

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2022-513096  
(P2022-513096A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード ( 参考 )

A 6 1 M 39/20 (2006.01) A 6 1 M 39/20

A 6 1 M 39/16 (2006.01) A 6 1 M 39/16

4 C 0 6 6

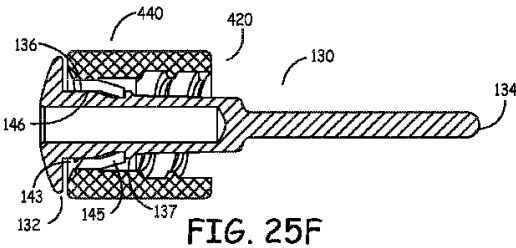
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 ( 全60頁 )

(21)出願番号	特願2021-527900(P2021-527900)	(71)出願人	508004797
(86)(22)出願日	令和1年11月21日(2019.11.21)		アイシーユー・メディカル・インコーポ
(85)翻訳文提出日	令和3年5月19日(2021.5.19)		レーテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2019/062661		アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2
(87)国際公開番号	WO2020/106985		6 7 3・サン・クレメンテ・カレ・アマ
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		ネサー・9 5 1
(31)優先権主張番号	62/770,552	(74)代理人	100105957
(32)優先日	平成30年11月21日(2018.11.21)		弁理士 恩田 誠
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100068755
			弁理士 恩田 博宣
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100142907
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 本田 淳
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(72)発明者	ジーボル、ロバート ジェイ .
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		アメリカ合衆国 5 5 1 2 6 ミネソタ州
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		ショアビュー カウンティ ロード アイ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リング及びインサートを有するキャップを備える抗菌装置

(57)【要約】

経皮カテーテルの基部要素、及び、経皮カテーテルの管腔に抗菌組成物を提供するためのシステム、方法、及び装置が開示されている。ある実施形態において、装置は、ハブに取り外し可能に固定されるように構成されたキャップを含み、キャップは、経皮カテーテルのハブ上の第2のねじ山に係合するための第1のねじ山を備えるリング部材であって、その内部を通る開口部を有するリング部材と、リング部材の開口部内に固定されたインサート部材とを備え、インサート部材は、抗菌組成物を備え、リング及びインサート部材は、互いに対して容易に回転しない。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

経皮カテーテルの基端部上のハブに挿入するための装置において、前記装置が、  
前記ハブに取り外し可能に固定されるように構成されたキャップ  
を備え、前記キャップが、

i) 前記経皮カテーテルの前記ハブ上の第 2 のねじ山を係合するための第 1 のねじ山を備えるリング部材であって、その内部を通る開口部を有するリング部材と、

i i) 前記リング部材の前記開口部内に固定されたインサート部材と  
を備え、

前記リング部材及び前記インサート部材が、容易ではなく行う前記リング部材及び前記インサート部材が互いに対して回転するように、一緒に保持され、  
前記インサート部材が、抗菌組成物を備える、  
装置。 10

## 【請求項 2】

前記リング部材及び前記インサート部材が、締まり嵌めによって接合されている、  
請求項 1 又は 3 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 3】

前記リング部材及び前記インサート部材が、互いに対して回転しない、  
請求項 1 ~ 2 又は 4 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 4】

前記リング部材及び前記インサート部材が、前記リング部材と前記インサート部材との間の締まり嵌めによって回転が阻止される、  
請求項 1 ~ 3 又は 5 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。 20

## 【請求項 5】

前記リング部材及び前記インサート部材が、 $0.362\text{ N} \cdot \text{m}$  ( $3.21\text{ lb} \cdot \text{in}$ ) のトルクを受けたときに、互いに対して略回転しないように構成されている、  
請求項 1 ~ 4 又は 6 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記リング部材及び前記インサート部材が、互いに対して軸方向に移動しないように構成されている、  
請求項 1 ~ 5 又は 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。 30

## 【請求項 7】

前記リング部材及び前記インサート部材が、前記リング部材と前記インサート部材との間の締まり嵌めによって軸方向移動が阻止される、  
請求項 1 ~ 6 又は 8 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 8】

前記リング部材が、前記リングの内部を通る前記開口部に突出する 1 つ又は複数のフィンガを備える、  
請求項 1 ~ 7 又は 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 9】

前記リング部材内に固定された前記インサート部材が、前記インサート部材から突出する 1 つ又は複数のフィンガを有する、  
請求項 1 ~ 8 又は 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。 40

## 【請求項 10】

前記リング部材が 1 つ又は複数のフィンガを備え、  
前記インサート部材が 1 つ又は複数のフィンガを備え、  
前記リング部材の前記フィンガ及び前記インサート部材のフィンガが、締まり嵌めに沿って互いと接触している、  
請求項 1 ~ 9 又は 11 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 11】

前記リング部材が、第 1 のねじ山の少なくとも一部に抗菌物質を備える、  
請求項 1 ~ 1 0 又は 1 2 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 1 2】

前記インサート部材が、長尺状部材をさらに備え、  
前記長尺状部材が、前記経皮カテーテルの前記ハブに挿入するために構成されている、  
請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 1 3】

経皮カテーテルの基端部上のハブに挿入するための装置の形成方法において、前記方法が

、  
前記経皮カテーテルの前記ハブ上の第 2 のねじ山に係合するための第 1 のねじ山を備える  
リング部材を提供することであって、前記リング部材がその内部を通る開口部を有する、  
提供することと、

前記リング部材の前記内部を通る前記開口部に挿入するために構成されたインサート部材  
を提供することと、

抗菌組成物を前記リング部材又はインサート部材の少なくとも一部に適用することと、  
前記リング部材が前記リング部材の前記開口部内で固定されるように、前記インサート部  
材を前記リング部材に固定することであって、それにより、前記挿入図部材及びリング部  
材が互いに対して容易に回転しない、固定することと

を含む、

方法。

20

【請求項 1 4】

前記インサート部材及び前記リング部材が、経皮カテーテルのハブに対する着脱時に、互  
いに対して容易に回転しない、

請求項 1 3 又は 1 5 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記インサート部材及び前記リング部材が、経皮カテーテルのハブに対する着脱時に、互  
いに対して 5 度より大きく容易に回転しない、

請求項 1 3 ~ 1 4 又は 1 6 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記インサート部材及び前記リング部材が、経皮カテーテルのハブに対する着脱時に、互  
いに対して 1 0 度より大きく容易に回転しない、

請求項 1 3 ~ 1 5 又は 1 7 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記インサート部材を前記リング部材に固定する前に、前記抗菌組成物を前記リング部材  
の少なくとも一部に適用すること

をさらに含む、

請求項 1 3 ~ 1 6 又は 1 8 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記リング部材及び前記インサート部材が、締まり嵌めによって接合される、

請求項 1 3 ~ 1 7 又は 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 9】

前記リング部材及び前記インサート部材が、前記リング部材と前記インサート部材との間  
の締まり嵌めによって回転が阻止される、

請求項 1 3 ~ 1 8 又は 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記リング部材及び前記インサート部材が、0.362 N・m (3.21 lb・in) の  
トルクを受けたときに、互いに対して略回転しない、

請求項 1 3 ~ 1 9 又は 2 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記リング部材が、前記リング部材の前記内部に配置されたねじ山の少なくとも一部に抗

50

菌物質を備える、

請求項 13 ~ 20 又は 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記インサート部材が、長尺状部材をさらに備え、

前記長尺状部材が、前記経皮カテーテルの前記ハブに挿入するために構成されている、

請求項 13 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

経皮カテーテルの管腔を封止するための装置において、前記装置が、

前記経皮カテーテルの基端部のハブにおいて前記管腔を封止するように構成されたキャップ

10

を備え、前記キャップが、

i) 前記ハブ上の第 2 のねじ山を係合するための第 1 のねじ山を備えるリング部材であって、前記リング部材がその内部を通る開口部を有し、前記開口部が 1 つ又は複数の第 1 のフィンガを有する、リング部材と、

ii) 前記管腔の内側に流体を封止するために、前記ハブのテーパ状内面を係合するためのテーパ状外面を備えるインサート部材であって、前記インサート部材が 1 つ又は複数のフィンガをさらに備える、インサート部材と

を備え、

前記インサート部材が、前記リング部材の前記開口部内に固定され、

前記フィンガが、正常動作中の前記リング部材に対する前記インサート部材の大幅な回転運動を阻止するために、前記フィンガを係合するように構成されている、

20

装置。

【請求項 24】

フィンの壁が、締まり嵌めによってフィンガの壁を係合するように構成されている、

請求項 23 又は 25 ~ 27 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 25】

前記フィンの外面が、前記リング部材上の内面を係合するように構成されており、

前記フィンの前記外面が、前記リング部材上の前記係合される内面より大きい直径を有する、

請求項 23 ~ 24 又は 26 ~ 27 のいずれか一項に記載の装置。

30

【請求項 26】

前記インサート部材が、前記リング部材と軸方向において締まり嵌めを作るように構成されている、

請求項 23 ~ 25 又は 27 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 27】

前記インサート部材が、プッシュオンラッチ機構によって、前記リング部材の前記開口部内に固定されている、

請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 28】

経皮カテーテルの管腔を封止するための装置において、前記装置が、

前記経皮カテーテルの基端部のハブにおいて前記管腔を取り外し可能に封止するように構成されたキャップ

40

を備え、前記キャップが、

i) 前記ハブ上の第 2 のねじ山を係合するための第 1 のねじ山を備えるリング部材であって、前記リング部材がその内部を通る開口部を有し、前記開口部が 1 つ又は複数のフィンガを有する、リング部材と、

ii) 前記管腔の内側に流体を封止するために、前記ハブのテーパ状内面を係合するためのテーパ状外面を備えるインサート部材であって、前記インサート部材が 1 つ又は複数のフィンをさらに備える、インサート部材と

を備え、

50

前記インサート部材が、前記リング部材の前記開口部内に固定され、  
前記フィンガが、締め込みによって前記フィンに係合するように構成されている、  
装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、カテーテル用キャップに関し、特に、中央インサート及び保持リングを有する  
キャップに関する。

【背景技術】

【0002】

本出願は、すべての国の指定に対する出願人として、米国国内企業であるパースーツバス  
キュラー（Pursuit Vascular, Inc.）、及び、すべての国の指定  
に対する発明者として、米国民であるロバート J. ジーボル（Robert J. Ziebol）の  
名義で、PCT国際特許出願として2019年11月21日出願されており、2018年11月21日  
に出願された米国仮出願第62/770,552号明細書の優先権を主張し、その内容は、全体  
として参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

血液透析カテーテルにより、腎疾患患者は自身の血流から毒素を除去することが可能に  
なる。カテーテルを使用しなければ、これらの患者の多くは生き続けられないであろう。  
しかしながら、長期にわたる血液透析カテーテルは、かなりの割合のカテーテルが感染の  
ために機能しなくなるという重大な欠点を有し、高い死亡率及び治療に関連する高額な年間  
医療費をもたらしている。さらにまた、血流感染は、米国における主要な死因であり、そ  
れらの感染の多くは、血液透析カテーテルなどの血管アクセス装置に起因している。その  
ような感染と関連する死亡率は、相当なものである。したがって、長期の血液透析カテ  
ーテルに関する感染を減少させることができる方法の必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本出願は、一部には、経皮カテーテルの基端部に抗菌組成物を送達するための装置を対象  
とし、装置は、カテーテルの基端部上に配置するために構成されたキャップと、キャップ  
の内部の少なくとも一部に位置付けられた抗菌組成物とを備える。

