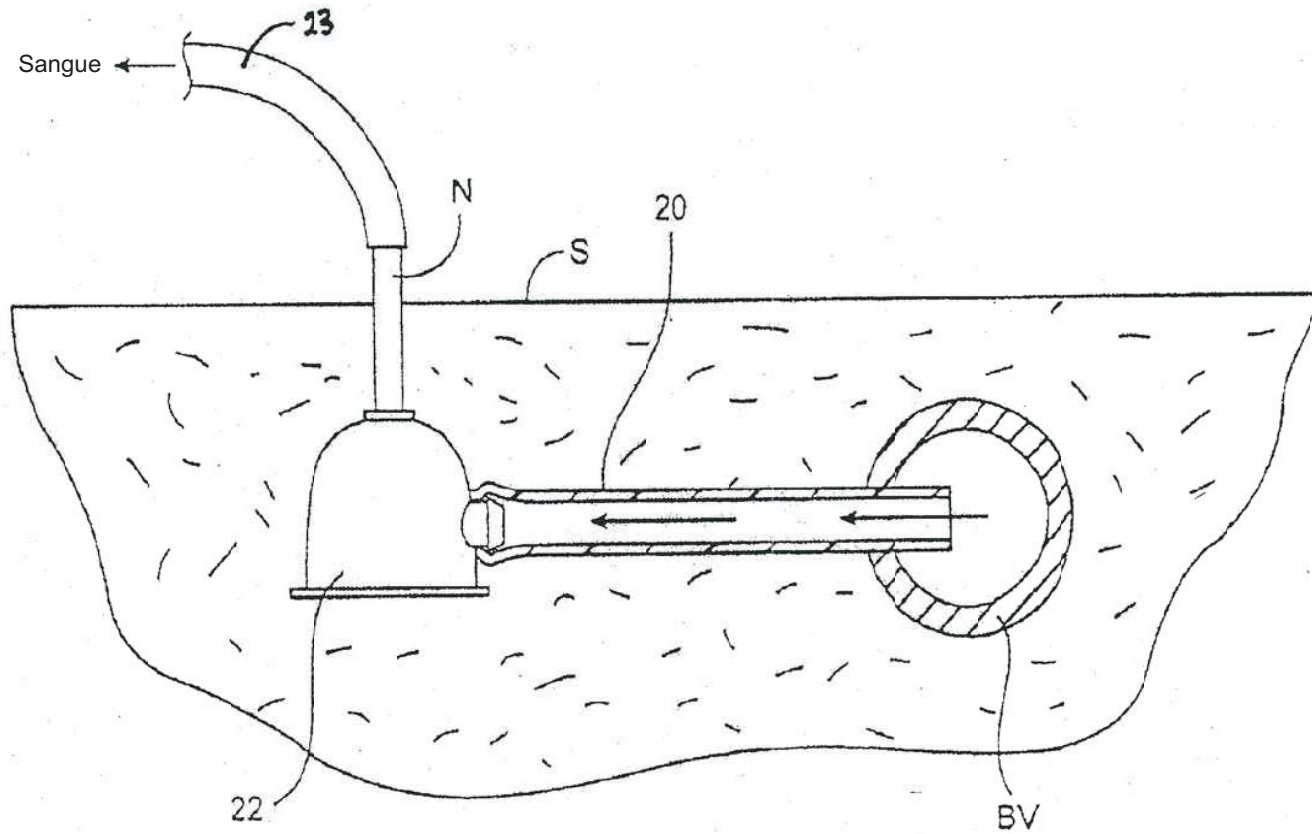


FIG. 2A

