

(11) Número de Publicação: **PT 1284780 E**

(51) Classificação Internacional:
A61M 5/32 (2007.10) **A61L 29/14** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2001.05.10	(73) Titular(es): ASH ACCESS TECHNOLOGY, INC. 3601 SAGAMORE PARKWAY NORTH, SUITE B LAFAYETTE, INDIANA 47904 US
(30) Prioridade(s): 2000.05.10 US 203358 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2003.02.26	(72) Inventor(es): STEPHEN R. ASH US
(45) Data e BPI da concessão: 2008.05.07 160/2008	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UMA SOLUÇÃO DE CONTROLO DE CATETER INCLUINDO UM FOTOOXIDANTE**

(57) Resumo:

RESUMO**"UMA SOLUÇÃO DE CONTROLO DE CATETER INCLUINDO UM FOTO-
OXIDANTE"**

Esta invenção refere-se para composições, métodos e dispositivos relacionados com a infusão de uma solução de controlo de cateter num cateter permanente. As composições inventivas, métodos e dispositivos ajudam a reduzir os efeitos de infecção nos cateteres e oclusão dos cateteres. Uma solução de controlo da invenção inclui um anticoagulante e um foto-oxidante, e preferencialmente tem uma densidade adequada para retenção da solução num cateter durante o período de controlo.

DESCRIÇÃO**"UMA SOLUÇÃO DE CONTROLO DE CATETER INCLUINDO UM FOTO-
OXIDANTE"****ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Esta invenção refere-se na generalidade para cateteres e métodos de prevenção de infecção de cateteres, tal como cateteres intravasculares e outros cateteres em cavidades corporais. Mais especificamente, mas não exclusivamente, esta invenção refere-se para a infusão de uma solução de controlo num cateter permanente, tal como, por exemplo, um cateter intravascular permanente, para inibir a infecção num animal tendo um cateter permanente.

A título de conhecimento anterior, os cateteres são utilizados com frequência crescente para tratar pacientes que requerem vários procedimentos médicos. Os cateteres oferecem muitas vantagens para os pacientes; por exemplo, cateteres fornecem acesso imediato sem injeções repetidas para administração de largos volumes de fluidos, nutrientes, medicamentos e recolha de sangue. Por exemplo, podem ser utilizados cateteres para infusão de fluidos tal como fármacos, electrólitos ou fluidos utilizados em quimioterapia, ou para a remoção de sangue numa base intermitente. Por exemplo, em tratamento de hiper-

alimentação, os cateteres são normalmente utilizados para infusão de largos volumes de fluidos. Em quimioterapia, os cateteres são utilizados para infusão de fármaco numa base intermitente, variando de diariamente a semanalmente. Para hemodiálise, cateteres de duplo lúmen são tipicamente utilizados normalmente três vezes por semana; um lúmen permite a remoção de sangue, enquanto o outro lúmen permite o retorno do sangue.

Cateteres ou podem ser agudos ou temporários para utilização a curto prazo ou crónico para tratamento a longo prazo. Os cateteres são geralmente inseridos nas veias centrais (tal como a veia cava) dos locais de veias periféricas. Outra alternativa é a colocação de um duplo lúmen crónico (tunelizado e com *cuff*) CVDC pela veia jugular interna. A hemodiálise adequada requer a remoção e retorno de 250-400 mL de sangue por minuto. Deve ser tomado grande cuidado na colocação e utilização de um cateter crónico para prevenir a infecção do paciente no local de acesso ou dentro do sistema vascular.

Os cateteres venosos crónicos normalmente incluem um *cuff* de DACRON agregado ao cateter e colocado sob a pele, o que promove o crescimento para dentro de tecido fibroso, fixa a posição do cateter, e previne a migração bacteriana ao redor do cateter. A maioria dos cateteres de diálise venosa central crónica ("CVDCs") em utilização nos EUA tem hoje *cuff* de Dacron® subcutâneos únicos, colocados no túnel, 1-4 cm abaixo do local de saída da pele. Para

cateteres de duplo lúmen tal como Ash Split Cath™ e cateteres Bard Hickman®, existe um *cuff* no cateter. Para cateteres de lúmen único tal como cateteres Tesio®, há um único *cuff* de Dacron para cada cateter. Para estes CVDC tunelizado com *cuff*, não há nenhuma diferença evidente ou demonstrada na razão da infecção do local de saída ou infecção de circulação sanguínea relacionada com o cateter ("CRBSI"). Acredita-se que o único CVDC crónico no EUA no momento que não tem um *cuff* de Dacron subcutâneo é o cateter Schoen™. Neste cateter um clipe de plástico subcutâneo conecta dois cateteres Tesio. Este clipe fixa os cateteres em posição e aparentemente previne a migração bacteriana peri-cateter de um modo semelhante a um *cuff* de Dacron. Os CVDC crónicos são tipicamente feitos de um de três tipos de materiais: silicone, poliuretano, ou derivado de poliuretano.

Os cateteres, especialmente os cateteres venosos crónicos, têm desvantagens. A utilização tanto de um CVDC temporário como crónico está associada com certas complicações que podem requerer a remoção do cateter, substituição do cateter ou administração de terapias médicas. Eles podem se tornar oclusos por um trombo, e até mesmo quando é tomado um cuidado extremo, os cateteres podem aumentar o risco de uma infecção no paciente. A formação de trombo intraluminal pode prejudicar o fluxo do cateter, como pode a formação de trombo mesmo no exterior da ponta do cateter. A insuficiência do fluxo pode conduzir à remoção do cateter ou administração de fármaco tal como

tPA solucionar estas tromboses.

Para prevenir a coagulação de cateteres em vasos sanguíneos entre utilizações, os cateteres são normalmente cheios com uma solução de controlo que compreende uma solução concentrada do anticoagulante normalmente utilizado, heparina (normalmente até 10 000 unidades de heparina por lúmen de cateter). A solução de controlo de heparina é injectada em cada lúmen imediatamente após cada utilização, e tipicamente deixada no cateter até que o cateter seja novamente acedido. A solução de controlo de heparina é então retirada do cateter antes da utilização seguinte porque infundindo esta quantidade de heparina na circulação sanguínea de um paciente corre o risco de causar excessiva hemorragia. Durante o procedimento de controlo do cateter o volume injectado de solução é de preferência exactamente igual ao volume interno do cateter.

Até mesmo quando este volume é exactamente injectado, cerca de 1/3 do volume anticoagulante injectado tipicamente fica no fim do cateter, causando alguma anticoagulação do paciente nas horas após um procedimento de diálise.

Além disso, mesmo com a utilização de uma solução de controlo de heparina, o cateter pode ficar fechado entre utilizações da coagulação do sangue no cateter. O sangue pode ser encontrado no cateter porque, por exemplo, um volume inadequado de heparina era infundido dentro do lúmen

de cateter, a heparina difundida do lúmen, ou do sangue residual permanece no lúmen durante o controlo do cateter. Isto resulta frequentemente na formação de um trombo com perda concomitante de fluxo pelo lúmen. Os cateteres oclusos são frequentemente removidos e/ou substituídos.

Além disso, tem sido descrito que depósitos de trombos e de fibrina nos cateteres pode servir como um foco de doença ou de infecção para a colonização microbiana dos dispositivos intravasculares, e aquela trombose de cateter poderia ser um factor associado com infecção de cateteres de longo prazo. Assim a utilização de anticoagulantes (por exemplo, heparina ou citrato) ou os agentes trombolíticos podem ter um papel na prevenção de infecções na circulação sanguínea relacionadas com os cateteres. Porém, estudos recentes *in vitro* sugerem que o crescimento de Estafilococos coagulase negativos em cateteres também pode ser intensificado na presença de heparina. Em alguns pacientes a utilização de rotina de heparina para manter a qualidade do cateter, mesmo em doses tão baixas quanto 250 a 500 unidades por dia, causou trombocitopenia induzida por heparina (Síndrome HIT) em pacientes com anticorpos de anti-heparina. Esta síndrome grave pode resultar em complicações hemorrágicas e tromboembólicas graves e súbitas.

As soluções de heparina não têm nenhuma propriedade anti-séptica intrínseca demonstrada para prevenir a infecção após contaminação do centro do cateter.

"Anti-séptico", como utilizado nisto, significa "relativo à prevenção de infecção por inibição do crescimento de agentes infecciosos", como definido no dicionário médico de Stedman. Na realidade, a heparina pode ajudar a promover o crescimento de bactérias na camada "biofilme" da proteína no cateter se aparece (protamina tem o efeito oposto). As proteínas do "biofilme" na superfície dos cateteres podem proteger bactérias de antibióticos e glóbulos brancos. Além disso, a heparina induz a perda de plaquetas e, paradoxalmente, pode induzir coagulação em alguns pacientes (síndrome do "coágulo branco"). Além disso, particularmente os cateteres venosos, são frequentemente acedidos com seringas, ou destapados e directamente conectados a linhas IV, criando uma situação em que a probabilidade de infecção microbiana é relativamente elevada.

Estudos demonstraram que uma infecção da circulação sanguínea relacionada com os cateteres ("CRBSI") em pacientes de hemodiálise é causada mais frequentemente por espécies de Estafilococo tal como S. Epidermidis. Porém, os pacientes de hemodiálise são descritos para ter uma maior proporção de CRBSIs devido a S. Aureus do que outras populações de pacientes e um número significativo de infecções são devidas a organismos gram-negativos. A falta de propriedades anti-sépticas de uma heparina de controlo a 5000 U/mL foi confirmada por um estudo realizado pelos Laboratórios BEC, Inc., sob o protocolo do teste padrão USP de eficácia antimicrobiana.

Actualmente estão sendo investidos significativos recursos na procura de alternativas para a heparina para o controlo de cateter que não tenham as desvantagens anteriores. Uma alternativa desenvolvida pelo presente inventor é utilizar citrato de sódio concentrado, como descrito na Publicação Internacional N° WO 00/10385. o citrato concentrado é um anticoagulante mais eficaz que a heparina, especialmente em pacientes com deficiência de antitrombina-III (tal como pacientes com insuficiência hepática). Além disso, o citrato não irá causar anticoagulação periférica do paciente se algum do citrato injectado entrar na circulação, uma vez que é rapidamente metabolizado e distribuído. Além disso, foi descoberto que citrato concentrado tem vantagens adicionais quando utilizado numa solução de controlo.

Contudo, se um grande excesso de heparina ou citrato for injectado no sangue do paciente durante um procedimento de controlo de cateter ou por equívoco heparina ou citrato como algum outro fluido (como soro fisiológico) que seja injectado durante o procedimento de diálise, então podem advir danos para o paciente. Para citrato, injeções rápidas de grandes volumes de solução de citrato de sódio podem causar sintomas passageiros de hipocalcemia, hipotensão e arritmia. Uma diminuição passageira nos níveis de cálcio pode causar arritmia cardíaca. Excesso de heparina pode causar anticoagulação em excesso do sangue do paciente e sangrar de diversos locais.

