



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 306 716**

⑤1 Int. Cl.:
A61M 5/32 (2006.01)
A61L 29/14 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **01937293 .7**
⑧6 Fecha de presentación : **10.05.2001**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1284780**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.2003**

⑤4 Título: **Disolución de sellado de catéteres que incluye un foto-oxidante.**

③0 Prioridad: **10.05.2000 US 203358 P**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

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: **Carpintero López, Mario**

ES 2 306 716 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

Disolución de sellado de catéteres que incluye un foto-oxidante.

5 Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere, en general, a catéteres y procedimientos para prevenir la infección de catéteres, tales como catéteres intravasculares y otros catéteres de cavidades corporales. De forma más específica, pero no exclusivamente, esta invención se refiere a infundir una disolución de sellado a un catéter colocado dentro del cuerpo, tal como, por ejemplo, un catéter intravascular colocado dentro del cuerpo, para inhibir las infecciones en un animal que tenga un catéter colocado dentro del cuerpo.

Como antecedentes, los catéteres se utilizan con una frecuencia cada vez mayor para tratar pacientes que requieren una diversidad de procedimientos médicos. Los catéteres ofrecen muchas ventajas a los pacientes: por ejemplo, los catéteres proporcionan un acceso fácil sin necesidad de inyecciones repetidas para la administración de grandes volúmenes de fluidos, nutrientes, medicaciones y la extracción de sangre. Por ejemplo, los catéteres pueden emplearse para la infusión de fluidos, tales como fármacos, electrolitos o fluidos que se utilizan en quimioterapia, o para la extracción de sangre de manera intermitente. Por ejemplo, en un tratamiento de hiperalimentación, los catéteres normalmente se utilizan para la infusión de grandes volúmenes de fluidos. En quimioterapia, los catéteres se emplean para la infusión de fármacos de manera intermitente, que varía de una vez diaria a una vez semanal. Para la hemodiálisis, los catéteres de lumen dual se emplean de forma típica, habitualmente tres veces por semana; un lumen permite la extracción de sangre, mientras que el otro lumen permite el retorno de la sangre.

Los catéteres pueden ser agudos o temporales para un uso a corto plazo, o crónicos para un tratamiento a largo plazo. Los catéteres se insertan habitualmente en venas centrales (tales como la vena cava) a partir de sitios de venas periféricas. Otra alternativa es la colocación de un CVDC crónico de lumen dual (tunelado y con manguito) a través de la vena yugular interna. Una hemodiálisis adecuada requiere la extracción y el retorno de 250-400 ml de sangre por minuto. Es necesario poner mucho 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 incluyen un manguito DACRON unido al catéter y colocado bajo la piel, que estimula el crecimiento de tejido fibroso, fija al catéter en posición, y evita la migración bacteriana alrededor del catéter. La mayoría de los catéteres de diálisis venosos centrales crónicos ("CVDC") que se emplean en EEUU en la actualidad tienen un único manguito Dacron® subcutáneo, colocado en el tunel, 1-4 cm por debajo del sitio de salida de la piel. Para catéteres de lumen dual, tales como los catéteres Ash Split Cath™ y Bard Hickman®, hay un manguito en el catéter. Para catéteres de lumen único, tales como los catéteres Tesio®, hay un único manguito Dacron para cada catéter. En estos CVDC tunelados, con manguito, no existe diferencia aparente o demostrada en la tasa de infección en el sitio de salida o de infección de la corriente sanguínea relacionada con catéteres ("CRBSI"). Se cree que el único CVDC crónico en EEUU en la actualidad que no tiene un manguito Dacron subcutáneo es el catéter Schoen™. En este catéter, un clip de plástico subcutáneo conecta dos catéteres Tesio. Este clip fija a los catéteres en posición y parece que evita la migración bacteriana pericatóter de una manera similar al manguito Dacron. Los CVDC crónicos están fabricados, de forma típica, con uno de tres tipos de materiales: silicona, poliuretano, o derivados de poliuretano.

Los catéteres, en especial, los catéteres venosos crónicos, tienen inconvenientes. El uso de CVDC temporales y crónicos está asociado con ciertas complicaciones que pueden requerir la extracción del catéter, la sustitución del catéter o la administración de terapias médicas. Pueden ser ocluidos por un trombo y, aunque se tenga un cuidado extremo, los catéteres pueden aumentar el riesgo de infección del paciente. La formación de trombos intraluminales puede disminuir el flujo del catéter, al igual que la formación de trombos justo en el exterior de la punta del catéter. La disminución del flujo puede conducir a la extracción del catéter o a la administración de fármacos, tales como tPA, para solucionar estas trombosis.

Para evitar la coagulación de los catéteres en los vasos sanguíneos entre los usos, los catéteres normalmente se rellenan con una disolución de sellado que comprende una disolución concentrada del anticoagulante heparina, que se emplea habitualmente (normalmente hasta 10.000 unidades de heparina por lumen del catéter). La disolución de sellado de heparina se inyecta en cada lumen inmediatamente después de cada uso, y de forma típica se deja en el catéter hasta que el catéter se vuelve a utilizar. Entonces la disolución de sellado de heparina se extrae del catéter antes del siguiente uso, porque si se infunde esta cantidad de heparina hacia la corriente sanguínea del paciente se corre el riesgo de provocar un sangrado excesivo. Durante el procedimiento de sellado del catéter, preferiblemente el volumen inyectado de la disolución es exactamente el mismo que el volumen interno del catéter.

Aunque se inyecte este volumen exacto, aproximadamente 1/3 del volumen de anticoagulante inyectado sale, de forma típica, por el extremo del catéter, provocando cierta anticoagulación del paciente en las horas posteriores al procedimiento de diálisis.

Además, aunque se utilice una disolución de sellado de heparina, el catéter puede ocluirse entre los usos por la coagulación de sangre en el catéter. Puede encontrarse sangre en el catéter, por ejemplo, debido a que se infundió un volumen inadecuado de heparina en el lumen del catéter, a que la heparina se ha difundido desde el lumen, o a

que permanece sangre residual en el lumen durante el sellado del catéter. Esto a menudo provoca la formación de un trombo, con la pérdida concomitante de flujo a través del lumen. Los catéteres ocluidos con frecuencia se extraen y/o se sustituyen.

Además, se ha documentado que los trombos y los depósitos de fibrina sobre los catéteres puede actuar como un nido para la colonización microbiana de los dispositivos intravasculares, y que la trombosis del catéter puede ser un factor asociado con la infección de catéteres a largo plazo. Por tanto, el uso de anticoagulantes (por ejemplo, heparina o citrato) o agentes trombolíticos puede desempeñar un papel en la prevención de las infecciones de la corriente sanguínea relacionadas con los catéteres. Sin embargo, recientes estudios *in vitro* sugieren que el crecimiento de estafilococos negativos a la coagulasa sobre catéteres también puede verse potenciado en presencia de heparina. En algunos pacientes, el uso rutinario de heparina para mantener la patencia del catéter, incluso a dosis tan pequeñas como de 250 a 500 unidades diarias, ha provocado una trombocitopenia inducida por heparina (síndrome HIT) en pacientes con anticuerpos antiheparina. Este síndrome grave puede producir complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas graves y repentinas.

Las disoluciones de heparina no han demostrado unas propiedades antisépticas intrínsecas para evitar la infección después de la contaminación del conector del catéter. "Antiséptico", tal como se emplea en la presente, significa "relacionado con la prevención de una infección mediante la inhibición del crecimiento de agentes infecciosos", como se define en el diccionario médico de Stedman. De hecho, la heparina puede ayudar a estimular el crecimiento de bacterias dentro de la capa de "biopelícula" de proteínas sobre las superficies del catéter (la protamina tiene un efecto contrario). Las proteínas de la "biopelícula" sobre las superficies del catéter pueden proteger a las bacterias frente a los antibióticos y los leucocitos. Además, la heparina induce la pérdida de plaquetas y, de forma paradójica, puede inducir la coagulación en algunos pacientes (el síndrome del "coágulo blanco"). Además, es frecuente que se acceda a los catéteres, en particular a los catéteres venosos, por medio de jeringas, o que se abran y se conecten directamente a tubos IV, creando una situación en la que la probabilidad de infección microbiana es relativamente alta.

Los estudios han demostrado que la infección de la corriente sanguínea relacionada con catéteres ("CRBSI") en pacientes en hemodiálisis está provocada, con mayor frecuencia, por especies de estafilococos, tales como *Staphylococcus epidermidis*. Sin embargo, se ha informado que los pacientes en hemodiálisis tienen una mayor tasa de CRBSI debida a *S. aureus* que otras poblaciones de pacientes, y un número significativo de infecciones son debidas a organismos gram-negativos. La falta de propiedades antisépticas de un sellado de heparina 5000 U/ml fue confirmada mediante un estudio realizado por BEC Laboratories, Inc., con el protocolo de ensayo de eficacia antimicrobiana USP convencional.

En la actualidad se están invirtiendo muchos recursos en la búsqueda de alternativas a la heparina para el sellado de catéteres que no tengan las anteriores desventajas. Una alternativa desarrollada por el presente inventor es la utilización de citrato de sodio concentrado, como se describe en la publicación internacional n° WO 00/10385. El citrato concentrado es un anticoagulante más eficaz que la heparina, en especial en pacientes con deficiencia de antitrombina-III (como los pacientes con insuficiencia hepática). Además, el citrato no provoca la anticoagulación periférica del paciente si algo del citrato inyectado se introduce en la circulación, puesto que se metaboliza y distribuye con rapidez. Además, se ha descubierto que el citrato concentrado tiene más ventajas cuando se utiliza en una disolución de sellado.

No obstante, si se inyecta un gran exceso de heparina o citrato en la sangre del paciente durante un procedimiento de sellado del catéter, o por confundir la heparina o el citrato con otro fluido (tal como disolución salina) que se inyecta durante el procedimiento de diálisis, entonces se puede dañar al paciente. Para el citrato, unas inyecciones rápidas de grandes volúmenes de disolución de citrato de sodio pueden provocar síntomas transitorios de hipocalcemia, hipotensión y arritmia. Una disminución transitoria en el nivel de calcio puede provocar arritmia cardíaca. Un exceso de heparina puede provocar un exceso de anticoagulación de la sangre del paciente y un sangrado desde una serie de sitios.