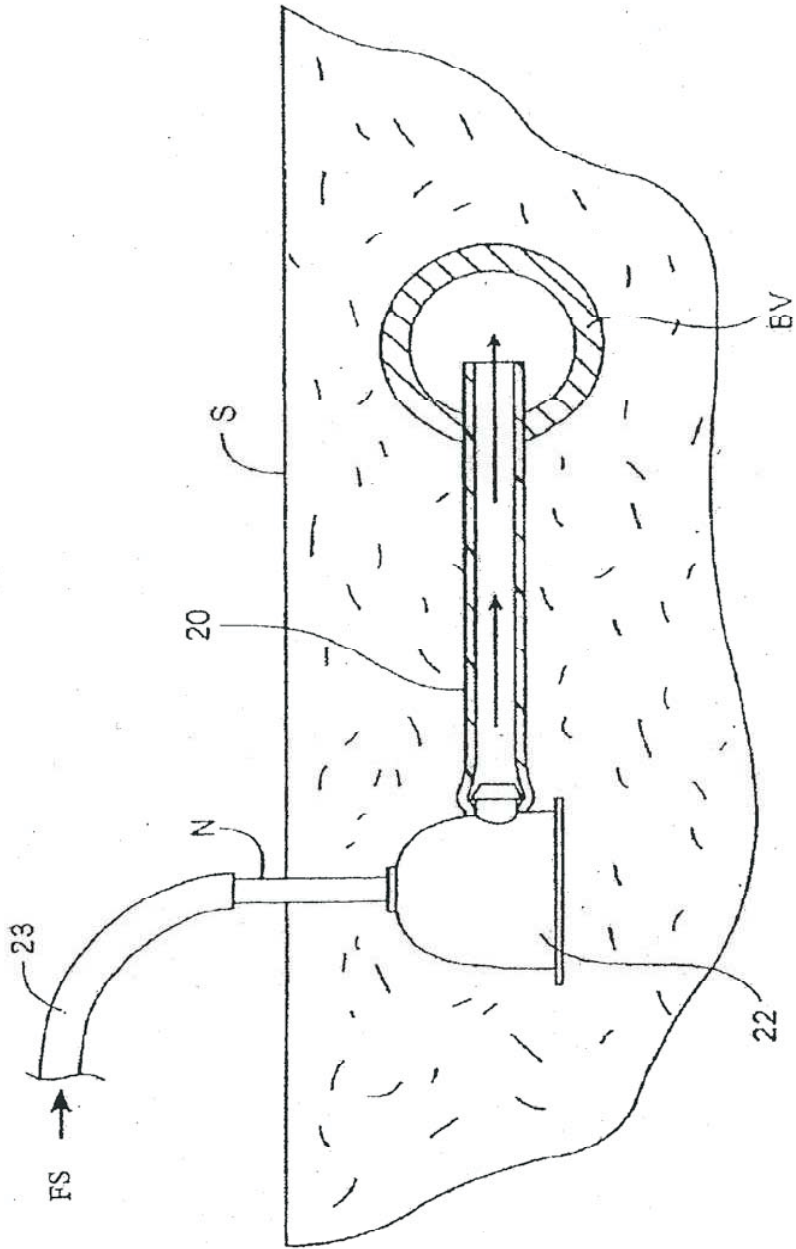


FIG. 2B

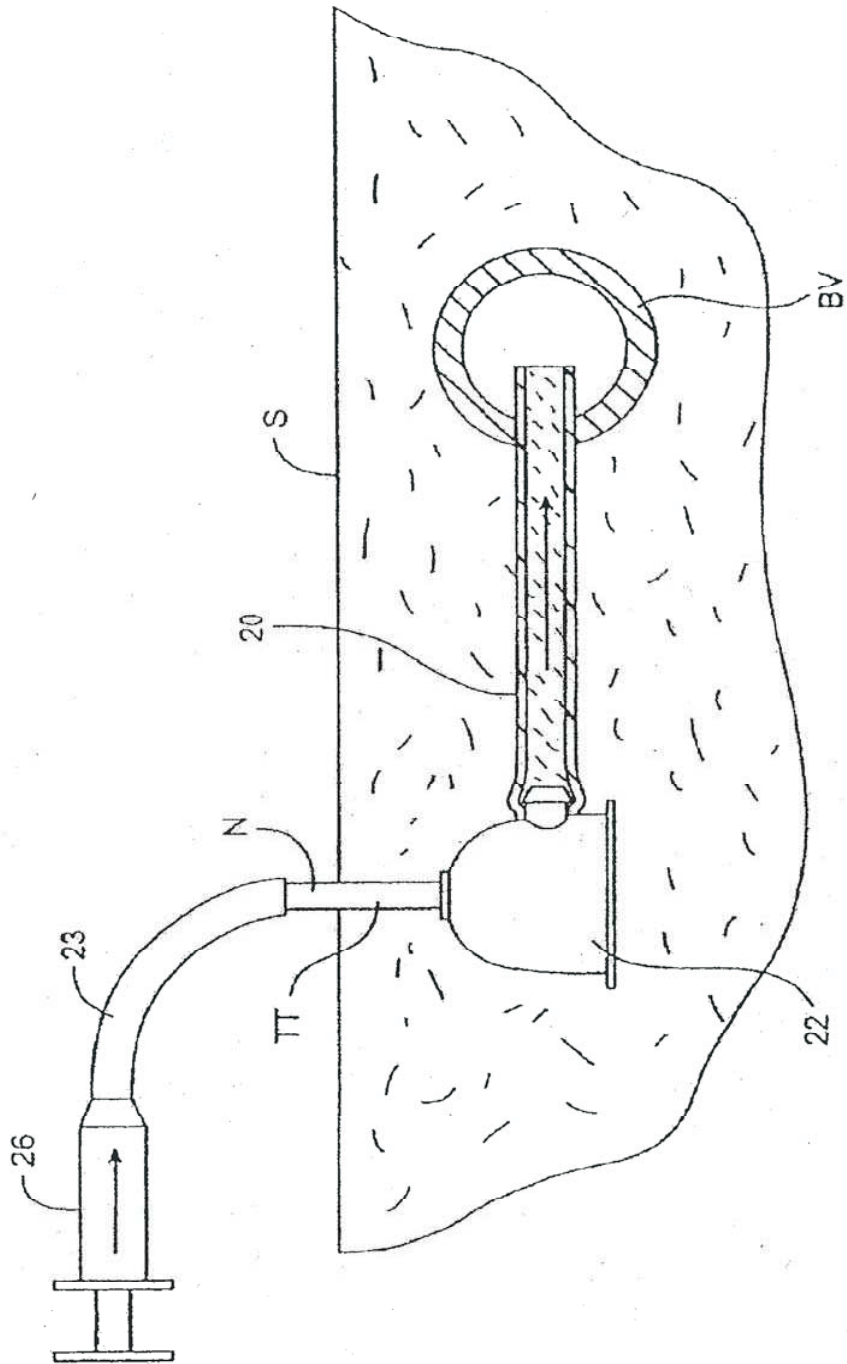