Um problema significativo é que todos os fluidos utilizados numa unidade de diálise, incluindo heparina, citrato, soro fisiológico, e lidocaína (anestésico) são todos incolores. Uma vez que a seringa está cheia com um fluido, é difícil ou impossível de dizer qual é o fluido que está dentro da seringa sem ter marcado com cuidado a seringa. Embora sejam feitas tentativas de rotular as seringas depois de as encher quando elas estiverem pré-cheias, é da responsabilidade do utilizador se lembrar que fluidos puxaram para dentro das seringas.

Como antecedente adicional, outra complicação associada com CVDC crónico é a infecção. Como referido acima, quando os cateteres são inseridos em veias ou artérias, eles contornam a camada protectora da derme, e fornecem acesso directo ao fluxo sanguíneo do paciente. O mesmo se requer para a inserção de um cateter noutra cavidade de corpo. Isto pode causar a transferência inadvertida de agentes infecciosos na veia ou artéria no local do cateter.

Os cateteres de hemodiálise podem ficar contaminados por uma diversidade de mecanismos. Durante a colocação do cateter e utilização prematura se houver contaminação bacteriana do cateter, a infecção da circulação sanguínea é observada durante vários dias até semanas. Mais tarde na utilização de cateteres outros factores determinam o risco de infecção, incluindo, por exemplo, o seguinte: (a) penetração de organismos em redor

do cateter desde a pele de local até à infecção no local de saída; (b) contaminação das conexões do cateter durante a ligação das tubagens de diálise ou seringas; (c) contaminação de sangue uma vez que atravessa o sistema de diálise, (d) administração de sangue contaminado ou outras soluções pelo cateter durante ou depois da sessão de diálise ou, (e) infecção da circulação sanguínea endógena durante ou entre tratamentos de diálise.

Pelas razões anteriores, os cateteres têm uma tendência a ser contaminados. A infecção da circulação sanguínea e infecções localizadas da pele no ponto de saída são comuns em pacientes de hemodiálise. Se houver bacteriemia (bactérias no sangue), então a superfície do cateter dentro da veia ou artéria pode se tornar numa semente com bactérias. Em qualquer caso, o paciente pode desenvolver septicemia (infecção no sangue) e fica gravemente doente.

Para CVDC crónico a causa mais comum de infecção de cateter é contaminação do centro do conector. A via predominante de contaminação é endoluminal. O maior determinante da razão de infecção é a frequência com que o centro de cateter é aberto e o principal passo preventivo é o cuidado em desinfecção do foco e prevenção de contaminação do foco. Uma vez que a contaminação endoluminal é a causa principal de CRBSI em CVDC crónico, o determinante de foco de infecção nos procedimentos e manuseamento do cateter.

Além disso, as superfícies estranhas de cateteres podem criar uma superfície lisa na qual podem crescer bactérias, e a qual os glóbulos brancos não conseguem cercar ou de realizar a fagocitose junto das bactérias. Vários estudos indicaram uma razão de infecção de circulação sanguínea durante utilização de CVDC crônico de 1,1 por 1 000 dias pacientes para 2,2 por 1 000 dias pacientes. Um estudo demonstrou uma razão de bacteriemia relacionada com o cateter de 2,2 a 3,8 episódios de bacteriemia por 1 000 dias paciente, sendo a razão mais baixa para cateteres colocados cirurgicamente do que radiologicamente. Outro estudo de novos cateteres tunelizados descreveu que 19% de cateteres ficaram infectados numa média de 62 dias após a colocação do cateter, representando uma razão de 3 infecções por 1 000 dias. Isto significa que cada paciente tem aproximadamente 10% de hipótese de desenvolver infecção da circulação sanguínea durante cada mês. Não há nenhuma evidência que a razão de CRBSI aumente com duração de utilização de um CVDC crônico. Na realidade, a experiência prática e vários estudos demonstraram que a razão de CRBSI é a mesma durante os muitos meses de utilização. Testes indicam que o risco de CRBSI é o mesmo durante cada período de tempo que o paciente tem um cateter. Com o passar do tempo o paciente tem hipótese maior de infecção porque há mais tempo em risco para infecção. Quanto mais tempo os pacientes têm CVDC crônico, maior a hipótese de ocorrer uma infecção, mas isto é meramente devido ao maior tempo de risco constante de exposição.

O CRBSI em pacientes de diálise é normalmente associado a modestos sintomas e desaparecem depois da terapia antibiótica. Porém, em alguns pacientes, os sinais de infecção são muito mais graves e incluem todos os sintomas da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica ("SIRS") (taquicardia, taquipneia, temperatura anormal e contagem de glóbulos brancos) mais hipotensão. Frequentemente estes pacientes devem ser hospitalizados e devem ser dados antibióticos intravenosos. Apesar deste cuidado, os pacientes permanecem muitas vezes gravemente doentes até que o cateter infectado seja removido.

Semelhantemente podem acontecer SIRS em pacientes da unidade de cuidados intensivos com CRBSI devido a cateteres venosos centrais. A seguinte taxa de mortalidade CRBSI em pacientes na unidade de cuidados intensivos foi descrita como sendo 3-25%. Dos 300 000 pacientes em diálise no EUA, aproximadamente 60 000 têm CVDC crônico. Assumindo uma incidência média de CRBSI de apenas 21 000 pacientes dias em risco, aproximadamente 120 destes pacientes desenvolvem CRBSI cada dia. A mais baixa taxa de mortalidade descrita de 3%, cada dia 3-4 pacientes ESRD morrem de CRBSI. À mais elevada mortalidade descrita de 25%, cada dia 30 pacientes ESRD morrem de CRBSI. O custo atribuível para tratar um único episódio de CRBSI em pacientes hospitalizados foi registado como sendo entre \$3 700 e \$29 000. Os custos podem ser semelhantes para pacientes com CRBSI relacionados com CVDC crônico, determinando o custo mais elevado de remover e substituir

um CVDC crônico. Dado que as consequências graves de CRBSI, a doença aguda do paciente que aparentemente tem bacteriemia, e a decisão frequente para remover o cateter na presunção de que é a fonte, há uma grande necessidade de meios alternativos para combater a infecção de cateter.

Além disso, porque as hospitalizações frequentes receita de antibióticos para tratar o avanço de infecções na circulação sanguínea e vasculares, os pacientes de hemodiálise estão a elevado risco de infecção com bactérias resistentes a fármacos. Estudos apresentaram, que entre tipos de avanço vascular, fístulas arteriovenosas criadas pelos próprios vasos sanguíneos do paciente têm as mais baixas razões de infecção; enxertos construídos de materiais sintéticos têm risco intermediário; e cateteres centrais têm o risco mais elevado. O aumento rápido em *enterococci* resistente a vancomicina (VRE) nos Estados Unidos tem sido atribuído à utilização de antimicrobianos, especialmente vancomicina prescrita empiricamente. A vancomicina é geralmente utilizada em pacientes de diálise para terapia empírica de sintomas de infecção de circulação sanguínea porque pode ser administrada uma vez por semana e é eficaz contra dois agentes patogénicos comuns, *Staphylococci* e *Staphylococcus Aureus* de coagulase negativa. Quanto maior a utilização de vancomicina, porém, maior o risco de induzir estafilococo resistente à vancomicina, e se esta for a causa da septicemia, então não há nenhum fármaco eficaz para tratar estes pacientes. A utilização de vancomicina profiláctica e outros

antibióticos para prevenir a infecção de cateter é conseqüentemente desencorajada, e são grandemente necessários meios alternativos para lutar contra a infecção de cateter.

Os cateteres também são utilizados para transportar fluidos para dentro e fora de outras cavidades corporais além das veias, como referido acima. Os colocados são cateteres nas artérias para medir a pressão sanguínea ou remover o sangue arterial para análise de gases que reflectem a função pulmonar. Os cateteres são colocados no peritoneu (o espaço cercado pela membrana de peritoneal e externa aos órgãos do abdómen) para executar diálise peritoneal e remover fluidos e toxinas do paciente. São colocados outros cateteres no fluido ao redor do sistema nervoso (fluido espinhal cerebral) para remoção deste fluido ou administração de fármacos, e no espaço subcutâneo para administração de vários fármacos ou fluidos. Tais cateteres também estão sujeitos a infecção e a outros problemas dirigidos a este problema.

Assim levando em conta os problemas descritos anteriormente, há uma necessidade contínua de avanços neste campo de soluções de controlo de cateter. A presente invenção é um avanço e fornece uma larga variedade de benefícios e vantagens.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a presente invenção fornece uma solução de controlo de cateter (também se aqui referido como um fluido) isso inclui citrato como um anticoagulante e um foto-oxidante que têm um efeito anti-séptico. Numa forma de realização, o foto-oxidante é azul de metileno, e noutras formas de realização são utilizados outros foto-oxidantes. A solução noutras formas de realização também inclui um agente de viscosidade e/ou materiais adicionais farmacologicamente aceitáveis. Em certas formas de realização, o pH é controlado para aumentar a segurança e a eficácia da solução. Em certas forma de realização a densidade relativa da solução também é seleccionada para otimizar a duração de tempo que a solução permanece num cateter.

O fluido pode ter um pH de aproximadamente 6 até aproximadamente 8, mais preferencialmente aproximadamente 7,0 até aproximadamente 7,4.

A solução da invenção é particularmente útil para tratar um paciente tendo uma infecção ou um risco significativo de infecção relacionada com a presença do cateter. Quando é utilizado uma solução incluindo azul de metileno, a solução também pode ser exposta à luz ou outra energia radiante para aumentar as propriedades anti-sépticas da solução.

Um segundo aspecto da invenção, a utilização de um anticoagulante e de um foto-oxidante, em que o foto-oxidante tem um efeito anti-séptico, para a fabricação de um medicamento na forma de uma solução de controlo de cateter para infusão no lúmen de um cateter para prevenir a passagem de infecção ao longo do cateter.

Um terceiro aspecto da invenção fornece um dispositivo de infusão para infundir uma solução de controlo num lúmen de um cateter, compreendendo o referido dispositivo:

uma seringa;

uma solução de controlo farmacologicamente aceitável contida dentro da seringa, incluindo a referida solução de controlo, citrato como um anticoagulante e um foto-oxidante em que o foto-oxidante tem um efeito anti-séptico e a referida seringa contendo a solução de controlo, é esterilizada.

Um quarto aspecto da invenção provê um conjunto para controlar o cateter de um paciente, compreendendo:

um recipiente que contenha uma solução de controlo de cateter, uma solução de controlo de cateter que compreende citrato como um anticoagulante e um foto-oxidante, em que o foto-oxidante tenha um efeito anti-séptico;

uma seringa com terminal Luer lock;

uma tampa de substituição; e

perfurador de acesso a frasco de dose única sem

agulha com tampa descartável.