【0005】

本開示は、一部には、経皮カテーテルの基端部上のハブに挿入するための装置を対象とし  
、当該装置は、ハブに取り外し可能に固定されるように構成されたキャップを備え、当該  
キャップは、経皮カテーテルのハブ上の第2のねじ山に係合するための第1のねじ山を備  
えるリング部材であって、その内部を通る開口部を有するリング部材を備える。インサ  
ート部材は、リング部材の開口部内に固定される。リング部材及びインサート部材は、容  
易に回転可能ではなく行わないリング部材及びインサート部材が互いに対して移動するよ  
うに、一緒に保持され、インサート部材は、抗菌組成物を含む。リング及びインサートがそ  
れらの間に容易に認識できる移動なしに接合される確実な接続を有する装置は、雌コネク  
タ上でのより滑らかな配置及び除去のための、より良好な「手触り」と説明することがで  
きる特性を可能とする。また、容易に認識できる移動がないこの設計は、リングとインサ  
ートとの間の移動を伴う構造を簡単にゆるめない確実な接続を提供する。また、この設計  
は、コネクタから取り外すとき、連続的な解放ではなく、単一の解放を提供する。

【0006】

本出願は、一部には、経皮カテーテルの基端部上のハブに挿入するための装置を対象とし  
、当該装置は、ハブに取り外し可能に固定されるように構成されたキャップを備え、当該  
キャップは、i) 経皮カテーテルのハブ上の第2のねじ山に係合するための第1のねじ山  
を備えるリング部材であって、その内部を通る開口部を有するリング部材と、ii) リン  
グ部材の開口部内に固定されたインサート部材とを備え、インサート部材は、抗菌組成物

10

20

30

40

50

を備える。

【0007】

ある実施態様において、ねじ付きリング部材及びインサート部材は、締まり嵌めによって接合される。例示的な実施態様において、ねじ付きリング部材及びインサート部材は、互いに対して回転しない。いくつかの実施態様において、ねじ付きリング部材及びインサート部材は、ねじ付きリング部材とインサート部材との間の締まり嵌めによって回転が阻止される。たとえば、リング部材とインサート部材との間の嵌合は、 $0.0565 \sim 0.362 \text{ N} \cdot \text{m}$  ( $0.5 \sim 3.2 \text{ lbf} \cdot \text{in}$ ) のトルクを受けたときに、ねじ付きリング部材及びインサート部材が互いに対して略回転しないような嵌合とすることができる。

【0008】

任意選択的に、ねじ付きリング部材及びインサート部材はまた、互いに対して軸方向に移動しない。ねじ付きリング部材及びインサート部材は、ねじ付きリング部材とインサート部材との間の締まり嵌めによって軸方向移動を阻止することができる。いくつかの実施形態において、インサート部材は、インサート部材から突出する1つ又は複数のフィンを持つ。任意選択的に、リング部材及びインサート部材は、それぞれ、1つ又は複数のフィンを備え、リング部材及びインサート部材のフィンは、締まり嵌めに沿って互いと接触している。フィンにより、部品間の容易に検出可能な移動又は遊びなしに、インサート部材をリングに固定することが可能になる。よって、インサート及びリングは、それらが一体であるように感じさせ、互いに対して容易に検出可能な移動は存在しない。この点について、複数の利益を確認することができる。第1に、インサート及びリングが少なくともわずかに互いに対して回転可能である従来の構造とは異なり、締まり嵌めによる改善は、互いに対するその回転を阻止する。その回転を阻止することにより、そうしない場合に起こる可能性のある、インサートからのリングの「後退」を阻止する。第2に、キャップが単一の一体部品のように感じられるため、キャップの取扱いが改善される。

【0009】

いくつかの実施態様において、リング部材は、第1のねじ山の少なくとも一部に抗菌物質を備える。典型的な実施態様において、インサート部材は、長尺状部材をさらに備え、長尺状部材は、経皮カテーテルのハブに挿入するために構成される。

【0010】

本出願は、経皮カテーテルの基端部上のハブに挿入するための装置の形成方法も対象とし、当該方法は、経皮カテーテルのハブ上の第2のねじ山に係合するための第1のねじ山を備えるリング部材を提供することであって、リング部材がその内部を通る開口部を有する、提供することと、リング部材の内部を通る開口部に挿入するために構成されたインサート部材を提供することと、抗菌組成物をリング部材の少なくとも一部に適用することと、リング部材が開口部内で固定されるようにインサート部材をリング部材に固定することとを含む。

【0011】

当該方法は、任意選択的に、インサート部材をねじ付きリング部材に固定する前に、抗菌組成物をリング部材の少なくとも一部に適用することをさらに含み、ねじ付きリング部材及びインサート部材は、締まり嵌めによって接合される。ねじ付きリング部材及びインサート部材は望ましくは、互いに対して回転しない。ねじ付きリング部材及びインサート部材は任意選択的に、ねじ付きリング部材とインサート部材との間の締まり嵌めによって回転が阻止される。

【0012】

本出願は、経皮カテーテルの管腔を封止するための装置をさらに対象とし、当該装置は、経皮カテーテルの基端部のハブにおいて管腔を取り外し可能に封止するように構成されたキャップを備える。当該キャップは、i) ハブ上の第2のねじ山に係合するための第1のねじ山を備えるリング部材であって、リング部材がその内部を通る開口部を有し、開口部が1つ又は複数の第1のフィンを持つ、リング部材と、ii) 管腔の内側に流体を封止するために、ハブのテーパ状内面に係合するためのテーパ状外面を備えるインサート部材

10

20

30

40

50

であって、インサート部材が1つ又は複数の第2のフィンにさらに備える、インサート部材とを備える。インサート部材は、リング部材の開口部内に固定され、第2のフィンは、リング部材内でのインサート部材の回転を阻止するために、第1のフィンを係合するように構成されている。任意選択的に、第1のねじ山は、コーティングなどの抗菌組成物を含む。

【0013】

本出願は、経皮カテーテルの管腔を封止するための装置をさらに対象とし、当該装置は、経皮カテーテルの基端部のハブにおいて管腔を取り外し可能に封止するように構成されたキャップを備え、当該キャップは、i) ハブ上の第2のねじ山を係合するための第1のねじ山を備えるリング部材であって、リング部材がその内部を通る開口部を有し、開口部が1つ又は複数の第1のフィンを有する、リング部材と、ii) 管腔の内側に流体を封止するために、ハブのテーパ状内面を係合するためのテーパ状外面を備えるインサート部材であって、インサート部材が1つ又は複数の第2のフィンにさらに備える、インサート部材とを備える。インサート部材は、リング部材の開口部内に固定され、第2のフィンは、リング部材及びインサート部材の互いに対する回転を阻止するために、締め込みなどによって、第1のフィンを係合するように構成されている。

10

【0014】

この概要は、本発明を限定することを意図していない。本発明は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲でさらに説明される。

本発明は、以下の図面との関連でより詳細に理解することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1A】本発明の実施態様に従って作られた、2つのキャップを有する包装容器の斜視図である。一方のキャップは包装容器に配置されており、他方のキャップは包装容器から取り外されている。

【図1B】本発明の実施態様に従って作られた、包装容器に挿入された長尺状部材を有する2つのキャップの側面断面図である。

【図2A】本発明の実施態様に従って作られた、長尺状部材を有するキャップ及び包装容器の斜視図である。キャップは、包装容器から引き抜かれた突起及び長尺状部材とともに示されている。

30

【図2B】本発明の実施態様に従って作られた、包装容器に挿入された突起及び長尺状部材を有するキャップの側面断面図である。

【図3A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの斜視図である。

【図3B】本発明の実施態様に従って作られた、図3Aのキャップの側面断面図である。

【図4A】本発明の実施態様に従って作られた2つのキャップの斜視図である。2つのキャップは、カテーテルの基端部上に取り付けられて示されている。

【図4B】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテル上に取り付けられている。

【図4C】本発明の実施態様に従って作られ、カテーテルに挿入されたキャップの端部断面図である。

40

【図5A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに挿入される前である。

【図5B】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテル上に取り付けられているところを示され、長尺状部材は、カテーテルに挿入されているところである。

【図5C】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテル上に取り付けられて示され、長尺状部材は、カテーテルに挿入されている。

【図6A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに挿入される前である。

【図6B】図6Aのカテーテルの端部断面図である。

50

【図 7 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに部分的に挿入されている。

【図 7 B】図 7 A のキャップ及びカテーテルの端部断面図である。

【図 8 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに部分的に挿入されている。

【図 8 B】図 8 A のキャップ及びカテーテルの端部断面図である。

【図 9 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルにほとんど完全に挿入されている。

【図 9 B】図 9 A のキャップ及びカテーテルの端部断面図である。

【図 10 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに完全に挿入されている。 10

【図 10 B】図 10 A のキャップ及びカテーテルの端部断面図である。

【図 11 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに挿入される前である。

【図 11 B】図 11 A のカテーテルの端部断面図である。

【図 12 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに部分的に挿入されている。

【図 12 B】図 12 A のキャップ及びカテーテルの端部断面図である。

【図 13】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルにほとんど完全に挿入されている。 20

【図 14】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに完全に挿入されている。

【図 15】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップがカテーテルに挿入されたキャップ構成要素の相対寸法及び容積を示す。

【図 16 A】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに挿入されている。

【図 16 B】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテルに挿入されている。

【図 17】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、カテーテルの基端部のねじ山上の流体を示す。 30

【図 18】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、抗菌性残留物を残して蒸発した図 17 の流体の少なくとも一部を示す。

【図 19】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、図 18 の抗菌性残留物の一部の再水和を示す。

【図 20】本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、蒸発された図 19 の流体の少なくとも一部を示し、抗菌性残留物が残っている。

【図 21】本発明の実施態様に従って作られた、保持リングの先端部にシールを有するキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテル上に装着されている。

【図 22】本発明の実施態様に従って作られた、保持リングのねじ山に沿って発泡体を有するキャップの側面断面図であり、キャップは、カテーテル上に装着されている。 40

