

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 649**

51 Int. Cl.:

A61M 25/01 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
A61M 39/28 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
A61M 39/16 (2006.01)
A61M 39/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012** **PCT/US2012/046496**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013** **WO13009998**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012** **E 12810890 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020** **EP 2731658**

54 Título: **Dispositivo para entrega de agente antimicrobiano en un catéter transdérmico**

30 Prioridad:

12.07.2011 US 201161506979 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2020

73 Titular/es:

ICU MEDICAL, INC. (100.0%)
951 Calle Amanecer
San Clemente, CA 92673, US

72 Inventor/es:

ZIEBOL, ROBERT J. y
MODERT, KEITH J.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 797 649 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

Dispositivo para entrega de agente antimicrobiano en un catéter transdérmico

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a dispositivos médicos para impedir que organismos infecciosos entren y ocupen la luz de catéteres y tubos de drenaje, y más particularmente, a sistemas, métodos, y artículos para administrar agentes antimicrobianos en la luz y cerca de la región de entrada (en el extremo proximal) de catéteres y tubos de drenaje.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Los catéteres de hemodiálisis permiten que los pacientes con enfermedad renal tengan toxinas eliminadas de su torrente sanguíneo. Sin la utilización de catéteres, muchos de estos pacientes no sobrevivirían. Sin embargo, los catéteres de hemodiálisis a largo plazo tienen un serio inconveniente, ya que un porcentaje significativo de los catéteres falla debido a la infección, lo que resulta en tasas de mortalidad elevadas y grandes costes anuales de atención médica asociados con el tratamiento. Además, las infecciones del torrente sanguíneo son una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos, y muchas de esas infecciones son atribuibles a dispositivos de acceso vascular tales como los catéteres de hemodiálisis. La tasa de mortalidad asociada con tales infecciones es considerable.

En el documento US 2010/0106102 A1 se ha descrito un sistema para administrar agentes antimicrobianos en la luz de catéteres y tubos de drenaje. En el documento US2005/0124970 A1 se describe un tapón luer.

Es el objeto de la invención proporcionar un sistema y un método para reducir las infecciones relacionadas con los catéteres de hemodiálisis a largo plazo.

20 RESUMEN DE LA INVENCION

Este objetivo es conseguido por un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 y por un método de acuerdo con la reivindicación 5.

- 25 De acuerdo con la invención, se ha proporcionado un tapón para administrar un agente microbiano en la luz de un catéter transdérmico. El tapón comprende un miembro alargado configurado para su inserción en el extremo proximal de un catéter y una composición antimicrobiana posicionada para ser administrada al catéter. Al menos una parte de la composición antimicrobiana es administrada al exterior del extremo proximal del catéter tras la inserción del miembro alargado en el extremo proximal del catéter.

- 30 La aplicación está dirigida además a un método para aplicar un agente antimicrobiano en el extremo proximal de un catéter transdérmico. El método incluye proporcionar un catéter transdérmico; llenar al menos una parte del extremo proximal del catéter transdérmico con una solución de bloqueo; sujetar el catéter transdérmico cerca de su extremo proximal para restringir el flujo de la solución de bloqueo al extremo distal del catéter transdérmico; e insertar un miembro alargado en el extremo proximal del catéter transdérmico de tal manera que el miembro alargado desplace suficientemente la solución de bloqueo para que la solución de bloqueo fluya desde el extremo proximal del catéter. El miembro alargado incluye o incorpora un material antimicrobiano.

- 35 Este resumen no pretende ser limitativo de la invención. La invención se ha descrito adicionalmente en la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La invención puede ser comprendida más completamente en relación con los siguientes dibujos, en los que:

- 40 La fig. 1A es una vista en perspectiva de una protección doble con dos tapones hecha de acuerdo con la implementación preferida de la invención. Un tapón es insertado en la protección doble; el otro tapón no es insertado.

La fig. 1B es una vista lateral en sección transversal de dos tapones insertados en una protección doble y es hecha de acuerdo con la implementación preferida de la invención.

La fig. 2A es una vista en perspectiva de un miembro alargado y una protección individual hecha de acuerdo con una implementación de la invención. El tapón se ha mostrado no insertado en la protección individual.

- 45 La fig. 2B es una vista lateral en sección transversal de un tapón insertado en una protección individual hecho de acuerdo con una implementación de la invención.

La fig. 3A es una vista en perspectiva, que mira desde el extremo distal de un tapón, hecho de acuerdo con la implementación preferida de la invención.

La fig. 3B es una vista lateral en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con la implementación preferida de la invención.

La fig. 4A es una vista en perspectiva de dos tapones hechos de acuerdo con la implementación preferida de la invención, y un catéter. Los tapones se han mostrado insertados en el catéter.

- 5 La fig. 4B es una vista lateral en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con la implementación preferida de la invención, e insertado en un catéter.

La fig. 4C es una vista de extremo en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con la implementación preferida de la invención, e insertado en un catéter.

- 10 La fig. 5A es una vista lateral en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con la implementación preferida de la invención, antes de que el tapón sea insertado en un catéter.

La fig. 5B es una vista lateral en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención, cuando el tapón está siendo insertado en un catéter.

La fig. 5C es una vista lateral en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención, con el tapón completamente insertado en un catéter.

- 15 La fig. 6 es una vista lateral en sección transversal de un tapón con un cierre hermético en el extremo distal del anillo de retención hecho de acuerdo con una implementación de la invención, insertado en un catéter.

La fig. 7 es una vista lateral en sección transversal de un tapón con espuma a lo largo de las roscas del anillo de retención hecho de acuerdo con una implementación de la invención, e insertado en un catéter.

- 20 La fig. 8A es una vista lateral en sección transversal de un tapón con una punta hinchable hecho de acuerdo con una implementación de la invención, insertado en un catéter. La punta se ha mostrado en su estado no hinchado.

La fig. 8B es una vista lateral en sección transversal de un tapón con una punta hinchable hecho de acuerdo con una implementación de la invención, insertado en un catéter. La punta se ha mostrado en su estado hinchado.

La fig. 9 es una vista lateral en sección transversal de un tapón que no contiene un miembro alargado.

- 25 La fig. 10A es una vista en perspectiva, mirando desde el extremo distal de un tapón, hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención.

La fig. 10B es una vista en perspectiva, mirando desde el extremo distal de un inserto, hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención.

La fig. 10C es una vista en perspectiva, mirando desde el extremo proximal de un inserto, hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención.

- 30 La fig. 10D es una vista en perspectiva, mirando desde el extremo distal de un anillo de retención, hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención.

La fig. 10E es una vista en sección lateral de un anillo de retención hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención.

- 35 La fig. 10F es una vista lateral en sección transversal de un tapón hecho de acuerdo con una implementación preferida de la invención.

La fig. 11 es una tabla que muestra el efecto de interferencia entre un anillo de retención y un escalón sobre el par de anillo-inserto.

La fig. 12 muestra la concentración de microbios cultivados en diferentes condiciones de catéter.

La fig. 13 muestra un gráfico de análisis de supervivencia de catéteres libres de bacterias en diferentes condiciones.

- 40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a dispositivos, sistemas, y métodos para tratar, prevenir y eliminar organismos infecciosos en dispositivos médicos, tales como catéteres y tubos de drenaje, e impedir que los organismos entren en el torrente sanguíneo. Los dispositivos, sistemas, y métodos administran agentes antimicrobianos en la luz y cerca de la región de entrada de los catéteres y tubos de drenaje. La siguiente descripción detallada presenta una descripción de ciertas realizaciones específicas para ayudar a comprender las reivindicaciones. Sin embargo, se puede poner en práctica la presente invención en una multitud de realizaciones diferentes definidas y cubiertas por las reivindicaciones.

- 45

La presente invención incluye, en ciertas implementaciones, métodos y dispositivos para impedir la proliferación de organismos y la formación de biopelículas en catéteres de modo que los organismos no sean capaces de salir del catéter y entrar en el torrente sanguíneo de un paciente. El dispositivo y el sistema impiden, o reducen el número de organismos que llegan al torrente sanguíneo empleando alguno o todos los siguientes tres métodos de prevención: 1) bloquear físicamente la migración de organismos fuera del catéter, 2) matar organismos a lo largo de las roscas, la cara final y el conector luer en el extremo proximal (fuera del cuerpo) del catéter utilizando un antimicrobiano, y/o 3) matar organismos dentro de una región confinada del catéter utilizando un agente antimicrobiano y/o una barrera física en la luz del catéter. También se puede utilizar un cuarto modo de acción, frotar la pared del catéter (para eliminar físicamente los organismos adheridos al extremo proximal del catéter (roscas y/o cara de extremo) y/o la sección de la pared interior tras quitar el tapón del catéter) en colaboración con los otros métodos y dispositivos, o independientemente en ciertas implementaciones.

En un primer aspecto, la presente invención incluye una barrera de organismos en el extremo externo del catéter, también denominado en este documento como el extremo proximal del catéter. Esta barrera proporciona un cierre hermético para evitar que los organismos lleguen a la cara de extremo y a las partes Luer del conector en un catéter. Esto se puede lograr, por ejemplo, utilizando cualquiera de las siguientes características: Primero, colocando una solapa o junta de elastómero (es decir, silicona, neopreno, poliuretano, etc.) que es posicionada en el extremo del conector del tapón o, alternativamente, a lo largo de la pared interior del anillo de bloqueo del tapón. La solapa preferiblemente hace un cierre hermético a los fluidos contra la pared exterior del conector del catéter, disminuyendo de este modo la probabilidad de incursión microbiana e impidiendo el crecimiento microbiano. En segundo lugar, colocando espuma, ya sea de celda cerrada o de celda abierta, que preferiblemente contiene un antimicrobiano, a lo largo de la pared interior del anillo de retención del tapón y/o en la ubicación más proximal en el tapón, de tal manera que se apoye y selle contra el extremo proximal de la superficie del conector del catéter (también llamada la cara de extremo).

Una realización que utiliza un agente antimicrobiano a lo largo de la región de la banda de rodadura del tapón, pero que no contiene una barrera de organismos, también puede ser utilizada para reducir el número de organismos que pueden entrar en el catéter. Esta reducción en el número de organismos que pueden entrar en el catéter es lograda matando organismos dentro de la banda de rodadura y de la región de la cara de extremo. El tapón está diseñado opcionalmente para transferir el agente antimicrobiano desde el tapón a las roscas del catéter. Esto es logrado desplazando el fluido desde catéter hacia la región de rosca del conector. El miembro alargado y el luer, cuando entran en el catéter, desplazan el fluido del catéter, haciendo que el fluido fluya hacia la región de rosca entre el conector y el tapón. El agente antimicrobiano se disuelve en el fluido, haciendo que el fluido se sature con agente antimicrobiano. El fluido antimicrobiano produce una región antiséptica efectiva, matando organismos en el conector. Además, a medida que el fluido se seca, el antimicrobiano se precipita desde el fluido y es depositado sobre las roscas del catéter y en la cara de extremo. Este proceso es repetido cada vez que un nuevo tapón es colocado sobre el catéter, reponiendo así el agente antimicrobiano en la región proximal del catéter con cada nuevo tapón.

En un segundo aspecto, la invención está dirigida a la adición de un antimicrobiano a lo largo de un conector luer. Esto puede ser logrado, por ejemplo, revistiendo un conector luer macho con diferentes agentes antimicrobianos.

En un tercer aspecto, la invención está dirigida a un agente antimicrobiano dentro del catéter. El antimicrobiano puede ser administrado como un revestimiento que eluye de un miembro alargado revestido, que está revestido sobre (o impregnado en) un miembro alargado (tal como 250 µg de acetato de clorhexidina en una capa de aproximadamente 2 µm de grosor a lo largo de 17 mm de largo x 1,9 mm de diámetro de miembro alargado/varilla). El miembro alargado tiene la ventaja añadida de desplazar el fluido desde el interior del catéter a medida que es insertado, transfiriendo de este modo la solución a la región proximal exterior del conector del catéter (cara de extremo y roscas). El agente antimicrobiano del tapón se disuelve en el fluido desplazado y desinfecta de este modo el extremo proximal del conector. Además, cuando el fluido se seca, deposita un revestimiento de acetato de clorhexidina u otro antimicrobiano apropiado en el conector como se ha descrito anteriormente. Como alternativa a la utilización del miembro alargado, el acetato de clorhexidina u otro agente antimicrobiano puede ser administrado mediante un revestimiento en una punta luer (tal como 250 µg de acetato de clorhexidina en una capa que es aproximadamente de 20 µm de grosor). Un mínimo de 10 µg de acetato de clorhexidina en el miembro alargado es efectivo para muchos organismos en algunas implementaciones. Un mínimo deseable de más de 100 µg es efectivo para la mayoría de los organismos, y un mínimo deseado adicional de 250 µg es altamente efectivo contra todos los organismos principales.

Los tipos de agentes antimicrobianos pueden incluir base de clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, EDTA, sulfadiazina de plata, o Taurolidina; o sus combinaciones. También se pueden utilizar otros agentes antimicrobianos. Se prefiere el acetato de clorhexidina porque tiene una larga historia de uso humano, con un perfil de seguridad y eficacia bien entendido.

Típicamente, estos métodos también son utilizados en colaboración con el confinamiento del antimicrobiano en el catéter, por ejemplo, tal como confiando en una abrazadera de catéter para confinar el agente antimicrobiano en una parte del extremo proximal del catéter (esa parte del catéter fuera de un paciente y en particular la parte más cercana al conector en el catéter por la cual los fluidos entran y salen del catéter). Las abrazaderas de tubo de extensión son parte de cada catéter de hemodiálisis y actualmente son utilizadas para confinar soluciones de bloqueo que son utilizadas para ayudar a garantizar la permeabilidad del catéter. Utilizando la metodología de abrazadera existente, el riesgo de que embolias por aire y solución de bloqueo entren en el paciente es muy pequeño y coherente con el estado actual de la técnica para

realizar procedimientos de hemodiálisis. En otros dispositivos médicos, tales como los catéteres que no poseen abrazaderas de catéter, se puede utilizar una punta de tapón hinchable u otra técnica de confinamiento, tales como las descritas en la solicitud de patente de los Estados Unidos con número de publicación US 2010/0106103 A1.

También se puede utilizar la extracción mecánica del organismo. A este respecto, una parte del miembro alargado puede raspar la pared del catéter tras la extracción, tal como teniendo costillas incorporadas en el miembro alargado. En algunas implementaciones, después de colocar el miembro alargado en el catéter, la hinchazón anisotrópica mueve las costillas (u otras proyecciones) contra la pared, lo que proporciona un ajuste más apretado contra la pared después de la hinchazón y promueve aún más la extracción mecánica de los organismos. También, es posible que la punta del miembro alargado se hinche (u otras partes tales como las costillas se hinchen), o que se hinche a lo largo del miembro alargado. Preferiblemente, el diámetro no hinchado del miembro alargado es más pequeño que la luz del catéter cuando el miembro alargado está siendo insertado, pero se hincha para adaptarse a la forma interior (o más grande) de la luz del catéter para mejorar la extracción mecánica de los organismos durante la extracción. Se pueden utilizar diferentes poliuretanos u otro material para producir hinchazón anisotrópica adecuada y estabilidad mecánica; más específicamente, Lubrizol 1065D es adecuado para un miembro alargado que no se hincha y TG-500 es adecuado para una punta de hinchazón anisotrópica (o hinchazón isotrópica) que puede estar unida entre sí utilizando unión por calor u otros métodos adecuados.