Objectivos adicionais, características, aspectos, formas, vantagens e benefícios ficarão claros da descrição e desenhos contidos aqui.

Enquanto a actual natureza da invenção aqui protegida só pode ser determinada com referência às reivindicações apenas em anexo, certas formas e particularidades que são características da forma de realização preferidas aqui reveladas, é brevemente descritas como se segue:

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma vista em perspectiva de uma forma de realização de um cateter e seringa para infundir uma solução de controlo num cateter para utilização com a presente invenção.

A Figura 2 é um gráfico que descreve o efeito do azul de metileno (12 mg/100 mL) na concentração de um organismo gram negativo, *Escherichia Coli*, sem exposição à luz. Todo o *E. Coli* está morto num dia.

A Figura 3 é uma representação do efeito do azul de metileno (12 mg/100 mL) na concentração de um organismo gram positivo, *Enterobacter Faecalis*, sem exposição à luz. Todo o *Enterobacter* está morto num dia.

A Figura 4 é uma representação das propriedades antibacterianas do azul de metileno 0,01% em ACD (4% citrato) para organismos gram positivos e organismos gram negativos.

A Figura 5 é uma representação das propriedades anti-sépticas do azul de metileno 0,01% em tampão de citrato 0,24 Molar a pH 4,5 e 7,2 para organismos gram positivos e organismos gram negativos.

A Figura 6 descreve um gráfico linear apresentando a relação das densidades de várias soluções de controlo de cateter e a concentração de citrato.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Com a finalidade de promover uma compreensão dos princípios da invenção, será agora feita referência às formas de realização aqui ilustradas e será utilizada linguagem específica para descrever as mesmas. Não obstante será entendido que nenhuma limitação da extensão da invenção é assim pretendida. Qualquer alteração e modificações adicionais nos processos descritos, sistemas ou dispositivos, e qualquer aplicação adicional dos princípios da invenção como descritos aqui, é considerado como normalmente ocorreria para um perito na técnica para o qual a invenção se refere.

De acordo com a invenção uma solução de controlo

de cateter é utilizada para fornecer anticoagulante e propriedades antibacterianas a um cateter implantado como a solução de controlo que reside no cateter entre utilizações. Como utilizado nisto, o termo "solução de controlo" refere-se para uma solução que é injectada ou por outro lado infundida num lúmen de um cateter com a intenção de permitir que pelo menos uma porção de uma solução de controlo permaneça no lúmen até que seja desejado ou exigido aceder novamente àquele lúmen em particular, tipicamente para tratamento adicional, isto é, infusão ou recolha de fluido. É desejado que pelo menos uma porção da solução de controlo permaneça no lúmen por um determinado tempo que dura de aproximadamente 1 hora a 3 ou 4 dias ou muito mais tempo. Porém, frequentemente a solução de controlo é mudada diariamente durante os cuidados regulares e manutenção estéril do cateter permanente. A utilização de uma solução de controlo de acordo com a presente invenção fornece vantagens extraordinárias para os pacientes com cateteres inibindo infecções relacionadas com cateteres e prevenindo a oclusão dos cateteres.

Os cateteres utilizados em conexão com a presente invenção tipicamente podem ser provisório (temporário) ou crónico (a longo prazo) cateteres cirurgicamente implantados no animal. Os cateteres normalmente são inseridos numa veia ou artéria. Os cateteres são tipicamente utilizados em intervalos variados para administrar fluidos, nutrientes, e medicamentos ao corpo. Os cateteres também podem ser utilizados para retirar

fluidos de corpo, como sangue, para tratamento de hemodiálise. Quando não estão em utilização, o cateter permanece na sua posição, geralmente uma posição intravascular, até que seja realizado um tratamento subsequente.

Os cateteres que podem ser utilizados de acordo com esta invenção incluem cateteres conhecidos e geralmente utilizados e estão prontamente disponíveis numa variedade de fontes comerciais. Os cateteres podem variar em configuração e tamanho. Um tipo de cateter geralmente utilizado de acordo com esta invenção é um cateter tunelizado que inclui um *cuff* para crescimento para dentro do tecido para ancorar o cateter. Exemplos de cateteres que podem ser utilizados incluem, mas não é restrito a, um ASH SPLIT CATH e DUOSPLIT através de Ash Medical Systems (West Lafayette, Indiana) e Medcomp (Harleysville, Pensilvânia); Cateteres Tesio por Medcomp; PERM CATH de Quinton Instrument Company (Seattle, Washington); e HICKMAN e VAS CATH de Bardo, Inc. (Salt Lake City, Utah). Cateteres que contêm orifícios totalmente subcutâneos também são úteis na invenção presente; exemplos incluem LIFESITE por Vasca (Topsfield, Maine); e DIALOCK por Biolink, Inc. (Boston, Massachusetts).

A Figura 1 descreve um exemplo de um cateter 10 para utilização com esta invenção. O cateter 10 é um cateter de duplo lúmen e inclui um revestimento 12 exterior tendo um *cuff* 38 e o primeiro e segundo lúmens 14 e 16,

respectivamente.

Os lúmens 14 e 16 estendem-se do terminal distal 18 através do revestimento 12 e saem do 12 na conexão 36. Cada um dos lúmens 14 e 16 incluem grampos separáveis 20 e 22, respectivamente. Cada um dos lúmens 14 e 16 terminam numa ponta roscada 24 e 26 que podem ser ligadas por enroscamento a tampas protectoras 28 e 30, respectivamente. Os fluidos incluindo uma solução de controlo podem ser infundidos ou retirado de cada lúmen 14 e 16 inserindo uma agulha 32 de uma seringa 34 através das tampas protectoras 28 e/ou 30 após as tampas protectoras 28 e/ou 30 terem sido esterilizadas por limpeza sucessiva, por exemplo com Betadine e álcool. Alternativamente, uma ou ambas as tampas protectoras 28 e 30 podem ser removidas e as pontas roscadas 24 e 26 podem ser ligadas por enroscamento através de um conector (não apresentado) para as linhas de infusão ou de recolha de fluidos (não apresentado). Uma vez que uma sessão de tratamento desejada esteja completada, as agulhas são removidas ou os conectores são substituídos por tampas protectoras estéreis e frescas. Os lúmens são então tipicamente esguichados com soro fisiológico normal, após o que é injectada uma solução de controlo em cada lúmen. Todos os são realizados utilizando técnicas padrão estéreis bem conhecidas dos peritos na técnica. Os cateteres para utilização com esta invenção podem ser preparados de uma variedade de materiais, incluindo, por exemplo, silicone, poliuretano, polivinilo, silicone, ou elastómero silástico.

Os cateteres crónicos são normalmente inseridos por uma veia jugular interna na veia cava superior. Normalmente estes cateteres incluem um *cuff* preso ao exterior do cateter e colocado sob a pele, o que promove o crescimento para dentro de tecido fibroso e assim fixa o cateter em posição e previne a migração bacteriana ao redor do cateter. Os cateteres são fabricados para funcionarem durante vários meses. Por exemplo, os cateteres TESIO podem durar até quatro anos com intervenção apropriada. Porém, na prática actual antes da presente invenção, os cateteres exibiam uma longevidade limitada por causa da oclusão e/ou infecção. Os cateteres devem ser removidos frequentemente e/ou substituídos na ocorrência de infecção e/ou oclusão.

A invenção presente fornece uma solução de controlo de cateter incluindo um anticoagulante e um foto-oxidante que têm um efeito anti-séptico na solução de controlo. Como utilizado aqui, o termo "foto-oxidante" pretende referir-se para um composto (normalmente um corante orgânico) que tenha propriedades de foto-oxidação, no qual o composto exhibe uma potencial oxidação crescente na exposição à energia radiante tal como luz. O termo "foto-oxidante" também se refere para uma composição que liberta um ou mais electrões quando fulminado pela luz. Em várias formas de realização, as soluções de controlo ajudam na prevenção de infecção e oclusão de um cateter permanente.

É entendido que o foto-oxidante deve ser seguro

para utilização num cateter cirurgicamente posicionado dentro do corpo de um paciente, tal como, por exemplo, um cateter intravenoso. O foto-oxidante também deve ser compatível com um anticoagulante seleccionado para utilização na solução de controlo de cateter, quando presente. Num aspecto preferido da invenção, o foto-oxidante é azul de metileno, que vantajosamente fornece antibiótico e actividade antifúngica, e também fornece vantagens particulares reduzindo a incidência de oclusão do cateter, e fornecendo uma cor para tornar a solução de controlo de cateter claramente identificável dentro de uma seringa ou um cateter. Além do azul de metileno, podem ser utilizados outros foto-oxidantes, para fornecer antibiótico e actividade antifúngica. Tais "outros" foto-oxidantes também podem fornecer pormenores reduzindo a incidência de oclusão de cateter, e/ou fornecer uma cor para tornar a solução de controlo de cateter claramente identificável dentro de uma seringa ou de um cateter. Por exemplo, é esperado que foto-oxidantes alternativos que possam ser utilizados incluam Rosa Bengala, hipericina, violeta de metileno, proflavina, rivanol, acriflavina, azul de toluidina, azul tripan, vermelho neutro, uma variedade de outros corantes ou misturas destes. Consequentemente, um ou mais foto-oxidantes alternativos, preferencialmente é utilizado um foto-oxidante colorido de acordo com a invenção no lugar de azul de metileno.

Foi inesperadamente determinado que o azul de metileno tem actividade antibacteriana surpreendentemente

eficaz quando utilizado de acordo com a invenção presente, especialmente quando exposto à luz. Numa série de testes, com organismos gram negativos e gram positivos, o azul de metileno inactivou todas as bactérias no prazo de 1 dia, enquanto que a heparina numa concentração de citrato a 4% não causou nenhum efeito em organismos gram positivos (Figura 2,3). O azul de metileno também coloriu vantajosamente a solução azul de controlo que fornece uma ferramenta útil para o pessoal médico prevenindo a confusão entre a solução de controlo e qualquer outra solução que poderiam estar presente numa seringa ou cateter.

In vitro, o azul de metileno assinalou propriedades bactericidas a concentrações relativamente baixas. Estas propriedades não requerem a presença de luz, mas é esperado que as propriedades bactericidas sejam intensificadas através de exposição à luz.