Un problema significativo es que todos los fluidos que se emplean en una unidad de diálisis, incluyendo la heparina, el citrato, la disolución salina y la lidocaína (anestésico) es que todos son transparentes. Cuando una jeringa se llena con un fluido resulta difícil o imposible saber cuál es el fluido dentro de la jeringa si no se ha marcado cuidadosamente la jeringa. Aunque se ha intentado marcar las jeringas después de haberlas llenado cuando están prerrellenadas, es responsabilidad del usuario recordar cuál fluido se acaba de introducir en las jeringas.

También como antecedentes, otra complicación asociada con los CVDC crónicos es la infección. Como se indicó anteriormente, cuando los catéteres se insertan en venas o arterias atraviesan la capa protectora de la dermis y proporcionan un acceso directo a la corriente sanguínea del paciente. Lo mismo se aplica a la inserción de un catéter en otra cavidad corporal. Esto puede provocar la transferencia inadvertida de agentes infecciosos a la vena o arteria en el emplazamiento del catéter.

Los catéteres de hemodiálisis pueden contaminarse mediante una diversidad de mecanismos. Durante la colocación del catéter y en el uso temprano, si existe contaminación bacteriana del catéter, la infección de la corriente sanguínea se detecta de varios días a varias semanas después. En el uso tardío del catéter, otros factores determinan el riesgo de infección, incluyendo, por ejemplo, los siguientes: (a) penetración de organismos alrededor del catéter desde la piel tras la infección del sitio de salida; (b) contaminación de las conexiones del catéter durante la unión del tubo de diálisis o de jeringas; (c) contaminación de la sangre a medida que pasa a través del sistema de diálisis; (d) administración de

sangre contaminada u otras disoluciones a través del catéter durante o después de la sesión de diálisis, o (e) infección endógena de la corriente sanguínea durante o entre tratamientos de diálisis.

Por las razones anteriores, los catéteres presentan propensión a contaminarse. La infección de la corriente sanguínea y las infecciones localizadas en la piel del sitio de salida son habituales en los pacientes de hemodiálisis. Si existe bacteremia (bacterias en la sangre), entonces las superficies del catéter dentro de la vena o arteria pueden sembrarse de bacterias. En cualquiera de los casos, el paciente puede desarrollar una septicemia (infección en la sangre) y enfermar gravemente.

Para los CVDC crónicos, la causa más habitual de infección del catéter es la contaminación del conector. La vía predominante de contaminación es endoluminal. El principal determinante de la tasa de infección es la frecuencia con la que se abre el conector del catéter, y la principal medida preventiva es el cuidado en la desinfección del conector y la prevención de la contaminación del conector. Puesto que la contaminación endoluminal es la principal causa de CRBSI en CVDC crónicos, los determinantes de la infección se centran en los procedimientos y la manipulación del catéter.

Además, las superficies extrañas de los catéteres pueden crear superficies lisas sobre las cuales pueden crecer las bacterias y en las que los leucocitos no pueden rodear o “fagocitar” a las bacterias. Varios estudios han indicado una tasa de infección en la corriente sanguínea durante el uso de CVDC crónicos de 1,0 por 1.000 pacientes/día a 2,2 por 1.000 pacientes/día. Un estudio ha demostrado una tasa de bacteremia relacionada con catéteres de 2,2 a 3,8 episodios bacterémicos por 1.000 pacientes/día, siendo la tasa menor para catéteres colocados quirúrgicamente en lugar de radiológicamente. Otro estudio de nuevos catéteres tunelados indica que 19% de los catéteres se infectan en una media de 62 días después de la colocación del catéter, representando una tasa de 3 infecciones por cada 1.000 días. Esto significa que cada paciente tiene una probabilidad de aproximadamente 10% de desarrollar una infección en la corriente sanguínea durante cada mes. No existen pruebas de que la tasa de CRBSI aumenta con la duración del uso de un CVDC crónico. De hecho, la experiencia práctica y diversos estudios han demostrado que la tasa de CRBSI es la misma a lo largo de muchos meses de uso. Los ensayos indican que el riesgo de CRBSI es el mismo para cada periodo de tiempo que el paciente tiene un catéter. A lo largo del tiempo, el paciente tiene una probabilidad mayor de infección simplemente debido a que está más tiempo en riesgo de padecer una infección. Cuanto más tiempo tiene un paciente un CVDC, mayor es la probabilidad de que aparezca una infección, pero esto es debido simplemente a que está más tiempo en un riesgo constante de exposición.

La CRBSI en pacientes de diálisis normalmente está asociada con síntomas modestos y desaparece tras una terapia con antibióticos. Sin embargo, en algunos pacientes los signos de infección son mucho más graves e incluyen todos los síntomas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (“SIRS”) (taquicardia, taquipnea, temperatura y recuento de leucocitos anormales) más hipotensión. A menudo estos pacientes deben hospitalizarse y se les deben administrar antibióticos intravenosos. A pesar de estos cuidados, los pacientes a menudo siguen estando gravemente enfermos hasta que se extrae el catéter infectado.

De forma similar, el SIRS puede aparecer en pacientes de UCI con CRBSI debido a catéteres venosos centrales. Se ha informado que la tasa de mortalidad después de CRBSI en pacientes de UCI es de 3-25%. De los 300.000 pacientes en diálisis en EEUU, aproximadamente 60.000 tienen CVDC crónicos. Suponiendo una incidencia media de CRBSI de solo 21.000 pacientes/día en riesgo, aproximadamente 120 de estos paciente desarrollan CRBSI cada día. A la tasa de mortalidad más baja indicada de 3%, 3-4 pacientes de ERSD mueren de CRBSI cada día. A la tasa de mortalidad más alta indicada de 25%, 30 pacientes de ERSD mueren de CRBSI cada día. Se ha informado que el coste atribuible a los cuidados de un único episodio de CRBSI en pacientes hospitalizados es de entre 3.700 y 29.000 dólares. Los costes pueden ser similares en pacientes con CRBSI relacionada con CVDC crónicos, dado el coste mayor de extraer y sustituir un CVDC crónico. Debido a las graves consecuencias de la CRBSI, la enfermedad aguda del paciente que aparentemente tienen bacteremia, y la decisión frecuente de extraer el catéter presuponiendo que sea la causa, existe una gran necesidad de medios alternativos para luchar contra las infecciones de catéteres.

Además, debido a las frecuentes hospitalizaciones y administraciones de antibióticos para tratar las infecciones de acceso vascular y de la corriente sanguínea, los pacientes en hemodiálisis sufren una alto riesgo de infección por bacterias vasculares a fármacos. Los estudios han demostrado que entre los tipos de acceso vascular, las fístulas arteriovenosas creadas a partir de los vasos sanguíneos del propio paciente tienen las tasas de infección más bajas; los injertos construidos a partir de materiales sintéticos tienen un riesgo intermedio; y los catéteres centrales tienen el mayor riesgo. El rápido aumento de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) en EEUU se ha atribuido al uso de antimicrobianos, en especial de vancomicina recetada empíricamente. La vancomicina se emplea habitualmente en pacientes de diálisis para la terapia empírica de los síntomas de una infección de la corriente sanguínea, porque se puede administrar una vez semanal y es eficaz contra dos patógenos habituales, los estafilococos negativos a coagulasa y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, cuanto más se utilice la vancomicina, mayor es el riesgo de inducir estafilococos resistentes a vancomicina, y si ésta es la causa de la septicemia, entonces no existen fármacos eficaces con los que tratar a estos pacientes. Por tanto, no se recomienda el uso profiláctico de vancomicina y otros antibióticos para evitar las infecciones de catéteres, y son muy necesarios medios alternativos para luchar contra las infecciones de catéteres.

Los catéteres también se emplean para llevar fluidos hacia el interior y el exterior de otras cavidades corporales además de la venas, como se indicó anteriormente. Los catéteres se colocan en arterias para medir la presión sanguínea

o para extraer sangre arterial para el análisis de gases que refleje la función pulmonar. Los catéteres se colocan en el peritoneo (el espacio rodeado por la membrana peritoneal y que está en el exterior de los órganos del abdomen) para realizar una diálisis peritoneal y extraer fluidos y toxinas del paciente. Otros catéteres se colocan en el fluido alrededor del sistema nervioso (fluido espinal cerebral) para extraer este fluido o para administrar fármacos, y en el espacio subcutáneo para administrar diversos fármacos o fluidos. Estos catéteres también están sometidos a infecciones y a otros problemas indicados en la presente.

Por tanto, a la luz de los problemas descritos anteriormente, existe una necesidad no cubierta de avances en el campo de las disoluciones de sellado de catéteres. La presente invención es uno de estos avances y proporciona una amplia variedad de beneficios y ventajas.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una disolución de sellado de catéteres (también denominada en la presente un fluido) que incluye citrato como anticoagulante y un foto-oxidante que tiene un efecto antiséptico. En una realización, el foto-oxidante es azul de metileno, y en otras realizaciones se emplean otros foto-oxidantes. La disolución, en otras realizaciones, también incluye un agente viscosificante y/u otros materiales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, el pH se controla para potenciar la seguridad y la eficacia de la disolución. La densidad relativa de la disolución también se selecciona en ciertas realizaciones para optimizar la longitud de tiempo que la disolución permanece en el catéter.

El fluido puede tener un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, más preferiblemente de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4.

La disolución de la invención resulta particularmente útil para tratar a un paciente que tenga una infección o un riesgo sustancial de infección relacionada con la presencia del catéter. Cuando se emplea una disolución que incluye azul de metileno, la disolución también puede exponerse a la luz o a otra energía radiante para potenciar las propiedades antisépticas de la disolución.

Un segundo aspecto de la invención es el uso de un anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico, para la fabricación de un medicamento en forma de una disolución de sellado de catéteres para su infusión en el lumen de un catéter para prevenir el paso de infecciones a través del catéter.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un dispositivo de infusión para infundir una disolución de sellado hacia el lumen de un catéter, comprendiendo dicho dispositivo:

una jeringa;

una disolución de sellado farmacéuticamente aceptable contenida dentro de la jeringa, incluyendo dicha disolución de sellado citrato como anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico, y dicha jeringa que contiene la disolución de sellado está esterilizada.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona un kit para sellar un catéter de un paciente, que comprende:

un recipiente que tiene en su interior una disolución de sellado de catéteres, comprendiendo la disolución de sellado de catéteres citrato como anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico;

una jeringa con una punta de sellado Luer;

un cierre de sustitución; y

una varilla de acceso de vial de dosis única sin aguja con un cierre muerto.

Otros objetos, características, aspectos, formas, ventajas y beneficios serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos contenidos en ésta.