【図 23 A】本発明の実施態様に従って作られ、カテーテル上に装着された、膨潤性チップを有するキャップの側面断面図であり、チップはその未膨潤状態で示されている。

【図 23 B】本発明の実施態様に従って作られ、カテーテル上に装着された、膨潤性チップを有するキャップの側面断面図であり、チップは、その膨潤状態で示されている。

【図 24】本発明の実施態様に従って作られた、長尺状部材なしで構成されたキャップの側面断面図である。

【図 25 A】本発明の例示的实施態様に従って作られたキャップの斜視図である。

【図 25 B】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの斜視図である。

【図 25 C】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの斜視図である。

【図 25 D】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの斜視図である。 50



【図 2 5 E】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの側断面図である。

【図 2 5 F】本発明の例示的实施態様に従って作られたキャップの側面断面図である。

【図 2 6】リング - インサートにトルクをかけたときの、保持リングと肩部との間の干渉の影響を示す表である。

【図 2 7】さまざまなカテーテル状態で増殖した微生物の濃度を示す。

【図 2 8】さまざまな状態の下での無菌カテーテルの生存率分析のグラフを示す。

【図 2 9】長尺状部材を有するカバー、ハブ、管腔、及びクランプを含む、カテーテルの側面断面図基端部である。

【図 3 0】本発明の例示的实施態様に従って作られたカバーがカテーテルの基端部に挿入された 4 8 時間後の、カテーテルのさまざまなセグメント内での抗菌剤の分布を示すグラフである。

【図 3 1】特定の時点における、カテーテルの内面及び外面上の抗菌物質の量を示すグラフである。

【図 3 2 A】本発明の例示的实施態様に従って作られたキャップの斜視図である。

【図 3 2 B】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの斜視図である。

【図 3 2 C】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの斜視図である。

【図 3 2 D】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの側断面図である。

【図 3 2 E】本発明の例示的实施態様に従って作られたキャップの側面断面図である。

【図 3 3】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの図 3 2 C の平面 A - A' に沿ってとられた断面図である。

【図 3 4】図 3 3 に示された本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの拡大断面図である。

【図 3 5】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの図 3 2 B の平面 B - B' に沿ってとられた断面図である。

【図 3 6】図 3 5 に示された本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの拡大断面図である。

【図 3 7 A】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの拡大断面図であり、保持リングの凹部の態様を示す。

【図 3 7 B】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの拡大断面図であり、インサート上のフィンの態様を示す。

【図 3 8】保持リングに嵌め込まれたインサートの拡大断面図であり、インサートのフィンと保持リングの凹部との間の締め込みを示す。

【図 3 9 A】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの拡大断面図であり、保持リングの凹部の態様を示す。

【図 3 9 B】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの拡大断面図であり、インサート上のフィンの態様を示す。

【図 4 0 A】本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リングの拡大断面図であり、保持リングの凹部の態様を示す。

【図 4 0 B】本発明の例示的实施態様に従って作られたインサートの拡大断面図であり、インサート上のフィンの態様を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

いくつかの断面図において、本発明のさまざまな態様をより明確にするように、キャップ上の背後のねじ山を取り除くなど、説明図が簡略化されていることは気付かれるであろう。たとえば、背後のねじ山が示されている図 3 B と比較して、その背後のねじ山が取り除かれている図 1 1 A を参照。

【0017】

本発明は、カテーテル及びドレナージチューブなどの医療装置内の感染性生物を制御、阻止、及び除去し、生物が血流に入ることを防ぐための装置、システム、及び方法に関する。装置、システム、及び方法は、カテーテル及びドレナージチューブの管腔、及び入口領

10

20

30

40

50

域の近くに抗菌組成物を送達する。特に、本出願は、経皮カテーテルの基端部に抗菌組成物を送達するための装置を対象とし、当該装置は、カテーテルの基端部上に配置するために構成されたキャップと、抗菌組成物がカテーテルの基端部に保持される、且つ／又は、カテーテルの基端部の外側部分に放出されるように、カテーテルの基端部に送達されるようにキャップ上に位置付けられた抗菌組成物とを備える。

#### 【0018】

ここ20年にわたる、カテーテル関連血流感染（CRBSI）を防ぐことについての研究開発は、カテーテルの内側及び外側の長さに沿って細菌を殺滅するための方法に集中してきた。この研究は、いくつかのカテーテルタイプにおいて、CRBSIの発生を減少させることに成功してきた。たとえば、商業的に成功した抗菌コートカテーテルは、短期間の（非埋め込み式）カテーテルを使用する用途における感染の発生を減少させてきた。

10

#### 【0019】

しかしながら、これらのコーティングは、使用によって洗い流され、したがって、長期にわたる使用には有効ではない。長期にわたる（埋め込み式、カフ付き）血液透析カテーテルの使用は、1000日のカテーテルの使用ごとに約2．3の血流感染をもたらす。別の方法で表現すると、血液透析カテーテルで透析している患者は、平均して、14箇月ごとに、血流感染を発症すると予想することができる。

#### 【0020】

本発明は、抗菌組成物の長期にわたる存在のための手段を提供することによって、且つ／又は、感染性生物及び感染性生物が増殖するバイオフィルムを除去するために、カテーテル若しくは他の医療装置の入口領域及び／若しくは管腔を定期的にこすり洗いするための手段を提供することによって、カテーテル又はチューブの入口領域、及び、カテーテル又は他の類似した医療装置の内側管腔面内の感染性生物を防止し、減少させ、除去することさえ可能である。

20

#### 【0021】

本発明は、生物がカテーテルを出て、患者の血流に入ることができないように、生物を殺滅し、カテーテルでの生物増殖及びバイオフィルム形成を防ぐための方法及び装置を含む。本発明の物品は、以下の例示的な防止方法の一部又は全部を採用することによって、生物の血流への到達を阻止する、又は、血流に到達する生物の数を減少させる。1）カテーテル外側における生物の移動の物理的な阻止。2）抗菌組成物を使用した、カテーテルの基端部（身体の外側）におけるねじ山、端面、及びルアーコネクタ（コネクタの内側及び外側）に沿った生物の殺滅。並びに／又は、3）カテーテル管腔内の抗菌組成物及び／又は物理的バリアを使用した、カテーテルの限定された領域内の生物の殺滅。第4の作用様式である、（カテーテルからキャップを取り外したときに内壁部に付着した生物を物理的に除去するための）カテーテル壁のこすり洗いも、他の方法及び装置とともに使用されてもよい。

30

#### 【0022】

抗菌組成物は、長尺状部材上にコーティングされた又は長尺状部材に含浸された、コーティングされた長尺状部材から溶出するコーティング（長さ17mm×直径1．9mmの長尺状部材／ロッドに沿った厚さ約2µmの層の250µgの酢酸クロルヘキシジンなど）として送達することができる。長尺状部材は、長尺状部材が挿入されたときに、カテーテル内から流体を移動させるさらなる利点を有し、カテーテルコネクタの外側基部領域（端面及びねじ山）に溶液を移送する。

40

#### 【0023】

キャップからの抗菌組成物は、移動された流体に溶解し、それによって、コネクタの基端部を消毒する。さらにまた、流体が乾燥すると、それは、上記のようなコネクタ上に酢酸クロルヘキシジン又は他の適切な抗菌組成物のコーティングを形成する。長尺状部材の使用に代わるものとして、酢酸クロルヘキシジン又は他の抗菌組成物は、ルアーチップ上のコーティング（厚さ約20µmである層の250µgの酢酸クロルヘキシジンなど）によって送達されてもよい。ルアー部分も、いくつかの実施形態において、抗菌組成物でコー

50

ティングされる（厚さ約  $0.4 \mu\text{m}$  である層の  $50 \mu\text{g}$  の酢酸クロルヘキシジンなど）。コネクタチップキャビティを介して抗菌組成物を送達することも可能である（クエン酸塩又は大量の抗菌組成物を必要とする他のものに適用可能な、乾燥溶解可能量）。

#### 【0024】

ある例示的な実施態様において、本発明は、経皮カテーテルの基端部に抗菌組成物を送達する方法を対象とし、当該方法は、a) 患者に埋め込まれる経皮カテーテルを提供することであって、経皮カテーテルが、患者の外側に配置される基端部と、患者の血管内に少なくとも部分的に配置される先端部とを有し、カテーテルが、i) カテーテルの基端部に配置されるハブと、ii) ハブの基端部上の外部ねじ山と、iii) カテーテルの基端部の開口部からカテーテルの管腔まで通じるハブの内部チャンネルとを備え、内部チャンネルの少なくとも一部がテーパ状内面を有する、提供することと、b) カテーテルの基部開口部に挿入するための抗菌組成物送達装置を提供することであって、抗菌組成物送達装置が、i) カテーテルハブに挿入するために構成されたテーパ状部材であって、カテーテルの基端部を略封止するように構成されたテーパ状部材と、ii) テーパ状部材から延在する長尺状部材であって、カテーテルハブに挿入するために構成された長尺状部材と、iii) 長尺状部材上に位置付けられた抗菌組成物と、iv) カテーテルハブ上の外部ねじ山に係合するように構成されたねじ山を備える保持リングとを備える、提供することと、c) 経皮カテーテルの少なくとも基端部がロック溶液で実質的に充填されるように、液体ロック溶液を経皮カテーテルに注入することと、d) カテーテルの基端部にクランプを適用することであって、クランプがカテーテルのクランプされた部分にわたって流体の流れを実質的に阻止する、適用することと、e) クランプを適用した後に、カテーテルの基端部に配置されたハブに抗菌物質送達装置の長尺状部材及びテーパ状部材を挿入することを含む。長尺状部材は、経皮カテーテルのハブ内に実質的に保持され、抗菌物質送達装置のテーパ状部材は、カテーテルのハブのテーパ状部材を封止的に係合し、抗菌組成物は、クランプの基端部上のロック溶液に溶出する。

10

20

#### 【0025】

ある実施形態において、長尺状部材のカテーテルハブへの挿入時、抗菌組成物は、カテーテルの先端部又は患者に入らない。

ある実施形態において、長尺状部材及びテーパ状部材のハブへの挿入時、ロック溶液の少なくとも一部は、保持リング上のねじ山及びハブ上のねじ山を湿らせるように、ハブから逆流する。

30

#### 【0026】

ある実施形態において、抗菌物質送達装置の長尺状部材及びテーパ状部材のハブへの挿入時、ハブの内部は、ロック溶液の第1の容積、ロック溶液の第2の容積、及びロック溶液の第3の容積を画定する。ロック溶液の第1の容積及び第3の容積は、ロック溶液の第2の容積によって分離され、ロック溶液の第2の容積は、ロック溶液の第1の容積又はロック溶液の第3の容積より小さい断面積を有するように、くびれを有する。

#### 【0027】

ある実施形態において、抗菌物質送達装置の長尺状部材及びテーパ状部材のハブへの挿入時、カテーテルの内部は、ロック溶液の第1の容積、ロック溶液の第2の容積、及びロック溶液の第3の容積を画定する。ロック溶液の第1の容積は、第2の容積の平均直径より大きい平均直径を有し、ロック溶液の第2の容積は、第1の容積及び第3の容積の平均断面積より小さい平均断面積を有し、ロック溶液の第3の容積は、クランプに対して基端側のカテーテルの平均管腔断面積に略等しい断面積を有する。ある実施態様において、ロック溶液の第1の容積は、テーパ状部材の端部と内部チャンネルのテーパ状内面の端部との間のハブの内部チャンネルの部分に配置されたロック溶液を備え、ロック溶液ロック溶液の第2の容積は、内部チャンネルのテーパ状内面の端部と長尺状部材の端部との間に配置され、ロック溶液の第3の容積は、長尺状部材の端部とクランプとの間のカテーテル内に配置されたロック溶液を備える。任意選択的に、第2の容積は第1の容積より小さく、第1の容積は第3の容積より小さい。ある実施形態において、長尺状部材及びテーパ状部材のハブ