O azul de metileno a uma concentração de 0,01% (10 mL de mg/100) mata organismos gram-negativos no prazo de um dia. Além disso, o azul de metileno e citrato a 4% a pH 4,5 (na forma de solução de Dextrose de Citrato Anticoagulante ("ACD")) mata os gram positivos tal como enterococcus no prazo de um dia. A Figura 4 apresenta os dados que mostram as propriedades antibacterianas do azul de metileno 0,01% em ACD (citrato 4%) para organismos gram positivos e organismos gram negativos. Os dados descritos na Figura 4 também estão apresentados a seguir na Tabela I:

Tabela I

Organismo	Dia 0	Dia 0,0416	Dia 1	Dia 7
<i>P. aeruginosa</i>	2,41E+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

Embora não seja pretendido que a presente invenção seja limitada por qualquer teoria pela qual alcança seu resultado vantajoso, acredita-se que o mecanismo de propriedades anti-sépticas do azul de metileno é através do seu potencial de oxidação. Devido às interações de ião de hidrogénio com potencial de redox, azul de metileno é esperado que seja mais eficaz a um pH neutro do que a um pH ácido.

Numa forma da invenção, conseqüentemente, é fornecida uma solução de controlo que compreenda o azul de metileno numa concentração eficaz para matar bactérias. Numa forma de realização a solução de controlo tem uma concentração de azul de metileno até aproximadamente 1500 mg/100 mL, preferencialmente de aproximadamente 1 mg/100 mL até aproximadamente 1500 mg/100 mL. Noutra forma de realização a solução de controlo tem uma concentração de azul de metileno de aproximadamente 1, até aproximadamente 1000 mg/100 mL. Noutra forma de realização a solução de controlo tem uma concentração de azul de metileno de aproximadamente 1, até aproximadamente 100 mg/100 mL. Ainda

noutra forma de realização, a solução de controlo tem uma concentração de azul de metileno de aproximadamente 1 até aproximadamente 50 mg/100 mL. Ainda numa outra forma de realização, a concentração do azul de metileno é aproximadamente 10 mg/100 mL.

Outra propriedade excelente do azul de metileno quando seleccionado para utilização de acordo com a invenção é a sua cor, e a determinação da concentração de uma determinada solução pode ser fundada em parte na intensidade da cor que desenvolve. A cor tem uma função de segurança, indicando aos observadores que o cateter contém uma solução de controlo de cateter. A 10 mg/100 mL, a preparação tem uma cor azul escura na seringa, e uma cor notoriamente azul dentro dos segmentos externos claros do cateter. Com o passar do tempo, a solução de azul de metileno mancha ligeiramente o interior dos segmentos externos feitos de poliuretano ou silicone, mas a solução de controlo injectada ainda faz os segmentos notoriamente de cor mais escura. Consequentemente a presença da solução de controlo é reconhecível.

Como especificado acima, uma solução de controlo de cateter em certas formas de realização da presente invenção também inclui um anticoagulante. Por exemplo, exemplos de anticoagulantes incluem heparina e citrato. Quando o anticoagulante inclui heparina, a heparina está preferencialmente presente a uma concentração de aproximadamente 100 unidades/mL até aproximadamente 10 000

unidades/mL.

Em certos aspectos preferidos da invenção, o anticoagulante é citrato. O citrato está preferencialmente presente a uma concentração molar pelo menos tão elevada quanto a concentração molar de cálcio no sangue de um paciente. Numa forma de realização preferida, o citrato está presente numa solução de controlo a uma concentração de aproximadamente 1,5 até aproximadamente 47 por cento em peso. Noutra forma de realização, o citrato está presente numa concentração de aproximadamente 1,5 até cerca de 23 por cento em peso. Noutra forma de realização, citrato está presente a uma concentração de aproximadamente 1,5 até aproximadamente 15 por cento em peso. Noutra forma de realização o citrato está presente a uma concentração de cerca de 7 por cento em peso. Ainda noutra forma de realização, o citrato está presente a uma concentração de pelo menos aproximadamente 0,004 Molar, mais preferencialmente de cerca de 0,01 até cerca de 1,0 Molar. Outra forma de realização inclui citrato a uma concentração de aproximadamente 0,1 até aproximadamente 0,5 Molar. Ainda outra forma de realização inclui citrato a uma concentração de cerca de 0,24 Molar.

Embora não seja pretendido que a presente invenção seja limitada por qualquer teoria de acordo com o qual alcança seus resultados vantajosos, numa solução de controlo incluindo citrato, acredita-se que o citrato previne a coagulação formando um quelato com o cálcio no

sangue adjacente. Assim, numa forma de realização preferida, a solução contém suficientes iões citrato para quelar eficazmente pelo menos uma quantidade de cálcio que estaria presente numa quantidade de sangue equivalente ao volume de um lúmen de cateter. Noutras formas de realização preferidas, a solução tem uma concentração de ião citrato significativamente mais elevada. Na generalidade, o lúmens arterial e venoso dos cateteres venosos centrais tunelizados têm um volume interno tipicamente na gama de 1,5-2,5 mL. Uma solução de citrato 0,24 M contém 0,24 mmoles/mL de ião de citrato o que é aproximadamente 50 vezes o citrato requerido para quelar o cálcio no volume de sangue encontrado num lúmen de cateter.

Além disso, foi determinado que o citrato concentrado tem propriedades antibacterianas e antifúngicas. Como estabelecido anteriormente, a informação relativa à utilização de citrato concentrado está incluída na Publicação Internacional N° WO 00/10385. A capacidade do citrato para matar os microorganismos tem demonstrado aumentar com um aumento na concentração de citrato. Quando o citrato é misturado com grandes números de bactérias gram negativas, todas estão mortas no prazo de 1-7 dias. Dependendo do pH e concentração, grandes números de organismos gram positivos são mortos entre 7 e 21 dias. Os fungos também podem ser mortos através do contacto com o citrato; porém, os fungos levam muito mais tempo para morrer. Acredita-se que a capacidade de citrato para matar bactérias e fungos é mais elevada para os poucos números de

organismos que contaminam o conector de um cateter durante diálise. Quando uma concentração de citrato é seleccionada que não tem uma razão adequada para matar microorganismos, a solução de controlo preferencialmente incluirá outro componente antibacteriano para aumentar o efeito anti-séptico da solução.

Numa forma de realização preferida, uma solução de controlo de cateter inventiva inclui citrato 0,24 Molar (desde que, por exemplo, na forma de citrato trissódico desidratado) e azul de metileno a uma concentração de 10 mg/100 mL. Quando esta solução for infundida num cateter, o azul de metileno penetra lentamente através do biofilme para manchar o interior do cateter. Uma solução de controlo que tem esta concentração de azul de metileno cria uma mancha leve nos segmentos de segurança externos de um CVDC crónico, o que permite um observador ainda visualizar o interior para ver se contém a solução de controlo, soro fisiológico, ou sangue. Como o azul de metileno penetra lentamente pelo biofilme para manchar o interior do cateter acredita-se que o citrato também penetre pelo biofilme. Também se acredita que a presença de azul de metileno e/ou citrato no biofilme na superfície do cateter previnem o crescimento bacteriano nestes locais.

Noutra forma de realização da invenção, é fornecida uma solução de controlo citrato/azul de metileno tendo um pH de aproximadamente 4 até aproximadamente 8. Ainda noutra forma de realização, a solução tem um pH de

aproximadamente 4,5 até aproximadamente 8. Ainda outra forma de realização, a solução tem um pH de aproximadamente 6 até aproximadamente 8. Ainda numa outra forma de realização, o pH é de aproximadamente 6,7 até aproximadamente 7,7. Outra forma de realização caracteriza-se de um pH de aproximadamente 7,0 até aproximadamente 7,4. Numa forma de realização preferida, o pH é aproximadamente 7,2. Com base nos testes *in vitro*, e na relação conhecida entre pH e potencial de oxidação, acredita-se que os efeitos antimicrobianos do azul de metileno são maiores a pH aproximadamente neutro do que a pH ácido. Por exemplo, o citrato a uma concentração de 7% na presença de azul de metileno a uma concentração de 10 mg/100 mL tem sido determinado ser mais eficaz a pH aproximadamente neutro do que a 4,5 pH. Especificamente, uma solução de controlo de cateter inventiva de citrato/azul de metileno incluindo citrato 0,24 Molar (como citrato trissódico desidratado) e 10 mg/100 mL de azul de metileno a pH $7,2 \pm 0,1$ unidades de pH e com uma densidade relativa de aproximadamente 1,035 até aproximadamente 1,045 a 20°C foi testada determinar as propriedades antibacterianas, contra organismos gram-negativos e gram-positivos. Os resultados que são estabelecidos adiante na Figura 5 indicam propriedades antibacterianas altamente eficazes. Os dados representados na Figura 5 também são estabelecidos a seguir na Tabela II:

Tabela II

DIA	E. coli		P. aeruginosa		S. aureus		E. faecalis	
	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+0,6	2,36E+06	2,36E+06	2,1E+06	2,1E+06
1	1,00E+00	6,5E+03	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	2,34E+05
2	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	3,9E+03
3	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00

Um problema com todas as soluções de controlo de cateter é que elas não ficam permanentemente dentro do cateter. Alguma da solução de controlo de cateter sai do fim do cateter durante a infusão (frequentemente aproximadamente 1/3 do volume injectado). Além disso, a porção que permanece no fim do cateter é tipicamente retirada por lavagem lenta pelo fluxo de sangue pelos buracos laterais do cateter (se presentes). Outra solução de controlo difunde lentamente do corpo do cateter pelo fim do cateter durante o tempo de intervalo entre tratamentos de diálise.

No caso do citrato concentrado, por exemplo, os efeitos gravitacionais também entram em acção. É claro que se compreende que as densidades das soluções de citrato aumentam tal como aumentam as concentrações de citrato. A densidade relativa de citrato a 23%, por exemplo, é 1,120 o que é significativamente mais elevado que a densidade

relativa de sangue. Assim, quando o paciente estiver erecto, o segmento da porção interna do cateter na veia cava é vertical. As forças gravitacionais obrigam o citrato nesta concentração a deixar lentamente o cateter. No laboratório, em alguns tipos de cateteres posicionados verticalmente (tal como os cateteres Ash Split Cath de forma duplo-D), o controlo de citrato a 23% pode ser apresentada para sair lentamente da parte distal do cateter ao fim de 3-5 dias, no sangue ou substituto sanguíneo (com a mesma densidade relativa). Noutros cateteres (tal como cateteres Tesio cilíndricos) o controlo de citrato a 23% não sai com o passar do tempo.