Aunque la naturaleza real de la invención que abarca la presente sólo puede determinarse haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas a la presente, ciertas formas y características, que son características de las realizaciones preferidas descritas en la presente, se describen brevemente a continuación.

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 sellado hacia un catéter para su uso con la presente invención.

La figura 2 es una gráfica que representa el efecto del azul de metileno (12 mg/100 ml) sobre la concentración del organismo gram-negativo *Escherichia coli* sin exposición a la luz. Todas las *E. coli* murieron en un día.

ES 2 306 716 T3

La figura 3 es una representación del efecto del azul de metileno (12 mg/100 ml) sobre la concentración del organismo gram-positivo *Enterobacter faecalis* sin exposición a la luz. Todas las enterobacterias murieron en un día.

La figura 4 es una representación de las propiedades antibacterianas del azul de metileno al 0,01% en ACD (citrato al 4%) para organismos gram-positivos y organismos gram-negativos.

La figura 5 es una representación de las propiedades antisépticas del azul de metileno al 0,01% en tampón citrato 0,24 Molar a pH 4,5 y 7,2 para organismos gram-positivos y organismos gram-negativos.

La figura 6 representa una gráfica lineal que muestra la relación de densidades de diversas disoluciones de sellado de catéteres frente a la concentración de citrato.

Descripción detallada de la invención

Con el fin de estimular la comprensión de los principios de la invención, a continuación se hará referencia a las realizaciones ilustradas en la presente y se empleará un lenguaje específico para describirlas. No obstante, se entenderá que no se pretende limitar el alcance de la invención. Cualquier alteración u otras modificaciones de los procesos, sistemas o dispositivos descritos, y cualquier otra aplicación de los principios de la invención según se describen en la presente, se contemplan, como le sucedería normalmente a un experto en la técnica a la que se refiere la invención.

Según la invención, se usa una disolución de sellado de catéteres para proporcionar propiedades anticoagulantes y antibacterianas a un catéter implantado cuando la disolución de sellado se aloja en el catéter entre usos. Tal como se emplea en la presente, la expresión "disolución de sellado" se refiere a una disolución que se inyecta, o se infunde de otra manera, hacia el lumen de un catéter con la intención de permitir que al menos una porción de la disolución de sellado permanezca en el lumen hasta que se desee o sea necesario acceder a este lumen concreto de nuevo, de forma típica para otro tratamiento, es decir, infusión o extracción de fluidos. Se desea que al menos una porción de la disolución de sellado permanezca en el lumen durante un periodo de tiempo deseado de aproximadamente 1 hora a 3 ó 4 días o más. Sin embargo, con frecuencia la disolución de sellado se cambia una vez diaria durante el cuidado regular y el mantenimiento estéril del catéter colocado dentro del cuerpo. El uso de una disolución de sellado según la presente invención proporciona ventajas particulares para pacientes con catéteres mediante la inhibición de infecciones relacionadas con catéteres y la prevención de la oclusión del catéter.

Los catéteres utilizados en conexión con la presente invención, de forma típica, pueden ser catéteres agudos (temporales) o crónicos (a largo plazo) implantados quirúrgicamente en el animal. Los catéteres se insertan habitualmente en una vena o una arteria. Los catéteres se emplean, de forma típica, en intervalos variables para administrar fluidos, nutrientes y medicaciones al cuerpo. Los catéteres también pueden utilizarse para extraer fluidos corporales, tales como sangre, para un tratamiento de hemodiálisis. Cuando no se está utilizando, el catéter permanece en su posición, normalmente una posición intravascular, hasta que se realice un tratamiento posterior.

Los catéteres que pueden emplearse según esta invención incluyen catéteres conocidos y utilizados habitualmente, y pueden adquirirse con facilidad a partir de una diversidad de fuentes comerciales. Los catéteres pueden variar en configuración y tamaño. Un tipo de catéter que se emplea habitualmente según esta invención es un catéter tunelado que incluye un manguito para el recrecimiento de tejido para anclar el catéter. Los ejemplos de catéteres que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a catéteres ASH SPLIT CATH y DUOSPLIT de Ash Medical Systems (West Lafayette, Indiana) y Medcomp (Harleysville, Pensilvania); catéteres Tesio de Medcomp; PERM CATH de Quinton Instrument Company (Seattle, Washington); y catéteres HICKMAN y VAS CATH de Bard, Inc. (Salt Lake City, Utah). Los catéteres que contienen puertos totalmente subcutáneos también son útiles en la presente invención; los ejemplos incluyen LIFESITE de Vasca (Topsfield, Maine); y DIALOCK de Biolink, Inc. of (Boston, Massachusetts).

La figura 1 muestra un ejemplo de un catéter 10 para su uso con esta invención. El catéter 10 es un catéter de lumen dual e incluye una cubierta externa 12 que tiene un manguito 38 y un primer y segundo lumen 14 y 16, respectivamente.

Los lúmenes 14 y 16 se extienden desde la punta distal 18 a través de la cubierta 12 y salen de la cubierta 12 en la conexión 36. Cada uno de los lúmenes 14 y 16 incluyen grapas desenganchables 20 y 22, respectivamente. Cada uno de los lúmenes 14 y 16 termina en un extremo roscado 24 y 26, que puede enroscarse al cierre protector terminal 28 y 30, respectivamente. Los fluidos, que incluyen una disolución de sellado, pueden infundirse o extraerse de cada lumen 14 y 16 insertando una aguja 32 de una jeringa 34 a través del cierre protector terminal 28 y/o 30 después de esterilizar los cierres protectores terminales 28 y/o 30 mediante limpiezas sucesivas, por ejemplo, con Betadine y alcohol. Como alternativa, uno o ambos cierres protectores terminales 28 y 30 puede retirarse y los extremos roscados 24 y 26 puede enroscarse mediante un conector (no se muestra) a los tubos para la infusión o extracción de fluidos (no se muestra). Cuando ha terminado una sesión de tratamiento deseada se extraen las agujas o los conectores se sustituyen por cierres protectores terminales estériles y nuevos. Los lúmenes entonces se enjuagan, de forma típica, con disolución salina normal, tras lo cual se inyecta una disolución de sellado en cada lumen. Todos los procedimientos se realizan utilizando técnica estériles convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica. Los catéteres para su uso con esta invención pueden fabricarse a partir de una diversidad de materiales incluyendo, por ejemplo, silicio, poliuretano, polivinilo, silicona o un elastómero 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 colocado bajo la piel, que estimula el recrecimiento de tejido fibroso y, por tanto, fija el catéter en posición y evita la migración bacteriana alrededor del catéter. Los catéteres se fabrican para que funcionen durante varios meses. Por ejemplo, los catéteres TESIO pueden durar hasta cuatro años con la intervención apropiada. Sin embargo, en la práctica real antes de la presente invención, los catéteres han mostrado una longevidad limitada debido a la oclusión y/o infección. Con frecuencia, los catéteres deben extraerse y/o sustituirse tras la aparición de una oclusión y/o infección.

La presente invención proporciona una disolución de sellado de catéteres que incluye un anticoagulante y un foto-oxidante que tiene un efecto antiséptico en la disolución de sellado. Tal como se emplea en la presente, el término "foto-oxidante" pretende indicar un compuesto (habitualmente un tinte orgánico) que tiene propiedades de foto-oxidación, en el que el compuesto muestra un mayor potencial oxidante tras la exposición a una energía radiante, tal como luz. El término "foto-oxidante" también se refiere a una composición que libera uno o más electrones cuando recibe luz. En diversas realizaciones, la disolución de sellado ayuda a la prevención de la infección y la oclusión del catéter colocado dentro del cuerpo.

Se entiende que el foto-oxidante debe ser seguro para su uso en un catéter quirúrgicamente colocado dentro del cuerpo de un paciente, tal como, por ejemplo, un catéter intravenoso. El foto-oxidante también debe ser compatible con un anticoagulante seleccionado para su uso en la disolución de sellado de catéteres, cuando esté presente. En un aspecto preferido de la invención, el foto-oxidante es azul de metileno, que proporciona, de manera ventajosa, actividad antibiótica y antifúngica, y también proporciona ventajas concretas reduciendo la incidencia de la oclusión del catéter y proporcionando color para que la disolución de sellado de catéteres pueda identificarse claramente dentro de una jeringa o un catéter. Además del azul de metileno pueden emplearse otros foto-oxidantes para proporcionar actividad antibiótica y antifúngica. Estos "otros" foto-oxidantes también se pueden utilizar para proporcionar una reducción de la incidencia de la oclusión del catéter y/o para proporcionar color para que la disolución de sellado de catéteres pueda identificarse claramente dentro de una jeringa o un catéter. Por ejemplo, se espera que los foto-oxidantes alternativos que se puedan utilizar incluyan rosa de Bengala, hipericina, violeta de metileno, proflavina, rivanol, acriflavina, azul de toluidina, azul de tripano, rojo neutro, una diversidad de otros tintes o sus mezclas. Por tanto, se emplean uno o más foto-oxidantes alternativos, preferiblemente un foto-oxidante coloreado, según la invención en lugar del azul de metileno.

De forma inesperada, se ha determinado que el azul de metileno tiene una actividad antibacteriana sorprendentemente eficaz cuando se utiliza según la presente invención, en especial cuando se expone a la luz. En una serie de ensayos, con un organismo gram-negativo y un organismo gram-positivo, el azul de metileno inactivó a todas las bacterias en 1 día, mientras que la heparina y una concentración al 4% de citrato no provocaron ningún efecto sobre los organismos gram-positivos (figuras 2, 3). El azul de metileno también colorea de azul, de forma ventajosa, la disolución de sellado, lo cual proporciona una herramienta útil para el personal médico para evitar la confusión entre la disolución de sellado y cualquier otra disolución que pueda estar presente en una jeringa o en el catéter.

In vitro, el azul de metileno tiene unas marcadas propiedades bactericidas a concentraciones relativamente bajas. Estas propiedades no requieren la presencia de luz, pero se espera que las propiedades bactericidas sean potenciadas por la exposición a la luz.

El azul de metileno, a una concentración de 0,01% (10 mg/100 ml) ha demostrado destruir a organismos gram-negativos en un día. Además, el azul de metileno y citrato al 4% a pH 4,5 (en forma de disolución de citrato-dextrosa anticoagulante ("ACD")) destruye organismos gram-positivos, tales como enterococos, en un día. La figura 4 presenta datos que muestran las propiedades antibacterianas del azul de metileno al 0,01% en ACD (citrato al 4%) para organismos gram-positivos y organismos gram-negativos. Los datos que aparecen en la figura 4 también se ofrecen a continuación en la tabla I.