40

50

への挿入時、第 1 の容積の抗菌物質濃度は最初、第 3 の容積の抗菌物質濃度より高い。ある実施形態において、48 時間後の第 1 の容積の抗菌物質濃度は、第 3 の容積の抗菌物質濃度より少なくとも 10 倍高い。ある実施形態において、48 時間後の第 1 の容積及び第 2 の容積の抗菌物質の量は、第 3 の容積の抗菌物質の量より少なくとも 3 倍多い。

【0028】

抗菌組成物は、いくつかの実施態様において、抗菌特性を保有する沈殿物を形成する。沈殿物は、ハブの内部に堆積する。

いくつかの実施態様において、抗菌組成物は、長尺状部材上にコーティングされる。いくつかの実施態様において、長尺状部材は、クランプに対して完全に基端側である。いくつかの実施態様において、長尺状部材は、ハブ内に完全に含まれる。任意選択的に、長尺状部材は、ハブのチャンネルにおける最狭点の断面積の少なくとも 25 パーセントの断面積を有する。

10

【0029】

長尺状部材は、（たとえば）、ハブのチャンネルにおける最狭点の断面積の少なくとも 50 パーセントの断面積、ハブのチャンネルにおける最狭点の断面積の少なくとも 75 パーセントの断面積、又は、ハブのチャンネルにおける最狭点の断面積の 90 パーセントより小さい断面積を有してもよい。

【0030】

いくつかの実施形態において、経皮カテーテルは、2 つのハブを有する血液透析カテーテルであり、2 つの抗菌装置は、2 つのハブ上に装着される。

20

通常、長尺状部材は、テーパ状部材の長さより長い長さを有する。長尺状部材は、テーパ状部材の平均断面積の 50 パーセントより小さい断面積を有してもよい。任意選択的に、長尺状部材は、テーパ状部材の最大断面積の 50 パーセントより小さい断面積を有する。いくつかの実施形態において、長尺状部材は、テーパ状部材の最小断面積の 50 パーセントより小さい断面積を有する。長尺状部材は、テーパ状部材の容積の少なくとも 50 パーセントの容積を有してもよい。ある実施形態において、長尺状部材は、ハブから少なくとも 0.03 mL の容積を移動させる。テーパ状部材及び長尺状部材は、互いに堅固に取り付けることができ、分離可能とすることはできない。

【0031】

本発明は、経皮カテーテルの基端部上に抗菌組成物をコーティングする方法も対象とし、当該方法は、a) 患者に埋め込まれる経皮カテーテルを提供することであって、経皮カテーテルが、患者の外側に配置される基端部と、患者の血管内に少なくとも部分的に配置される先端部とを有し、カテーテルが、i) カテーテルの基端部に配置されるハブと、ii) ハブの基端部上の外部ねじ山と、iii) カテーテルの基端部の開口部からカテーテルの管腔まで通じる内部チャンネルとを備え、内部チャンネルの少なくとも一部がテーパ状内面を有する、提供することと、b) カテーテルの基部開口部に挿入するための抗菌物質送達装置を提供することであって、装置が、i) カテーテルハブに挿入するために構成されたテーパ状部材であって、カテーテルの基端部を略封止するように構成されたテーパ状部材と、ii) テーパ状部材から延在する長尺状部材であって、カテーテルハブに挿入するために構成された長尺状部材と、iii) 抗菌物質送達装置上に位置付けられた抗菌組成物と、iv) カテーテルハブ上の外部ねじ山に係合するように構成されたねじ山を備える保持リングとを備える、提供することと、c) 経皮カテーテルの少なくとも基端部がロック溶液で実質的に充填されるように、液体ロック溶液を経皮カテーテルに注入することと、d) カテーテルの基端部にクランプを適用することであって、クランプがカテーテルのクランプされた部分にわたって流体の流れを実質的に阻止する、適用することと、e) クランプを適用した後に、カテーテルの基端部に配置されたハブに抗菌物質送達装置の長尺状部材及びテーパ状部材を挿入することを含み、長尺状部材の挿入時に、抗菌組成物は、ロック溶液内に抗菌性沈殿物を形成し、抗菌性沈殿物は、カテーテルのハブの内部チャンネルをコーティングする。任意選択的に、抗菌性沈殿物がハブの内部チャンネルをコーティングするとき、抗菌剤及び抗菌性沈殿物は、クランプに対して先端側のカテーテル管腔に、

30

40

50

又は、患者に送達されない。また、抗菌性物は、クロルヘキシジンイオン及び塩素イオンを含む化学反応を通して形成することができる。

【0032】

以下の詳細説明は、特許請求の範囲の理解を支援するある特定の実施形態の説明を示す。しかしながら、特許請求の範囲によって定義及び網羅される多数の異なる実施形態で本発明を実施してもよい。

【0033】

1つの態様において、本発明は、本明細書ではカテーテルの基端部とも呼ばれるカテーテルの外端部に、生物バリアを含む。このバリアは、カテーテル上のコネクタの端面及びルアー部分に生物を到達させないシールを提供する。これは、キャップのコネクタの端部に、又は、代わりに、キャップの係止リングの内壁に沿って、位置付けられるエラストマ性のフラップ又はガスケット（すなわち、シリコン、ネオプレン、ポリウレタンなど）を配置することによって、第1の実施形態において実現することができる。フラップは好ましくは、カテーテルのコネクタの外壁に対する流体密シールを作成し、それによって、微生物侵入の可能性を減少させて、微生物増殖を防止する。その他の方法として、バリアは、好ましくは抗菌組成物を含む、独立気泡又は連続気泡の発泡体を、発泡体がカテーテルのコネクタ表面（端面とも呼ばれる）の基端部に当接して封止するように、キャップの保持リングの内壁に沿って、且つ/又は、キャップ最基部位置に配置することによって形成されてもよい。

10

【0034】

キャップのねじ山領域に沿って抗菌組成物を使用するが、生物バリアを含んでいない実施形態は、カテーテルに入る可能性がある生物の数を減少させるのに使用することもできる。このカテーテルに入る可能性がある生物の数の減少は、ねじ山及び端面領域内の生物を殺滅することによって実現することができる。

20

【0035】

キャップは任意選択的に、キャップからカテーテルねじ山まで抗菌組成物を移送するように設計される。これは、たとえば、カテーテルからコネクタのねじ山領域に流体を移動させることによって実現される。ある実施形態において、長尺状部材及びルアーは、カテーテルに入るとき、カテーテルの流体を移動させ、流体をコネクタとキャップとの間のねじ山領域に流出させる。抗菌組成物は流体に溶解し、流体を抗菌組成物で飽和させる。抗菌性流体は、有効な消毒領域を生成し、コネクタ上の生物を殺滅する。さらにまた、流体が乾燥すると、抗菌物質は、流体から沈殿して、カテーテルねじ山及び端面上に堆積する。このプロセスは、新しいキャップがカテーテル上に配置されるごとに繰り返され、よって、それぞれの新しいキャップによって、カテーテルの基部領域上に抗菌組成物を補充する。

30

【0036】

さらなる態様において、本発明は、ルアーコネクタに沿って抗菌組成物を追加することを対象とする。これは、たとえば、雄ルアーコネクタをさまざまな抗菌組成物でコーティングすることによって実現することができる。

【0037】

追加の態様において、本発明は、カテーテルの内側への抗菌組成物の送達を対象とする。抗菌物質は、長尺状部材上にコーティングされた（又は、長尺状部材に含浸された）コーティングされた長尺状部材から溶出するコーティングとして送達することができる。長尺状部材は、長尺状部材が挿入されたときに、カテーテル内から流体を移動させるさらなる利点を有し、それによって、カテーテルコネクタの外側基部領域（端面及びねじ山）に流体を移送する。キャップからの抗菌組成物は、移動された流体に溶解し、それによって、コネクタの基端部を消毒する。

40

【0038】

さらにまた、流体が乾燥すると、それは、上記のようなコネクタ上に酢酸クロルヘキシジン又は他の適切な抗菌組成物のコーティングを形成する。長尺状部材の使用に代わるもの

50

として、酢酸クロルヘキシジン又は他の抗菌組成物は、ルアーチップ上のコーティング（厚さ約  $20\text{ }\mu\text{m}$  である層の  $250\text{ }\mu\text{g}$  の酢酸クロルヘキシジンなど）によって送達されてもよい。長尺状部材上の酢酸クロルヘキシジンの最小値である  $10\text{ }\mu\text{g}$  は、いくつかの実施態様において、多くの生物に有効である。望ましい最小値である  $100\text{ }\mu\text{g}$  を超える値は、ほとんどの生物に有効であり、さらなる望ましい最小値である  $250\text{ }\mu\text{g}$  は、主要な標的生物のすべてに対して極めて有効である。

#### 【0039】

抗菌組成物の種類は、クロルヘキシジン塩基、酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、EDTA、ヨウ素、スルファジアジン銀、若しくはタウロリジン、又は、これらの組合せを含むことができるが、これらに限定されるものではない。他の抗菌組成物も使用されてもよい。

10

#### 【0040】

通常、これらの方法はまた、たとえば、カテーテルの基端部の部分（患者の外側のカテーテルの部分、特に、流体がカテーテルに出入りするカテーテルのコネクタに最も近い部分）に抗菌組成物を閉じ込めるカテーテルクランプに依存することによって、カテーテルに抗菌物質を閉じ込めることとともに使用される。延長チューブクランプは、通常、各血液透析カテーテルの一部であり、現在、カテーテル開存性を保証することを支援するために使用されるロック溶液を閉じ込めるのに使用される。既存のクランプ方法を使用して、空気塞栓及びロック溶液が患者に入る危険性は、非常に小さく、血液透析手順を行うための現況技術と一致する。カテーテルクランプを保有しないカテーテルなどの他の医療装置では、膨潤性キャップチップ又は米国特許出願公開第  $2010/0106103$  号明細書で説明されるような他の閉じ込め技術が使用されてもよい。

20

#### 【0041】

生物の機械的除去も利用することができる。この点について、長尺状部材の一部は、たとえば、長尺状部材に組み込まれたリブを有することによって、除去時にカテーテル壁を廃棄することができる。いくつかの実施態様において、長尺状部材をカテーテルに入れた後、異方性の膨潤が、リブ（又は、他の突出部）をカテーテルの内壁に対して移動させ、それにより、膨潤後、壁に対する密な嵌合が提供され、長尺状部材がシーリングキャップの残りとともにカテーテルから取り除かれるとき、生物の機械的除去がさらに促進される。また、いくつかの実施態様において、長尺状部材のチップ（又は、膨潤するリブなどの他の部分）は膨潤する、又は、膨潤は、長尺状部材の長さに沿って発生する。一般に、長尺状部材が挿入されているとき、長尺状部材の未膨潤直径はカテーテル管腔より小さいが、カテーテル管腔の内側形状（又は、より大きな形状）に適合するために膨潤し、取り除く間の、生物の機械的除去が強化される。さまざまなポリウレタン又は他の材料が、好適な異方性膨潤及び機械的安定性をもたらすために使用されてもよい。より詳細には、ルーブリゾール（Lubrizol）1065Dは、非膨潤長尺状部材に適しており、TG-500は、熱接着又は他の好適な方法を使用して互いに接着されてもよい異方性膨潤（又は、等方性膨潤）チップに適している。