Dos resultados dos estudos bacteriológicos e ensaios clínicos iniciais, acredita-se que a concentração óptima de citrato numa solução de controlo de cateter na ausência de outros componentes que têm efeito antibacteriano significativo é de pelo menos concentração a 10%, com um pH de 4,5. Porém, para esta concentração de citrato ser eficaz, deveria permanecer dentro do lúmen de cateter entre tratamentos de diálise. Estudos *in vitro* indicaram que a densidade da solução de controlo é extremamente importante na determinação da duração de tempo que a solução de controlo permanece no cateter. A densidade relativa do sangue com hematócrito de 32% é aproximadamente 1,045. Se uma solução de controlo de cateter com densidade relativa mais elevada que esta é colocada num cateter posicionado verticalmente, a solução de controlo sairá do cateter a uma razão lenta. Aumentando a viscosidade com

substâncias poliméricas tal como PEG reduz a velocidade mas não previne a saída repentina e forçada da solução de controlo. Consequentemente, em certas formas de realização da invenção, a concentração de citrato numa solução de controlo é seleccionada tal que a densidade da solução de controlo esteja suficientemente perto da densidade do sangue do paciente para que a solução não saia do cateter durante o período de controlo a um grau inaceitável. Acredita-se que só o citrato 0,24 Molar não tenha efeito antibacteriano significativo a pH neutro ou ácido; porém, o efeito antitrombótico do citrato 0,24 Molar permanecerá muito elevado até mesmo com alguma difusão para fora do cateter, e a função antibacteriana na solução de controlo pode ser suplementada de acordo com a invenção, por exemplo, incluindo azul de metileno na solução.

Por conseguinte, numa forma de realização da invenção, a solução de controlo de cateter tem uma densidade de aproximadamente 1,000 até aproximadamente 1,300 g/mL. Noutra forma de realização, a solução de controlo tem uma densidade de aproximadamente 1,000 até aproximadamente 1,080 g/mL. Ainda noutra forma de realização, a solução de controlo tem uma densidade de aproximadamente 1,030 até aproximadamente 1,050 g/mL. Ainda em outra forma de realização, a solução de controlo tem uma densidade de aproximadamente 1,035 até aproximadamente 1,045 g/mL. Entende-se que a densidade do sangue de um determinado paciente pode diferir da densidade do sangue de outro paciente; porém, fazendo corresponder a densidade

relativa da solução de controlo de cateter à densidade relativa de sangue inteiro de um paciente está bem dentro do objectivo de qualquer pessoa técnica na matéria. Fazendo corresponder minuciosamente as densidades tem o efeito vantajoso de ajudar na retenção da solução de controlo de cateter dentro do cateter entre tratamentos. Quando as densidades relativas são relativamente íntimas, a força gravitacional não tende a impelir a solução de controlo de cateter para fora do cateter quando o paciente estiver na vertical. Semelhantemente sangue não entrará no cateter quando o cateter está dirigido para cima como na veia femoral e o paciente está parado (como pode acontecer com uma controlo de cateter de baixa densidade tal como heparina).

As densidades de várias formulações de várias soluções de controlo de cateter estão directamente relacionadas com a concentração de citrato, como reflectido adiante no gráfico linear apresentado na Figura 6. Numa forma de realização preferida, a densidade da solução de controlo é menor que o sangue com um hematócrito de 32 (isto é, desde aproximadamente 1,035 até aproximadamente 1,045). Como tal, numa forma de realização, a solução de controlo tem uma concentração de citrato de até cerca de 0,24M (isto é, até aproximadamente 7% em peso). Uma solução que tem uma concentração de citrato de 0,24M tem uma densidade relativa de cerca de 1,045. Esta concentração de citrato não tem propriedades anti-sépticas fortes, mas continua a ser altamente eficaz como um anticoagulante

mesmo se diluído através de sangue na ponta do cateter. A função anti-séptica pode ser completada de acordo com a invenção incluindo azul de metileno na solução de controlo com o citrato. Na realidade, uma concentração de citrato de cerca de 7% fornece propriedades anticoagulantes superiores para heparina concentrada. Uma concentração mais elevada de citrato seria desejável para o efeito anti-séptico e anticoagulante; porém para reter uma proporção significativa do citrato dentro do corpo do cateter, é preferida uma densidade que esteja mais de perto alinhado com densidade de sangue.

Noutro aspecto da invenção, a solução de controlo de cateter pode incluir também um agente para aumentar viscosidade, como descrito na Publicação internacional N° WO 00/10385. A presença de um agente de viscosidade é particularmente útil, por exemplo, quando a densidade relativa de uma determinada solução de controlo de cateter não é igual à densidade do sangue de um paciente.

Consequentemente, em certas formas de realização preferidas, é fornecida uma solução de controlo que compreenda um foto-oxidante, um anticoagulante e um ou mais agentes para ajustar a viscosidade para ajudar a reter o controlo dentro do cateter por um determinado tempo. É bem conhecido que os cateteres são fabricados para terem uma variedade de configurações e diâmetros de lúmen. Por exemplo, os cateteres podem incluir lúmens simples ou duplos. Os lúmens duplos podem ser fundidos de modo

adjacente a um ao outro ou eles podem ser concêntricos. O lúmens podem ter várias áreas seccionais cruzadas e formas, variando de substancialmente circular até substancialmente oval. Como discutido anteriormente, um fenómeno comum à maioria das soluções de controlo é que uma porção de solução no final distal do lúmen difunde no fluxo sanguíneo do paciente e é substituída no cateter por sangue. A razão de difusão de uma solução de controlo de um lúmen pode ser influenciada não só pela densidade da solução de controlo, mas também pela forma seccional cruzada e área do lúmen(s) em particular e a viscosidade da solução de controlo. Uma solução de controlo da presente invenção é preparada preferencialmente para ter uma viscosidade e densidade tal que uma porção substancial da solução de controlo não difunde ou flui para fora de um lúmen de cateter durante vários dias.

Agentes de viscosidade que vantajosamente podem ser seleccionados para utilização de acordo com a presente invenção incluem aqueles agentes farmacologicamente aceitáveis conhecidos ou geralmente utilizado no tratamento de animais incluindo humanos. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, dextrano, polietilenoglicol, glicerina, poligelina, e açúcares não metabolizáveis tal como sorbitol e manitol e misturas destes compostos. Um aspecto excelente da invenção, conseqüentemente é uma composição útil como uma solução de controlo que compreende azul de metileno (ou outro foto-oxidante), um sal de citrato (ou outro anticoagulante) e agente de viscosidade. O agente de

viscosidade permite utilizar uma concentração mais elevada de citrato sem ter um grau inaceitável do que saiu da solução de controlo do cateter devido à elevada densidade da solução de controlo.

Enquanto é compreendido que a viscosidade e densidade óptimas são dependentes da forma e tamanho de um lúmen particular, uma pessoa de capacidades vulgares na técnica, devido à descrição aqui, pode expeditamente determinar uma densidade e viscosidade desejadas para um cateter em particular sem experimentação imprópria. É claro que é compreendido que a necessidade de agentes de viscosidade é reduzida numa solução de controlo que tem uma concentração de citrato relativamente mais baixa e uma densidade correspondendo intimamente à do sangue. O efeito anti-séptico do citrato, que está reduzido pela redução na concentração de citrato é substituído pela inclusão de azul de metileno ou outro foto-oxidante numa quantidade que proporcione um efeito anti-séptico.

Uma solução de controlo inventiva pode ser preparada para incluir uma variedade de outros agentes farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo, a solução de controlo pode incluir sais, tal como, por exemplo, cloreto de sódio ou outros sais de sódio. A solução de controlo também pode incluir uma variedade de outros agentes antibacterianos, antimicrobianos e anticoagulantes. Tais agentes antibacterianos e antimicrobianos são bem conhecidos dos peritos na técnica e podem ser incluídos,

sem limitação, gentamicina, vancomicina, e misturas destes agentes. Por exemplo, agentes anticoagulantes adicionais incluem uroquinase, activação de tecido plasminogénico (tPA) e misturas destes agentes.

Por "farmaceuticamente aceitável", significa que a solução de controlo e os sais incluídos e outros aditivos que estão, dentro da extensão de julgamento médico, são adequados para utilização em contacto com tecidos humanos e animais de baixos porte sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, e do género, e é comensurável com uma razoável razão benefício/risco. Também é tipicamente necessário que a composição seja esterilizada para reduzir o risco de infecção. Por exemplo, os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na arte, por exemplo, como encontrado no documento de S.M. Berge et al. descrito em detalhe no J. Pharmaceutical Science, 66:1-19, 1977.

Uma vez que uma solução de controlo de acordo com a invenção é infundida no lúmen de um cateter, é preferencialmente permitido permanecer até que aquele cateter em particular ou lúmen seja desejado para ser acedido novamente. Especialmente com heparina, é importante remover a controlo de cateter antes de começar o procedimento de diálise, ou usando o cateter para infusão de fluido.

Uma grande vantagem de azul de metileno ou outro foto-oxidante colorido seleccionado de acordo com a

invenção, como discutido anteriormente, é que fornece cor à solução de controlo. Esta cor indica aos profissionais de saúde que usam o cateter que está cheio com uma solução de controlo de cateter. Realmente, de acordo com outro aspecto da invenção, são incluídos diferentes colorantes em várias soluções utilizadas na conexão com cateteres e/ou seringas num determinado sistema de forma que pessoal médico possa averiguar que tipo de solução está no cateter ou seringa por simples observação da cor da solução. Nesta consideração, uma pluralidade de composições de foto-oxidantes de acordo com a invenção pode ser utilizada num sistema de cor-codificação.

Noutra característica excelente da invenção, uma solução de controlo incluindo azul de metileno ou outro foto-oxidante é exposto à luz antes ou depois de infusão em num cateter de permanente. Enquanto não é pretendido que a invenção seja limitada por qualquer teoria que alcance os seus resultados vantajosos, acredita-se que o efeito antibacteriano do azul de metileno e outros foto-oxidantes são intensificados através de exposição à luz. Por exemplo, a exposição pode ser alcançada expondo a solução a luz ambiente antes de infusão no cateter, expondo a solução a luz de intensidade elevada antes de infusão no cateter, ou expondo a solução a um ou mais impulsos de luz após ter sido infuso no cateter. A presente invenção também contempla a colocação de uma fonte luminosa no ou próxima do cateter permanente em vários locais para fornecer um modo no qual exponha uma solução de controlo à luz tal como

reside no cateter.

A solução de controlo de cateter que contém azul de metileno ou outro foto-oxidante pode ser injectada em cateteres utilizados para acesso a outros espaços corporais além das veias ou das artérias. Por exemplo, os cateteres utilizados em diálise peritoneal acedem o peritoneu (o espaço definido pela membrana de peritoneal e exterior aos órgãos no abdómen). Estes cateteres também têm um risco de contaminação bacteriana e fúngica. Depois de drenar e infundir soluções de diálise peritoneal, uma solução de controlo incluindo azul de metileno ou outro foto-oxidante é infuso no cateter. Outros cateteres com risco de infecção incluem cateteres na bexiga urinária, o fluido espinhal cerebral (ao redor do sistema nervoso central) e o espaço subcutâneo (sob a pele).