TABLA I

Organismo	Día 0	Día 0,0416	Día 1	Día 7
<i>P. aeruginosa</i>	2,4E+06	4,1E+03	1,00E+00	1,00E+00
<i>E. coli</i>	3,00E+04	1,52E+04	1,00E+00	1,00E+00
<i>S. aureus</i>	1,36E+06	5,22E+05	1,60E+03	1,00E+00
<i>E. faecalis</i>	3,11E+06	1,11E+06	2,365E+04	1,00E+00

Aunque no se pretende que la presente invención sea limitada por ninguna teoría mediante la cual logre su resultado ventajoso, se cree que el mecanismo de las propiedades antisépticas del azul de metileno se realiza a través de su potencial de oxidación. Debido a las interacciones del ion hidrógeno con el potencial redox se espera que el azul de metileno sea más eficaz a pH neutro que a pH ácido.

En una forma de la invención, por tanto, se proporciona una disolución de sellado que comprende azul de metileno en una concentración eficaz para destruir bacterias. En una realización, la disolución de sellado tiene una concentración de azul de metileno de hasta aproximadamente 1500 mg/100 ml, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/100 ml a aproximadamente 1500 mg/100 ml. En otra realización, la disolución de sellado tiene una concentración de azul de metileno de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/100 ml. En otra realización, la disolución de sellado tiene una concentración de azul de metileno de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/100 ml. En otra realización, la disolución de sellado tiene una concentración de azul de metileno de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/100 ml. En otra realización, la concentración de azul de metileno es de aproximadamente 10 mg/100 ml.

Otra excelente propiedad del azul de metileno cuando se selecciona para su uso según la invención es su color, y la determinación de la concentración para una disolución dada puede basarse, en parte, en la intensidad del color que desarrolle. El color tiene una función de seguridad, indicando a los observadores que el catéter contiene una disolución de sellado de catéteres. A 10 mg/100 ml, la preparación tiene un color azul oscuro en una jeringa, y un color azul perceptible dentro de los segmentos externos transparentes del catéter. A medida que pasa el tiempo, la disolución de azul de metileno tiñe ligeramente el interior de los segmentos externos fabricados de poliuretano o silicona, pero la disolución de sellado inyectada hace que los segmentos tengan un color perceptiblemente más oscuro. Por tanto, la presencia de la disolución de sellado resulta reconocible.

Como se indicó anteriormente, una disolución de sellado de catéteres, en ciertas realizaciones de la presente invención, también incluye un anticoagulante. Los ejemplos de anticoagulantes incluyen, por ejemplo, heparina y citrato. Cuando el anticoagulante incluye heparina, la heparina está presente preferiblemente a una concentración de aproximadamente 100 unidades/ml a aproximadamente 10.000 unidades/ml.

En ciertos aspectos preferidos de la invención, el anticoagulante es citrato. El citrato está presente preferiblemente a una concentración molar al menos tan alta como la concentración molar de calcio en la sangre de un paciente. En una realización preferida, el citrato está presente en una disolución de sellado a una concentración de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 47% en peso. En otra realización, el citrato está presente a una concentración de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 23% en peso. En otra realización, el citrato está presente a una concentración de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 15% en peso. En otra realización, el citrato está presente a una concentración de aproximadamente 7% en peso. En otra realización, el citrato está presente a una concentración de al menos aproximadamente 0,004 Molar, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 Molar. Otra realización incluye citrato a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 Molar. Otra realización incluye citrato a una concentración de aproximadamente 0,24 Molar.

Aunque no se pretende que la presente invención sea limitada por ninguna teoría mediante la cual logre su resultado ventajoso, se cree que en una disolución de sellado que contenga citrato, el citrato evita la coagulación quelando al calcio en la sangre adyacente. Por tanto, en una realización preferida, la disolución contiene suficientes iones citrato para quelar, de forma eficaz, al menos una cantidad de calcio que estaría presente en una cantidad de sangre equivalente al volumen del lumen de un catéter. En otras realizaciones preferidas, la disolución tiene una concentración de iones citrato significativamente mayor. En general, los lúmenes arteriales y venosos de los catéteres venosos centrales tunelados tienen, de forma típica, un volumen interno en el intervalo de 1,5-2,5 ml. Una disolución de citrato 0,24 M contiene 0,24 mmoles/ml de ion citrato, que es aproximadamente 50 veces el citrato requerido para quelar al calcio en el volumen de sangre que se encuentra en el lumen de un catéter.

Además, se ha descubierto que el citrato concentrado tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas. Como se indicó anteriormente, la información relacionada con el uso de citrato concentrado se incluye en la publicación internacional n° WO 00/10385. La capacidad del citrato para destruir microorganismos se ha demostrado que aumenta con un aumento en la concentración de citrato. Cuando el citrato se mezcla con un gran número de bacterias gram-negativas, todas son destruidas en 1-7 días. Dependiendo del pH y la concentración, un gran número de organismos gram-positivos son destruidos entre 7 y 21 días. Los hongos también pueden resultar destruidos tras el contacto con el citrato; sin embargo, los hongos tardan más en ser destruidos. Se cree que la capacidad del citrato para destruir bacterias y hongos es mayor para la poca cantidad de organismos que contaminan el conector o el catéter durante la diálisis. Cuando se selecciona una concentración de citrato que no tenga una velocidad adecuada para destruir microorganismos, la disolución de sellado incluirá, preferiblemente, otro componente antibacteriano para potenciar el efecto antiséptico de la disolución.

En una realización preferida, una disolución de sellado de catéteres de la invención incluye citrato 0,24 Molar (que se proporciona, por ejemplo, en forma de citrato de trisodio dihidrato) y azul de metileno a una concentración de 10 mg/100 ml. Cuando esta disolución se infunde hacia un catéter, el azul de metileno penetra lentamente a través de la biopelícula para teñir el interior del catéter. Una disolución de sellado que tenga esta concentración de azul de metileno crea una tinción de color claro en los segmentos externos de grapa de un CVDC crónico, lo cual permite a un observador seguir visualizando el interior para observar si contiene la disolución de sellado, disolución salina o sangre. Puesto que el azul de metileno penetra lentamente a través de la biopelícula para teñir el interior del catéter, se cree que el citrato también penetra a través de la biopelícula. La presencia de azul de metileno y/o citrato dentro de la biopelícula y en la superficie del catéter también se cree que evita el crecimiento bacteriano en estos emplazamientos.

En otra realización de la invención, se proporciona una disolución de sellado con citrato/azul de metileno que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otra realización, la disolución tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8. En otra realización, la disolución tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. En otra realización, el pH es de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7,7. Otra realización presenta un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4. En una realización preferida, el pH es de aproximadamente 7,2. Basándose en ensayos *in vitro*, y en la relación conocida entre el pH y el potencial de oxidación, se cree que los efectos antimicrobianos del azul de metileno son mayores a un pH aproximadamente neutro que a un pH ácido. Por ejemplo, se ha descubierto que el citrato a una concentración del 7% en presencia de azul de metileno a una concentración de 10 mg/100 ml es más eficaz a un pH aproximadamente neutro que a pH 4,5. De forma específica, una disolución de sellado de catéteres con citrato/azul de metileno de la invención que incluye citrato 0,24 Molar (como citrato de trisodio dihidrato) y azul de metileno 10 mg/100 ml a pH $7,2 \pm 0,1$ unidades de pH, y con una densidad relativa de aproximadamente 1,035 a aproximadamente 1,045 a 20°C se ha ensayado para determinar las propiedades antibacterianas frente a organismos gram-negativos y organismos gram-positivos. Los resultados, que se ofrecen en la figura 5, indican unas propiedades antibacterianas muy eficaces. Los datos representados en la figura 5 también se ofrecen a continuación en la tabla II.

TABLA II

	<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. faecalis</i>	
DÍA	pH 7,2	pH 4,5	pH 7,2	pH 4,5	pH 7,2	pH 4,5	pH 7,2	pH 4,5
0	3,15E+06	8,15E+06	1,45E+06	1,45E+06	2,36E+06	2,36E+06	2,1E+06	2,1E+06
1	1,0E+00	6,5E+03	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	2,34E+05
2	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	3,9E+03
3	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00

Un problema con todas las disoluciones de sellado de catéteres es que no se mantienen permanentemente dentro del catéter. Algo de la disolución de sellado de catéteres sale del extremo del catéter durante la infusión (a menudo aproximadamente 1/3 del volumen inyectado). Además, la porción que permanece en el extremo del catéter, de forma típica, es lavada poco a poco por el flujo de sangre a través de los orificios laterales del catéter (si están presentes). Otra parte de la disolución de sellado se difunde desde el cuerpo del catéter a través del extremo del catéter durante el tiempo que transcurre entre los tratamientos de diálisis.

En el caso del citrato concentrado, por ejemplo, los efectos gravitatorios también intervienen. Por supuesto, se entiende que las densidades de las disoluciones de citrato aumentan a medida que aumentan las concentraciones del citrato en ellas. La densidad relativa de citrato al 23%, por ejemplo, es de 1,120, que es significativamente mayor que la densidad relativa de la sangre. Por tanto, cuando el paciente está en posición erecta, el segmento de la porción interna del catéter en la vena cava está en posición vertical. La fuerza gravitatoria provoca que el citrato a esta concentración salga lentamente del catéter. En el laboratorio, en algunos tipos de catéteres colocados en posición vertical (tales como los catéteres Ash Split Cath en forma de doble D) puede demostrarse que la disolución de sellado de citrato al 23% sale lentamente desde la parte distal del catéter a lo largo de 3-5 días, hacia la sangre o un sustituto de la sangre (con la misma densidad relativa). En otros catéteres (tales como los catéteres Tesio cilíndricos), la disolución de sellado de citrato al 23% no sale a lo largo del tiempo.