Una realización de la invención, denominada en este documento "el tapón", contiene un miembro alargado que puede ser insertado en un dispositivo médico, tal como un catéter o un tubo de drenaje, para la prevención y el tratamiento de organismos infecciosos dentro del dispositivo médico y en la proximidad del miembro alargado, y además impide la migración de organismos infecciosos al cuerpo proporcionando una barrera antimicrobiana y/o física. En aras de la simplicidad, el término "catéter" es utilizado para todos los dispositivos médicos en los que la presente invención puede ser insertada y utilizada para tratar, impedir, y eliminar organismos infecciosos. El tapón puede ser extraído del catéter para permitir que el catéter sea utilizado en un procedimiento de diálisis u otro procedimiento. Después de completar el procedimiento, se puede utilizar un nuevo tapón para sellar y proteger el catéter. La extracción de un tapón y su sustitución por un nuevo tapón se puede repetir un número indefinido de veces. Con cada nuevo tapón, se restablece el agente antimicrobiano dentro y fuera del catéter. Otro aspecto de la invención es que el agente antimicrobiano es transferido desde el tapón al catéter con cada uso.

Una realización ejemplar incluye una varilla alargada que comprende un material adecuado en el que se ha incorporado un agente antimicrobiano. El término "antimicrobiano", como se ha utilizado en este documento, incluye cualquier sustancia o sustancias que maten o inhiban el crecimiento de organismos tales como bacterias, hongos, protozoos, virus, etc. También debería tenerse en cuenta que puede haber uno o más agentes antimicrobianos utilizados. Por lo tanto, a lo largo de este documento, el agente antimicrobiano se refiere a uno o más agentes antimicrobianos. Si bien la invención puede ser utilizada en una variedad de dispositivos médicos, se utilizará un catéter, y más específicamente un catéter de hemodiálisis a largo plazo, para describir la utilización de la invención. La utilización de estos ejemplos no pretende restringir o limitar la utilización de la invención en otros tipos de catéteres o dispositivos médicos, tales como catéteres de diálisis peritoneal, catéteres urinarios, líneas PICC, catéteres venosos centrales, sondas nasogástricas y catéteres de drenaje.

Una aplicación útil de la invención es la prevención de infecciones en personas con catéteres de hemodiálisis. La presente invención previene o elimina organismos infecciosos en el conector y en la pared luminal de un catéter proporcionando un medio para la presencia prolongada de un agente antimicrobiano y/o proporcionando un medio para frotar periódicamente la pared luminal del catéter para eliminar la biopelícula en la que proliferan organismos infecciosos.

Los métodos competitivos para prevenir, eliminar, y tratar organismos infecciosos en la luz de un catéter tienen un uso limitado. Un método utiliza un revestimiento antimicrobiano en o dentro de la pared interna del catéter. Los problemas que han impedido el uso generalizado incluyen el revestimiento antimicrobiano que finalmente se desgasta, pierde potencia, o se cubre con productos sanguíneos, lo que hace que el revestimiento sea ineficaz. Cuando se utilizan antibióticos como el agente antimicrobiano, existe una preocupación adicional con respecto a la aparición de organismos resistentes a los antibióticos y el riesgo de anafilaxia a los antibióticos. Otro método para tratar organismos infecciosos en la luz es la utilización de un antibiótico o líquido antimicrobiano, conocido como agente de bloqueo o solución de bloqueo. En este método, un líquido antimicrobiano es inyectado en el catéter, y un tapón es colocado en el centro del catéter para impedir que el fluido se filtre fuera del catéter y para impedir que organismos infecciosos entren en la luz.

Una cuestión que impide el uso generalizado de este método es la preocupación por la aparición de organismos resistentes si se utiliza un agente antibiótico. Sin embargo, esta preocupación puede ser eliminada virtualmente mediante la utilización de un antimicrobiano no antibiótico, como la taurolidina. Otro problema cuando los catéteres de diálisis están llenados con soluciones de bloqueo es que la solución de bloqueo se derrama en el torrente sanguíneo. Esto ocurre por dos razones. Primero, cuando el catéter es llenado con un volumen igual al volumen del catéter, una parte significativa del fluido se escapa debido a la naturaleza del perfil de flujo laminar en el catéter. En segundo lugar, el flujo sanguíneo por la punta/extremo distal da como resultado que la solución de bloqueo del catéter inyectada sea extraída debido al efecto Venturi, y las diferencias de densidad entre la solución de bloqueo provocan el derrame de la solución en el torrente sanguíneo. Se ha informado que el 60% o más de la solución de bloqueo es derramado en el torrente sanguíneo en las primeras horas después de la instilación. La sobredosis accidental, ya sea por inyectar demasiado volumen o una concentración demasiado alta de la solución de bloqueo, puede causar un derrame adicional en el torrente sanguíneo. El derrame ha provocado eventos adversos, incluyendo la muerte. Por ejemplo, el derrame ha provocado la muerte por

hipocalcemia transitoria cuando se utilizó una solución de citrato. Además, pueden ocurrir otros eventos adversos ya que algunos tipos de soluciones de bloqueo pueden acumularse en el cuerpo.

En el caso de utilizar el tapón con catéteres de diálisis, la presente invención está diseñada para ser sustituida regularmente después de cada sesión de diálisis, aproximadamente tres veces por semana. Esto repone el agente antimicrobiano con cada sustitución, lo que resulta en una concentración constante y alta de agente antimicrobiano presente dentro y sobre el catéter de manera continua, lo que resulta en un menor riesgo de infección. Sin embargo, el método de confinamiento, tal como las abrazaderas, como son utilizadas en colaboración con la invención, impide que una cantidad significativa de agente antimicrobiano se filtre al torrente sanguíneo de forma regular.

Además, la separación entre el agente antimicrobiano y la sangre puede dar como resultado una tasa de infección más baja, menos efectos secundarios y menos riesgo de desarrollar bacterias resistentes porque se ha utilizado un antimicrobiano no antibiótico. En ciertas realizaciones, la presente invención crea una barrera física entre la sangre y el agente antimicrobiano. La barrera reduce en gran medida el intercambio de agente antimicrobiano con la sangre que circula en el cuerpo, lo que da como resultado menos efectos secundarios del agente antimicrobiano. Esto puede dar como resultado un nivel más constante de agente antimicrobiano a lo largo de la longitud del catéter adyacente al tapón. Adicionalmente, la barrera reduce la cantidad de agente antimicrobiano que entra en el torrente sanguíneo, reduciendo así el riesgo de una reacción adversa al agente o a desarrollar organismos resistentes al agente antimicrobiano. En comparación, es bien sabido que los agentes de bloqueo líquidos pueden migrar, y de hecho lo hacen, de manera rutinaria al torrente sanguíneo, y la sangre puede migrar al catéter, reduciendo así la eficacia del agente antimicrobiano, aumentando la posibilidad de que las bacterias entren en el torrente sanguíneo y aumentando la tasa de trombosis en el catéter. El acto de lavar la luz del catéter con un agente fluido en la luz dará como resultado la extracción de sangre de la luz y reduce así el riesgo de trombosis. Si el agente líquido es un bloqueo antitrombótico, como solución salina heparinizada o solución salina con citrato de sodio al 4%, el riesgo de trombosis se reduce aún más. La utilización de un medio de confinamiento, como se ha descrito en la presente invención como una punta del miembro alargado hinchable, el miembro alargado hinchable, o la abrazadera de catéter, impide que la sangre vuelva a entrar en la luz y da como resultado un menor riesgo de trombosis en la luz.

Otro aspecto de la invención se refiere a proteger los tapones de la contaminación antes del uso y durante la manipulación para mantener el miembro alargado y luer estériles antes de la inserción en el catéter. Se puede utilizar una protección sobre el miembro alargado y luer. Una protección estándar, que protege un miembro alargado y luer, es adecuada para mantener estéril un miembro alargado y luer. A continuación se describe una protección novedosa que mejora la manipulación mientras que mantiene la protección contra la esterilidad, y facilita el moldeo por inyección de bajo coste. La protección novedosa contiene dos tapones dentro de un cuerpo de protección, donde los dos tapones son sostenidos 180 grados opuestos de manera axialmente desplazada con al menos una parte de los dos miembros alargados superpuestos axialmente entre sí, con una barrera física entre los dos tapones. La protección puede tener roscas para proporcionar un medio para unir de forma extraíble los tapones a la protección. Esta configuración novedosa permite al usuario sostener una pieza en lugar de dos, facilitando así el manejo y disminuyendo el riesgo de que se caigan los tapones. La barrera entre los dos tapones asegura que, cuando un tapón es extraído de la protección, el otro tapón permanece estéril. Los tapones, asegurados dentro de la protección, pueden ser envasados en una bolsa utilizando un material de envasado adecuado, tal como una película de metal con un estratificado de polímero para facilitar el sellado por calor. La capa de metal es útil para minimizar los efectos adversos de la humedad. El dispositivo, dentro de la bolsa, puede ser esterilizado utilizando radiación gamma u otro método de esterilización adecuado. La radiación gamma tiene la ventaja de esterilizar eficazmente el producto mientras está contenido dentro de un envase a prueba de humedad.

Este resumen es una visión general de algunas de las enseñanzas de la presente solicitud y no pretende ser un tratamiento exclusivo o exhaustivo del presente tema. Se han encontrado más detalles en la descripción detallada y en las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura y la comprensión de la siguiente descripción detallada y la visualización de los dibujos que forman parte de los mismos, cada uno de los cuales no debe tomarse en un sentido limitativo. El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales.

La investigación y el desarrollo para prevenir las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter (CRBSI) durante los últimos veinte años se han centrado en métodos para matar las bacterias a lo largo de la longitud interna y externa del catéter. Esta investigación ha tenido éxito en reducir la incidencia de CRBSI en algunos tipos de catéteres. Por ejemplo, los catéteres con revestimiento antimicrobiano comercialmente exitosos han resultado en una disminución en la incidencia de infección en aplicaciones que utilizan catéteres a corto plazo (sin túneles). Sin embargo, estos revestimientos se eliminan con el uso y, por lo tanto, no son eficaces para aplicaciones a largo plazo. La utilización de catéteres de hemodiálisis a largo plazo (con túneles, con manguito) produce aproximadamente 2,3 infecciones del torrente sanguíneo cada 1.000 días de catéter. Dicho de otra manera, un paciente que es dializado con un catéter de hemodiálisis puede esperar desarrollar una infección del torrente sanguíneo, de media, cada 14 meses. Para solucionar este problema pendiente, gran parte de la investigación actual se centra en formas de eliminar la biopelícula dentro de los catéteres y en formas de producir revestimientos antimicrobianos de mayor duración que sean capaces de matar organismos dentro de los catéteres.

Los organismos infecciosos típicamente colonizan un catéter de tres formas distintas. Primero, los organismos infecciosos pueden colonizar el catéter viajando en el torrente sanguíneo y eventualmente adhiriéndose al catéter. Se cree que esta forma de transmisión es rara. En segundo lugar, los organismos infecciosos pueden colonizar el catéter viajando a lo largo de la pared exterior del catéter después de entrar en el sitio de salida del cuerpo del catéter. Este método de transmisión de infecciones se ha reducido en gran medida construyendo un túnel en el catéter debajo de la piel a lo largo de varios centímetros, y añadiendo un manguito en la pared exterior del catéter. El tejido corporal crece en el manguito y crea una barrera para la infección. En tercer lugar, los organismos infecciosos pueden colonizar la luz interior del catéter, entrando en el centro y/o el adaptador del conector del catéter, y eventualmente migrando por la luz del catéter hacia el torrente sanguíneo. Este método de transmisión de infecciones es una causa principal de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con catéteres permanentes a largo plazo. Por lo tanto, existe la necesidad de dispositivos, sistemas, y métodos mejorados para eliminar, tratar, y prevenir tal contaminación.

La presente invención previene, reduce e incluso puede eliminar organismos infecciosos de la región de entrada de un catéter o tubo, y de dentro de la superficie luminal interior de un catéter u otros dispositivos médicos similares proporcionando un medio para la presencia prolongada de un agente antimicrobiano y/o proporcionando un medio para frotar periódicamente la región de entrada y/o la luz del catéter u otro dispositivo médico para eliminar los organismos infecciosos y la biopelícula en la que proliferan los organismos infecciosos.

La presente invención incluye métodos y dispositivos para matar organismos y prevenir la proliferación de organismos y la formación de biopelículas en catéteres de modo que los organismos no sean capaces de salir del catéter y entrar en el torrente sanguíneo de un paciente. El artículo de la presente invención previene, o reduce el número de organismos que alcanzan el torrente sanguíneo empleando cualquiera o todos los siguientes tres métodos de prevención: 1) bloquear físicamente la migración del organismo fuera del catéter, 2) matar organismos a lo largo de las roscas, la cara de extremo y el conector luer (dentro y fuera del conector) en el extremo proximal (fuera del cuerpo) del catéter utilizando un antimicrobiano, y/o 3) matando organismos dentro de una región confinada del catéter utilizando un agente antimicrobiano y/o una barrera física en la luz del catéter. Un cuarto modo de acción, frotar la pared del catéter (para eliminar físicamente los organismos adheridos a la sección de la pared interior tras extraer el tapón del catéter) también se puede utilizar en colaboración con los otros métodos y dispositivos.

Como se ha indicado anteriormente, la invención está dirigida en parte a un agente antimicrobiano dentro del catéter. El agente antimicrobiano puede ser administrado como un revestimiento que eluye de un miembro alargado revestido, que está revestido sobre, o impregnado en, un miembro alargado (tal como 250 µg de acetato de clorhexidina en una capa de aproximadamente 2 µm de grosor a lo largo de 17 mm de largo x 1,9 mm de diámetro de miembro alargado/varilla). El miembro alargado tiene la ventaja añadida de desplazar el fluido desde el interior del catéter a medida que es insertado, transfiriendo la solución a la región proximal exterior del conector del catéter (cara de extremo y roscas). El agente antimicrobiano del tapón se disuelve en el fluido desplazado, y desinfecta de este modo el extremo proximal del conector. Además, cuando el fluido se seca, deposita un revestimiento de acetato de clorhexidina u otro antimicrobiano apropiado en el conector como se ha descrito anteriormente. Como alternativa a la utilización del miembro alargado, el acetato de clorhexidina u otro agente antimicrobiano pueden ser administrados mediante un revestimiento en una punta luer (tal como 250 µg de acetato de clorhexidina en una capa de aproximadamente 20 µm de grosor). La parte luer también está revestida con un agente antimicrobiano (tal como 50 µg de acetato de clorhexidina en una capa de aproximadamente 0,4 µm de grosor). También es posible inyectar un agente antimicrobiano en el catéter utilizando una jeringuilla, o administrar agentes antimicrobianos a través de la cavidad de la punta del conector (cantidad soluble en seco, aplicable para el Citrato u otros que requieren grandes cantidades de agente antimicrobiano).