30

#### 【0042】

本明細書では「キャップ」と呼ばれる本発明の実施形態は、カテーテル内への感染性生物の移動を防ぐ抗菌物質及び/又は物理的バリアを提供することによって、感染性生物の身体への移動を防ぎ、さらには、カテーテルの基端部内での感染性生物の繁殖を防ぐ。

40

#### 【0043】

キャップは任意選択的に、カテーテル又はドレナージチューブなどの医療装置に挿入することができる長尺状部材を含む。簡単にするために、「カテーテル」という用語は、本発明を挿入することができて、本発明を感染性生物の制御、阻止、及び除去に使用することができるすべての医療装置に対して使用される。キャップは、カテーテルを透析処置又は他の処置で使用可能とするために、カテーテルから取り外されてもよい。処置が終了した後、新しいキャップが、カテーテルを封止及び保護するために使用されてもよい。1つのキャップの取り外し及び新しいキャップとの交換が、不特定回数、繰り返されてもよい。

50

それぞれの新しいキャップにより、カテーテルの内側及び外側の抗菌組成物が回復する。別の態様では、抗菌組成物は使用のたびにキャップからカテーテルに移送される。

【0044】

キャップを透析カテーテルとともに使用する場合、本発明は一般に、1週間あたり約3回の各透析セッション後に、定期的に交換するように設計されている。これにより、交換ごとに抗菌組成物を補充し、結果として、カテーテル内及びカテーテル上に抗菌組成物が安定した高い濃度で存在し、継続的に、感染の危険性が減少する。しかしながら、本発明とともに使用される、クランプなどの閉じ込め方法は、かなりの量の抗菌組成物が血流に定期的に漏れることを防ぎ、それにより、微生物侵入の大きな危険性が存在するカテーテルの基端部における抗菌組成物の濃度もより高く維持される。

10

【0045】

さらに、抗菌組成物と血液との分離により、非抗生抗菌物質が使用されるので、結果として、感染率をより低くし、副作用をより少なくし、耐性菌を生み出す危険性をより小さくすることができる。ある実施形態において、本発明は、血液と抗菌組成物との間に物理的バリアを作る。バリアは、抗菌組成物の、身体で循環する血液との交換を大幅に減少させ、結果として、抗菌組成物から副作用はより少なくなる。これにより、キャップに隣接するカテーテルの長さに沿って、抗菌組成物をより安定したレベルにすることができる。さらに、バリアは、血流に入る抗菌組成物の量を減少させ、そのため、組成物に対する副作用の危険性、又は、抗菌組成物に耐性のある生物を生み出す危険性が減少する。

【0046】

20

比較すると、よく知られているように、液体ロック組成物は、血流に移動することができ、通常、血流に移動し、血液は、カテーテルに移動することができ、そのため、抗菌組成物の効果を減少させ、細菌が血流に入る可能性を増加させ、カテーテルにおける血栓形成の速度を速める。カテーテル管腔を管腔への流体組成物で洗い流す行為により、結果として、管腔から血液が除去され、そのため、血栓形成の危険性は低下する。液体組成物が、ヘパリン化生理食塩水又は4%のクエン酸ナトリウムを含む生理食塩水などの抗血栓ロックである場合、血栓形成の危険性はさらに低下する。本発明で説明される、膨潤性長尺状部材チップ、膨潤性長尺状部材、又はカテーテルクランプのような閉じ込め手段の使用により、血液が管腔に再び入ることが阻止され、結果として、管腔における血栓形成の危険性はより低くなる。

30

【0047】

本発明のさらなる態様は、カテーテルへの挿入前の長尺状部材及びルアーの滅菌を維持するために、使用前及び取扱い中にキャップを汚染から保護することに関する。長尺状部材及びルアーを覆うパッケージが使用されてもよい。1つのルアー及び長尺状部材を保護する標準パッケージは、1つの長尺状部材及びルアーの滅菌の維持に適している。滅菌保護を維持しながら取扱い性を改善し、低コスト射出成形を容易にする新規のパッケージが、以下で説明される。

【0048】

包装容器は2つのキャップを保持し、2つのキャップは、軸方向にオフセットされて180度反対向きに保持され、通常、2つの長尺状部材の少なくとも一部は軸方向に互いに重なり、2つのキャップの間には物理的バリアがある。包装容器は、キャップを保護し、また、キャップの滅菌を維持し、さらには、カテーテルに挿入されるキャップの部分の上に配置される抗菌組成物の減少を防止するシールドとして機能する。

40

【0049】

包装容器は、包装体にキャップを取り外し可能に取り付けるための手段を提供するために、ねじ山を有してもよい。この構成により、ユーザは2ではなく1つの部品を保持することが可能となり、そのため、取扱いが容易になり、キャップを落下させる危険性が減少する。2つのキャップの間のバリアは、一方のキャップが包装容器から取り外されたときに、他方のキャップが滅菌されたままであることを保証する。包装内に固定されたキャップは、ヒートシーリングを容易にするポリマー積層体による金属フィルムなどの好適な材料

50

を使用したポーチに含まれてもよい。金属層は、湿度の悪影響を最小化するために有用である。ポーチ内部の装置は、ガンマ線又は他の好適な滅菌法を使用して滅菌されてもよい。ガンマ線は、製品を防湿包装に含めたまま、製品を効果的に滅菌する利点を有する。

#### 【0050】

ここで図を参照すると、本発明の例示的实施態様が示されている。図1Aは、動脈キャップ220と、静脈キャップ320と、包装容器250とを含む包装容器システム210の分解図を示す。包装容器システム210は、同じ包装容器250内に2つのキャップを含む。キャップの色は通常、血液透析において使用される標準色に適合するように、動脈キャップ220のための赤色及び静脈キャップ320のための青色が選択される。通常、動脈キャップ220及び静脈キャップ320は、色以外は同じである。

10

#### 【0051】

包装容器250は、取り扱う部品及び保持する部品が比較的少ないため、キャップ220及びキャップ320の取扱い及び保管がより簡単である。包装容器システム210は任意選択的に、ヒートシールされたフォイルポーチ(図示せず)の中で輸送及び保管され、そして、ガンマ線滅菌されるが、他の包装及び滅菌技術を使用することができる。フォイルポーチは一般に、キャップの使用直前に、診療所で開けられる。キャップねじ山141は、包装容器ねじ山159を取り外し可能に係合し、包装容器250からのキャップ220、320の簡単な取り外しを可能にする。キャップ220は、中央突起131を越えて延在するさらなる長尺状部材133を備える中央突起131も示す。包装容器250の平坦な側部157は、キャップ220、320を取り外すときに包装容器250を把持するための便利な特徴をもたらす。さらに、包装容器250の平坦な側部157は、包装容器250の回転対称性を崩し、そのため、包装容器システム210は床上でころがりにくくなる、又は、床に落下しにくくなる。

20

#### 【0052】

図1Bは、動脈キャップ220及び静脈キャップ320を有する包装容器システム210の断面を示し、各キャップは、包装容器システム210と同一の包装容器250に挿入されているが、キャップ220及びキャップ320はどちらも、包装容器250上に装着されている。包装容器250は、動脈キャップ軸154及び静脈キャップ軸254で示されるように、キャップ220、320を軸方向にオフセットし続けるように設計されている。オフセット軸は、包装容器システム210の長さを減少させるため、同軸の設計に対して有利であり、より短いポーチに収納することができ、取扱いがより簡単になる。さらに、キャップ220、320は、互いに180度反対向きであり、そのため、保持リング240、340は物理的に互いに分離される。これにより、動脈保持リング240は、静脈保持リング340に指を近づけることを物理的に妨げず、その逆も同じであるので、保持リング240、340の把持がより簡単になる。

30

#### 【0053】

包装容器250は、キャップ220、320のそれぞれが壁256で分離されているため、キャップ220、320に保護を提供し、使用前の滅菌をさらに促進する。ある例示的な実施形態において、キャップ220上の中央突起131の最基部231は、包装容器250の受縁158に接触する。中央突起131は、カテーテルの基端部を後に係合するための突起として機能し、カテーテルの基端部を封止する。図1Bに示される実施形態において、中央突起131は、中央突起131を越えて延在するさらなる長尺状部材133を含む。例示的な実施形態において、中央突起131の大部分は、壁256に接触せず、それによって、中央突起131上の抗菌コーティングが除去される危険性は最小化される。通常、長尺状部材133も、長尺状部材133が抗菌組成物でコーティングされる場合に、抗菌コーティングが除去される危険性を最小化するように、壁256に接触しない。

40

#### 【0054】

図2Aは、キャップ120及び包装容器150を有する単一包装容器システム110の斜視図を示す。包装容器150は、包装容器150のハウジング内に1つのキャップを保持することを可能にする。単一包装容器システム110は、ヒートシールされたフォイルポ

50



ーチ（図示せず）の中に包装し、ガンマ線滅菌することができる。foilポーチは通常、キャップ120の使用直前に、診療所で開けられる。キャップねじ山141は、包装容器ねじ山159を取り外し可能に係合し、単一包装容器150からのキャップ120の簡単な取り外しを可能にする。

【0055】

図2Bは、図2Aの単一包装容器システム110の断面図を示し、キャップ120が単一包装容器150に挿入されている。キャップ120は、単一包装容器150に挿入される。単一包装容器150は、キャップ120に保護を提供し、さらに、使用前に滅菌が維持されることを保証する。これは、壁156でキャップ120を囲むことによって実現される。ある例示的な実施形態において、中央突起131の最基部231は、単一包装容器150の受縁158に接触する。この例示的な実施形態において、中央突起131の残りは、壁156に接触せず、それによって、中央突起131上の抗菌コーティングが除去される危険性は最小化される。長尺状部材133も好ましくは、抗菌コーティングが除去される危険性を最小化するために、壁156に接触しない。

10

【0056】

図3Aは、本発明の例示の実施態様に従って作られたキャップ120を示す。キャップ120は、ある例示的な実施態様において、熱可塑性ポリマー樹脂からの単一ユニットとして射出成形することができ、低い製造コストでの大量生産が可能である。キャップ120は、経皮カテーテルの基端部で雌ルアー接続に係合するように構成された雄ルアーコネクタとして形成される中央突起131を含む。示された実施形態において雄ルアーコネクタとして形成される中央突起131はまた、長尺状部材133を含む。長尺状部材133は任意選択的に、経皮カテーテルの基端部の内部に抗菌組成物を送達するように機能する。