FIG. 2C

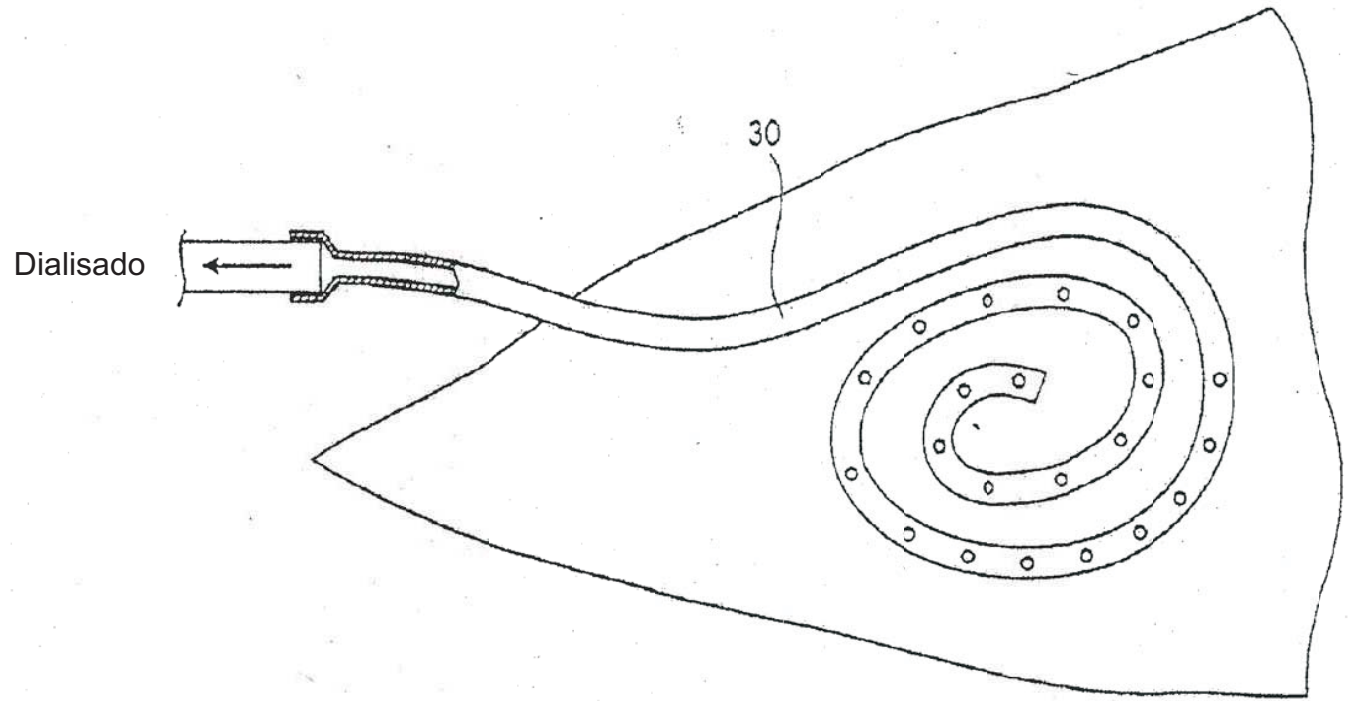