A partir de estudios bacteriológicos y de los resultados de ensayos clínicos iniciales, se cree que la concentración óptima de citrato en una disolución de sellado de catéteres en ausencia de otros componentes que tengan un efecto antibacteriano significativo es una concentración de al menos 10% con un pH de 4,5. Sin embargo, para que esta concentración de citrato sea eficaz debe permanecer dentro del lumen del catéter entre los tratamientos de diálisis. Estudios *in vitro* han indicado que la densidad de la disolución de sellado tiene una importancia crítica para determinar la longitud de tiempo que la disolución de sellado permanece en el catéter. La densidad relativa de la sangre con hematocrito de 32% es de aproximadamente 1,045. Si una disolución de sellado de catéteres con una densidad relativa mayor que ésta se coloca en un catéter en posición vertical, la disolución de sellado saldrá del catéter a una velocidad lenta. Si se aumenta la viscosidad con sustancias poliméricas, tales como PEG, se disminuye pero no se evita la salida de la disolución de sellado. Por tanto, en ciertas realizaciones de la invención, se selecciona la concentración de citrato en la disolución de sellado de forma que la densidad de la disolución de sellado sea tan cercana a la densidad de la sangre del paciente que la disolución no salga del catéter durante el periodo de sellado hasta un grado inaceptable. Se cree que el citrato 0,24 Molar, por sí solo, no tiene un efecto antibacteriano significativo a pH neutro o ácido; sin embargo, el efecto antitrombótico del citrato 0,24 Molar permanece muy elevado incluso si se produce alguna difusión desde el catéter, y la función antibacteriana en la disolución de sellado puede suplementarse según la invención, por ejemplo, incluyendo azul de metileno en la disolución.

En una realización de la invención, por tanto, la disolución de sellado de catéteres tiene una densidad de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 1,300 g/ml. En otra realización, la disolución de sellado tiene una densidad de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 1,080 g/ml. En otra realización, la disolución de sellado tiene una densidad de aproximadamente 1,030 a aproximadamente 1,050 g/ml. En otra realización, la disolución de sellado tiene una densidad de aproximadamente 1,035 a aproximadamente 1,045 g/ml. Se entiende que la densidad de la sangre de un paciente concreto puede ser diferente de la densidad de la sangre de otro paciente; sin embargo, igualar la densidad relativa de la disolución de sellado de catéteres con la densidad relativa de la sangre completa de un paciente está dentro del alcance de un experto en la técnica. Igualar en gran medida las densidades tiene el efecto ventajoso de ayudar a la retención de la disolución de sellado de catéteres dentro del catéter entre los tratamientos. Cuando las densidades relativas son relativamente cercanas, la fuerza gravitatoria no tiende a hacer salir a la disolución de sellado de catéteres fuera del catéter cuando el paciente se encuentra en posición vertical. De forma similar, la sangre no entrará en el catéter cuando el catéter esté en posición vertical hacia arriba, como en la vena femoral, y el paciente esté de pie (como puede suceder con una disolución de sellado de catéteres de baja densidad, tal como heparina).

Las densidades de diversas formulaciones de diversas disoluciones de sellado de catéteres están directamente relacionadas con la concentración de citrato, como se refleja en la gráfica lineal que aparece en la figura 6. En una realización preferida, la densidad de la disolución de sellado es menor que la sangre con hematocrito de 32 (es decir, de aproximadamente 1,035 a aproximadamente 1,045). Como tal, en una realización, la disolución de sellado tiene una concentración de citrato de hasta aproximadamente 0,24 M (es decir, de hasta aproximadamente 7% en peso). Una disolución que tenga una concentración de citrato de 0,24 M tiene una densidad relativa de aproximadamente 1,045. Esta concentración de citrato no tiene potentes propiedades antisépticas, pero sigue siendo muy eficaz como anticoagulante, incluso si se diluye con sangre en la punta del catéter. La función antiséptica puede suplementarse según la invención incluyendo azul de metileno en la disolución de sellado junto con el citrato. En efecto, una concentración de citrato de aproximadamente 7% proporciona unas propiedades anticoagulantes superiores frente a la heparina concentrada. Una mayor concentración de citrato sería deseable para un efecto antiséptico y anticoagulante; sin embargo, para mantener una proporción significativa del citrato dentro del cuerpo del catéter se prefiere una densidad que se acerque más a la densidad de la sangre.

En otro aspecto de la invención, la disolución de sellado de catéteres también puede incluir un agente para aumentar la viscosidad, como se describe en la publicación internacional nº WO 00/10385. La presencia de un agente viscosificante resulta particularmente útil, por ejemplo, cuando la densidad relativa de una disolución de sellado de catéteres concreta no es la misma que la densidad de la sangre de un paciente.

Por tanto, en ciertas realizaciones preferidas, se proporciona una disolución de sellado que comprende un foto-oxidante, un anticoagulante, y uno o más agentes para ajustar la viscosidad para ayudar a mantener el sellado dentro del catéter durante un periodo de tiempo deseado. Se sabe que los catéteres se fabrican con una diversidad de configuraciones y diámetros del lumen. Por ejemplo, los catéteres pueden incluir lúmenes únicos o dobles. Los lúmenes dobles pueden fusionarse de una manera adyacente entre sí o pueden ser concéntricos. Los lúmenes pueden tener diversas formas y áreas transversales, que varían de sustancialmente circulares a sustancialmente ovoides. Tal como se analizó anteriormente, un fenómeno común a la mayoría de las disoluciones de sellado es que una porción de la disolución en el extremo distal del lumen se difunde hacia la corriente sanguínea del paciente y es sustituida en el catéter por sangre. La velocidad de difusión de una disolución de sellado desde un lumen puede verse influida no sólo por la densidad de la disolución de sellado, sino también por la forma y área transversal del(de los) lumen(lúmenes) particular(es) y la viscosidad de la disolución de sellado. Una disolución de sellado de la presente invención se prepara preferiblemente para que tenga una viscosidad y una densidad tales que una porción sustancial de la disolución de sellado no se difunda o fluya desde el lumen de un catéter en varios días.

Los agentes viscosificantes que pueden seleccionarse de forma ventajosa para su uso según la presente invención incluyen los agentes farmacéuticamente aceptables conocidos o utilizados habitualmente en el tratamiento de animales, incluyendo seres humanos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a dextrano, polietilenglicol, glicerina, poligelina, y azúcares no metabolizables, tales como sorbitol y manitol, y las mezclas de estos compuestos. Un aspecto excelente de la invención, por tanto, es una composición útil como disolución de sellado que comprende azul de metileno (u otro foto-oxidante), una sal citrato (u otro anticoagulante) y un agente viscosificante. El agente viscosificante permite utilizar una mayor concentración de citrato sin que se produzca un grado inaceptable de salida de la disolución de sellado desde el catéter debido a la alta densidad de la disolución de sellado.

Aunque se entiende que la viscosidad y densidad óptimas dependen del tamaño y forma de un lumen concreto, un experto en la técnica, a la vista de esta descripción, puede determinar con facilidad una densidad y viscosidad deseadas para un catéter concreto sin experimentación indebida. Por supuesto, se entiende que la necesidad de un agente viscosificante se reduce en una disolución de sellado que tenga una concentración relativamente baja de citrato y una densidad muy parecida a la de la sangre. El efecto antiséptico del citrato, que se reduce mediante la reducción en la concentración de citrato, se restablece mediante la inclusión de azul de metileno u otro foto-oxidante en una cantidad que proporcione un efecto antiséptico.

Una disolución de sellado de la invención puede prepararse para que incluya una diversidad de otros agentes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la disolución de sellado puede incluir sales, tales como, por ejemplo, cloruro de sodio u otras sales sódicas. La disolución de sellado también puede incluir una diversidad de otros agentes antibacterianos, antimicrobianos y anticoagulantes. Estos agentes antibacterianos y antimicrobianos son muy conocidos por

los expertos en la técnica y pueden incluir, sin limitación, gentamicina, vancomicina y las mezclas de estos agentes. Otros agentes anticoagulantes incluyen, por ejemplo, uroquinasa, activador del plasminógeno de tejidos (tPA) y las mezclas de estos agentes.

- 5 “Farmacéuticamente aceptable” significa que la disolución de sellado y las sales incluidas y otros aditivos resultan adecuados, dentro del alcance de un criterio médico sólido, para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas y similares, y se corresponden con una proporción de beneficio/riesgo razonable. También resulta necesario, de forma típica, que una composición se esterilice para reducir el riesgo de infección. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica, por ejemplo, como se encuentra en S.M. Berge *et al.* descrito en detalle en J. Pharmaceutical Science, 66:1-19, 1977.

- 15 Cuando una disolución de sellado según la invención se infunde en el lumen de un catéter, preferiblemente se deja allí hasta que se desee acceder de nuevo al lumen o catéter particular. En especial con la heparina, es importante retirar el sellado del catéter antes de comenzar el procedimiento de diálisis, o de utilizar el catéter para la infusión de fluidos.

- 20 Una gran ventaja del azul de metileno u otro foto-oxidante coloreado seleccionado según la invención, tal como se analizó anteriormente, es que proporciona color a la disolución de sellado. Este color indica a los profesionales sanitarios que están empleando el catéter que éste está relleno con una disolución de sellado de catéteres. En efecto, según otro aspecto de la invención, se incluyen diferentes colorantes en diversas disoluciones utilizadas en relación con los catéteres y/o jeringas en un sistema dado, de forma que el personal médica será capaz de determinar el tipo de disolución que se encuentra en el catéter o jeringa sencillamente observando el color de la disolución. A este respecto, puede utilizarse una pluralidad de composiciones foto-oxidantes según la invención en un sistema de código de colores.

- 25 En otra característica excelente de la invención, una disolución de sellado que incluye azul de metileno u otro foto-oxidante se expone a la luz antes o después de la infusión a un catéter colocado dentro del cuerpo. Aunque no se pretende que la presente invención sea limitada por ninguna teoría mediante la cual logre su resultado ventajoso, se cree que el efecto antibacteriano del azul de metileno y otros foto-oxidantes resulta potenciado por la exposición a la luz. La exposición puede lograrse, por ejemplo, exponiendo la disolución a la luz ambiental antes de la infusión hacia el catéter, exponiendo la disolución a una luz de alta intensidad antes de la infusión hacia el catéter, o exponiendo la disolución a uno o más pulsos de luz después de que se infundiere hacia el catéter. La presente invención también contempla la colocación de una fuente de luz sobre un catéter colocado dentro del cuerpo, o cerca de éste, en diversos emplazamientos para proporcionar una manera en la cual se expone la disolución de sellado a la luz mientras se encuentra en el interior del catéter.

- 30 La disolución de sellado de catéteres que contiene azul de metileno u otro foto-oxidante puede inyectarse en catéteres utilizados para acceder a otros espacios corporales además de venas o arterias. Por ejemplo, los catéteres que se emplean en la diálisis peritoneal acceden al peritoneo (el espacio definido por la membrana peritoneal y que está en el exterior de los órganos del abdomen). Estos catéteres también presentan riesgo de contaminación bacteriana y fúngica. Después de drenar e infundir las disoluciones de dializado peritoneal, una disolución de sellado que incluye azul de metileno u otro foto-oxidante se infunde hacia el catéter. Otros catéteres que presentan riesgo de infección incluyen catéteres en la vejiga urinaria, el fluido cerebroespinal (alrededor del sistema nervioso central) y el espacio subcutáneo (bajo la piel).