20

【0057】

さらに、長尺状部材133は、抗菌組成物を経皮カテーテルの基端部（たとえば、カテーテルハブの端部及びカテーテルハブ上のねじ山に送達するように流体が経皮カテーテルの基端部から出るような流体の移動を含む、経皮カテーテルの基端部内への流体の移動を支援する容積を提供する。カテーテルへの抗菌組成物の送達と組み合わせられる流体のこの移動は、経皮カテーテルの基端部を通して流れ出る流体を含む抗菌組成物の流れになる。或いは、又は、さらに、経皮カテーテルの基端部からの流体の移動により、雄ルアーコネクタとして形成された中央突起131上、並びに、キャップねじ山141上及びキャップ120の内部にコーティングされた抗菌組成物を湿らせることができる。抗菌組成物のこの湿潤により、抗菌組成物を溶液にもたらすことができ、それによって、カテーテルの基端部の近く（カテーテル内、及び、特定の実施形態におけるカテーテルの外側の両方）の微生物を殺滅する。

30

【0058】

このようにして、抗菌組成物は、移動される流体のために出口経路に沿った位置、すなわち、ルアー接続に沿った位置、経皮カテーテルの端部の位置、及び、キャップ120上及びカテーテルの基端部上の外部ねじ山の両方のねじ山の位置に送達される。よって、複数のプロセスは、カテーテルの基端部における微生物の集団を減少させるために組み合わせることができ、それによって、そうしない場合に後に微生物が患者の血流に移動する可能性がある場所からのカテーテルの内部への微生物の移行を阻止又は制限する。

40

【0059】

長尺状部材133は一般に、破断なしに曲げることができるポリマー材料から形成される。100%の最小破断伸びを有するポリマーが好ましい。さらに、ポリマーは、溶剤が蒸発させるまで、（抗菌組成物コーティングプロセスで使用される）溶剤が表面を均等に濡らすことを可能とし、抗菌組成物は通常、コーティングが取扱い中にはげ落ちない又は脱落しないように、長尺状部材133の表面に良好に接着される。これらの要件を満たす、ポリエステル、ナイロン、ポリエーテルイミド、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、又は他の類似した材料などの、さまざまなポリマー材料が使用されてもよい。或いは、長尺状部材133は、抗菌組成物が含浸された溶解性材料を使用して製造されてもよく、それに

50

より、長尺状部材 133 が溶解するとき、抗菌物質が溶液に放出される。

【0060】

キャップ 120 の一部は通常、抗菌組成物でコーティング且つ / 又は含浸される。1 つの実施形態において、抗菌組成物は、コーティングとして適用され、任意選択的に、長尺状部材 133、中央突起 131、及びキャップねじ山 141 に異なる量が適用される。抗菌組成物は、バルクポリマー材料内に組み込むこともできるが、表面コーティングは一般に、バルク剤より速く、溶液に放出することができるので、表面をコーティングすることが好ましい。さらに、表面コーティングは、表面上の抗菌組成物がより容易に溶解されるので、全体として必要な抗菌組成物がバルク剤より少ない傾向がある。いくつかの実施形態において、バルクポリマー材料への表面コーティング及び組み込みの組合せが使用される。

10

【0061】

キャップ 120 をコーティングする好適な方法は噴霧及び浸漬であり、スプレーコーティングが望ましいが、それは、各領域（長尺状部材 133、中央突起 131、及びキャップねじ山 141）に適用される抗菌組成物の量を、他の領域に配置される量に影響を与えることなく、より簡単に調整することができるためである。

【0062】

シリコーン、フルオロポリマー、又は他の潤滑性コーティングも、カテーテルハブからキャップを取り外すために必要なトルクの量を低減させるために、中央突起 131 に適用されてもよい。

20

【0063】

図 3B は、本発明の実施形態に従って作られたキャップ 120 の断面を示す。長尺状部材 133 の長さ及び直径は、カテーテルの基端部、特に、カテーテルのハブに嵌め込まれるように寸法決めされる。本明細書で説明される実施形態において、カテーテルは血液透析カテーテルである。中央突起 131 及びキャップねじ山 141 は、規格に従って作られるすべての血液透析カテーテルと互換性を持つように、国際標準化機構規格 ISO 594-2:1998 (E) に従って製造することができる。ある実施形態において、キャップねじ山 141 は、抗菌組成物でコーティングされる。

【0064】

図 4A は、発明の実施形態とともに使用するための例示的な血液透析カテーテル 170 を示し、動脈ハブ 272 内の動脈キャップ 220 及び静脈ハブ 372 内の静脈キャップ 320 とともに示されている。血液透析患者によって使用されるとき、2 管腔チューブ 187 は、上胸から頸静脈まで、患者の皮膚の下を通される。2 管腔チューブ 187 は、頸静脈に入り、カテーテル先端 189 が心臓の右心房の領域にあるまで延びる。動脈管腔 188 は、カテーテル先端 189 を出るまで、動脈ハブ 272 からカテーテル 170 の内側を延びる。静脈管腔 288 は同様に、カテーテル先端 189 の近くで出るまで、カテーテル 170 の内側を延びる。細菌又は真菌が管腔 188、288 の一方又は両方に存在する場合、これらの感染を引き起こす生物が血流に入り、全身血流感染を生じることがあり、したがって、カテーテル 170 への微生物の侵入及び増殖の防止は重要である。

30

【0065】

カテーテルは、延長チューブ 180 が 2 つ管腔を有する 2 本のチューブから 2 つの管腔を有する 1 本のチューブに移行する分岐部 186 を含む。2 つの管腔 188、288 は、他の管腔と流体接続することなく、ハブ 272、372 からカテーテル先端 189 まで延びる。動脈ハブ 272 は、一方の延長チューブ 180 の基端部に取り付けられ、静脈ハブ 372 は、他方の延長チューブ 180 の基端部に取り付けられる。示される実施形態において、クランプ 184 は、延長チューブ 180 のそれぞれに位置付けられ、管腔内の流れを遮断又は開放することが可能である。実際には、クランプ 184 は、透析セッション中又はカテーテル 170 内の流体の他の移送中以外は閉じられている。同じ位置での複数回のクランプによって延長チューブ 180 を傷つける危険性を最小化するために、クランプ 184 は通常、開けられるたびに移動される。クランプ 184 は一般に、いずれかのキャッ

40

50

ブ 2 2 0、3 2 0 の挿入前に閉じられる。このように、キャップ 2 2 0、3 2 0 は、カテーテルに深く突出する部分は有しない。代わりに、ある例示的な実施形態では、設計は、キャップが主に、長尺状部材 1 3 3 によってハブ 2 7 2、3 7 2 内に突出し（たとえば、図 3 B 参照）、多くの場合ちょうどハブ内でカテーテルの基端部に含まれ、たとえば、そのため、クランプが閉じられている間、キャップを挿入することができるような設計である。この設計は、長尺状部材のカテーテルハブへの挿入時に、カテーテルの基端部で、カテーテルの端部から流体を押し出すことも提供する。よって、実際に示される設計は、カテーテルのより深くへの流れではなく、ハブの基端部からの流体の流れを促進する。

【0066】

図 4 B を参照すると、カテーテル及びシーリングキャップの基端部の断面が示されている。クランプ 1 8 4 は、ハブ 1 7 2 に近接配置されて示されている。クランプ 1 8 4 は、閉じられると、管腔内の流体流れを妨げるピンチポイント 1 8 5 を作る。好ましくは、長尺状部材 1 3 3 は、クランプ 1 8 4 が長尺状部材 1 3 3 上をクランプしないことを保証するだけ十分に短い。よって、長尺状部材は通常、ハブ 1 7 2 を越えて延在しない。長尺状部材 1 3 3 は好ましくは、シース、チューブ、又は他の挿入補助具を必要とすることなく、ハブ 1 7 2 への挿入を可能とするだけ十分に堅くなければならない。

【0067】

さらに、長尺状部材 1 3 3 は、ハブ管腔 1 7 9 内に物理的に嵌め込み可能であることを保証するだけ十分に小さい直径を保有しなければならない。長尺状部材 1 3 3 がハブ 1 7 2 から延在する延長チューブ 1 8 0 に入るだけ十分に長い実施形態では、延長チューブ 1 8 0 の直径も長尺状部材に対応しなければならない。

【0068】

長尺状部材 1 3 3 の表面積は、噴霧操作及び浸漬操作（又は、長尺状部材への直接組み込みを含む他の適用方法）を使用して、抗菌組成物の望ましい量を表面上にコーティング可能とするだけ十分に大きくなければならない。表面積は一般に、抗菌組成物が許容できる速度及び用量でロック溶液に入るような許容できる溶出速度をもたらしように寸法決めされる。キャップ 1 2 0 がカテーテル 1 7 0 に挿入されている時間内に有効なレベルに到達することが、抗菌組成物にとって望ましい。

【0069】

長尺状部材がクランプ 1 8 4 のピンチポイント 1 8 5 に及ぶ場合、カテーテル内に存在するロック溶液の損害又は漏出を場合によっては引き起こす可能性がある。したがって、長尺状部材 1 3 3 の長さは、長尺状部材 1 3 3 がクランプ 1 8 4 のピンチポイント 1 8 5 に到達しないことを保証するだけ十分に短くなければならない。長尺状部材 1 3 3 の好適な直径は、1.0 mm ~ 2.0 mm、及び 1.7 mm ~ 1.9 mm を含む。長尺状部材 1 3 3 の好適な長さは、20 mm 未満、或いは、10 mm 未満、30 mm 未満、又は、40 mm 未満を含む。特に望ましい長さは、1.7 mm ~ 1.9 mm であるが、さまざまなカテーテルとともに使用するために変えることができる。通常、長尺状部材 1 3 3 は中央突起 1 3 1 より長い。たとえば、長尺状部材は、中央突起 1 3 1 の長さの 1 ~ 10 倍の長さとして行うことができる。いくつかの実施態様において、長尺状部材は、中央突起 1 3 1 の長さの 1 ~ 5 倍の長さとして行うことができる。ある実施形態において、長尺状部材は、中央突起 1 3 1 の長さの 1 ~ 2.5 倍の長さである。長尺状部材 1 3 3 を中央突起 1 3 1 より短くすることも可能である。一般に、長尺状部材 1 3 3 は、中央突起 1 3 1 よりかなり細く、たとえば、中央突起 1 3 1 の最大直径の半分より小さい直径である。

【0070】

ここで図 4 C を参照すると、図 4 B に示される端部断面図 A - A を示す実施形態が示されている。キャップ 1 2 0 は、カテーテルハブ 1 7 2 に完全に挿入されて示されている。完全に挿入されると、雄ルアーとして形成された中央突起 1 3 1 は、雌ルアー 1 7 5 に接触して、流体密シールを作る。キャップ 1 2 0 のねじ山 1 4 1 は、ハブ 1 7 2 上にキャップ 1 2 0 を保持するために、カテーテルねじ山 1 7 8 を係合する。しかしながら、キャップ 1 2 0 がハブ 1 7 2 に完全に挿入された後でさえ、多くの場合、キャップ 1 2 0 上の保持

10

20

30

40

50

リング 140 とハブ 172 との間に空隙 194 が存在する。この空隙 194 は、病原菌が移動する経路である可能性があり、そのため、保持リング 140 とハブ 172 との間の領域において、ハブ表面を病原菌で汚染することが可能になる。カテーテル関連血流感染の発生を減少させるために、この領域における病原菌の数を減少させること又は病原菌を除去することが望ましい。