Noutro aspecto da invenção, é fornecido um kit de controlo de cateter. Numa forma de realização, um kit inclui quatro componentes estéreis como segue; (1) 5cc de solução de controlo de cateter (tal como a solução descrita no Exemplo 3); (2) uma seringa de 3cc com terminal Luer lock; (3) uma tampa de substituição; e (4) perfurador de acesso a frasco de dose única sem agulha com tampa descartável. A solução de controlo de cateter pode ser vantajosamente fornecida na forma de um frasco de 5 mL que tenha sido assepticamente cheio com a solução. Uma seringa esterilizada adequada de utilização hipodérmica única está disponível comercialmente por Becton Dickinson, One Becton

Drive, Franklin Lakes, NJ. Uma tampa adequada de substituição do lúmen de cateter está comercialmente disponível por B. Braun Medical, Inc., 824 12th Avenue, Bethlehem, PA. Um perfurador adequado de acesso a frasco de dose única está comercialmente disponível em ICU Medical. Inc., 951 Calle Amanecer, San Clemente, CA.

Como pode ser avaliado pelos peritos na técnica, numa forma de realização tem sido descrito um fluido de controlo de cateter aquoso que compreende um anticoagulante e um foto-oxidante, em que o fluido tem uma densidade de aproximadamente 1,000 até aproximadamente 1,300 g/mL. Em certas formas de realização, o foto-oxidante compreende um membro seleccionado do grupo que consiste de azul de metileno, Rosa de Bengala, hipericina, violeta de metileno, proflavina, rivanol, acriflavina, azul de toluidina, azul tripan, vermelho neutro e misturas destes. O foto-oxidante tem um efeito anti-séptico. Em certas formas de realização preferidas, compreende o foto-oxidante azul de metileno. A concentração do azul de metileno no fluido é preferencialmente até cerca de 1500 mg/100 mL.

Em certas forma de realização, o anticoagulante compreende um membro seleccionado do grupo que consiste em citrato, heparina, uroquinase, activação de tecido plasminogénico (tPA) e misturas destes. Numa forma de realização preferida, o anticoagulante compreende citrato. Noutra forma de realização, a concentração de citrato no fluido é pelo menos tão elevada quanto a concentração de

cálcio no sangue de um paciente. Ainda outra forma da invenção, a concentração de citrato no fluido é de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 47% em peso. Ainda numa outra forma de realização, a concentração de citrato no fluido é de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 Molar.

Numa forma de realização preferida, o fluido compreende citrato e azul de metileno. Noutra forma de realização, a concentração de citrato no fluido é de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 23% em peso e a concentração de azul de metileno no fluido é de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/100 mL. Numa forma de realização preferida, a concentração de citrato no fluido é aproximadamente 7% em peso e a concentração de azul de metileno no fluido é aproximadamente 10 mg/100 mL. Numa forma de realização, o pH do fluido é de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Noutra forma de realização, o pH do fluido é de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Noutra forma de realização, o pH do fluido é aproximadamente 7,2. Noutra forma de realização, a densidade relativa do fluido é de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 1,080 g/mL. Noutra forma de realização, a densidade relativa do fluido é de aproximadamente 1,035 a aproximadamente 1,045 g/mL.

Ainda noutra forma de realização, o fluido ainda compreende um agente de viscosidade. Por exemplo, o agente de viscosidade pode ser um membro seleccionado do grupo que

consiste em dextrano, polietilenoglicol, glicerina, poligelina, e açúcares não metabolizáveis tal como sorbitol e manitol e misturas destes compostos.

Noutra forma de realização, o foto-oxidante caracteriza-se por uma cor rapidamente detectável, permitindo assim aos profissionais de cuidado médicos reconhecer o fluido prontamente, evitando infusão acidental do fluido na circulação sanguínea de um paciente.

Noutra forma da invenção, é fornecido um dispositivo de infusão para infundir uma solução de controlo num lúmen de cateter. O dispositivo inclui: (1) uma seringa; e (2) um solução de controlo farmacologicamente aceitável de acordo com a invenção contida dentro da seringa; em que a seringa que contém a solução de controlo é esterilizada.

Também é fornecido um kit para fechar o cateter de um paciente. O kit inclui: (1) um recipiente que tem uma solução de controlo de cateter da invenção; (2) uma seringa com terminal Luer lock; (3) uma tampa de substituição; e (4) perfurador de acesso a frasco de dose única sem agulha com tampa descartável.

A invenção será descrita mais adiante com referência aos Exemplos específicos seguintes. Será entendido que estes Exemplos também são ilustrativos e não restritivos em natureza.

EXEMPLO 1

A Figura 2 é uma representação do efeito de azul de metileno (12 mg/100 mL) na concentração de um organismo gram negativo, *Escherichia Coli*, sem exposição à luz. Todo o *E. Coli* está morto no prazo de um dia. É esperado que iluminação aumentará ainda mais a morte bacteriano através do azul de metileno.

EXEMPLO 2

A Figura 3 é uma representação do efeito do azul de metileno (12 mg/100 mL) na concentração de um organismo gram positivo, *Enterobacter Faecalis*, sem exposição à luz. Todas as *Enterobacter* estão mortas no prazo de um dia. É esperado que a iluminação aumentará ainda mais a morte bacteriana através do azul de metileno.

EXEMPLO 3**Produção de uma Solução de Controlo de Cateter Representativa****Método**

Uma solução de controlo de cateter é formulada como uma mistura estéril de substâncias químicas de grau USP nas concentrações seguintes: solução de tampão citrato 0,24 M e azul de metileno 0,01% (W/V). A solução é planeada

para ter uma densidade relativa de 1,035 a 1,045, e pH de 7,1-7,3. A solução de tampão citrato é preparada ao pH desejado (7,1-7,3) misturando um litro de solução de citrato trissódico desidratado 0,24 M (70,58g/L) e 6,5 mL de solução de ácido cítrico anidro 0,24 M (46,10 g/L). A solução final é obtida adicionando 0,0117 gramas (11,7 mg) de azul de metileno tri-hidratado por 100 mL de solução de tampão citrato no tamanho de carga actual. A solução é armazenada à temperatura ambiente: porém, uma breve exposição a 50° C (122° F) não afecta o produto adversamente.

A solução a granel é bombeada numa área de enchimento asséptica, atravessando um filtro esterilizado secundário e de seguida um primário de 0,2 micron antes de fluir num recipiente esterilizado do tipo ondulado ou do tipo pressão. A solução esterilizada no recipiente estéril flui para a máquina de enchimento onde os frascos de vidro do tipo 1, resistentes à luz (5 mL, Kimble, frasco de vidro Âmbar de Borossilicato do tipo 1, acabamento 13-mm, não tratado) são transportados e cheios com o volume de enchimento predeterminado. Os frascos cheios são de seguida transportados para ao local de colocação de rolhas onde as rolhas (West, 13 mm, Rolha de Borracha 4432/50) são colocadas nos frascos. Os frascos são de seguida transportados para uma máquina de encapsulação que aplica selos frisados de alumínio com tampas do tipo "flip off" a cada frasco (West, Selo de Alumínio de 13 mm, flip-off Button). São aplicadas sobre-selagens (tampas crispadas)

numa área de colocação de tampas fora da área de processamento asséptica.

Os frascos cheios, rolhados e encapsulados são de seguida inspeccionados para partículas materiais visíveis e outros defeitos.

Fornecedores

Os materiais de partida para fazer a solução desta forma de realização estão comercialmente e imediatamente disponíveis, e podem ser obtidos das fontes identificadas na Tabela III:

Tabela III

Nome químico	Fornecedor	Concentração
Ácido cítrico Anidro, USP,	Spectrum Lab Product 14422 Sooth San Pedro St. Gardena, CA 90248	USP
Citrato de sódio, Tri- básico Desidratado, USP	Sigma-Adrich 3050 Spruce St. St. Louis, MO 63103	USP
Azul de Metileno, USP	Spectrum Lab Product 14422 South San Pedro St. Gardena, CA 90248	USP
WFI, USP,	Contract Mfg	USP

EXEMPLO 4

A eficiência antimicrobiana após um dia e três dias da solução de controlo de cateter citrato/azul de metileno descrita no Exemplo 3 foi testada sob procedimentos USP (10 mL de amostra). Os resultados são apresentados na Tabela IV a seguir:

TABELA IV

Organismo	Dia 0	Dia 1	Dia 3
<i>Escherichia coli</i>	1,1 x 10 ⁵	67 x 10 ³	1,9 x 10 ⁴
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,5 x 10 ⁵	1,9 x 10 ³	4,1 x 10 ⁴
<i>Candida albicans</i>	1,6 x 10 ⁵	3,8 x 10 ⁵	3,6 x 10 ⁵
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,3 x 10 ²	5,0 x 10 ⁰	< 1,0 x 10 ⁰
<i>Aspergillus niger</i>	2,5 x 10 ⁵	3,4 x 10 ⁵	3,7 x 10 ⁵

A conclusão deste teste é que a solução alcançou uma mortalidade de 1,0 log para bactérias e nenhuma alteração para fungos ao dia um (1). *Staphylococcus Aureus* sofreram uma mortalidade imediata de 3 log na inoculação.

Exemplo 5

Como parte de um estudo de tempo de vida de armazenamento de um produto, eficácia antimicrobiana da solução descrita no Exemplo 3 foi testada após um dia e três dias sob procedimentos USP (2 mL provam) utilizando três bactérias e um fungo. Este estudo foi conduzido 45

dias depois da produção. Os resultados deste estudo são apresentados na Tabela V abaixo:

TABELA V

Organismo	Dia 0	Dia 1	Dia 3
<i>Escherichia coli</i>	$1,3 \times 10^5$	$2,9 \times 10^3$	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

A conclusão é que não houve nenhum declínio na eficácia antimicrobiana da solução nos 45 dias seguintes ao armazenamento a temperatura ambiente.

EXEMPLO 6

A solução de controlo de cateter é removida antes de cada procedimento de diálise, prendendo uma seringa a cada lúmen de cateter e removendo 1 mL a mais do que o volume de lúmen de cateter (aproximadamente 3 mL no total), descartando a seringa, de seguida lavando o cateter então com 5 mL de soro fisiológico normal estéril.

No final do tratamento de hemodiálise do paciente cada lúmen do cateter é cheio com a solução de controlo em numa quantidade igual ao volume de abastecimento do lúmen de cateter. Cada lúmen é cheio até ao terminal utilizando uma técnica de *bolus* rápida para os primeiros 2/3 do volume

injectado, e infusão lenta (mais de 10 segundos) para o último 1/3 do volume injectado.

Lisboa, 5 de Julho de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Fluido de controlo de cateter aquoso que compreende citrato como um anticoagulante e um foto-oxidante, em que o foto-oxidante tem um efeito anti-séptico.