Con referencia ahora a las figuras, se han mostrado implementaciones ejemplares de la invención. La figura 1A muestra una vista despiezada ordenadamente de un sistema de protección doble de 10" que incluye un tapón arterial 20', un tapón venoso 20" y una protección 50"; los colores son elegidos típicamente para que coincidan con los colores estándar utilizados en la hemodiálisis: rojo para el tapón arterial 20' y azul para el tapón venoso 20". El sistema 10" de protección doble contiene dos tapones dentro de la misma protección 50". La protección 50" proporciona una manipulación más fácil porque hay menos piezas para manipular y sostener. El sistema 10" de protección doble es envasado dentro de una bolsa de aluminio sellada térmicamente (no mostrada) y es esterilizado con rayos gamma. La bolsa de aluminio es abierta en la clínica inmediatamente antes de la utilización de los tapones. Las roscas 41 del tapón se aplican de manera extraíble a las roscas 59 de protección doble para permitir una fácil extracción de los tapones 20', 20" de la protección 50". El lado aplanado 57 crea un medio conveniente para sujetar la protección a medida que los tapones 20', 20" son extraídos. Además, el lado aplanado 57 interrumpe la simetría rotacional de la protección 50", haciendo así que el sistema 10" de protección sea resistente a rodar sobre el piso o a que lo dejen caer.

La figura 1B muestra una sección transversal de un sistema 10" de protección doble con un tapón arterial 20' y un tapón venoso 20" cada uno insertado en una protección 50". La protección 50" está diseñada para mantener los tapones 20', 20" desplazados axialmente como se ha mostrado por el eje 54' del tapón arterial y el eje 54" del tapón venoso. El eje de desplazamiento es ventajoso sobre un diseño coaxial porque disminuye la longitud del sistema 10", lo que le permite caber en una bolsa más corta y facilita su manipulación. Además, los tapones 20', 20" están 180 grados opuestos entre sí, haciendo así que los anillos 40', 40" de retención estén físicamente separados entre sí. Esto hace que los anillos 40', 40" de retención sean más fáciles de agarrar porque el anillo 40' de retención arterial no bloquea físicamente el acceso de los dedos al anillo 40" de retención venoso, y viceversa. La protección 50" proporciona protección a los tapones 20', 20" y

ayuda a mantener aún más la esterilidad antes de su utilización porque cada uno de los tapones 20', 20" está separado por una pared 56". En una realización ejemplar, la parte más proximal 31' del luer macho 31 contacta con el borde 58 de recepción de la protección doble 50". El resto del luer macho 31 no entra en contacto con la pared 56", minimizando de este modo el riesgo de eliminar el revestimiento antimicrobiano en el luer macho 31. Típicamente, el miembro alargado 33 tampoco entra en contacto con la pared 56" para minimizar el riesgo de eliminar el revestimiento antimicrobiano.

La figura 2A muestra una vista en perspectiva de un sistema 10' de protección individual con un tapón 20, y una protección 50'. La protección 50' contiene un tapón dentro de la carcasa. El sistema 10' de protección individual está envasado dentro de una bolsa de aluminio sellada térmicamente (no mostrada) y esterilizado con rayos gamma. La bolsa de aluminio es abierta en la clínica inmediatamente antes de utilizar el tapón. Las roscas 41 del tapón se aplican de manera extraíble a las roscas de la protección individual 59 para permitir una fácil extracción del tapón 20 de la protección individual 50'.

La figura 2B muestra una vista en sección transversal de un sistema 10' de protección individual con un tapón 20 insertado en una protección individual 50'. La protección individual 50' proporciona protección al tapón 20 y asegura además que se mantenga la esterilidad antes de su utilización. Esto es logrado encerrando el tapón 20 por una pared de 56". En una realización ejemplar, la parte más proximal 31' del luer macho 31 contacta con el borde 58 de recepción de la protección individual 50'. El resto del luer macho 31 no entra en contacto con la pared 56", y minimiza así el riesgo de eliminar el revestimiento antimicrobiano en el luer macho 31. El miembro alargado 33 preferiblemente tampoco entra en contacto con la pared 56' para minimizar el riesgo de eliminar el revestimiento antimicrobiano.

La figura 3A muestra un tapón 20 hecho de acuerdo con una implementación ejemplar de la invención. El tapón 20 puede ser inyectado moldeado como una sola unidad a partir de una resina de polímero termoplástico para permitir la producción de alto volumen a bajos costes de fabricación. El polímero adecuado producirá una pieza duradera de tal manera que el miembro alargado 33 pueda doblarse sin romperse. Se prefieren los polímeros con un alargamiento mínimo de ruptura del 100%. Además, el polímero típicamente permitirá que un disolvente (que es utilizado en el proceso de revestimiento antimicrobiano) humedezca la superficie de manera uniforme hasta que el disolvente se evapore, y el agente antimicrobiano debería adherirse bien a la superficie de tal manera que el revestimiento no se desprenda ni se caiga durante la manipulación. Se pueden utilizar diferentes materiales poliméricos que cumplan con estos requisitos, tales como poliéster, nylon, polieterimida, polipropileno, cloruro de polivinilo u otros materiales similares. Alternativamente, el miembro alargado 33 puede ser fabricado utilizando un material soluble que está impregnado con un agente antimicrobiano, por lo que el antimicrobiano es liberado en la solución cuando el miembro alargado 33 se disuelve.

Partes del tapón 20 están típicamente revestidas y/o impregnadas con un agente antimicrobiano. En una realización, el agente antimicrobiano es aplicado como un revestimiento, con diferentes cantidades aplicadas opcionalmente al miembro alargado 33, al luer macho 31, y a las roscas 41 del tapón. El agente antimicrobiano también puede estar incorporado dentro del material polimérico a granel, pero se prefiere revestir la superficie porque los revestimientos superficiales generalmente pueden ser liberados en solución más rápidamente que los agentes a granel; adicionalmente, los revestimientos superficiales tienden a requerir menos agente antimicrobiano en general que los agentes a granel porque el agente antimicrobiano en la superficie se disuelve más fácilmente. En algunas implementaciones se ha utilizado una combinación de revestimientos superficiales y una incorporación en materiales de polímero a granel.

Los métodos adecuados para revestir el tapón 20 son pulverizar y sumergir, siendo deseable el revestimiento por pulverización porque la cantidad de agente antimicrobiano aplicada a cada región (miembro alargado 33, luer macho 33, y roscas 41 del tapón) puede ser ajustada más fácilmente sin afectar a la cantidad ubicada en otras regiones.

La figura 3B muestra una sección transversal de un tapón 20 hecho de acuerdo con una realización de la invención. La longitud y el diámetro del miembro alargado 33 están dimensionados para caber en un dispositivo médico. En la realización descrita en este documento, el catéter es un catéter de hemodiálisis. El luer macho 31 y las roscas 41 del tapón pueden ser fabricados de acuerdo con la norma de la Organización Internacional de Normalización ISO 594-2: 1998 (E) para ser compatibles con todos los catéteres de hemodiálisis que están hechos de acuerdo con la norma.

La figura 4A representa un catéter 70 de hemodiálisis para utilizar en colaboración con una realización de la invención, y se ha mostrado con un tapón arterial 20' en el centro arterial 72', y un tapón venoso 20" en el centro venoso 72". Cuando es utilizado con un paciente de hemodiálisis, el tubo 87 de dos luces está parcialmente tiene un túnel parcialmente construido debajo de la piel del paciente, desde la parte superior del tórax hasta la vena yugular. El tubo 72" de dos luces entra en la vena yugular y continúa hasta que la punta 89 del catéter está en la región de la aurícula derecha del corazón. La luz arterial 88' discurre dentro del catéter 70 desde el centro arterial 72' hasta salir por la punta 89 del catéter. La luz venosa 88", de manera similar, discurre dentro del catéter 70 hasta que sale cerca de la punta 89 del catéter. Si hay bacterias u hongos en uno o ambos lúmenes 88', 88", estos organismos causantes de infecciones pueden entrar en el torrente sanguíneo y provocar una infección sistémica del torrente sanguíneo, y por lo tanto es importante la prevención de la entrada y del crecimiento de microorganismos en el catéter 70. El catéter contiene una unión 86, donde los tubos 80 de extensión pasan de dos tubos con dos luces a un tubo con dos luces; las dos luces 88', 88" recorren toda la longitud del catéter 70, desde el centro 72', 72" hasta la punta 89 del catéter sin conectarse de manera fluida con la otra luz. El centro arterial 72' está unido al extremo proximal de un tubo 80 de extensión, y el centro venoso 72" está unido al extremo proximal del otro tubo 80 de extensión. En la realización representada, una abrazadera 84 está posicionada en cada uno de los tubos 80 de extensión, permitiendo que el flujo en la luz sea bloqueado o abierto. En la práctica, las abrazaderas 84 están

cerradas excepto durante una sesión de diálisis u otra transferencia de fluidos dentro del catéter 70. Las abrazaderas 84 son típicamente reposicionadas cada vez que se abren las abrazaderas 84 con el fin de minimizar el riesgo de dañar el tubo 80 de extensión a través de la sujeción múltiple en la misma ubicación.

En referencia a la figura 4B, la abrazadera 84 se ha mostrado ubicada muy cerca del centro 72. La abrazadera 84, cuando está cerrada, crea un punto 85 de aplastamiento que bloquea el flujo de fluido en la luz. Preferiblemente, el miembro alargado 33 será lo suficientemente corto como para asegurar que la abrazadera 84 no se sujete al miembro alargado. Además, el miembro alargado 33 debe poseer un diámetro suficientemente pequeño para garantizar que pueda encajar físicamente dentro de la luz 79 del centro. En realizaciones en las que el miembro alargado 33 es lo suficientemente largo para entrar en el tubo 80 de extensión, el diámetro del tubo de extensión también debe encajar dentro de la luz 82 del tubo de extensión. El miembro alargado 33 debería ser de manera preferible lo suficientemente rígido para permitir la inserción en el centro 72 sin requerir fundas, tubos u otras ayudas de inserción.

El área de superficie del miembro alargado 33 debería ser lo suficientemente grande como para permitir que la cantidad deseada de agente antimicrobiano sea revestida sobre la superficie utilizando operaciones de pulverización o inmersión (u otros métodos de aplicación, incluyendo la incorporación directamente en el miembro alargado). El área de superficie está dimensionada generalmente para producir una tasa de disolución aceptable de tal manera que el agente antimicrobiano entre en la solución 90 de bloqueo a una velocidad y dosificación aceptables. Es deseable que el agente antimicrobiano alcance un nivel eficaz dentro de una hora después de que el tapón 20 sea insertado en el catéter 70.

Si el miembro alargado se extiende hacia el punto 85 de aplastamiento de la abrazadera 84, puede causar potencialmente daños o fugas de la solución 90 de bloqueo. Por lo tanto, la longitud del miembro alargado 33 debería ser lo suficientemente corta como para garantizar que no alcance el punto 85 de aplastamiento de la abrazadera 84. Los diámetros adecuados para el miembro alargado 33 incluyen 1,0 mm a 2,0 mm; y 1,7 mm a 1,9 mm. Una longitud adecuada incluye menos de 20 mm para el miembro alargado 33, alternativamente menos de 30 mm, menos de 40 mm, o menos de 10 mm. Una longitud particularmente deseable es de 17 mm a 19 mm, pero puede variar para su utilización con diferentes catéteres.

En referencia a la figura 4C, se ha representado una realización que muestra la vista de sección de extremo A-A como se ha indicado en la figura 4B, el tapón 20 se ha mostrado completamente insertado en el centro 72 del catéter. Cuando está completamente insertado, el luer macho 31 contacta con el luer hembra 75 para crear un cierre hermético a los fluidos. Las roscas 41 del tapón se aplican a las roscas 78 del catéter para retener el tapón 20 en el centro 72. Sin embargo, después de que el tapón 20 es insertado completamente en el centro 72, hay un vacío 94 entre el anillo 40 de retención y el centro 72. Este vacío 94 puede ser una vía para que los organismos patógenos viajen a lo largo, permitiendo así la contaminación de las superficies del centro con organismos patógenos en la región entre el anillo 40 de retención y el centro 72. Con el fin de reducir la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter, es deseable reducir o eliminar el número de organismos patógenos en esta región.

Con referencia ahora a las figs. 5A a 5C, se han mostrado diferentes etapas de instalación del tapón 20, en las que la inserción del tapón (con un miembro alargado) da como resultado el flujo de un líquido que contiene antimicrobianos fuera el extremo del centro del catéter para matar microorganismos que de otra manera podrían entrometerse potencialmente en el centro y luego en la luz del catéter. En la figura 5 A, el tapón 20 se ha mostrado inmediatamente antes de ser insertado en el centro 72 de un catéter 70. Dentro de la luz 79 del centro hay una solución 90 de bloqueo líquida, cuya parte más proximal forma un menisco 92. La solución de bloqueo para los catéteres de hemodiálisis es más a menudo solución salina heparinizada (100 IU/ml a 5.000 IU/ml de heparina), solución de citrato de sodio (típicamente citrato de sodio al 4%), o solución salina. Los técnicos de atención al paciente y las enfermeras están entrenados para mantener el menisco 92 en el extremo proximal 74 del centro 72. Sin embargo, no es inusual que el menisco caiga varios milímetros dentro de la luz 79 del centro. El agente antimicrobiano debe producir el efecto deseado en cualquiera de las soluciones de bloqueo estándar. En la práctica, la abrazadera 84 permanece cerrada (produciendo un punto 85 de aplastamiento) a menos que se transfieran fluidos a través del catéter 70; esta es una práctica estándar porque disminuye el riesgo de introducir una embolia de aire en el torrente sanguíneo del paciente a través del catéter 70.

En referencia a la figura 5B, el miembro alargado 33 se ha mostrado parcialmente insertado en la luz 79 del centro. El miembro alargado 33 desplaza la solución 90 de bloqueo, lo que da como resultado que el menisco 92 sea empujado fuera de la luz 90 y sobre la cara 76 de extremo del centro 70. Finalmente, a medida que el tapón 20 continúa siendo insertado, el menisco 92 (y la solución 79 de bloqueo) viajará sobre las roscas 78 del catéter.

A continuación, con referencia a la figura 5C, el tapón 20 se ha mostrado completamente insertado en el catéter 70. En esta realización, el menisco 92 viaja más allá del vacío 94, llenando completamente el vacío 94 con solución de bloqueo. La solución de bloqueo hace que el agente antimicrobiano se disuelva, dando como resultado una transferencia de agente antimicrobiano desde una o más de las piezas revestidas (el miembro alargado 33, el luer macho 31, y las roscas 41 del tapón) en la solución. Además, la inserción del miembro alargado en la solución de bloqueo provoca además una transferencia de agente antimicrobiano a las piezas no revestidas previamente, tales como la pared que define la luz interior 79 del centro y la luz 82 de extensión, el luer hembra 75, la cara 76 de extremo y las roscas 78 del catéter. Dentro de varias horas, la solución dentro del vacío 94 puede secarse. De esta manera, se transfiere un revestimiento antimicrobiano a las roscas 78 del catéter y a la cara 76 de extremo, lo que da como resultado una mayor capacidad para matar cualesquiera organismos en las roscas 78 del catéter y en la cara 76 de extremo, incluso si los organismos contaminan las superficies

después de que la solución se seque. En la práctica, el vacío a menudo se infiltra con sudor que contiene organismos. En este escenario, el agente antimicrobiano secado es hidratado por el sudor, matando a los organismos que pueden estar presentes en el sudor. Además, las roscas 78 del catéter y la cara 76 de extremo son rellenadas con agente antimicrobiano cada vez que un nuevo tapón 20 es insertado. En la práctica actual, un nuevo tapón es utilizado después de cada sesión de diálisis. La capacidad del tapón 20 para reponer el agente antimicrobiano en un catéter 70, en una ubicación de destino con un alto riesgo de servir como fuente de microorganismos, supera una deficiencia significativa de los catéteres revestidos con antimicrobianos en los que el agente antimicrobiano desaparece con el uso o solo es aplicada al interior del catéter. Una cantidad deseable de agente antimicrobiano en las roscas 78 del catéter es de 20 µg a 2 mg, alternativamente de 200 µg a 1,5 mg, y deseablemente de 500 µg a 1,2 mg de acetato de clorhexidina. Sin embargo, se entenderá que también se pueden alcanzar diferentes niveles con éxito.