FIG. 3A

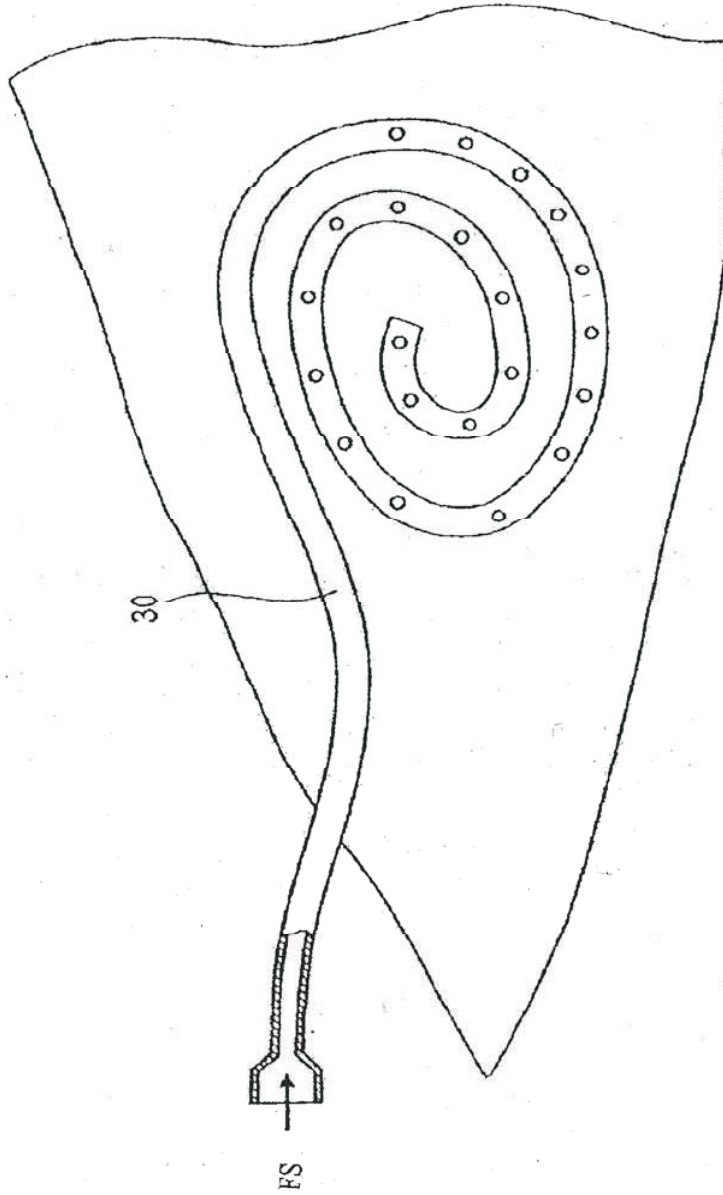


FIG. 3B