2. Fluido de acordo com a Reivindicação 1 em que o foto-oxidante compreende um membro seleccionado do grupo que consiste em azul de metileno, Rosa Bengala, hipericina, violeta de metileno, proflavina, rivanol, acriflavina, azul de toluidina, azul tripan, vermelho neutro e misturas destes.

3. Fluido de acordo com quaisquer das reivindicações 1 ou 2 em que o fluido tem uma densidade de aproximadamente 1,000 até aproximadamente 1,300 g/mL.

4. Fluido de acordo com a reivindicação 1 em que o foto-oxidante compreende azul de metileno.

5. Fluido de acordo com reivindicação 4 em que a concentração de azul de metileno no fluido está até 1500 mg/100 mL.

6. Fluido de acordo com reivindicação 4 em que a concentração de azul de metileno no fluido é de 1 a 100 mg/100 mL.

7. Fluido de acordo com reivindicação 1 ou 2 em que a concentração de citrato no fluido é pelo menos tão elevada quanto a concentração de cálcio no sangue de um paciente.

8. Fluido de acordo com reivindicação 1 ou 2 em que a concentração de citrato no fluido é de 1,5 a 47% em peso.

9. Fluido de acordo com reivindicação 1 ou 2 em que a concentração de citrato no fluido é de 0,01 a 1,0 Molar.

10. Fluido de acordo com reivindicação 1 em que o fluido compreende que citrato e azul de metileno.

11. Fluido de acordo com reivindicação 10 em que a concentração de citrato no fluido é de aproximadamente 1,5 até aproximadamente 23% em peso e em que a concentração de azul de metileno no fluido é de 1 a 1000 mg/100 mL.

12. Fluido de acordo com qualquer de reivindicações 1 ou 2 em que o pH do fluido é de 6 a 8.

13. Fluido de acordo com quaisquer de reivindicações 1 ou 2 em que o pH do fluido é de 7,0 a 7,4.

14. Fluido de acordo com quaisquer de reivindicações 1 ou 2, compreendendo ainda um agente de

viscosidade.

15. Fluido de acordo com quaisquer de reivindicações 1 ou 2, em que o foto-oxidante se caracteriza por ter cor prontamente detectável, permitindo os profissionais de cuidados médicos reconhecer imediatamente o fluido, evitando infusão acidental do fluido na circulação sanguínea de um paciente.

16. Utilização de um anticoagulante e um foto-oxidante, em que o foto-oxidante tem um efeito anti-séptico, para a produção de um medicamento na forma de uma solução de controlo de cateter para infusão no lúmen de um cateter por prevenir passagem de infecção ao longo do cateter.

17. Utilização de reivindicação 16 em que a solução de controlo é para um cateter seleccionado do grupo que consiste num cateter intravascular e um cateter de cavidade corporal.

18. Utilização de reivindicação 16 em que a solução de controlo é para infusão no cateter numa quantidade de 80% a 120% do volume interno do lúmen do cateter.

19. Utilização de reivindicação 16 em que a solução tem uma densidade de 1,000 a 1,300 g/mL.

20. Dispositivo de infusão por infundir uma solução de controlo num lúmen de cateter, o referido dispositivo compreende:

uma seringa;

uma solução de controlo farmacologicamente aceitável contendo na seringa, a referida solução de controlo incluindo citrato como um anticoagulante e um foto-oxidante em que o foto-oxidante tem um efeito anti-séptico e a referida seringa contendo a solução de controlo é esterilizada.

21. Dispositivo de reivindicação 20, em que o foto-oxidante compreende azul de metileno.

22. Dispositivo de qualquer de reivindicações 20 ou 21 em que a solução de controlo compreende um agente de viscosidade.

23. Kit para controlar o cateter de um paciente, compreendendo:

um recipiente que tenha uma solução de controlo de cateter, a solução de controlo de cateter compreendendo citrato como um anticoagulante e um foto-oxidante, em que o foto-oxidante tenha um efeito anti-séptico;

uma seringa com terminal Luer lock;

um tampa de substituição;

e um perfurador de acesso a frasco de dose única sem agulha com tampa descartável.