- 35 En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit de sellado de catéteres. En una realización preferida, un kit incluye los siguientes cuatro componentes estériles: (1) 5 cc de una disolución de sellado de catéteres (tal como la disolución descrita en el ejemplo 3); (2) una jeringa de 3 cc con una punta de sellado Luer; (3) un cierre de sustitución; y (4) una varilla de acceso de vial de dosis única sin aguja con un cierre muerto. La disolución de sellado de catéteres puede proporcionarse, de forma ventajosa, en forma de un vial de 5 ml que se ha llenado asépticamente con la disolución. Una jeringa hipodérmica de un solo uso estéril adecuada está disponible en el mercado en Becton Dickinson, One Becton Drive, Franklin Lakes, NJ. Un cierre de sustitución de lumen de catéter adecuado está disponible en el mercado en B. Braun Medical, Inc., 824 12th Avenue, Bethlehem, PA. Una varilla de acceso de vial de dosis única adecuada está disponible en el mercado en ICU Medical, Inc., 951 Calle Amanecer, San Clemente, CA.

- 40 Tal como apreciarán los expertos en la técnica, en una realización se ha descrito un fluido de sellado de catéteres acuoso que comprende un anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el fluido tiene una densidad de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 1,300 g/ml. En ciertas realizaciones, el foto-oxidante comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en azul de metileno, rosa de Bengala, hipericina, violeta de metileno, proflavina, rivanol, acriflavina, azul de toluidina, azul de tripano, rojo neutro y sus mezclas. El foto-oxidante tiene un efecto anti-séptico. En ciertas realizaciones preferidas, el foto-oxidante comprende azul de metileno. La concentración de azul de metileno en el fluido es preferiblemente de hasta 1500 mg/100 ml.

- 45 En ciertas realizaciones, el anticoagulante comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en citrato, heparina, uroquinasa, activador del plasminógeno de tejidos (tPA) y sus mezclas. En una realización preferida, el anticoagulante comprende citrato. En otra realización, la concentración de citrato en el fluido es al menos tan alta como la concentración de calcio en la sangre del paciente. En otra forma de la invención, la concentración de citrato

ES 2 306 716 T3

en el fluido es de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 47% en peso. En otra realización, la concentración de citrato en el fluido es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 Molar.

En una realización preferida, el fluido comprende citrato y azul de metileno. En otra realización, la concentración de citrato en el fluido es de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 23% en peso, y la concentración de azul de metileno en el fluido es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/100 ml. En una realización preferida, la concentración de citrato en el fluido es de aproximadamente 7% en peso, y la concentración de azul de metileno en el fluido es de aproximadamente 10 mg/100 ml. En otra realización, el pH del fluido es de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otra realización, el pH del fluido es de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. En otra realización, el pH del fluido es de aproximadamente 7,2. En otra realización, la densidad relativa del fluido es de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 1,080 g/ml. En otra realización, la densidad relativa del fluido es de aproximadamente 1,035 a aproximadamente 1,045 g/ml.

En otra realización, el fluido comprende además un agente viscosificante. El agente viscosificante puede ser, por ejemplo, un miembro seleccionado del grupo que consiste en dextrano, polietilenglicol, glicerina, poligelina, y azúcares no metabolizables, tales como sorbitol y manitol, y las mezclas de estos compuestos.

En otra realización, el foto-oxidante incluye un color que se detecta con facilidad, permitiendo, con ello, que los profesionales sanitarios puedan reconocer con facilidad el fluido, evitando la infusión accidental del fluido hacia la corriente sanguínea de un paciente.

En otra forma de la invención, se proporciona un dispositivo de infusión para infundir una disolución de sellado hacia el lumen de un catéter. El dispositivo incluye: (1) una jeringa; y (2) una disolución de sellado farmacéuticamente aceptable según la invención, contenida dentro de la jeringa; en el que la jeringa que contiene la disolución de sellado está esterilizada.

También se proporciona un kit para sellar el catéter de un paciente. El kit incluye: (1) un recipiente que tiene en su interior una disolución de sellado de catéteres de la invención; (2) una jeringa con una punta de sellado Luer; (3) un cierre de sustitución; y (4) una varilla de acceso de vial de dosis única sin aguja con un cierre muerto.

La invención se describirá a continuación más a fondo haciendo referencia a los siguientes ejemplos específicos. Se entenderá que estos ejemplos también son ilustrativos y no tienen naturaleza restrictiva.

Ejemplo 1

La figura 2 es una representación del efecto del azul de metileno (12 mg/100 ml) sobre la concentración del organismo gram-negativo *Escherichia coli*, sin exposición a la luz. Todas las *E. coli* se destruyen en un día. Se espera que la iluminación aumentará aún más la destrucción bacteriana por el azul de metileno.

Ejemplo 2

La figura 3 es una representación del efecto del azul de metileno (12 mg/100 ml) sobre la concentración del organismo gram-positivo *Enterobacter faecalis*, sin exposición a la luz. Todas las enterobacterias se destruyen en un día. Se espera que la iluminación aumentará aún más la destrucción bacteriana por el azul de metileno.

Ejemplo 3

Fabricación de una disolución de sellado de catéteres representativa

Procedimiento

Una disolución de sellado de catéteres se formula como una mezcla estéril de productos químicos de calidad USP en las siguientes concentraciones: disolución tampón citrato 0,24 M y azul de metileno al 0,01% (p/v). La disolución se diseña para que tenga una densidad relativa de 1,035 a 1,045, y un pH de 7,1-7,3. La disolución tampón citrato se prepara en el pH deseado (7,1-7,3) mezclando un litro de disolución de citrato de trisodio dihidrato 0,24 M (70,58 g/l) y 6,5 ml de disolución de ácido cítrico anhidro 0,24 M (46,10 g/l). La disolución final se obtiene añadiendo 0,0117 gramos (11,7 mg) de azul de metileno trihidrato por 100 ml de disolución de tampón citrato en el tamaño de lote real. La disolución se conserva a temperatura ambiente; sin embargo, una breve exposición hasta 50°C no afecta de modo adverso al producto.

La disolución a granel entonces se bombea hacia un área de llenado aséptica, se hace pasar a través de un filtro secundario y después a través de un filtro primario esterilizante de 0,2 micras, antes de hacerla fluir hacia un recipiente de tipo de flujo de impulsos o de presión esterilizado. La disolución esterilizada en el recipiente estéril fluye hacia el filtro, al que se trasladan unos viales de vidrio de tipo 1, resistentes a la luz (5 ml, Kimble, vial de vidrio ámbar de borosilicato de tipo 1, acabado de 13 mm, sin tratar) y se rellenan con el volumen de llenado predeterminado. Los

ES 2 306 716 T3

viales rellenos entonces se trasladan a un emplazamiento de taponado en el que se colocan tapones (West, 13 mm, tapones de goma 4432/50) en los viales. Los viales entonces se trasladan a una máquina de cierre que aplica unos sellos de aluminio plegados con unos cierres de apertura "Flip-off" a cada vial (West, sello de aluminio de 13 mm, botón "Flip-off"). Se aplican sobresellos (cierres quebradizos) en un área de cerrado fuera del área de procesado aséptico.

Los viales rellenos, taponados y cerrados entonces se inspeccionan para detectar materia en partículas visible y otros defectos.

Suministradores

Los materiales de partida para fabricar la disolución de esta realización están disponibles en el mercado y pueden obtenerse a partir de las fuentes identificadas en la tabla III.

TABLA III

Nombre químico	Suministrador	Concentración
Ácido cítrico anhidro, USP	Spectrum Lab Product 14422 Sooth San Pedro St. Gardena, CA 90248	USP
Citrato de sodio tribásico dihidrato, USP	Sigma-Aldrich 3050 Spruce St. St. Louis, MO 63103	USP
Azul de metileno, USP	Spectrum Lab Product 14422 Sooth San Pedro St. Gardena, CA 90248	USP
Agua para inyección, USP	Contract Mfg	USP

Ejemplo 4

Se ensayó la eficacia antimicrobiana después de un día y de tres días de la disolución de sellado de catéteres con citrato/azul de metileno descrita en el ejemplo 3, con procedimientos USP (10 ml de muestra). Los resultados aparecen en la tabla IV a continuación.

TABLA IV

Organismo	Día cero	Día 1	Día 3
<i>Escherichia coli</i>	$1,1 \times 10^5$	67×10^3	$1,9 \times 10^4$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1,5 \times 10^5$	$1,9 \times 10^3$	$4,1 \times 10^4$
<i>Candida albicans</i>	$1,6 \times 10^5$	$3,8 \times 10^5$	$3,6 \times 10^5$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$8,3 \times 10^2$	$5,0 \times 10^0$	$<1,0 \times 10^0$
<i>Aspergillus niger</i>	$2,5 \times 10^5$	$3,4 \times 10^5$	$3,7 \times 10^5$

La conclusión de este ensayo es que la disolución logró una destrucción 1,0 logarítmica de las bacterias y ningún cambio en los hongos en un día (1). *Staphylococcus aureus* experimentó una destrucción 3 logarítmica inmediata tras la inoculación.

ES 2 306 716 T3

Ejemplo 5

Como parte de un estudio de caducidad, se ensayó la eficacia antimicrobiana de la disolución descrita en el ejemplo 3 después de un día y de tres días con procedimientos USP (2 ml de muestra) utilizando tres bacterias y un hongo. Este estudio se realizó 45 días después de la producción. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla V a continuación.

TABLA V

Organismo	Día cero	Día 1	Día 3
<i>Escherichia coli</i>	$1,4 \times 10^5$	$2,5 \times 10^3$	10×10^2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$4,1 \times 10^5$	$3,0 \times 10^2$	$2,5 \times 10^5$
<i>Candida albicans</i>	$1,4 \times 10^6$	$6,8 \times 10^4$	$2,5 \times 10^4$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$7,5 \times 10^4$	<1,0	<1,0

La conclusión es que no disminuyó la eficacia antimicrobiana de la disolución después de 45 días de conservación a temperatura ambiente.

Ejemplo 6

La disolución de sellado de catéteres se extrae antes de cada procedimiento de diálisis uniendo una jeringa a cada lumen del catéter y extrayendo 1 ml más que el volumen del lumen del catéter (aproximadamente 3 ml en total), eliminando la jeringa, y después enjuagando el catéter con 5 ml de disolución salina normal estéril.