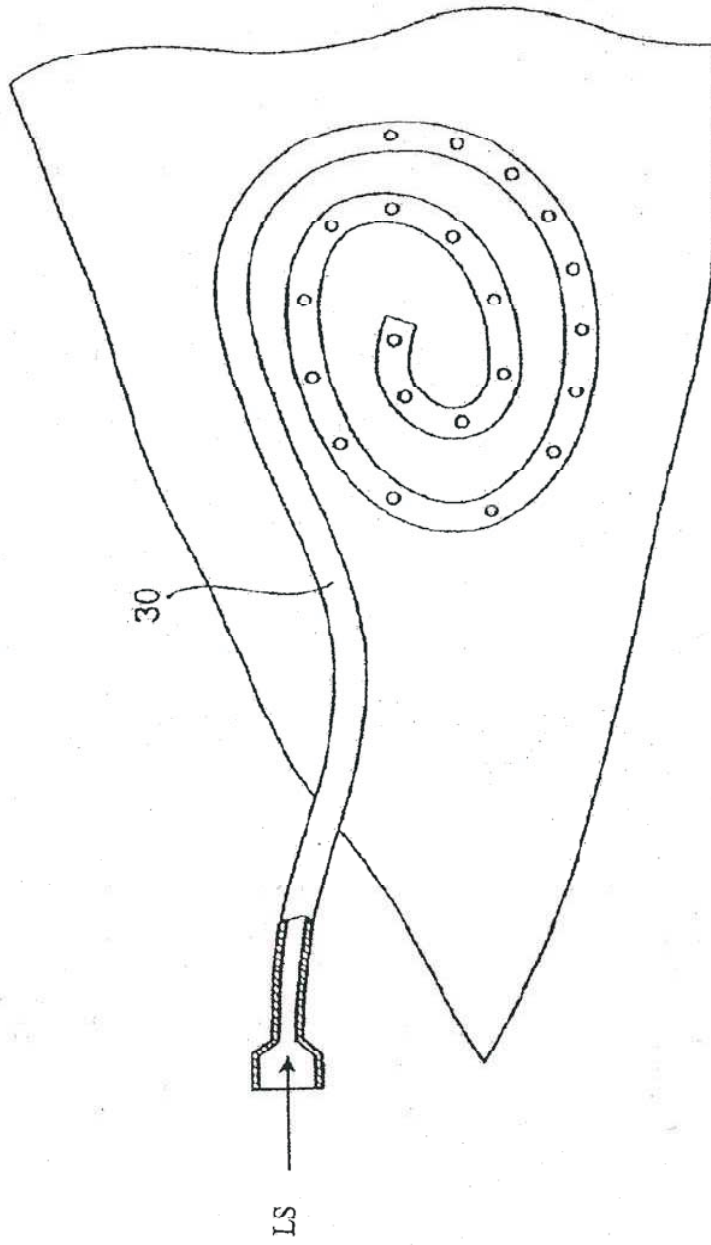


FIG. 3C