El luer macho 31 hace contacto con el luer hembra 75 para crear un cierre hermético a los fluidos. Estas piezas típicamente son fabricadas de acuerdo con la norma ISO 594-2: 1998(E) de la Organización Internacional de Normalización con el fin de garantizar un cierre hermético y compatibilidad. Sin embargo, la unión entre el luer macho 31 y el luer hembra 75 no es hermética a los fluidos a todo lo largo de la interfaz. Algunos fabricantes de centros de dispositivos médicos fabrican intencionalmente sus luers hembra de tal manera que el luer macho contacte con el luer hembra cerca de la cara de extremo del luer macho. Esto se hace con el fin de reducir el riesgo de la división del centro. Sin embargo, la consecuencia no deseada es que el extremo proximal de la interfaz luer permite la infiltración potencial de organismos. Una vez que los organismos están presentes, pueden ser empujados más adentro de la luz 79 del centro por los tapones actuales (u otros dispositivos) la próxima vez que se inserte un tapón (u otro dispositivo). Una vez que los organismos están dentro de la luz del centro (distal al luer macho) pueden multiplicarse, dando como resultado organismos planctónicos y sésiles, y finalmente una biopelícula. Este problema puede ser contrarrestado colocando un agente antimicrobiano a lo largo del luer macho 31. El agente antimicrobiano mata los organismos que pueden estar o llegar estar presentes a lo largo del luer 75 hembra antes de que los organismos tengan una oportunidad de ser empujados hacia la luz 79 del centro o multiplicarse aún más. Incluso con estas medidas de protección, todavía existe la posibilidad de que algunos organismos puedan llegar más allá del luer hembra 75. Para superar esa potencial deficiencia, la realización preferida también contiene antimicrobianos en el miembro alargado 33, que se disuelven o eluyen en la solución 90 de bloqueo, para matar organismos en la luz del centro.

La cantidad mínima de agente antimicrobiano en el miembro alargado 33 se determinó a través de pruebas de laboratorio en las que los miembros alargados se colocaron en catéteres bajo una variedad de soluciones de bloqueo y organismos de desafío. El tipo de solución de bloqueo se varió entre solución salina, solución salina heparinizada, solución de citrato de sodio al 4%, y suero humano. Se utilizaron una variedad de organismos de desafío, tales como *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Las pruebas realizadas por los inventores mostraron una respuesta a la dosis; cuanto más acetato de clorhexidina contiene el miembro alargado 33, más organismos se matan en el catéter 70.

La cantidad máxima de agente antimicrobiano que es colocada en cada una de las superficies del tapón se desarrolló primero revisando cuánto antimicrobiano es seguro para el paciente y luego comparando eso con la cantidad de agente antimicrobiano a la que el paciente puede estar expuesto potencialmente por cada una de las superficies del tapones 20 que contiene agente antimicrobiano (miembro alargado 33, luer macho 31, y roscas 41 del tapón). La cantidad de antimicrobianos que es segura para el paciente se determinó revisando la información publicada sobre los niveles (especialmente los niveles del torrente sanguíneo) que son considerados generalmente como seguros para los pacientes.

Las pruebas se realizaron con el fin de deducir a qué cantidad de agente antimicrobiano puede ser expuesto potencialmente el paciente a partir del tapón 20. La prueba se diseñó para determinar la eficacia de transferencia del agente antimicrobiano de cada componente aplicable (miembro alargado 33, luer macho 31, y roscas 41 del tapón) al torrente sanguíneo. Con el fin de determinar el nivel potencial del torrente sanguíneo, se consideró la exposición potencial del paciente que podría ocurrir bajo una variedad de condiciones, incluyendo la utilización inusual o la mala utilización (tal como inyectar la solución de bloqueo en el torrente sanguíneo del paciente en lugar de aspirar la solución). La exposición potencial del paciente se determinó para cada componente individualmente y para todo el tapón 20.

La cantidad mínima de agente antimicrobiano en el miembro alargado 33 es la cantidad requerida para obtener una reducción aceptable (también denominada muerte) de organismos causantes de infección. El volumen de solución en el que se disuelve el agente antimicrobiano es importante de entender porque cuanto más solución esté presente, más diluido puede llegar a estar el agente antimicrobiano. El volumen confinado de la solución 90 de bloqueo dentro de la luz está definido por la ubicación del menisco 92, la geometría del lumen 79 del centro, la geometría de la luz 82 de extensión, y la ubicación del punto 85 de aplastamiento. Dado que cada uno de estos artículos puede variar, existe un intervalo considerable de volúmenes de fluido confinado que es posible. Después de tener en cuenta las variaciones de diseño de los catéteres de hemodiálisis existentes, es evidente que la realización preferida necesita producir una concentración terapéutica de agente antimicrobiano dentro de un volumen de 0,7 ml. En una realización, la cantidad de acetato de clorhexidina en el miembro alargado 33 es mayor es de 10 µg a 5 mg. En una realización alternativa, la cantidad de acetato de clorhexidina es de 100 µg a 2 gm. En otra realización más, el miembro alargado contiene de 250 µg a 550 µg.

Estas realizaciones pueden producir la muerte de amplio espectro de los organismos objetivo, sin embargo, dan como resultado una dosis lo suficientemente baja de acetato de clorhexidina que, incluso si toda la solución de bloqueo que

contiene acetato de clorhexidina es inyectada directamente en el torrente sanguíneo, dará como resultado un nivel del torrente sanguíneo que permanece a niveles seguros.

En referencia a la figura 6, se ha mostrado un tapón 20 completamente insertada en un catéter 70. Esta realización contiene un cierre hermético 47 de extremo. El cierre hermético 47 de extremo proporciona una ventaja adicional impidiendo que los organismos entren en la abertura distal 44, impidiendo de este modo que los organismos progresen posteriormente a través del vacío 94, donde podrían contaminar la cara 76 de extremo y el luer hembra 75. La reducción del número de organismos que pueden entrar en la abertura distal 44 puede reducir aún más la incidencia de CRBSI. El cierre hermético 47 de extremo puede estar hecho de un material elástico, de modo que sea capaz de estirarse sobre las roscas 78 del catéter mientras se está insertando el tapón 20, y también debería ajustarse a la forma del centro 72 para crear un cierre hermético de bloqueo de organismos eficaz. El cierre hermético 47 de extremo está hecho preferiblemente de un material duradero para que no se rasgue ni se desgarre. Debería ser lo suficientemente delgado y flexible para que sea fácil de insertar. El cierre hermético 44 de extremo permite que el fluido escape cuando el tapón 20 está siendo insertado en el catéter 70, pero actúa como una barrera para retener sustancialmente la solución de bloqueo que se empujó hacia el vacío 94 durante la inserción. En la realización preferida, esto es logrado manteniendo la pared lo suficientemente delgada y flexible para permitir que la presión aumentada escape donde el cierre hermético 47 de extremo contacta con el centro 72. En una realización ejemplar, el cierre hermético 47 de extremo está sobremoldeado sobre el anillo 40 de retención. Se puede utilizar un elastómero termoplástico, tal como el Santoprene de Exxon Mobile. Sin embargo, otros materiales, tales como la silicona, pueden ser adecuados. En una realización, el cierre hermético 47 de extremo está en el intervalo de 0,13 mm a 2,5 mm (0,005 pulgadas a 0,100 pulgadas) de grosor. En otra realización, el cierre hermético 47 de extremo está en el intervalo de 0,25 mm a 1,0 mm (0,010 pulgadas a 0,040 pulgadas) de grosor.

La solución de bloqueo en el vacío 94 también actúa como una barrera para la infiltración de organismos. Contiene un agente antimicrobiano que se ha disuelto de las superficies del tapón 20 (miembro alargado 33, luer macho 31, y roscas 78 del catéter). En una realización deseada, los niveles de antimicrobianos dan como resultado una concentración de antimicrobianos que es altamente eficaz para matar un amplio espectro de organismos.

En referencia a la figura 7, el tapón 20 se ha mostrado completamente en sección transversal insertado en un catéter 70. Esta realización puede contener un cierre hermético 48 de rosca que está impregnado con un agente antimicrobiano en la misma cantidad que (y en lugar de) la cantidad en las roscas 41 del tapón de la fig. 5C. El cierre hermético 48 de rosca proporciona una ventaja adicional impidiendo que los organismos entren en la abertura distal 44 y, dado que el vacío 94 ahora está ocupado con el cierre hermético 48 de rosca, impide que los organismos progresen a través del vacío ocupado 94 donde de otra manera contaminarían la cara 76 de extremo y el luer hembra 75. La reducción del número de organismos que pueden entrar en la abertura distal 44 puede reducir aún más la incidencia de CRBSI. El cierre hermético 47' de rosca está hecho preferiblemente de un material de espuma elástica que es capaz de adaptarse alrededor de las roscas 78 del catéter mientras que el tapón 20 está siendo insertado, y también debería adaptarse a la forma del centro 72 para que cree un cierre hermético de bloqueo de organismos eficaz. El extremo más distal del cierre hermético 47' de rosca a menudo tiene una capa delgada de poliuretano cerrado para ayudar a reducir la evaporación de la solución. El cierre hermético 48 de rosca está hecho deseablemente de un material duradero para que no se rasgue ni se desgarre. Un aspecto del cierre hermético 48 de rosca es que permite que el fluido escape a medida que el tapón 20 está siendo insertado en el catéter 70, sin embargo, actúa como una barrera para retener sustancialmente la solución de bloqueo que se introdujo en el vacío 94 llenado durante la inserción. En la realización preferida, esto es logrado fabricando el cierre hermético 48 de rosca a partir de una espuma de poliuretano médica hidrófila de celda abierta y teniendo una capa delgada de poliuretano sólido en el extremo más distal del cierre hermético 47' de rosca. El extremo distal del cierre hermético 47' de rosca es deseablemente delgado, tal como de 0,025 a 0,51 mm (0,001 a 0,020 pulgadas), y lo suficientemente flexible como para permitir que la presión aumentada escape donde entra en contacto con el centro 72. El cierre hermético 48 de rosca y el agente antimicrobiano incorporado en el mismo también actúa como una barrera para la infiltración de organismos. Contiene un agente antimicrobiano que se ha disuelto de las superficies del tapón 20 (tal como uno o más del miembro alargado 33, el luer macho 31 y la protección 48 de rosca).

La fig. 8A se refiere a una realización alternativa del tapón 20 que posee una punta novedosa 34' que tiene un diámetro que es más pequeño que el diámetro de la luz 79 del centro cuando la punta 34' es insertada en un catéter 70, pero posteriormente se expande en tamaño. Esta realización es especialmente beneficiosa cuando el tapón 20 es utilizado en un catéter 70 que no tiene una abrazadera para confinar la solución, o en los casos en que es deseable limitar aún más la cantidad de agente antimicrobiano requerida (se requiere menos porque el volumen de la solución confinada es menor). La punta 34' se ha mostrado en la fig. 8 A en su estado no hinchado durante la inserción con el fin de permitir que el miembro alargado sea insertado fácilmente y de minimizar su potencial para empujar a los organismos distales a la punta 34' por una acción de barrido. El miembro alargado en una realización preferida permanece suficientemente rígido mientras está siendo insertado en el catéter 70 y no requiere ninguna pieza adicional o ayuda para la inserción.

La fig. 8B se refiere a una realización alternativa del tapón 20 como se ha descrito en referencia a la figura 8A, excepto que la punta 34" se ha mostrado en su estado hinchado. En la realización representada, el diámetro de la punta 34" es igual al diámetro de la luz 79 del centro en su estado hinchado; la punta 34" se adapta preferiblemente a la superficie de la luz 79 del centro a medida que se hincha. La punta hinchada 34" es beneficiosa para confinar la solución, o en los casos en que es deseable limitar aún más la cantidad de agente antimicrobiano requerida (se requiere menos porque el volumen de solución confinada es menor). La punta 34" es extraíble de la luz 79 del centro cuando se aplica una fuerza de extracción

razonable al tapón 20. Esto es conseguido eligiendo el material y el tamaño la punta 34" de tal manera que, cuando está en su estado hinchado, la fuerza normal que la punta 34" aplica a la pared de la luz 79 del centro es suficientemente baja para permitir una fuerza de extracción aceptable. En una realización ejemplar, el diámetro de la punta no hinchada 34" (referencia a la fig. 8A) es de 1,5 mm (0,060 pulgadas), el diámetro de la punta hinchada confinada 34" es de 2,5 mm (0,098 pulgadas) (el mismo diámetro que la luz 79 del centro), y el diámetro de la punta hinchada no confinada es de 2,8 mm (0,110 pulgadas) cuando es colocada en solución salina normal. Sin embargo, estos diámetros variarán para coincidir con el diámetro del dispositivo con el que se está utilizando el tapón. El diámetro hinchado no confinado preferido (definido como el diámetro al que se expandirá la punta si no está confinado por una pared del lumen) es ligeramente mayor que el diámetro del lumen 79 del centro. Un efecto beneficioso adicional de la punta hinchada es que produce un efecto de frotado en la pared del catéter que eliminará físicamente los organismos adheridos a la sección de la pared interior tras extraer el tapón del catéter.

En una realización, la punta se fabrica para producir una hinchazón isotrópica, de tal manera que el diámetro aumenta pero la longitud no aumenta sustancialmente. En otra realización, todo el miembro alargado está hecho de un material que se hincha anisotrópicamente de tal manera que el diámetro aumenta pero la longitud no aumenta sustancialmente.

En una implementación, el material de la punta 34" consiste en un poliuretano hinchable, tal como Lubrizol TG-500, que ha sido fundido con calor sobre el miembro alargado 33, que es un poliuretano no hinchable, tal como Lubrizol 1065D. Estos materiales proporcionan hinchazón, durabilidad, resistencia y flexibilidad aceptables. El miembro alargado está revestido con un agente antimicrobiano en una cantidad suficiente para obtener un efecto antimicrobiano adecuado, pero lo suficientemente baja como para permanecer seguro para el paciente.

En referencia a la figura 9, se ha mostrado una realización no cubierta por la invención, que es útil en aplicaciones en las que un miembro alargado no encajará en un catéter porque el diámetro interno del catéter es demasiado pequeño, tal como con catéteres centrales insertados periféricamente (PICC). En esta realización, el tapón 20 no contiene un miembro alargado como en las realizaciones anteriores. En cambio, el tapón tiene una cara 38 de extremo luer que es plana o ligeramente rebajada, y la cara 38 de extremo está revestida con una capa antimicrobiana 39. El tipo y la cantidad preferidos de antimicrobiano en la capa antimicrobiana 39 son los mismos que el miembro alargado (véase la descripción de la figura 5C). De manera similar, el luer macho 31 y las roscas 78 del catéter contienen preferiblemente el mismo tipo y cantidad de agente antimicrobiano que las otras realizaciones. El agente antimicrobiano se aplica preferiblemente a la cara de extremo utilizando una bomba dosificadora de precisión con acetato de clorhexidina al 15% en una solución de metanol. Se pueden utilizar otros disolventes, porcentajes y métodos de revestimiento.