#### 【0071】

ここで図 5A ~ 5C を参照すると、キャップ 120 の装着のさまざまな段階が示されており、キャップを（長尺状部材とともに）挿入することにより、カテーテルハブの端部から抗菌物質を含む液体が流れ、そうしない場合に、ハブ、次いでカテーテル管腔に入り込む恐れのある微生物を殺滅する。図 5A において、キャップ 120 は、カテーテル 170 のハブ 172 に挿入される直前が示されている。ハブ管腔 179 内には、通常は液体であるロック溶液 190 があり、その最基部はメニスカス 192 を形成する。血液透析カテーテルのためのロック溶液は、多くの場合、ヘパリン化生理食塩水（100 IU/ml ~ 5000 IU/ml のヘパリン）、クエン酸ナトリウム溶液（通常は 4% のクエン酸ナトリウム）、又は生理食塩水である。患者ケア技術者及び看護師は、ハブ 172 の基端部 174 にメニスカス 192 を維持するように訓練される。しかしながら、メニスカスがハブ管腔 179 内で数ミリメートル低下することは珍しいことではない。抗菌組成物は、いずれの標準的なロック溶液においても、望ましい効果をもたらさなければならない。実際には、クランプ 184 は、流体がカテーテル 170 を通って移送されていない限り、閉じられた（ピンチポイント 185 を作り出した）ままである。

10

20

#### 【0072】

図 5B を参照すると、長尺状部材 133 は、ハブ管腔 179 に部分的に挿入されて示されている。長尺状部材 133 は、ロック溶液 190 を移動させ、それにより、メニスカス 192 は、ハブ管腔 179 から、カテーテル 170 のハブ 172（図 5A 参照）の端面 176 上に押し出される。最終的に、キャップ 120 が挿入され続けると、メニスカス 192（及び、ロック溶液 190）は、カテーテルねじ山 178 上を移動し、それらのねじ山に抗菌物質をもたらす。

#### 【0073】

次に、図 5C を参照すると、キャップ 120 は、カテーテル 170 に完全に挿入されて示されている。この実施形態において、メニスカス 192 は、空隙 194 を越えて移動し、空隙 194 をロック溶液で完全に満たす。ロック溶液は、抗菌組成物を溶解させて、コーティングされた部分（長尺状部材 133、中央突起（雄ルアー）131、及びキャップねじ山 141）のうちの 1 つ又は複数から溶液に抗菌組成物を移送する。さらに、長尺状部材のロック溶液への挿入により、ハブ管腔 179 及び延長管腔 182 を画定する壁、雌ルアー 175、端面 176、並びに、カテーテルねじ山 178 などの事前にコーティングされていない部分に抗菌組成物がさらに移送される。数時間以内に、空隙 194 内の溶液は乾燥することがあるが、抗菌組成物のコーティングは残る。

30

#### 【0074】

このようにして、抗菌組成物のコーティングは、カテーテルねじ山 178 及び端面 176 へ移送されるようになり、たとえ溶液が乾燥した後に生物が表面を汚染する場合にも、カテーテルねじ山 178 及び端面 176 上のあらゆる生物を殺滅する能力が強化される。実際には、空隙は、しばしば、生物を含む汗で浸潤される。このシナリオでは、乾燥した抗菌組成物は、汗によって水和され、汗に存在することがある生物を殺滅する。さらにまた、カテーテルねじ山 178 及び端面 176 は、新しいキャップ 120 が挿入されるごとに、追加の抗菌組成物が補充されるようになる。現在の実務では、新しいキャップは、透析セッションごとに使用される。カテーテル 170 上の抗菌組成物を微生物源として働く高リスクの目標位置に補充するキャップ 120 の能力により、抗菌組成物が使用とともになくなっていく又はカテーテルの内部のみに適用されるという抗菌コートカテーテルの重大な欠点が克服される。カテーテルねじ山 178 及びキャップねじ山 141 上の抗菌組成物の望ましい量は、20 µg ~ 2 mg、或いは、200 µg ~ 1.5 mg、望ましくは、5

40

50

00  $\mu\text{g}$  ~ 1.2 mg の酢酸クロルヘキシジンである。しかしながら、異なるレベルでも首尾よく実現可能であることが理解されよう。

【0075】

通常、中央突起131は、流体密シールを作るために、雌ルアー175と接触する。これらの部品は通常、適切なシーリング及び嵌合性を保証するために、国際標準化機構規格ISO 594-2:1998(E)に従って製造される。しかしながら、中央突起131を形成する雄ルアーと雌ルアー175との間の分岐部は、インタフェースの全長に沿って流体密ではない。医療装置ハブの一部の製造業者は、雄ルアーが雄ルアー端面の近くで雌ルアーに接触するように、それらの雌ルアーを意図的に製造する。これは、ハブを割る危険性を低減するために行われる。しかしながら、意図しない結果として、ルアーインタフェースの基端部は、生物の潜在的な浸入を可能にする。

10

【0076】

従来の実務では、一度生物が存在すると、次にキャップ（又は、他の装置）が挿入されるとき、それらの生物は、最新のキャップ（又は、他の装置）によって、ハブ管腔179にさらに押し込まれることがある。一度生物がハブ管腔内（雄ルアーに対して先端側）に存在すると、それらは増殖することができ、プランクトン及び固着生物になり、最終的にはバイオフィームになる。この問題は、中央突起131に沿って抗菌組成物を配置することによって対処することができる。抗菌組成物は、生物がハブ管腔179に押し込まれる前に、すなわち、さらに増殖する機会を得る前に、雌ルアー175に沿って存在する又は存在するようになることがある生物を殺滅する。これらの防護措置を行っても、生物が雌ルアー175を越えて増殖することができるという可能性がまだ存在する。その潜在的な欠点を克服するために、抗菌組成物が、長尺状部材133にも存在してもよく、それは、ロック溶液190に溶解又は溶出し、ハブ管腔内の生物を殺滅する。

20

【0077】

長尺状部材133の上の抗菌組成物の最小量は、感染を引き起こす生物の許容できる減少（殺滅とも言う）を得るのに必要とする量である。抗菌組成物が溶解するソリューションの容積は、存在する溶液が多いほど、抗菌組成物がより薄められる可能性があるので、理解することが重要である。管腔内のロック溶液190の限られた容積は、メニスカス192の位置、ハブ管腔179の幾何学的形状、延長管腔182の幾何学的形状、及びピンチポイント185の位置によって画定される。これらの項目はそれぞれ変えることができるので、限られた流体容積の可能である範囲はかなりの範囲である。既存の血液透析カテーテルの設計バリエーションを考慮した後、例示的实施形態は、0.7 ml 容積内で抗菌組成物の治療濃度を生成する必要があることは明らかである。1つの実施形態において、長尺状部材133上の酢酸クロルヘキシジンの量は、10  $\mu\text{g}$  ~ 5 mg である。代替的な実施形態において、酢酸クロルヘキシジンの量は、100  $\mu\text{g}$  ~ 2 gm である。さらに別の実施形態において、長尺状部材は、250  $\mu\text{g}$  ~ 550  $\mu\text{g}$  の酢酸クロルヘキシジンを含む。

30

【0078】

キャップの表面のそれぞれに配置される抗菌組成物の望ましい最大量は、最初に、どのくらいの抗菌物質が患者にとって安全であるかを検討し、次いで、抗菌組成物を含むキャップ120表面のそれぞれ（長尺状部材133、中央突起131、及びキャップねじ山141）によってどれくらいの抗菌組成物に患者が潜在的にさらされる可能性があるかを比較することによって考えられた。患者にとって安全である抗菌物質の量は、一般に患者にとって安全であるとみなされるレベル（特に、血流レベル）に関する公開された情報を検討することによって決定された。

40

【0079】

患者がキャップ120からどのくらいの抗菌組成物に潜在的にさらされる可能性があるかについて得るために、試験が行われた。試験は、各適用可能な構成要素（長尺状部材133、中央突起131、及びキャップねじ山141）から血流への抗菌組成物の移送効率を決定するように設計された。潜在的な血流レベルを決定するために、通常でない使用又は

50

不正使用（たとえば、溶液の吸引の代わりとしての、患者の血流へのロック溶液の注入）を含む、さまざまな状態の下で起こる可能性がある潜在的な患者への曝露について考慮された。潜在的な患者への曝露は、個々に各構成要素について、及び、キャップ 120 について決定された。

#### 【0080】

これらの実施形態は、標的生物の広域スペクトル殺滅をもたらすことができ、さらに、たとえ酢酸クロルヘキシジンを含むロック溶液のすべてが血流に直接注入されたとしても、血流レベルが安全レベルのままであるだけ十分に低い酢酸クロルヘキシジンの投与量となる。よって、本発明は、比較的小さい流体容量内の抗菌組成物の比較的高い濃度によって特徴づけられるが、使用される実際の抗菌物質の量は比較的小さい。また、一般に、患者の血流に抗菌物質を有意に加えることを防止できるが、それは、抗菌物質が一般に、カテーテルの基端（身体の外側）部分に含まれ、さらに、比較的小量の抗菌材料が使用されるためである。

10

#### 【0081】

さらにまた、典型的な実施形態において、一定のパーセントの抗菌物質は、カテーテル内には送達及び保持さえされず、むしろ、ハブの端部及びハブの外側のねじ山などのカテーテルの外部基端部に送達されることが理解されよう。これらの位置への抗菌物質のこの位置決めにより、微生物を潜在的により強く排除することができ、同時に、患者の血流への抗菌組成物の追加も回避される。いくつかの例示的实施態様において、抗菌物質の最大 50 パーセントは、カテーテルの基端部の外面に送達される。他の実施態様において、抗菌組成物の最大 25 パーセントは、カテーテルの基端部の外面に送達される。さらに他の実施態様において、抗菌組成物の最大 10 パーセントは、カテーテルの基端部の外面に送達される。

20

#### 【0082】

本発明のある実施形態において、抗菌組成物は、沈殿として知られている化学反応を通してロック溶液内に抗菌性微粒子を形成するその能力のために選択される。好ましい抗菌組成物は、ヘパリン及び生理食塩水などの最も一般的なロック溶液内に沈殿物を形成する。好ましい抗菌組成物は、カテーテルの基端部のカテーテル壁に沈殿する沈殿物を作り、結果として有効な抗菌コートカテーテルになる。好ましい抗菌組成物は、酢酸クロルヘキシジンである。他の抗菌組成物は、たとえば、他のクロルヘキシジン塩を沈殿させるそれらの能力のために選択されてもよい。

30

#### 【0083】

このような実施形態において、クロルヘキシジン沈殿物の相当量は、カテーテルからロック溶液を洗い流し、生理食塩水洗浄でさらにすすいだ後でさえ、カテーテルの壁に残り、それにより、本発明は、抗菌物質送達装置が取り外された後でさえ、カテーテルに抗菌特性を与えることが実証された。さらに、ある実施形態において、カテーテル壁上の抗菌組成物の量は、本発明の繰り返しの使用により増加する。実験室的実験は、カテーテル表面である、延長管腔 182、ハブ管腔 179、雌ルアー 175、基端部 174、及びカテーテルねじ山 178 のうちの 1 つ又は複数の表面上の抗菌組成物の量が、キャップ 141 のある実施形態の複数回の使用で増加することを実証した。本発明は、カテーテルハブねじ山、カテーテル端面、カテーテルルアーテーパ、ハブの内部チャンネル、又はそれらの組合せの上に抗菌コーティングを作るために使用されてもよい。