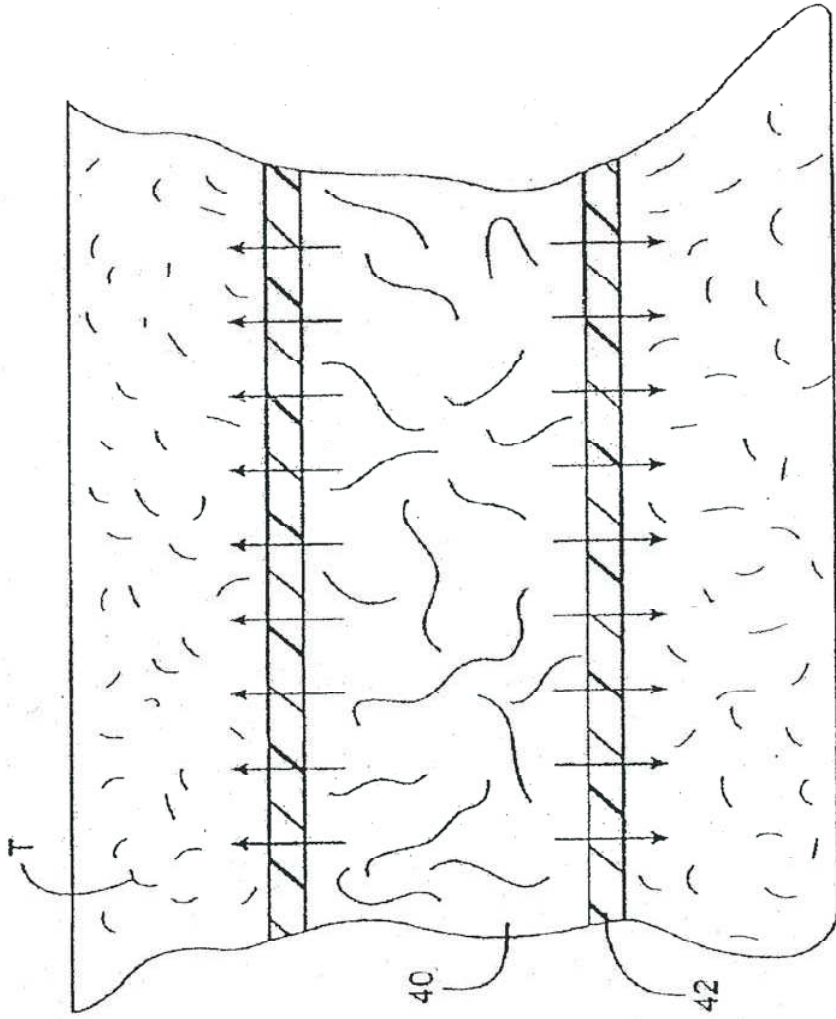
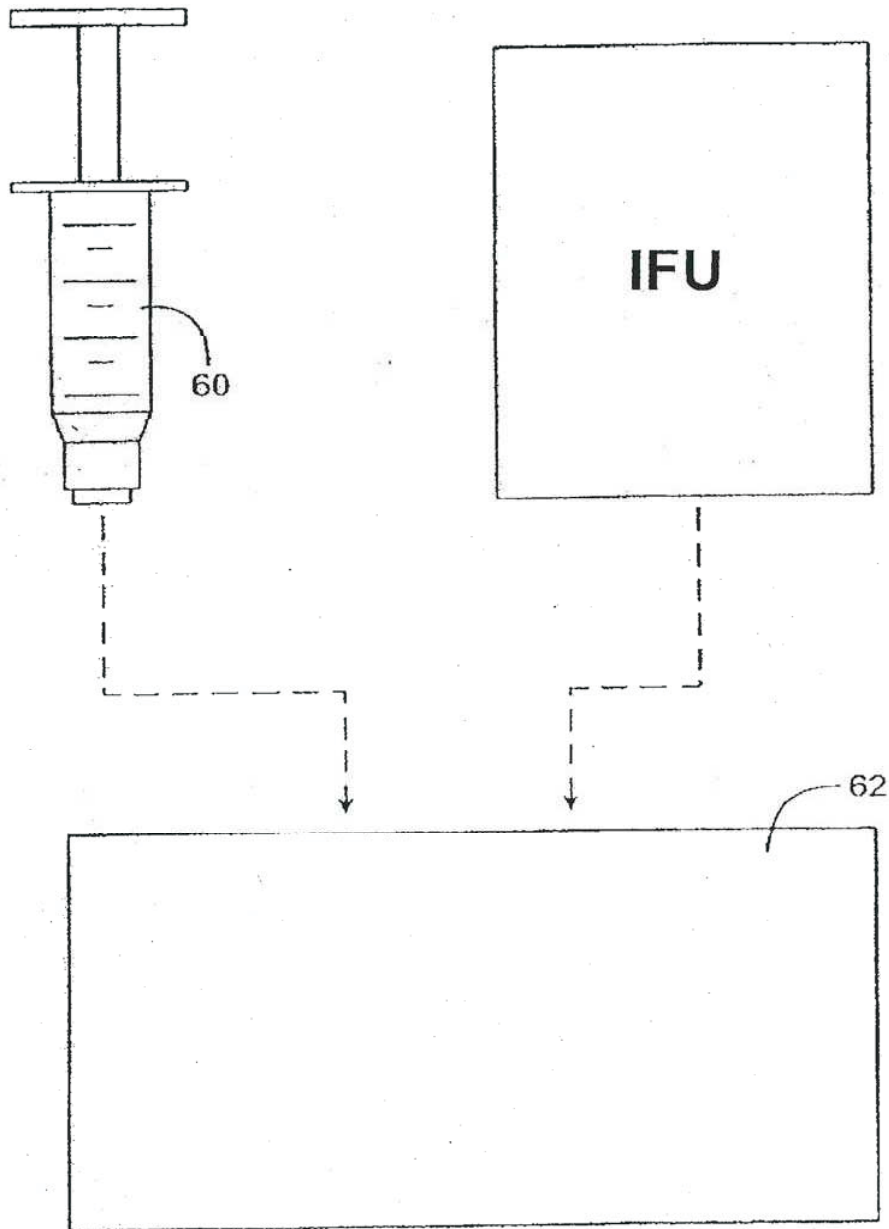