En referencia a la fig. 10A, se ha mostrado una realización alternativa de la invención en la que el tapón 20" está fabricado a partir de dos componentes, un anillo 40" de retención y un inserto 30. Es deseable tener una cantidad altamente controlada y repetible de agente antimicrobiano colocada sobre las regiones deseadas del tapón 20". También se prefiere tener diferentes cantidades de antimicrobianos en las diferentes regiones. Se hace más fácil revestir cada región del tapón 20" si el anillo 40" de retención no está bloqueando el acceso al luer macho 31 (y viceversa). Esto es logrado fabricando el tapón 20" como dos piezas separadas, el anillo 40" de retención y el inserto 30. La cantidad preferida de agente antimicrobiano dentro de cada región sigue siendo la misma que la presentada anteriormente (véase la Ref. 5C).

En referencia a la fig. 10B, el inserto 30 está revestido con acetato de clorhexidina, el miembro alargado 33 y a lo largo del luer macho 31. La placa 32, el escalón 36 del tapón, y la pestaña 37 de retención no requieren revestimiento. Las dos piezas que están revestidas son el luer macho 31 y el miembro alargado 33; contienen la misma cantidad de antimicrobiano a la que se ha hecho referencia anteriormente.

En referencia a la fig. 10C, la placa 32 en el extremo proximal del inserto 30 tiene un orificio 35. El propósito de este orificio 35 es mejorar la fabricación. Por ejemplo, el orificio 35 crea una característica conveniente que puede ser utilizada para sujetar y rotar el inserto 30 para permitir que la pieza sea girada mientras está siendo revestida. El orificio 35 también reduce la contracción en el inserto moldeado inyectado 30 creando un espesor de pared más uniforme.

En referencia a la fig. 10D, el anillo 40" de retención es un producto disponible comercialmente de Value Plastics, Inc. con la excepción de que las roscas 41 del tapón están revestidas con un agente antimicrobiano. El agente antimicrobiano en la realización preferida es acetato de clorhexidina en la misma cantidad preferida que se ha descrito anteriormente. El anillo 40" de retención es revestido fácilmente utilizando una técnica de pulverización en la que el anillo 40" de retención es hecho girar a lo largo de su eje, y el antimicrobiano es pulverizado directamente sobre las roscas del tapón. Como un método de revestimiento alternativo, las roscas 41 del tapón se revistieron llenando la parte interna del anillo 40" con solución de clorhexidina metanol al 7%, drenando posteriormente la solución y permitiendo que las piezas se sequen. Esto dio como resultado aproximadamente 1,2 mg de acetato de clorhexidina en las roscas 41 del tapón. La dosis de antimicrobiano puede ser ajustada ajustando la concentración de la solución.

En referencia a la fig. 10E, el escalón 46 de retención entra en contacto con el inserto (no mostrado) cuando el inserto es insertado dentro del anillo 40" de retención. La abertura proximal 43 es utilizada para recibir inicialmente el inserto 30 (véase la figura 10F) durante el montaje. Los dedos de retención 45 están diseñados para retener el anillo 40" de retención en el inserto, como se describirá en la referencia a continuación. El escalón 46 del anillo ayuda a asegurar el inserto.

En referencia a la fig. 10F, se ha mostrado la realización preferida para el tapón 20" de dos piezas. El inserto 30 se ha mostrado completamente insertado en el anillo 40" de retención. La punta 34 se empujó a través de la abertura proximal hasta que el anillo 40" de retención tocó fondo en la placa 32. Los dedos 45 de retención están aplicados con la pestaña 37 de retención para asegurar el anillo 40" de retención en el inserto 30.

- 5 Es deseable que el anillo 40" de retención no gire libremente en el inserto 30. En cambio, se prefiere que el par sea mayor de 0 Nm (libras-pulgada (lb-pulg)) pero menor de 0,23 Nm (2,0 lb-pulg). En una realización más preferida, el par está entre 0,011 Nm y 0,14 Nm (0,1 lb-pulg y 1,25 lb-pulg). En la realización más preferida, el par está entre 0,023 Nm y 0,056 Nm (0,2 lb-pulg y 0,5 lb-pulg). Controlando el diámetro del escalón 36 del inserto de tal manera que interfiera con el escalón 46 del anillo, el par puede ser controlado como se ha mostrado en el gráfico representado en la Figura 11.
- 10 Se prefiere mantener la interferencia entre el escalón 46 del anillo y el escalón 36 del inserto dentro del intervalo de 0,051 mm y 0,23 mm (0,002 pulgadas y 0,009 pulgadas) con el fin de mantener el par de rotación dentro de un intervalo aceptable.

Agente antimicrobiano

- 15 Un agente antimicrobiano puede ser incorporado tanto en el material del miembro alargado como en la superficie del miembro alargado de la presente invención. En una realización preferida, el agente antimicrobiano es acetato de clorhexidina; aproximadamente 250 µg de acetato de clorhexidina están revestidos sobre un miembro alargado en forma de varilla de 17 mm de largo x 1,9 mm de diámetro, lo que da como resultado una capa de acetato de clorhexidina de aproximadamente 2 µm de grosor a lo largo. La parte luer está revestida con 50 µg de acetato de clorhexidina, lo que da como resultado una capa de aproximadamente 0,4 µm de grosor. También es posible inyectar un agente antimicrobiano en el catéter con una jeringuilla, o administrar agentes antimicrobianos a través de la cavidad de la punta del conector (cantidad soluble en seco, aplicable para Citrato u otros que requieren grandes cantidades de agente antimicrobiano).

- 20 El miembro alargado tiene la ventaja adicional de desplazar el fluido desde el interior del catéter a medida que es insertado, transfiriendo la solución a la región proximal exterior del conector del catéter (cara de extremo y roscas). El agente antimicrobiano del tapón se disuelve en el fluido desplazado y, desinfecta de este modo el extremo proximal del conector. Además, cuando el líquido se seca, deposita un revestimiento de acetato de clorhexidina u otro antimicrobiano apropiado en el conector como se ha descrito anteriormente. Como alternativa a la utilización del miembro alargado, el acetato de clorhexidina u otro agente antimicrobiano puede ser administrado mediante un revestimiento en una punta luer (tal como 250 µg de acetato de clorhexidina en una capa de aproximadamente 20 µm de grosor).

- 25 Una composición antimicrobiana está ubicada en la superficie exterior del miembro alargado, el conector luer macho, y el anillo de retención. La composición antimicrobiana eluye del miembro alargado después de la inserción del miembro alargado/varilla en un catéter. Cuando el sistema es insertado en el catéter, el agente antimicrobiano se disuelve en el líquido contenido dentro del catéter, entrando así en contacto con organismos infecciosos que podrían estar presentes a lo largo de las superficies del conector y la pared de la luz del catéter o en solución. Además, el agente antimicrobiano y cualesquiera organismos infecciosos están confinados juntos en el pequeño espacio a lo largo del catéter. Otra ventaja es que la acción de confinamiento de la abrazadera atrapa cualesquiera microbios infecciosos dentro del catéter e impide que sean transmitidos a otras áreas del catéter o al cuerpo para prevenir una infección sistémica.

- 30 Los agentes antimicrobianos deberían matar y/o proporcionar estasis de bacterias y hongos Gram-positivos y Gram-negativos. Los agentes también pueden tener eficacia para matar organismos dentro de una biopelícula establecida y/o degradar la matriz extracelular de la película. Sin embargo, esto no es necesario para que la invención sea beneficiosa porque la invención está diseñada para matar organismos antes de que tengan la oportunidad de formar una biopelícula.
- 35 El agente antimicrobiano preferido es el acetato de clorhexidina, también conocido como diacetato de clorhexidina. Se pueden utilizar otros compuestos que contienen clorhexidina (tales como la base libre de clorhexidina, el gluconato de clorhexidina y la clorhexidina con colorantes). El acetato de clorhexidina tiene una ventaja sobre el gluconato de clorhexidina porque los riesgos asociados con la paracloroanilina pueden ser minimizados. También se pueden utilizar otros agentes antimicrobianos adecuados. En general, los antimicrobianos preferidos son solubles en agua, tienen un historial de uso clínico con un perfil de seguridad demostrado, no tienen antibióticos, pueden ser aplicados en un dispositivo médico y pueden ser disueltos posteriormente en una composición que tiene una concentración eficaz para inhibir el crecimiento de organismos bacterianos y fúngicos. Los materiales adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico (EDTA tetrasódico), citrato de sodio (que produce una concentración del 30% o más), yodo, taurolidina, EDTA disódico, compuestos de plata (incluyendo nanopartículas e iones de plata), sulfadiazina de plata, y, triclosán.

- 40 Si bien un fármaco o agente antimicrobiano en particular puede proporcionar alivio de una amplia gama de organismos desafiantes que podrían conducir potencialmente a una infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter, se pueden utilizar dos o más agentes para aumentar la eficacia contra una amplia gama de organismos infecciosos (bacterias y hongos).

- 45 En particular, las infecciones relacionadas con el catéter surgen de tres clases amplias de organismos: hongos, bacterias Gram-negativas y bacterias Gram-positivas. Si se puede identificar un agente antimicrobiano que disminuya uno o dos de estos tipos de organismos, mientras que esto sería ciertamente beneficioso, dejaría al paciente vulnerable al(a los) tipo(s) restante(s). Emparejando agentes con diferentes modos de acción, se pueden prevenir las infecciones por un mayor

espectro de organismos. Esta sinergia probablemente conduciría a una mayor disminución de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el catéter, disminuyendo el impacto del catéter implantado en la calidad de vida del paciente. Las combinaciones preferidas de agentes antimicrobianos son acetato de clorhexidina y EDTA, sulfadiazina de plata y dodecilsulfato de sodio, y sulfadiazina de plata y azul de metileno.

Si bien el tratamiento, la prevención y la eliminación de organismos infecciosos para la prevención de infecciones es el uso principal del tapón, también se pueden prever ventajas auxiliares que implicarían la incorporación de agentes adicionales. Un agente antitrombótico que eluye del miembro alargado puede ser utilizado para mejorar la acción de la heparina utilizada actualmente en la solución de bloqueo. Una enzima o agente que promueve la degradación de la matriz extracelular de la biopelícula (generalmente compuesta de polisacáridos) podría permitir la utilización del tapón tanto para el tratamiento como para la prevención.

En principio, los antibióticos (rifampicina, minociclina, etc.) pueden ser incorporados al tapón o dispositivo similar y ser tan eficaces como los antimicrobianos no antibióticos. Sin embargo, la exposición continua a un antibiótico puede conducir a cepas de bacterias resistentes a los antibióticos, por ejemplo, *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Por lo tanto, la realización preferida utiliza un agente antimicrobiano seleccionado del subconjunto de aquellos que no son antibióticos. Si, por alguna razón, se utiliza un antibiótico, el riesgo de desarrollar cepas de bacterias resistentes a los antibióticos puede ser mitigado preparando un segundo tapón complementario que contenga un antibiótico diferente. Utilizando los dos tapones de forma alterna con tratamientos de diálisis sucesivos, los organismos infecciosos que son resistentes a un antibiótico pueden ser eliminados por el otro.

Se han realizado experimentos para examinar el rendimiento de la realización preferida de la invención, que se ha denominado "Pursuit Vascular's ClearGuard HD" o "ClearGuard HD". Estos experimentos demuestran que ClearGuard HD es eficaz para reducir sustancialmente los organismos dentro de los catéteres como se pretende. A continuación se destacan dos de los experimentos.

En un experimento realizado en Pursuit Vascular, los tapones revestidos fueron eficaces en la transferencia constante de más de 50 µg de acetato de clorhexidina (también conocido como diacetato de clorhexidina) sobre las roscas del catéter con una sola conexión. Tal transferencia proporciona al catéter un medio para reducir aún más los organismos causantes de infección que es repuesto con cada uso de la invención. 10 µg o más de clorhexidina son eficaces para reducir las bacterias y otros organismos que causan infecciones en las roscas, y además impedir que los organismos se infiltren en la cara del extremo del conector del catéter, luer y luz. El acetato de clorhexidina tiene un amplio perfil de seguridad cuando es utilizado fuera del catéter, donde hay poco riesgo de que entre en el torrente sanguíneo. Un intervalo preferido de clorhexidina en las roscas del tapón es de 100 µg a 2.500 µg. Se prefieren más de 500 µg a 1.200 µg.

Por ejemplo, si se utiliza un antimicrobiano a base de clorhexidina, aproximadamente 50 µg de acetato de clorhexidina pueden ser eficaces en algunas realizaciones. Esto se demostró en un experimento realizado en Pursuit Vascular en el que se revistieron 50 µg de clorhexidina en la parte luer del tapón. Los tapones que contienen los luers revestidos mataron a todos los *Candida albicans* que se sembraron dentro de la región luer del catéter. Dentro del mismo experimento, los *Candida albicans* se mantuvieron viables cuando se utilizaron tapones no revestidos. Es eficaz más de 5 µg de acetato de clorhexidina en la región luer; se prefieren de 10 µg a 300 µg, y lo más preferido es de 30 µg a 80 µg.

Las pruebas de laboratorio realizadas para Pursuit Vascular, Inc. demostraron que 250 µg de acetato de clorhexidina en el miembro alargado produce una reducción mayor de 10.000x en el número de organismos causantes de infección cuando el tapón es utilizado en catéteres de hemodiálisis estándar que contienen solución salina, heparina-solución salina, o solución salina con citrato de sodio al 4%. El perfil de seguridad de la invención puede ser mejorado limitando la cantidad de acetato de clorhexidina disponible para entrar en el torrente sanguíneo, la cantidad máxima preferida de acetato de clorhexidina en el miembro alargado es de 2.000 µg, más preferido es de 1.000 µg, y lo más preferido es de 350 µg.

Experimento 1: El objetivo de este experimento fue evaluar la eficacia antimicrobiana del dispositivo ClearGuard HD de Pursuit Vascular en el modelo clínicamente relevante más difícil. Dado que el ClearGuard HD está diseñado para ser colocado en los centros del catéter, pero no para extenderse en el tubo de extensión, el modelo de catéter se eligió para ser un conector luer hembra, un tubo de extensión y una abrazadera. La longitud total del conector luer hembra y del tubo de extensión se fabricó para maximizar la longitud y el volumen que se esperaba encontrar clínicamente. Se eligió *Candida albicans* (hongo) como el microorganismo de desafío, porque en pruebas anteriores se demostró que *Candida albicans* era el microorganismo más desafiante para que el ClearGuard HD erradicara. Se añadieron *Candida albicans* a tres soluciones de bloqueo diferentes: suero de heparina, suero salino y caldo SDB. Estas soluciones representan las soluciones más relevantes (y desafiantes) que se esperarían clínicamente. Los catéteres se llenaron con las soluciones de bloqueo y *Candida albicans*, luego se cerraron los tapones (ya sea el ClearGuard HD o un tapón estándar), y luego se incubaron los catéteres durante aproximadamente 46 horas para simular el tiempo entre sesiones de diálisis. Después de la incubación, se retiraron los tapones y se analizó la solución de bloqueo para detectar la presencia de organismos.