Al final del tratamiento de hemodiálisis del paciente, cada lumen del catéter se rellena con la disolución de sellado en una cantidad igual al volumen de llenado del lumen del catéter. Cada lumen se rellena hasta la punta utilizando una técnica de infusión en embolada rápida para las primeras 2/3 del volumen inyectado, y una infusión lenta (más de 10 segundos) para el último 1/3 del volumen inyectado.

REIVINDICACIONES

1. Un fluido de sellado de catéteres acuoso que comprende citrato como anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico.

2. El fluido según la reivindicación 1, en el que el foto-oxidante comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en azul de metileno, rosa de Bengala, hipericina, violeta de metileno, proflavina, rivanol, acriflavina, azul de toluidina, azul de tripano, rojo neutro y sus mezclas.

3. El fluido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el fluido tiene una densidad de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 1,300 g/ml.

4. El fluido según la reivindicación 1, en el que el foto-oxidante comprende azul de metileno.

5. El fluido según la reivindicación 4, en el que la concentración de azul de metileno en el fluido es hasta 1500 mg/100 ml.

6. El fluido según la reivindicación 4, en el que la concentración de azul de metileno en el fluido es de 1 a 100 mg/100 ml.

7. El fluido según la reivindicación 1 ó 2, en el que la concentración de citrato es al menos tan alta como la concentración de calcio en la sangre de un paciente.

8. El fluido según la reivindicación 1 ó 2, en el que la concentración de citrato en el fluido es de 1,5% al 47% en peso.

9. El fluido según la reivindicación 1 ó 2, en el que la concentración de citrato en el fluido es de 0,01 a 1,0 Molar.

10. El fluido según la reivindicación 1, en el que el fluido comprende citrato y azul de metileno.

11. El fluido según la reivindicación 10, en el que la concentración de citrato en el fluido es de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 23% en peso, y en el que la concentración de azul de metileno en el fluido es de 1 a 1000 mg/100 ml.

12. El fluido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el pH del fluido es de 6 a 8.

13. El fluido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el pH del fluido es de 7,0 a 7,4.

14. El fluido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 que comprende además un agente viscosificante.

15. El fluido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el foto-oxidante incluye un color que se detecta con facilidad, permitiendo, con ello, que los profesionales sanitarios puedan reconocer con facilidad el fluido, evitando la infusión accidental del fluido hacia la corriente sanguínea de un paciente.

16. El uso de un anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico, para la fabricación de un medicamento en forma de una disolución de sellado de catéteres para su infusión hacia el lumen de un catéter para prevenir el paso de una infección a lo largo del catéter.

17. El uso de la reivindicación 16, en el que la disolución de sellado es para un catéter seleccionado del grupo que consiste en un catéter intravascular y un catéter para una cavidad corporal.

18. El uso de la reivindicación 16, en el que la disolución de sellado es para su infusión en un catéter en una cantidad del 80% al 120% del volumen interno del lumen del catéter.

19. El uso de la reivindicación 16, en el que la disolución tiene una densidad de 1,000 a 1,300 g/ml.

20. Un dispositivo de infusión para infundir una disolución de sellado dentro del lumen de un catéter, comprendiendo dicho dispositivo:

una jeringa;

una disolución de sellado farmacéuticamente aceptable contenida dentro de la jeringa, incluyendo dicha disolución de sellado citrato como anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico, y dicha jeringa que contiene la disolución de sellado está esterilizada.

21. El dispositivo de la reivindicación 20, en el que el foto-oxidante comprende azul de metileno.

ES 2 306 716 T3

22. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21, en el que la disolución de sellado comprende un agente viscosificante.

23. Un kit para sellar un catéter de un paciente que comprende:

un recipiente que tiene en su interior una disolución de sellado de catéteres, comprendiendo la disolución de sellado de catéteres citrato como anticoagulante y un foto-oxidante, en el que el foto-oxidante tiene un efecto antiséptico;

una jeringa con una punta de sellado Luer;

un cierre de sustitución; y

una varilla de acceso de vial de dosis única sin aguja con un cierre muerto.