24. Kit de acordo com a reivindicação 23 em que o foto-oxidante é azul de metileno.

Lisboa, 5 de Julho de 2008

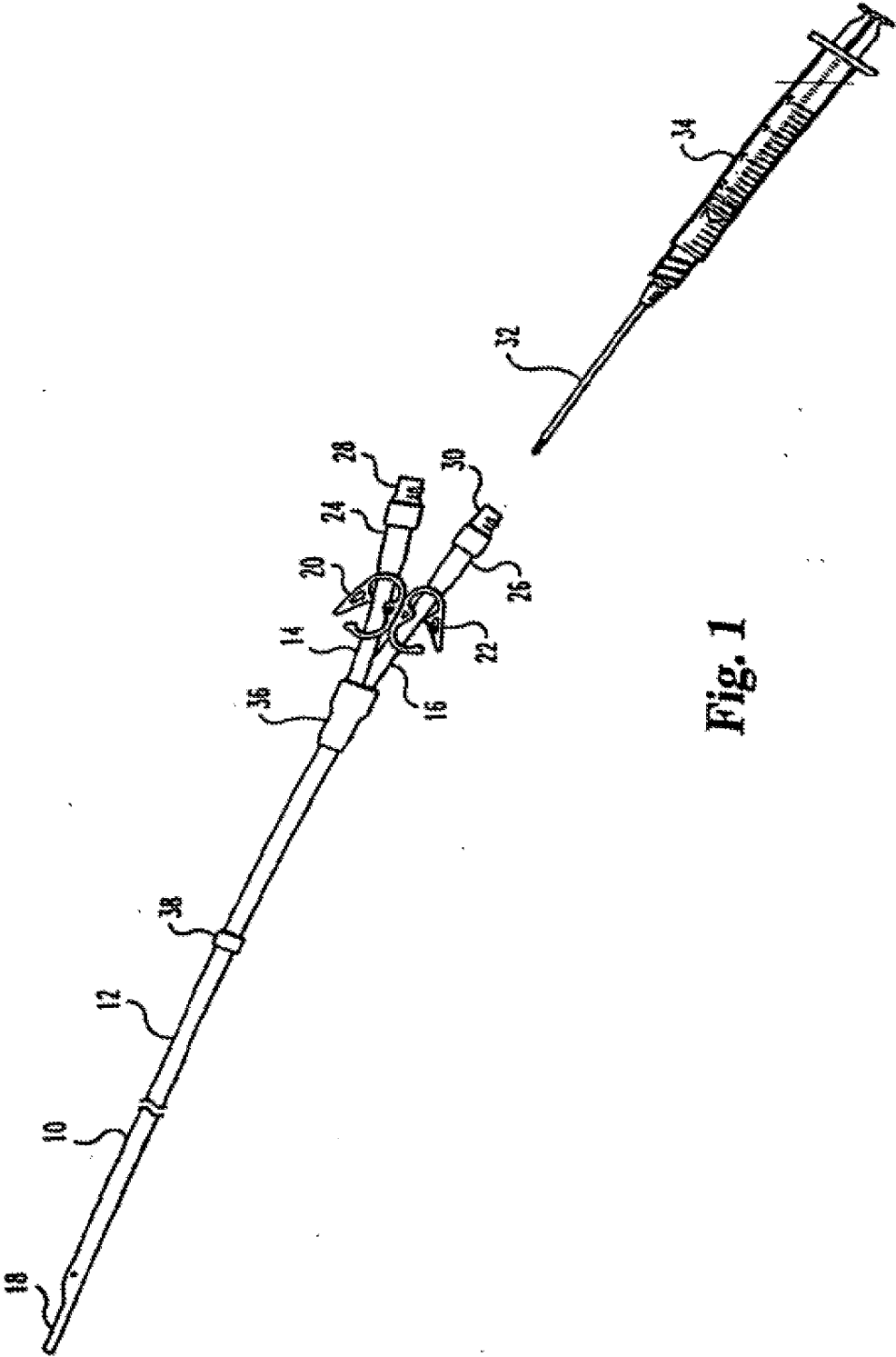


Fig. 1

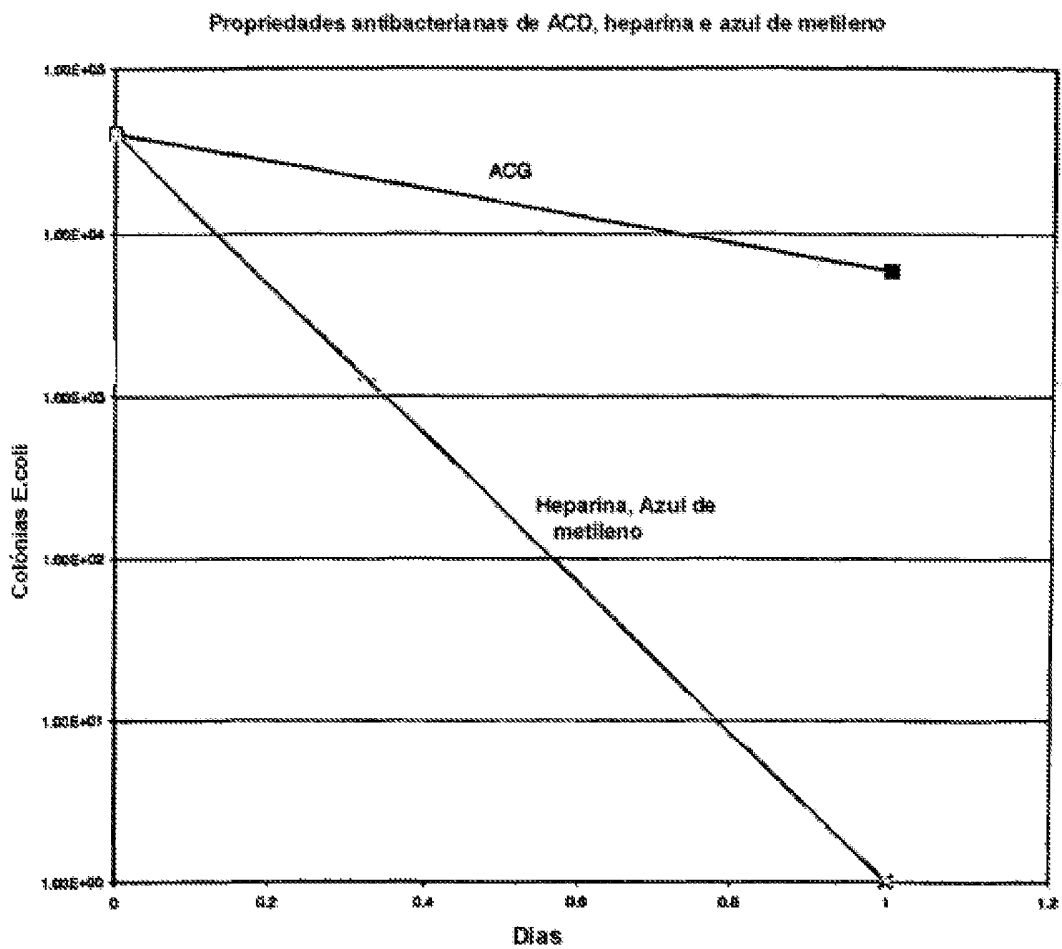


Figura 2

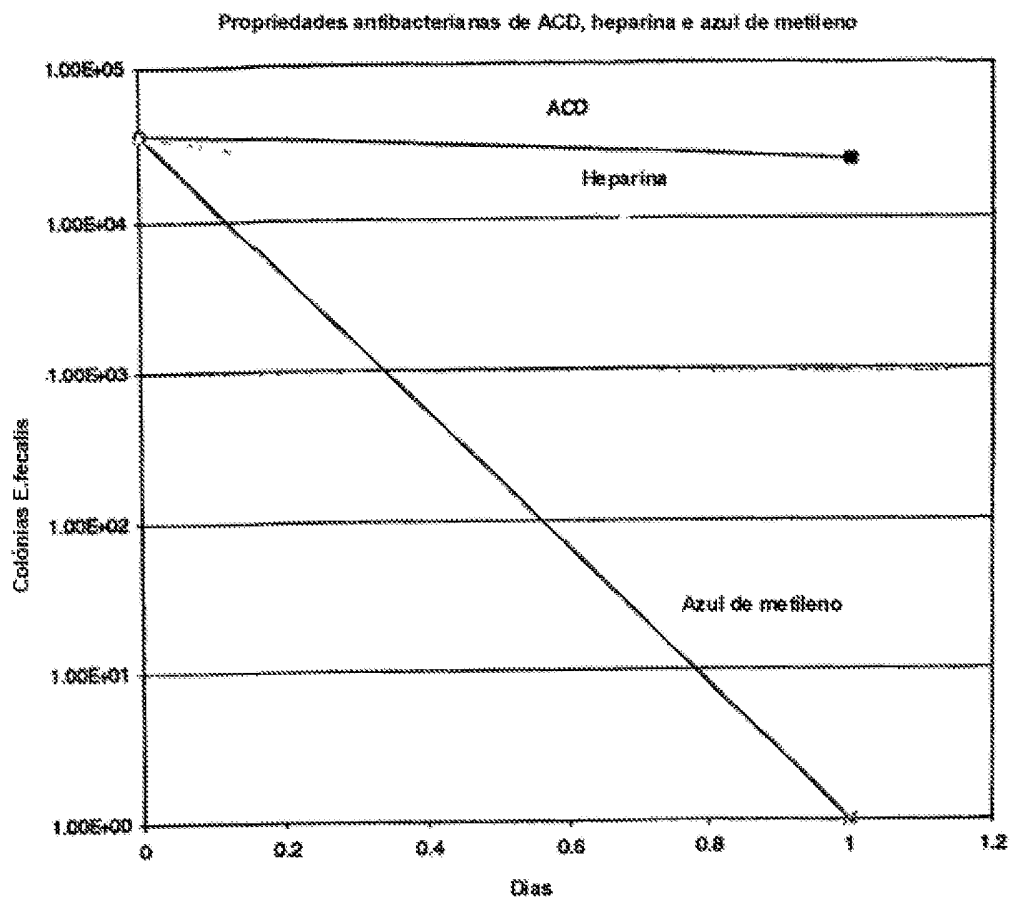


Figura 3

Figura 4: Propriedades antibacterianas do azul de metileno 0,01% em ACD (4% citrato) para organismos gram positivos e organismos gram negativos

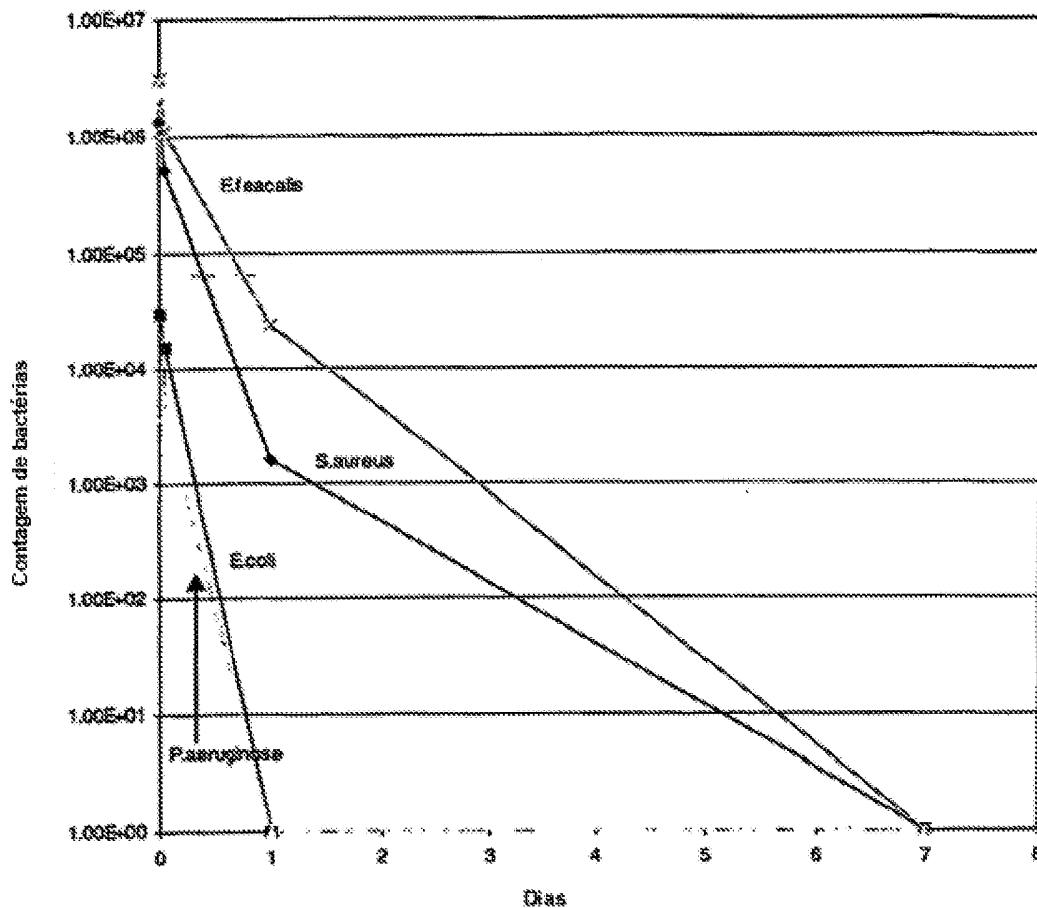


Figura 4

Figura 5: Propriedades antibacterianas do azul de metileno 0,01% em tampão citrato 0,24 M a pH 4,5 e 7,2 para organismos gram positivos e organismos gram negativos

Propriedades bactericidas de 10 mg% de azul de metileno em tampão citrato 0,24 M a pH 4,5 e 7,2

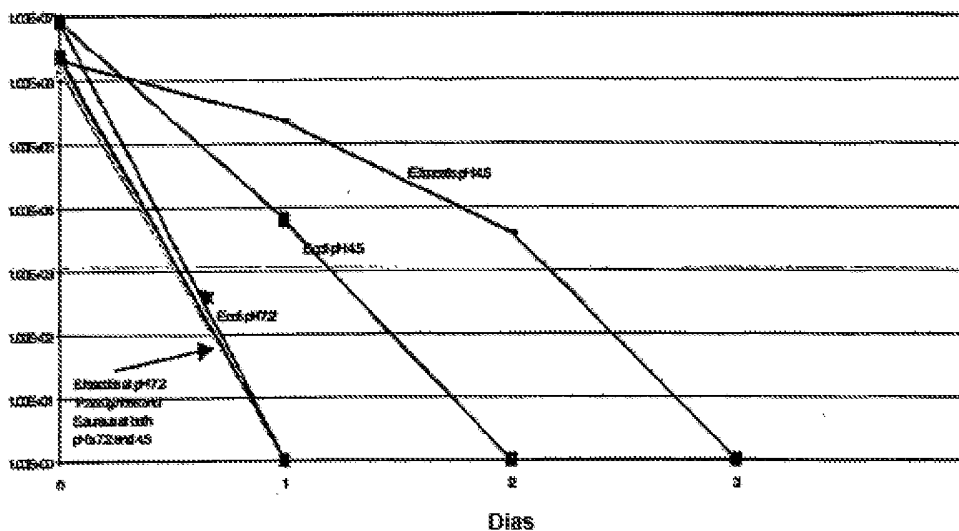


Figura 5

Concentração de citrato vs. densidade relativa (calculado)

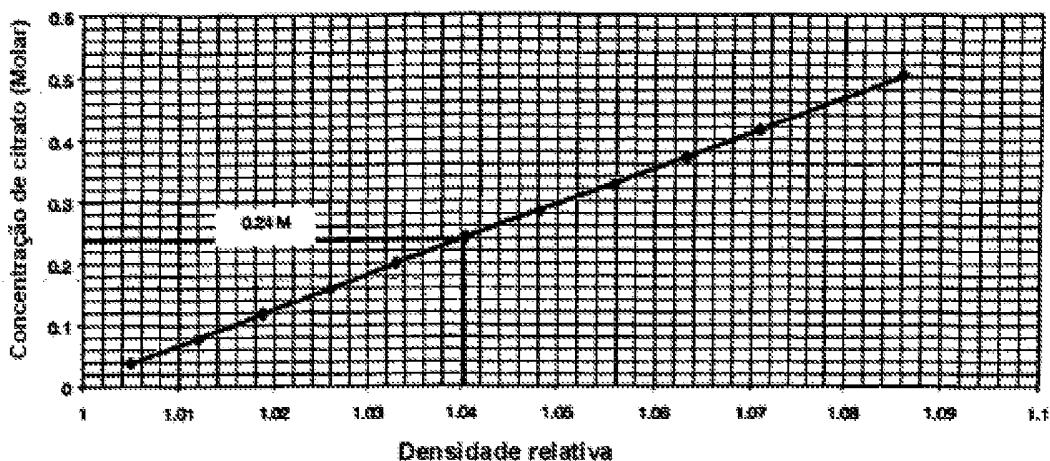


Figura 6

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente serve apenas para conveniência do leitor. Não faz parte do documento Patente Europeia. Embora fosse tomado grande cuidado na compilação das referências, não podem ser excluídos erros ou omissões e o EPO nega toda a responsabilidade nesta consideração.

Documentos patente citada na descrição

- WO 0010385 A

Literatura que não é patente citada na descrição

- *J. Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 1-19