Resultados del experimento 1: El recuento de organismos se ha mostrado en la figura 11 para los tapones ClearGuard HD y los tapones estándar (mostrados como "con CGHD" y "sin CGHD", respectivamente).

Recuento de Organismos al Final del Estudio			
Solución	Con CGHD	Sin CGHD	Reducción de Organismos*
500 IU/ml de Hep-Solución Salina con 25% de suero	0,0E+00	3,6E+06	3,6E+06
Solución Salina con 25% de suero	0,0E+00	3,8+0,3	3,8E+03
Caldo SDB	0,0E+00	7,7+08	7,7E+08
* La reducción real en el recuento de organismos es probablemente mayor que la calculada en esta prueba porque ningún organismo sobrevivió en el brazo de CGHD del estudio.			

La eficacia antimicrobiana del ClearGuard HD se evaluó contra *Candida albicans*, el microorganismo que ha sido el más difícil de erradicar cuando se probó en un modelo de catéter clínicamente relevante que contiene los fluidos más desafiantes y clínicamente relevantes.

5 Todas las muestras de prueba que utilizaron el ClearGuard HD mataron por completo a la *Candida albicans*. En comparación, todas las muestras de control demostraron crecimiento de la CA. Como no sobrevivió *Candida albicans* durante la parte de ClearGuard HD de la prueba, la reducción real de *Candida albicans* puede ser significativamente mayor (mejor) que la sensibilidad de esta prueba. Se demostró que la reducción mínima de *Candida albicans*, cuando se utiliza ClearGuard HD en lugar de un tapón estándar, era:

- a. $3,6 \times 10^6$ CFU/ml para Heparina con el 25% de Suero
- 10 b. $3,8 \times 10^3$ CFU/ml para Solución Salina con el 25% de Suero
- c. $7,7 \times 10^8$ CFU/ml para caldo SDB

15 Esta prueba demuestra que el ClearGuard HD produce una reducción significativa en *Candida albicans* dentro de un catéter clínicamente relevante y con soluciones clínicas. *Candida albicans* demostró previamente ser el organismo más difícil de reducir de los otros microorganismos clínicamente relevantes probados, concluyendo, por lo tanto, que el ClearGuard HD produce una reducción de amplio espectro en microorganismos clínicamente relevantes.

Experimento 2

20 El objetivo de este experimento fue evaluar la tasa relativa de contaminación por microorganismos en las luces del catéter de hemodiálisis cuando se usa el ClearGuard HD frente a tapones estándar en un entorno clínico simulado. Este experimento tenía la intención de examinar la eficacia del ClearGuard HD para prevenir la contaminación por microorganismos de las luces de catéter de hemodiálisis (tanto proximal como distal a la abrazadera del tubo de extensión), en comparación con los tapones estándar en un entorno clínico simulado. Se utilizó un medio de crecimiento dentro del catéter en lugar de la solución de bloqueo estándar con el fin de proporcionar un medio extremadamente sensible para detectar si algún microorganismo entró dentro del catéter.

25 La ruta principal para que los microorganismos causantes de infecciones entren y colonicen un catéter de hemodiálisis (HD) generalmente es aceptada generalmente a través del centro del catéter. Durante el uso clínico, los centros del catéter de hemodiálisis están expuestos rutinariamente a microorganismos porque el catéter y el centro se encuentran contra la piel del paciente. Todos los tapones de catéteres disponibles comercialmente están diseñados principalmente para mantener el fluido dentro de la luz del catéter, pero no están bien diseñados para impedir que los microorganismos alcancen y colonicen las luces del catéter.

30 Con el fin de comparar si la tasa de colonización de microorganismos se ve afectada por el tipo de tapón (ClearGuard HD frente a tapón estándar), se colocaron veinte catéteres idénticos en la ropa, de una manera que mantendría los catéteres en contacto con la piel humana, lo que ocurre durante el uso clínico. Los catéteres se mantuvieron en contacto con la piel durante un máximo de 26 días. Una vez que se determinó que la luz de un catéter estaba contaminada, se permitió retirar el catéter del estudio. La prueba consistió en dos brazos: 1) el brazo ClearGuard HD y 2) el brazo de tapón estándar.

35 Excepto por el tipo de tapón utilizado, los dos brazos eran idénticos en todos los demás aspectos (es decir, catéteres, soluciones, manipulación, etc.).

El estudio fue diseñado para imitar la práctica clínica de hemodiálisis de la manera más práctica posible. El volumen completo de la solución de bloqueo, incluyendo la solución distal a la abrazadera, fue incluido en las pruebas microbiológicas para garantizar con alta probabilidad que si los microorganismos estaban presentes en cualquier lugar dentro del catéter serían detectados. Se utilizaron técnicas microbiológicas estándar para evaluar la presencia de organismos.

El número de catéteres que permanecieron libres de contaminación por microorganismos a medida que transcurrió el tiempo se ha ilustrado en la figura 13 a continuación. En catorce días, todos los catéteres que utilizaban tapones estándar se habían contaminado, mientras que ninguno de los catéteres que utilizaban ClearGuard HD se había contaminado durante los veintiséis días completos del experimento.

Este experimento demostró que, cuando los catéteres se llenaban con un medio de crecimiento, se utilizaban para simular el uso final real del paciente y se sometían a un programa estándar de intercambio de fluido de diálisis, los catéteres que utilizaban tapones estándar se contaminaron con microorganismos en un tiempo medio de fallo de 8,9 días, y todos estos catéteres (10 de 10) se contaminaron en 14 días. En comparación, ninguno de los catéteres que utilizan el ClearGuard HD (0 de 10) se contaminó durante toda la prueba de 26 días. El ClearGuard HD funciona significativamente mejor que los tapones estándar (el estándar actual de cuidado) para reducir la contaminación de microorganismos dentro de los catéteres en un entorno clínico simulado. Si bien la invención ha sido mostrada y descrita particularmente como referenciada a las realizaciones de la misma, los expertos en la técnica entenderán que los cambios anteriores y otros en forma y detalle pueden ser realizados en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Se han descrito a continuación otras realizaciones de la invención. De acuerdo con una realización preferida de la invención el compuesto antimicrobiano es administrado a las roscas exteriores en el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente la composición antimicrobiana es administrada a una conexión luer en el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente la composición antimicrobiana es administrada a las roscas en el exterior del extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente la inserción del miembro alargado en el catéter da como resultado el desplazamiento del fluido dentro del catéter suficiente para dirigir el fluido fuera del extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el miembro alargado comprende una parte de punta expandible.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el agente antimicrobiano está revestido sobre el miembro alargado.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el agente antimicrobiano comprende acetato de clorhexidina.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el tapón respectivo del dispositivo comprende un cierre hermético en las roscas del tapón respectivo del dispositivo, el cierre hermético configurado para restringir el desplazamiento de microorganismos.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el tapón respectivo del dispositivo comprende un cierre hermético en las roscas del tapón respectivo del dispositivo, el cierre hermético configurado para retener material antimicrobiano en las roscas externas en el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el tapón respectivo del dispositivo puede comprender un miembro para tapar configurado para su colocación sobre el extremo proximal de un catéter; y una composición antimicrobiana posicionada en el interior del miembro para tapar.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente el compuesto antimicrobiano es administrado a las roscas exteriores en el extremo proximal del catéter tras la colocación del tapón respectivo del dispositivo sobre el extremo proximal de un catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente la composición antimicrobiana es administrada a una conexión luer en el extremo proximal del catéter tras la colocación del tapón respectivo del dispositivo sobre el extremo proximal de un catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente la composición antimicrobiana es administrada al extremo exterior del catéter tras la colocación del tapón respectivo del dispositivo sobre el extremo proximal de un catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternativamente la colocación del miembro para tapar en el catéter da como resultado un desplazamiento de fluido dentro del catéter suficiente para dirigir el fluido fuera del extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternatively el miembro para tapar comprende un miembro alargado configurado para su inserción en el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con otra realización adicional o alternatively el agente antimicrobiano comprende acetato de clorhexidina.

- 5 De acuerdo con otra realización adicional o alternatively el tapón respectivo del dispositivo comprende un cierre hermético en las roscas del miembro para tapar, el cierre hermético configurado para restringir el desplazamiento de microorganismos.

De acuerdo con otra realización adicional o alternatively el tapón respectivo del dispositivo comprende además un cierre hermético en las roscas del miembro para tapar, el cierre hermético configurado para retener material antimicrobiano en las roscas externas en el extremo proximal del catéter.

- 10 De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively el compuesto antimicrobiano es administrado a las roscas exteriores en el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively la composición antimicrobiana es administrada a una conexión luer en el catéter.

- 15 De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively la composición antimicrobiana es administrada al exterior del catéter en el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively la inserción del miembro alargado en el catéter da como resultado un desplazamiento del fluido dentro del catéter suficiente para dirigir el fluido fuera del extremo proximal del catéter.

- 20 De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively el miembro alargado comprende una parte expandible configurada para sellar el extremo proximal del catéter.

De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively el agente antimicrobiano está revestido sobre el miembro alargado.

De acuerdo con una variante preferida del método adicional o alternatively el agente antimicrobiano comprende acetato de clorhexidina.

- 25 De acuerdo con una variante preferida del método que comprende además adicional o alternatively un cierre hermético en las roscas del tapón respectivo del dispositivo, el cierre hermético configurado para restringir el desplazamiento de microorganismos.

- 30 De acuerdo con una variante preferida del método que comprende además adicional o alternatively un cierre hermético sobre las roscas externas del catéter, el cierre hermético configurado para retener material antimicrobiano en las roscas externas en el extremo proximal del catéter.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para administrar un agente antimicrobiano en una luz (79) de un catéter transdérmico (70), comprendiendo dicho sistema
5 un catéter transdérmico (70) con una abrazadera cerrada (84) y un tapón (20, 20', 20'') para administrar un agente antimicrobiano en la luz (79) de dicho catéter transdérmico (70),
en el que el catéter (70) comprende una luz (79), un luer hembra (75) y un extremo proximal (74), cuyo extremo proximal (74) está en el extremo exterior de un cuerpo, y
en el que la abrazadera cerrada (84) crea un punto (85) de aplastamiento que bloquea el flujo de fluido en la luz (79) del catéter, y
10 comprendiendo el tapón (20, 20', 20''):
un luer macho (31) para hacer contacto con el luer hembra (75) para crear un cierre hermético a los fluidos,
un miembro alargado (33) configurado para su inserción en el extremo proximal (74) del catéter (70); y
una composición antimicrobiana,
15 por lo que la longitud del miembro alargado (33) es suficientemente corta para garantizar que no alcance el punto (85) de aplastamiento de la abrazadera (84) y
en donde el agente antimicrobiano es posicionado para ser administrado en el catéter (70) de tal manera, que una parte de la composición antimicrobiana puede ser administrada al exterior del extremo proximal (74) del catéter (70) tras la inserción del miembro alargado (33) en el extremo proximal (74) del catéter (70).
2. El sistema según la reivindicación 1, en el que la composición antimicrobiana es administrada a la conexión luer en el
20 extremo proximal (74) del catéter (70).
3. El sistema según la reivindicación 1 o 2, en el que la composición antimicrobiana es administrada a las roscas (78) en el exterior del extremo proximal (74) del catéter (70).
4. Un método para aplicar un agente antimicrobiano al extremo proximal (74) de un catéter transdérmico (70);
comprendiendo el método:
25 proporcionar un catéter transdérmico (70), comprendiendo el catéter transdérmico (70) un luer hembra (75);
proporcionar un tapón (20, 20', 20''), comprendiendo el tapón (20, 20', 20'') un luer macho (31) para hacer contacto con el luer hembra (75) para crear un cierre hermético a los fluidos y un miembro alargado (33) configurado para su inserción en el extremo proximal (74) del catéter (70), comprendiendo el miembro alargado (33) un material antimicrobiano;
llenar al menos una parte del extremo proximal (74) del catéter transdérmico (70) con una solución (90) de bloqueo;
30 sujetar el catéter transdérmico (70) con una abrazadera (84) cerca de su extremo proximal (74) para restringir el flujo de la solución (90) de bloqueo al extremo distal del catéter transdérmico (70), por lo que la abrazadera cerrada (84) crea un punto (85) de aplastamiento que bloquea el flujo de fluido en la luz (79) del catéter (70) y por lo que la longitud del miembro alargado (33) es suficientemente corta para garantizar que no alcance el punto (85) de aplastamiento de la abrazadera (84);
35 insertar un miembro alargado (33) en el extremo proximal (74) del catéter transdérmico (70) de tal manera que el miembro alargado (33) desplace suficientemente la solución de bloqueo para que la solución de bloqueo fluya desde el extremo proximal (74) del catéter (70).
5. El método según al menos una de las reivindicaciones 4, en el que el agente antimicrobiano está revestido sobre el miembro alargado (33).
40