FIG. 4

FIG. 5



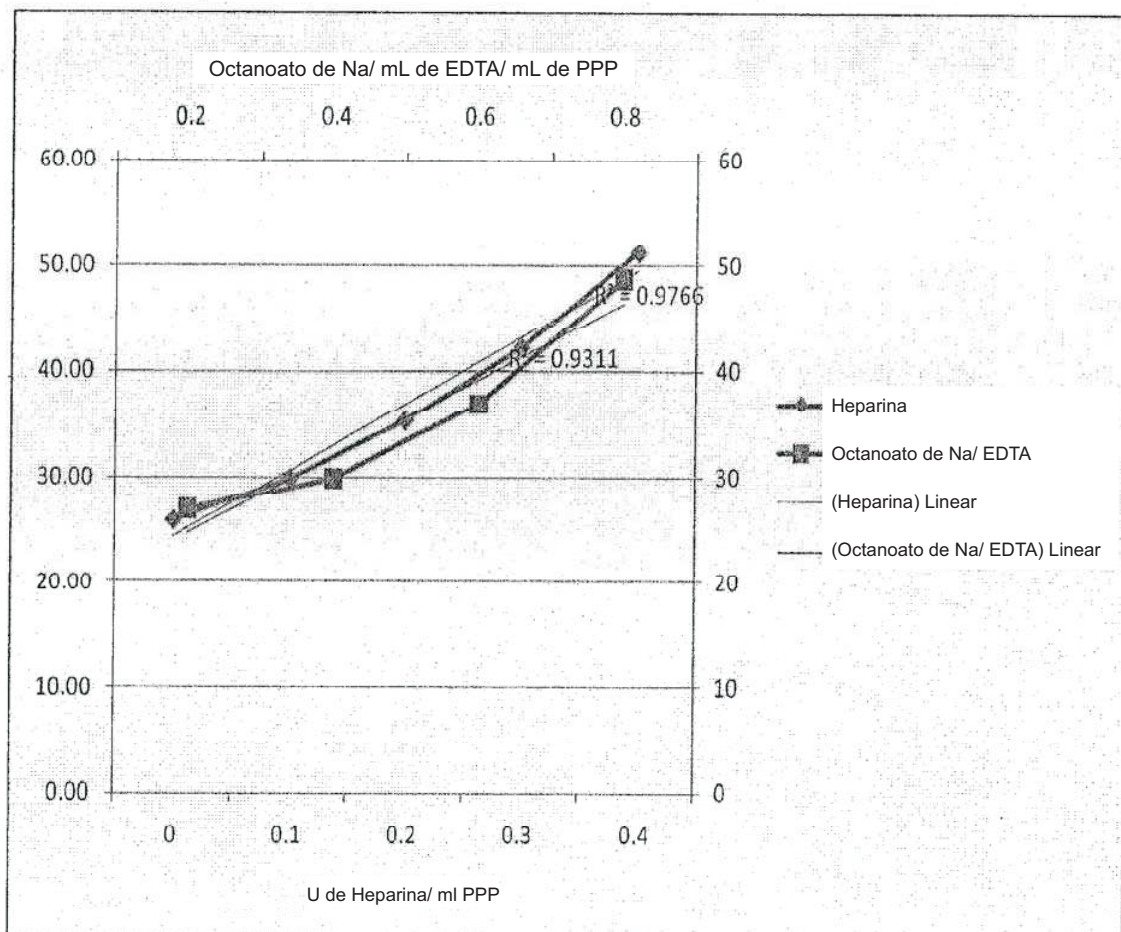


Fig. 6