24. Un kit según la reivindicación 23, en el que el foto-oxidante es azul de metileno.

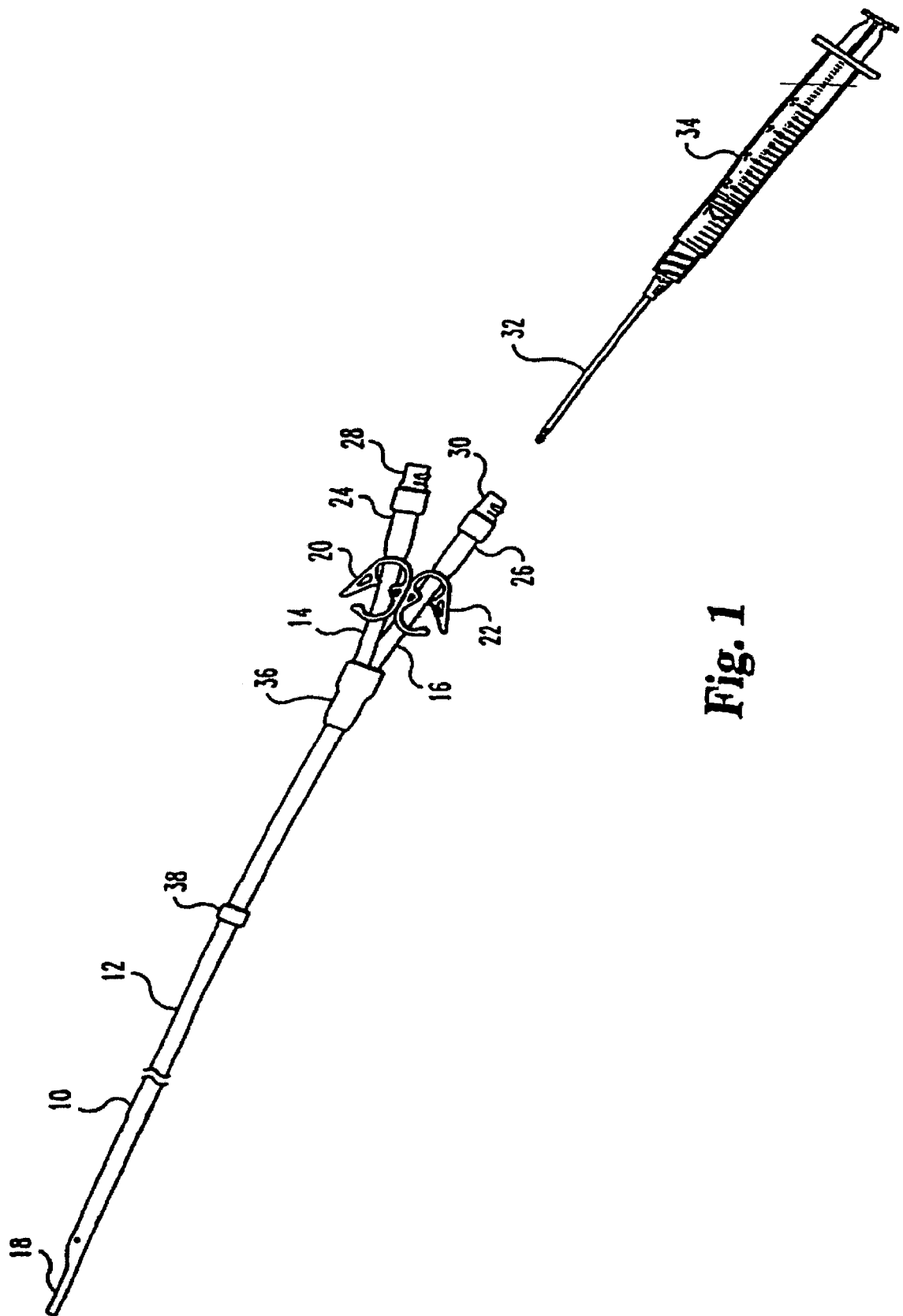


Fig. 1

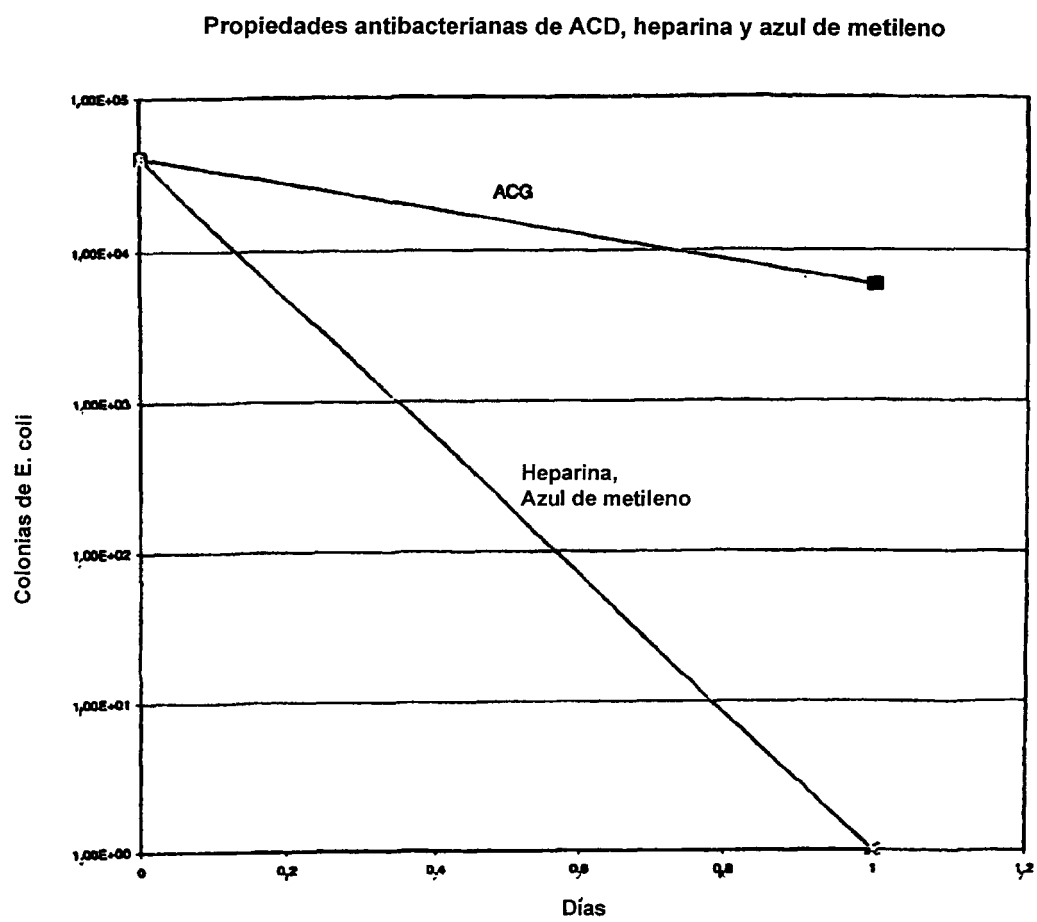


Figura 2

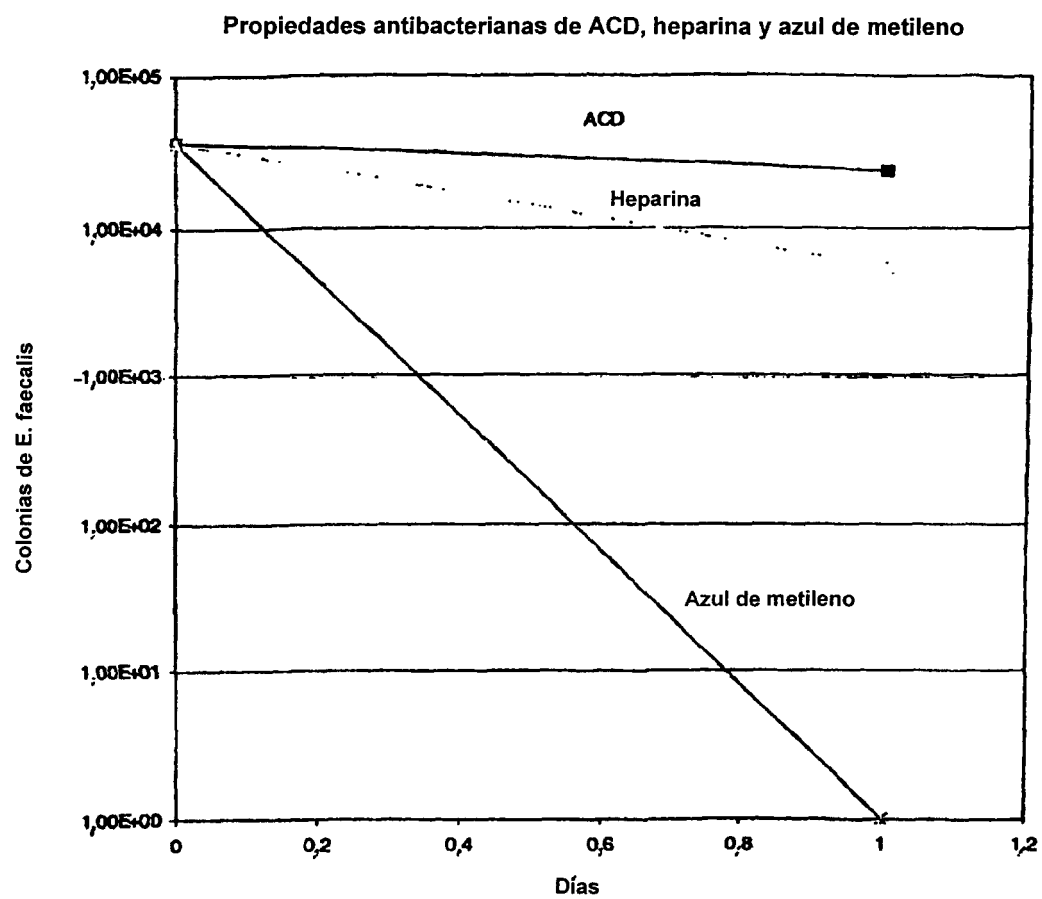


Figura 3

Figura 4: Propiedades antibacterianas del azul de metileno al 0,01% en ACD (citrato al 4%) para organismos gram-positivos y organismos gram-negativos

Propiedades antibacterianas de una disolución "mixta" de ACD/azul de metileno

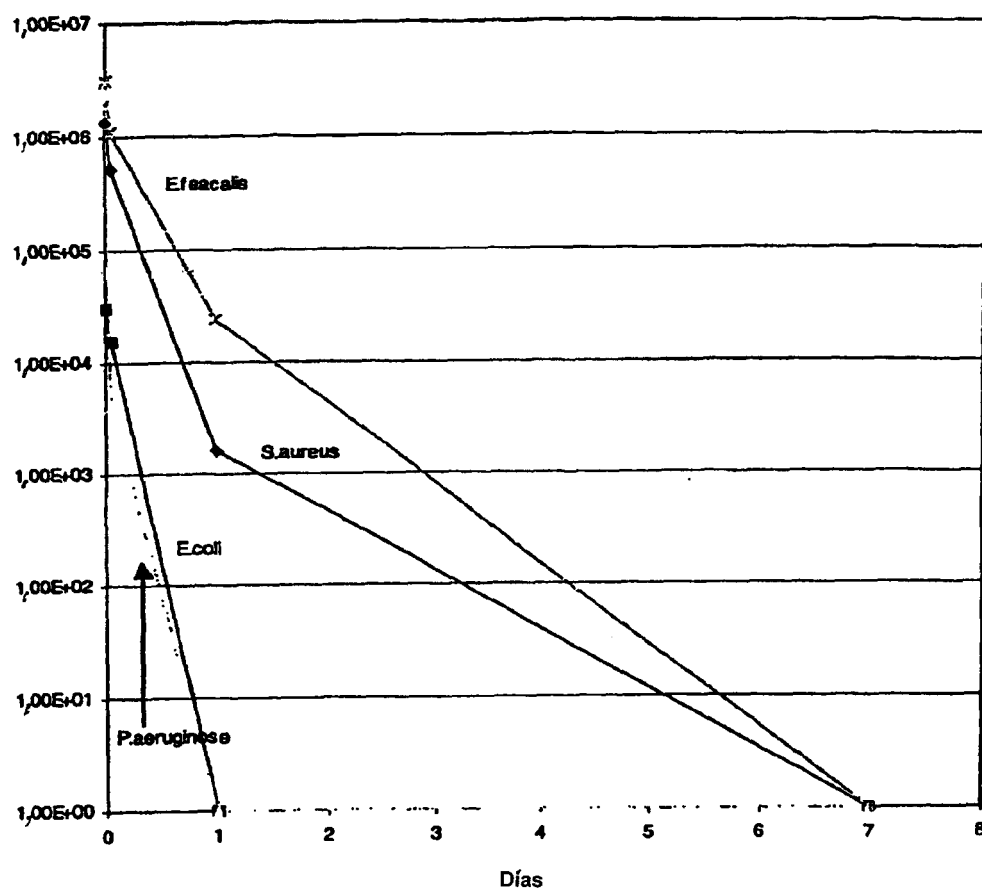


Figura 4

Figura 5: Propiedades antisépticas del azul de metileno al 0,01% en tampón citrato 0,24 Molar a pH 4,5 y 7,2 para organismos gram-positivos y organismos gram-negativos

Propiedades bactericidas del azul de metilo 10mg% en tampón citrato a pH 4,5 y 7,2

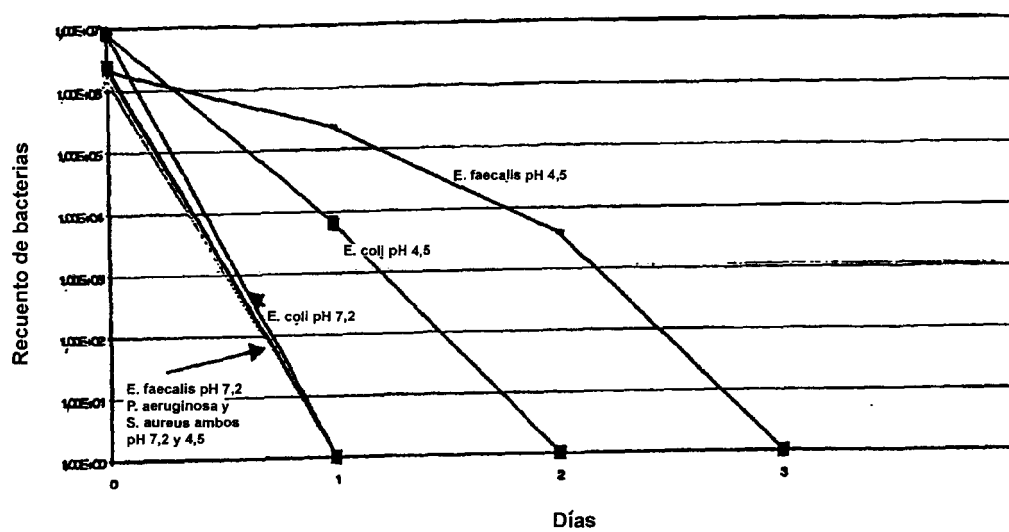


Figura 5

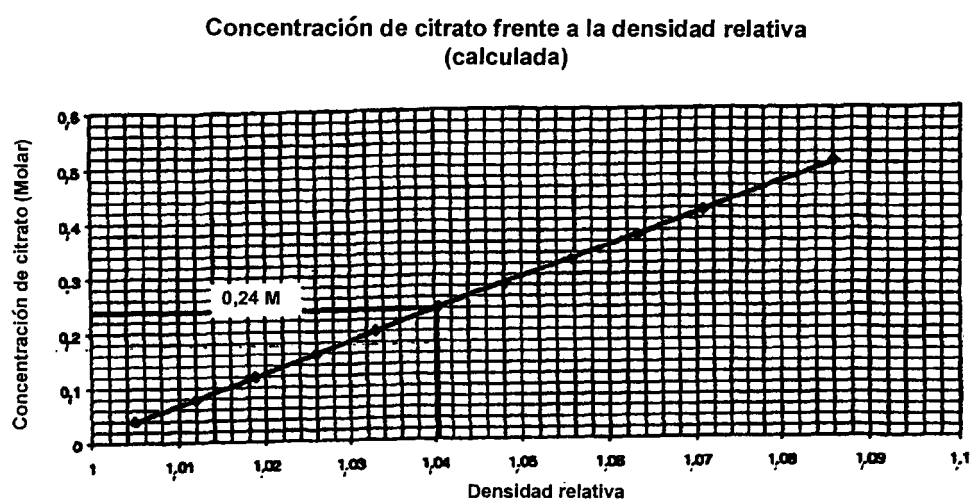


Figura 6