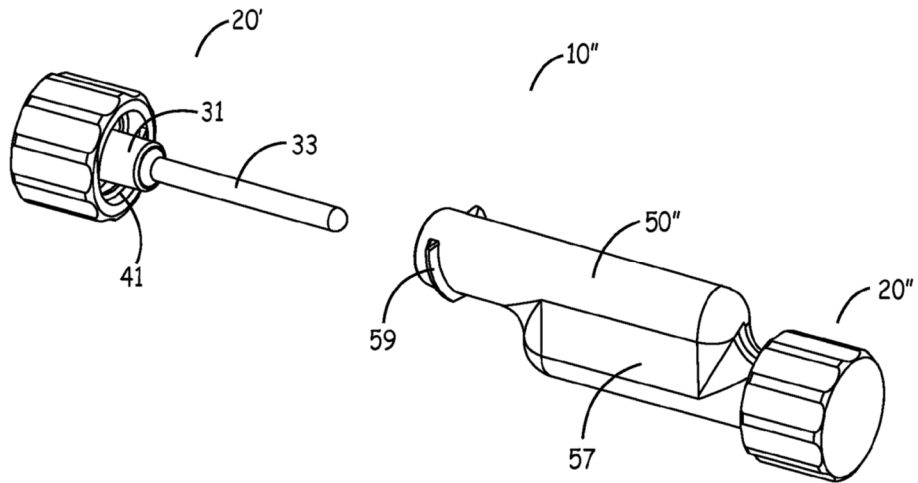


FIG. 1A

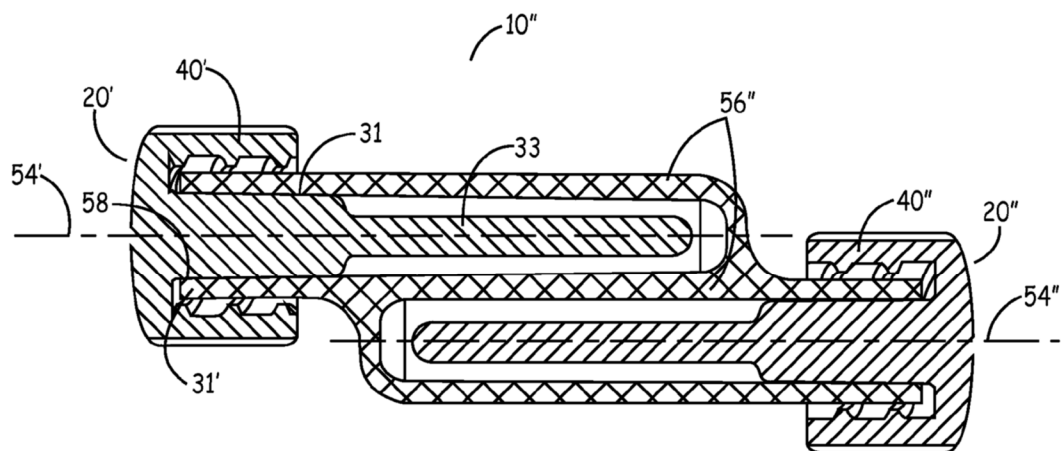


FIG. 1B

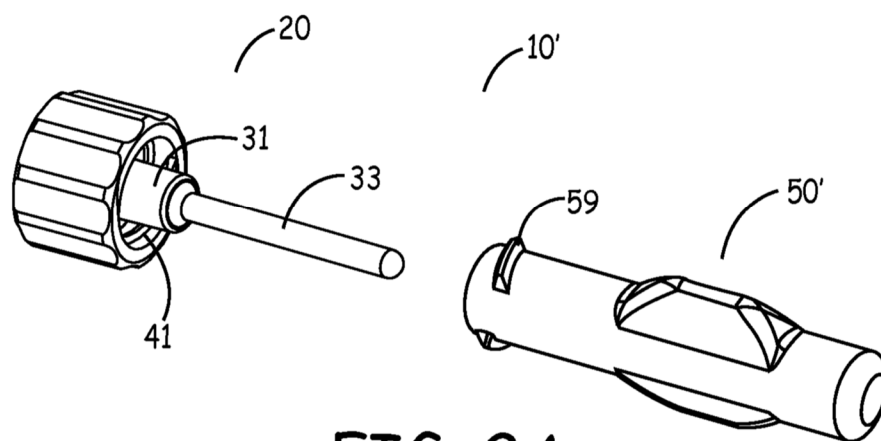


FIG. 2A

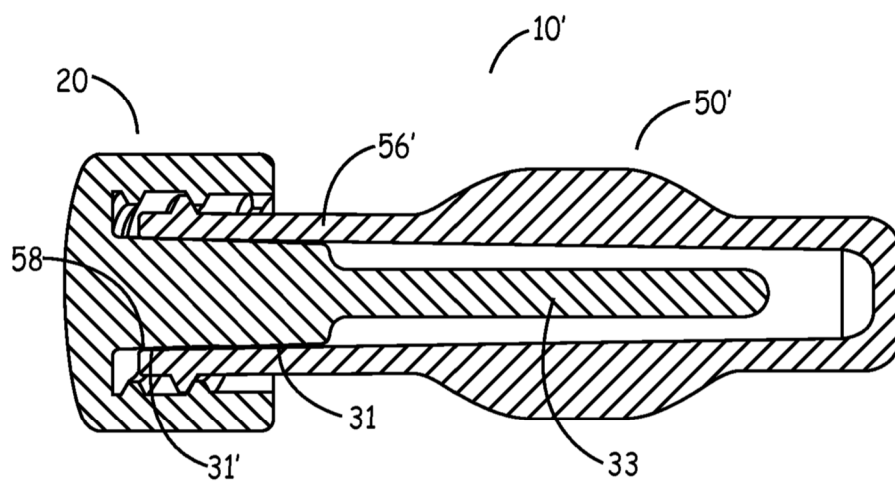


FIG. 2B

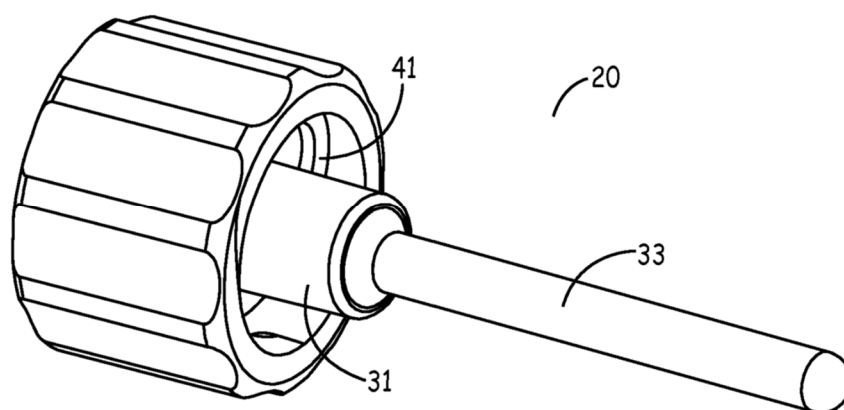


FIG. 3A

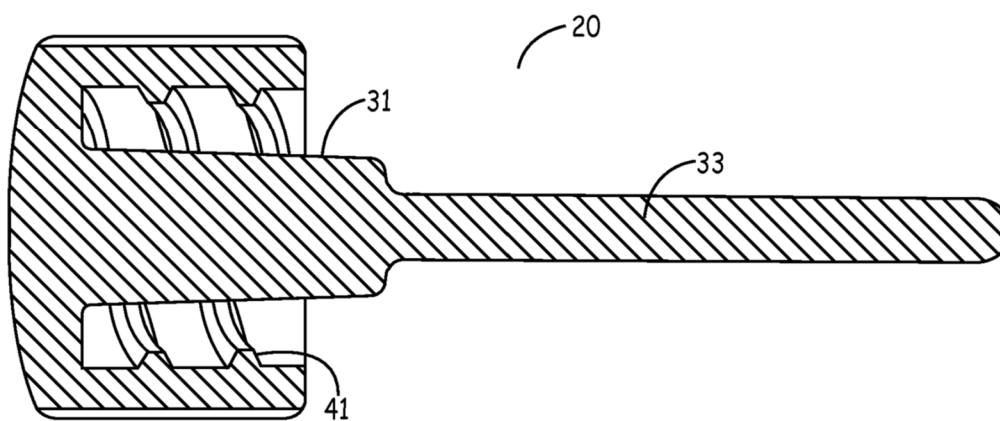


FIG. 3B

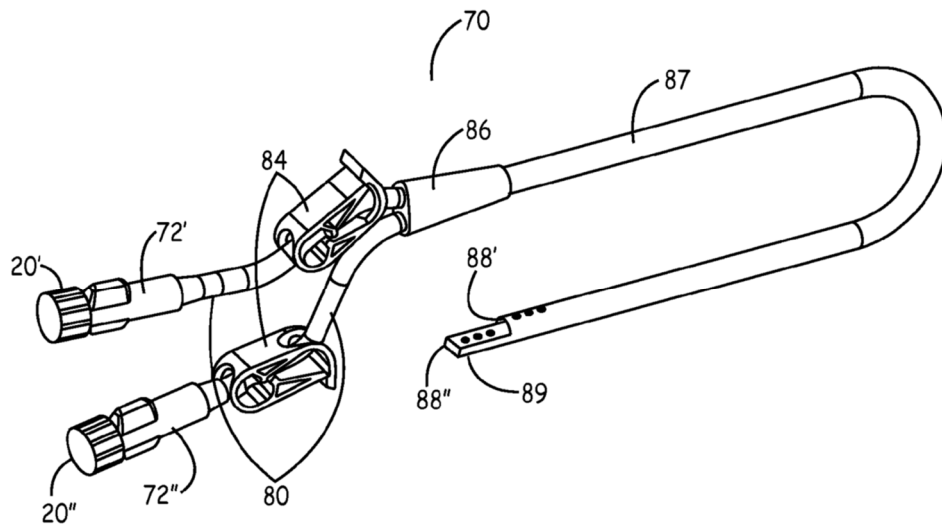


FIG. 4A

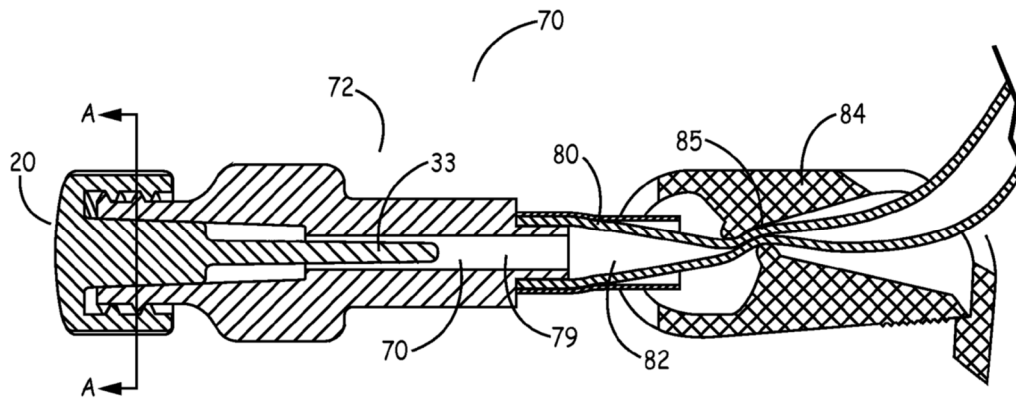


FIG. 4B

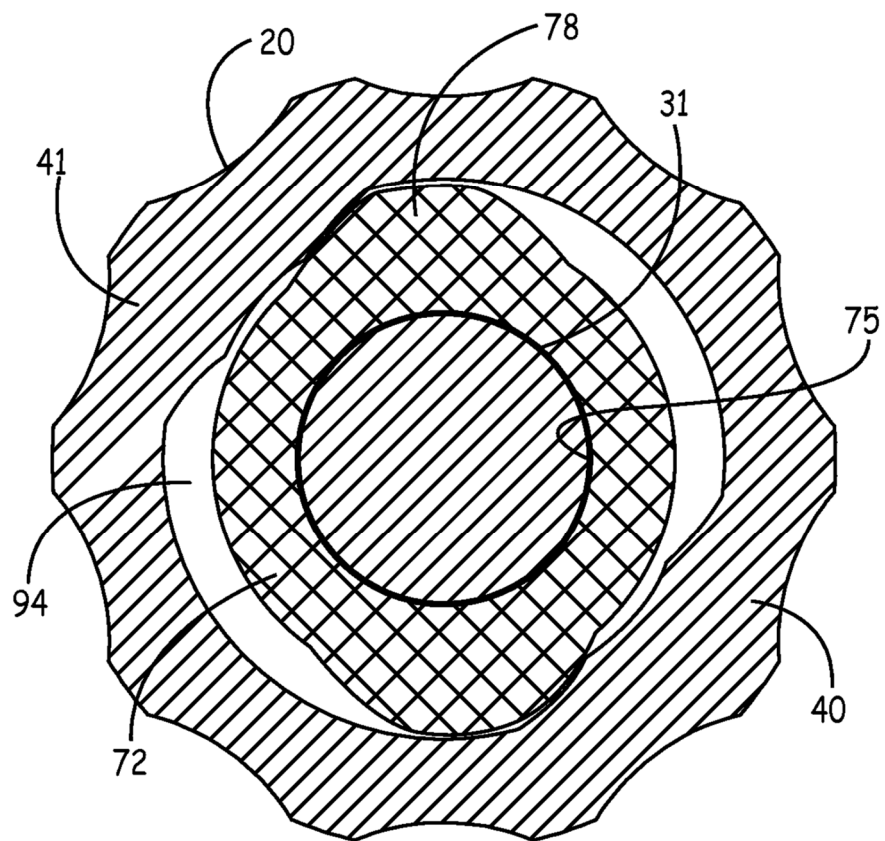


FIG. 4C

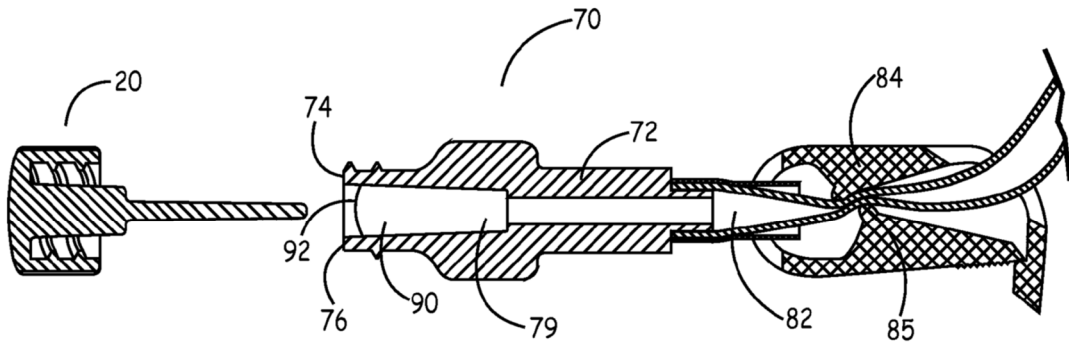


FIG. 5A

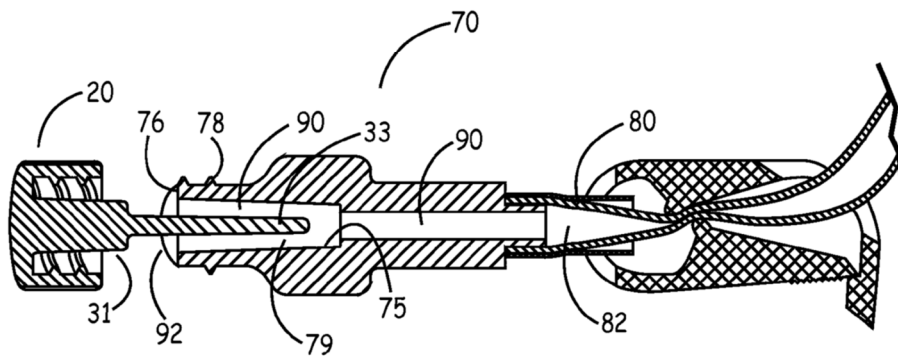


FIG. 5B

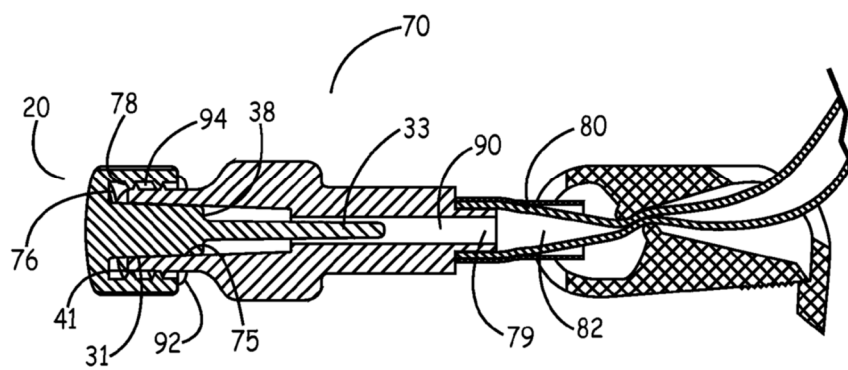


FIG. 5C

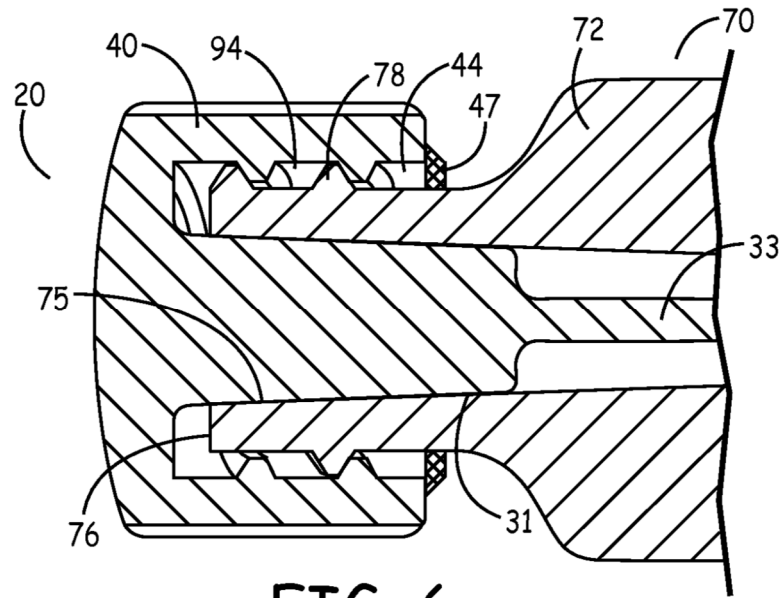


FIG. 6

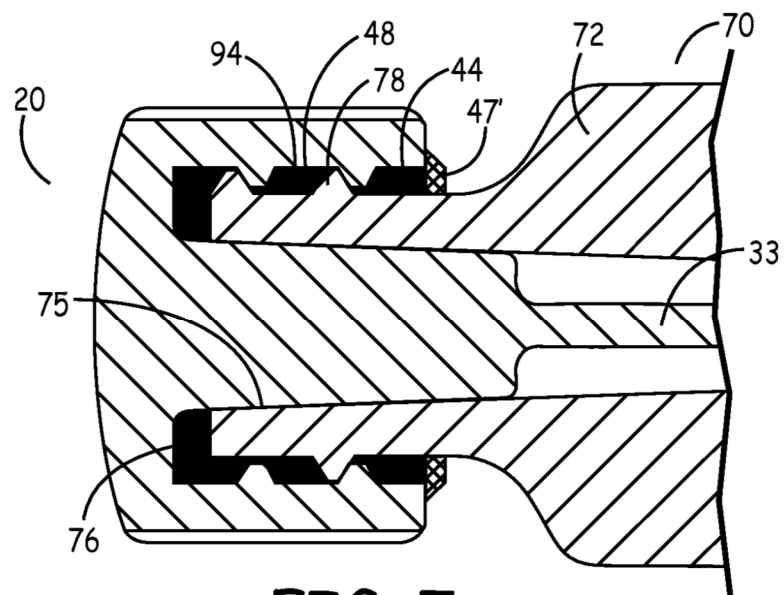


FIG. 7

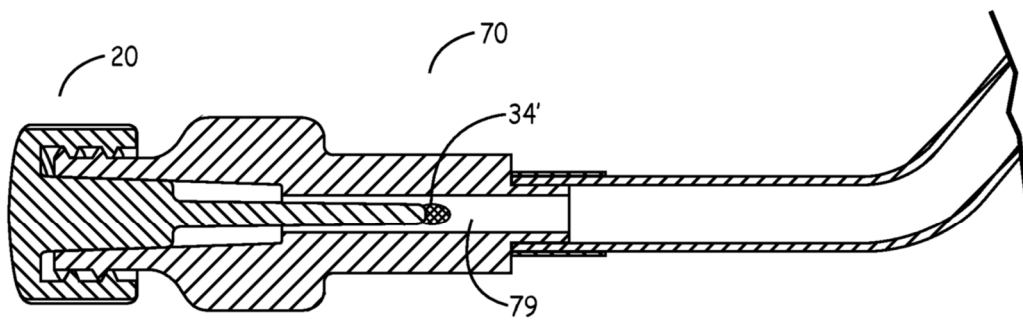


FIG. 8A

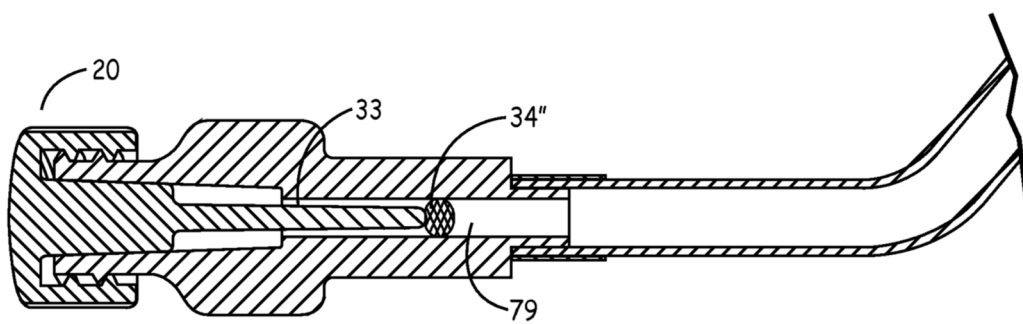


FIG. 8B

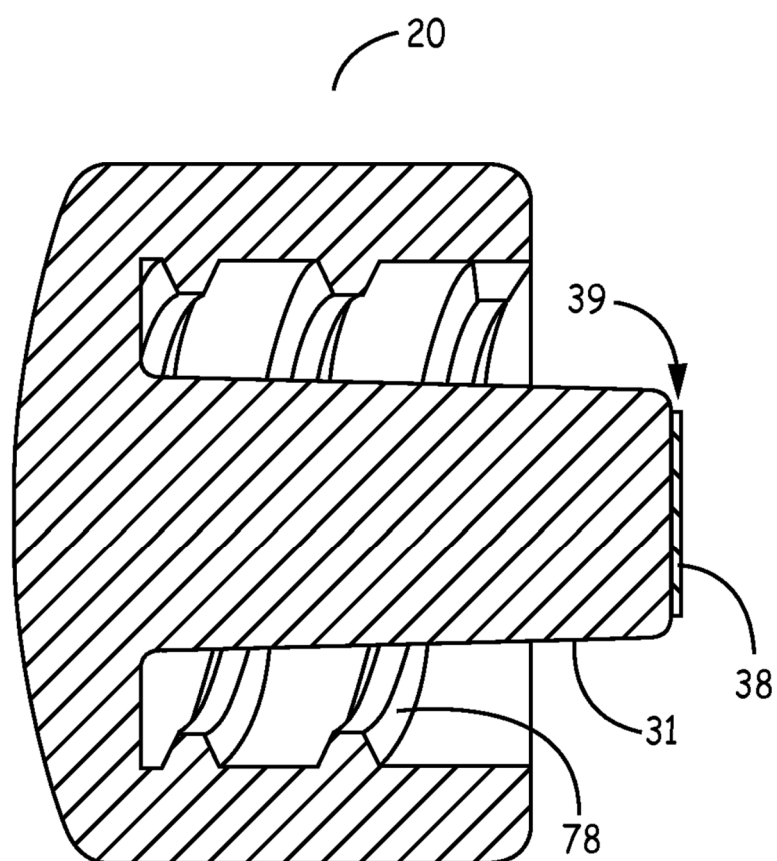


FIG. 9

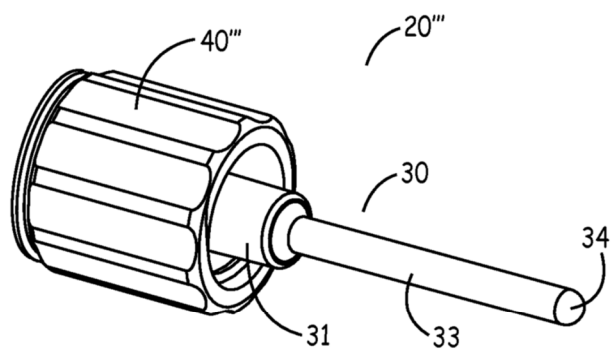


FIG. 10A

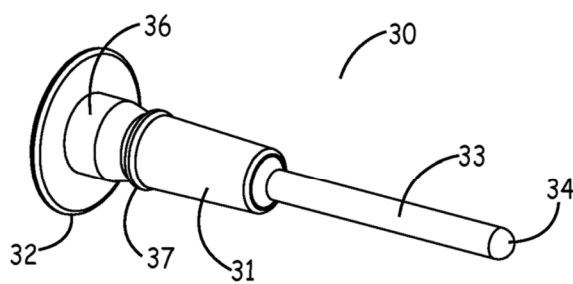


FIG. 10B

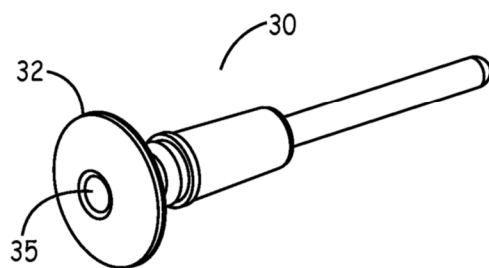


FIG. 10C

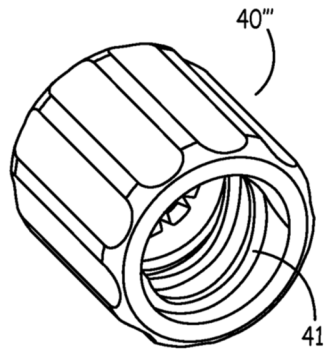


FIG. 10D

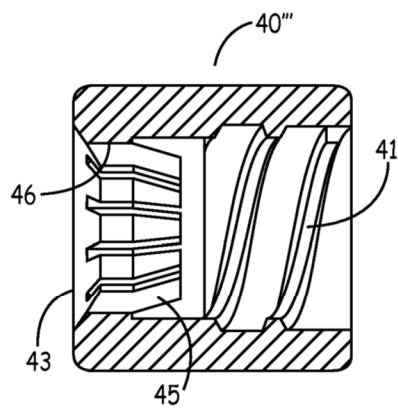


FIG. 10E

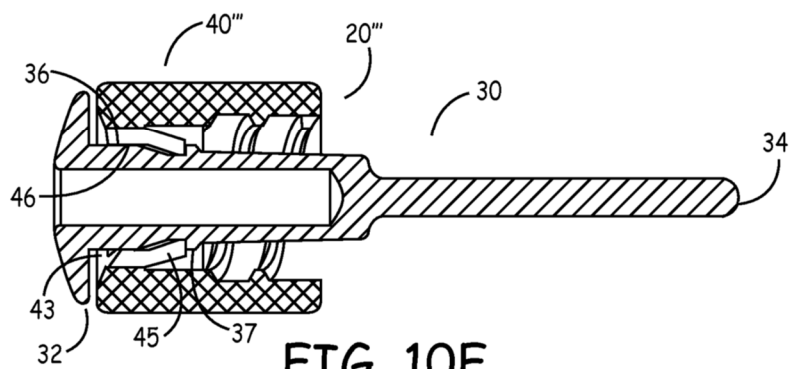


FIG. 10F

El Efecto de Interferencia Entre el Anillo
de Retención y el Escalón del Inserto
Sobre el Par de Anillo-Inserto

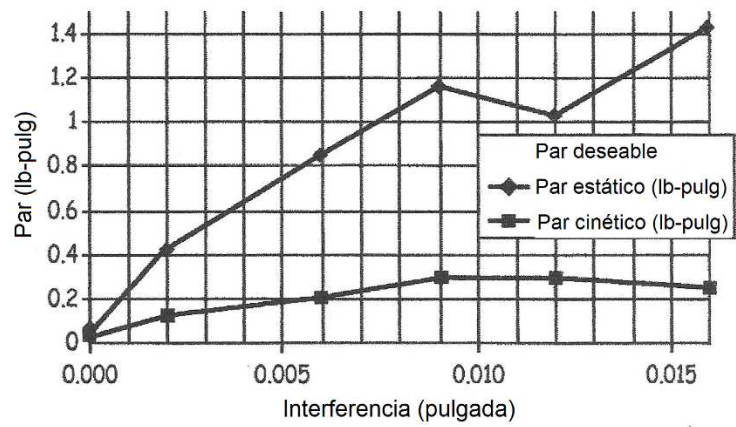


FIG. 11

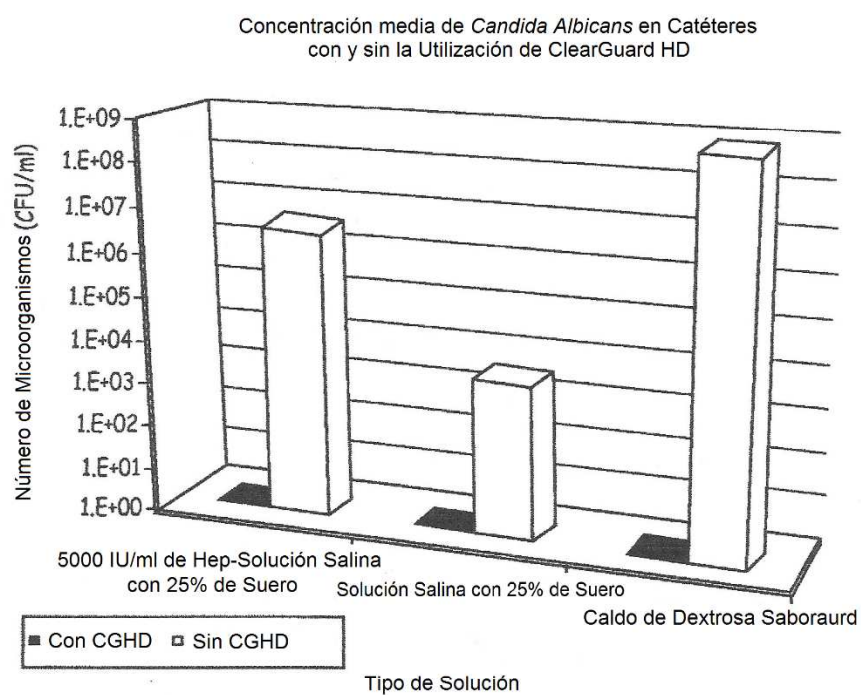


FIG. 12

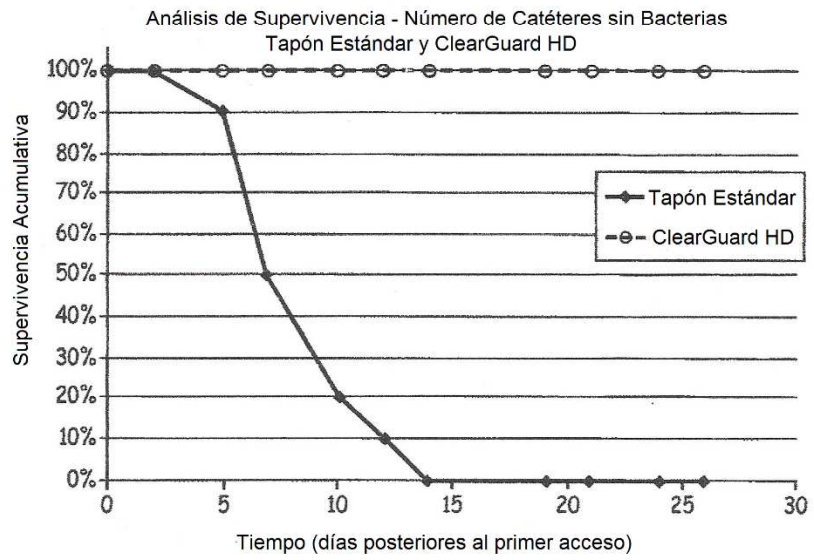


FIG. 13