40

#### 【0084】

ここで図 6A を参照すると、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 120 の側面断面図が示されており、キャップ 120 は、カテーテルに挿入される前である。キャップ 120 は、キャップねじ山 141 と、カテーテルの基端部に挿入されるように構成された長尺状部材 133 とを含む。長尺状部材 133 は、ロック溶液 190 を移動させ、それにより、メニスカス 192 は、カテーテルから、カテーテル 170 の端面 176 上に押し出される。最終的に、キャップ 120 が装着され続けると、メニスカス 192（及び、ロック溶液）は、キャップねじ山 141 上を移動する。ねじ山 141 上の流体のこの移送は、ね

50

じ山 141 からカテーテルハブへの抗菌物質の移送、又は、長尺状部材 133（及び／若しくは中央突起）から、カテーテルハブ上のねじ山とキャップ 120 上のねじ山との間で空間を含むカテーテルハブの外側への抗菌物質の搬送のいずれかによって、カテーテルハブのねじ山への抗菌組成物の送達を支援することができる。図 6B は、図 6A のライン A - A' に沿ってとられた、図 6A のハブ 172 の端部断面図を示す。

【0085】

ここで図 7A を参照すると、本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図が示されており、キャップ 120 は、カテーテルに部分的に挿入されて示されている。キャップ 120 がカテーテルに挿入されると、長尺状部材 133 は、ロック溶液 190 を移動させ、たとえば、ロック溶液 190 がハブ 172 から移動すると、メニスカス 192 を基端に移動させる。閉じられるカテーテルをクランプするためにクランプがカテーテル上に配置された後に、キャップ 120 は挿入することができる。これにより、移動されるロック溶液がカテーテルから先端に流れることが防止され、結果として、移動されるロック溶液及びメニスカス 192 が基端に移動する。図 7B は、図 7A のライン A - A' に沿ってとられた、図 7A のカテーテルに部分的に挿入されたキャップの端部断面図を示し、長尺状部材 133 が雌ルアー 175 に部分的に挿入されている。

10

【0086】

図 8A の、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 120 の側面断面図を参照すると、キャップ 120 は、カテーテルに部分的に挿入されている。キャップ 120 がカテーテル内をさらに進むと、より多くのロック溶液 190 が押し出され、メニスカス 192 は、さらに移動されたロック溶液からサイズが増大する可能性がある。キャップねじ山 141 は、示された実施形態において、ロック溶液 190 のメニスカス 192 に接触し、それによって、ロック溶液から抗菌組成物を受け取る、及び／又は、さらなる抗菌組成物をロック溶液に加える。

20

【0087】

次に、図 8B は、図 8A のライン A - A' に沿ってとられた、カテーテル及びハブの断面図を示す。キャップ 120 がカテーテルに挿入されると、たとえば、（雄ルアーとして形成される）中央突起 131 と雌ルアー 175 との間に、隙間 196 を画定することができる。隙間 196 は、ロック溶液 190 によって少なくとも部分的に占められ、たとえば、ロック溶液 190 をカテーテルからキャップねじ山 141 に通すことができる。

30

【0088】

図 9A は、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 120 の側面断面図であり、カテーテルにほとんど完全に挿入されたキャップ 120。キャップ 120 がカテーテル内を進むと、気泡 193 は、キャップ内で形成することができ、さらに、ロック溶液 190 及びメニスカス 192 は、キャップねじ山 141 をさらに覆うために進み続ける。さらに、図 9B は、図 9A のライン A - A' に沿ってとられた、側面断面図の詳細である。隙間 196 は、中央突起 131 と雌ルアー 175 との間に少なくとも部分的に画定することができる、たとえば、ロック溶液 291 がカテーテルからキャップ 120 に通ることを可能にする。

。

【0089】

図 10A の、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 120 の側面断面図を参照すると、カテーテルハブに完全に挿入されたキャップ 120。ロック溶液 190 内の高濃度抗菌組成物は、ハブ 172 に配置することができる。ロック溶液は、隙間 196 に捕捉することができる。ロック溶液は、もはや隙間 196 を通過することができず、ロック溶液は、キャップねじ山 141 上に配置される。本発明のある実施態様において、長尺状部材 133 は、クランプに対して完全に基端側である。したがって、カテーテルがまだクランプされて閉じられている間、キャップ 120 はカテーテルから取り外すことができる。図 10B を参照すると、図 10A のライン A - A' に沿ってとられた、図 10A のキャップ 120 の端部断面図が示されている。隙間 196 は、カテーテルからキャップ 120 へのロック溶液 190 のさらなる流れを防ぐために、十分に狭くすることができる。

40

50

## 【 0 0 9 0 】

図 1 1 A を参照すると、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 1 2 0 の側面断面図が示されている。キャップ 1 2 0 は、この実施形態では、長尺状部材を含まない。メニスカス 1 9 2 は、中央突起 1 3 1 を画定する雄ルアーがカテーテルに入るところに形成することができる。さらに、図 1 1 B は、図 1 1 A のカテーテルハブの端部断面図を示す。雌ルアー 1 7 5 は、ロック溶液 1 9 0 で少なくとも部分的に満たされる。ロック溶液は、図 1 1 A に示されるように、中央突起 1 3 1 が雌ルアー 1 7 5 に入るところにメニスカス 1 9 2 を形成することができる。

## 【 0 0 9 1 】

ここで図 1 2 A を参照すると、図 1 1 A の実施態様に従って作られたキャップ 1 2 0 の側面断面図が示されており、キャップ 1 2 0 は、カテーテルに部分的に挿入されている。(雄ルアーとして形成される)中央突起 1 3 1 が雌ルアー 1 7 5 にさらに挿入されると、より多くのロック溶液 1 9 0 がカテーテルから移動し、カテーテルの外側のロック溶液の容積が増加すると、メニスカス 1 9 2 は基端に移動する。ロック溶液 1 9 0 は、雌ルアーから、隙間 1 9 6 を通って、メニスカス 1 9 2 及びキャップ 1 2 0 に通過することができる。隙間 1 9 6 は、中央突起 1 3 1 (雄ルアー)と雌ルアー 1 7 5 との間の通路とすることができる。図 1 2 B は、図 1 2 A のキャップの端部断面図を示す。隙間 1 9 6 は、リング形状とすることができ、雌ルアー 1 7 5 と中央突起 1 3 1 との間のロック溶液 1 9 0 の通過を可能とすることができる。

## 【 0 0 9 2 】

図 1 3 の、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 1 2 0 の側面断面図を参照すると、カテーテルハブにほとんど完全に挿入されたキャップ 1 2 0。中央突起 1 3 1 がカテーテルハブに挿入されると、ロック溶液 1 9 0 は、隙間 1 9 6 を通るなどして、雌ルアー 1 7 5 から移動する。メニスカス 1 9 2 は、ロック溶液 2 9 0 がカテーテルを出ると、キャップねじ山 1 4 1 に沿ってさらに進むことができる。ロック溶液 2 9 0 の容積は、キャップねじ山 1 4 1 とカテーテルとの間に配置され、表面は、メニスカス 1 9 2 によって画定される。

## 【 0 0 9 3 】

さらに、図 1 4 の、本発明の実施態様に従って作られたキャップ 1 2 0 の側面断面図を参照すると、キャップ 1 2 0 は、カテーテルに完全に挿入されている。中央突起 1 3 1 は、雌ルアー 1 7 5 に接触することができ、たとえば、ロック溶液 1 9 0 の流れを止める。したがって、ロック溶液 1 9 0 の容積は、カテーテルとキャップ 1 2 0 との間に配置することができる。

## 【 0 0 9 4 】

ここで図 1 5 を参照すると、ハブ管腔 1 7 9 内のキャップ 1 2 0 構成要素の相対寸法及び容積を示す、本発明の実施態様に従って作られるキャップ 1 2 0 の側面断面図が示されている。ハブ管腔 1 7 9 が、ロック溶液 1 9 0 などの流体で端面 1 7 6 まで満たされると、流体の移動される容積は、中央突起 1 3 1 の容積に、長尺状部材 1 3 3 の容積を加えた容積に等しい。4 つの断面平面 A - A'、B - B'、C - C'、及び D - D' が、図 1 5 に示されている。平面のこれらの組のそれぞれは、カテーテルの内部の容積を画定する。よって、平面 A - A' と B - B' との間のカテーテルハブ内に容積がある。この容積は、図 1 5 では、中央突起 1 3 1 によって占められている。次の容積は、B - B' から C - C' までである。この容積は、中央突起 1 3 1 の端部から、長尺状部材 1 3 3 がハブの管腔内のくびれに入る点の端部まで広がる。第 3 の容積は、C - C' と D - D' との間に配置され、示された実施形態のこの容積は、特に小さい断面積を有するが、それは、この容積が、管腔内に延在する長尺状部材 1 3 3 とともに、管腔の比較的狭い部分を含み、それにより、容積が、長尺状部材とハブの管腔の壁との間の空間のみであるためである。図 1 5 に部分的にのみ示されている第 4 の容積は、患者(図示せず)のより近くに位置付けられるクランプまでの容積形態 D - D' である。

## 【 0 0 9 5 】



経皮カテーテルの基端部へのキャップの挿入時、抗菌組成物は、ロック溶液 190 に溶出する。しかしながら、図 15 に示されるような容積の構成は、大量の抗菌組成物が B - B' と C - C' との間の容積内に最初に含まれるような構成である。この抗菌組成物の一部は、最終的に、B - B' と C - C' との間の容積から、C - C' と D - D' との間の狭い部分を通して広がり、最終的に、D - D' に対して先端側のより大きな容積に到達する。しかしながら、幾何学的形状は、容積 B - B' ~ C - C' の濃度が（典型的な実施形態において）長期間比較的高いレベルを有するような幾何学的形状である。この高い濃度は多くの場合、B - B' と C - C' との間並びに C - C' と D - D' との間のハブ管腔の壁上への、抗菌組成物の一部の沈殿をもたらす。この沈殿した抗菌組成物は、抗菌作用を延ばすことができ、キャップ 120 の変化の間、患者の血液供給を抗菌組成物の高い濃度にさらすことなく、保護を提供することさえできる。 10

#### 【0096】

よって、ある実施形態において、抗菌物質送達装置の長尺状部材及びテーパ状部材のハブへの挿入時、カテーテルの内部は、ロック溶液の第 1 の容積（B - B' ~ C - C' など）、ロック溶液の第 2 の容積（C - C' ~ D - D' など）、及びロック溶液の第 3 の容積（D - D' ~ カテーテルクランプなど）を画定する。ロック溶液の第 1 の容積は、第 2 の容積の平均直径より大きい平均直径を有し、ロック溶液の第 2 の容積は、第 1 の容積及び第 3 の容積の平均断面積より小さい平均断面積を有し、ロック溶液の第 3 の容積は、クランプに対して基端側のカテーテルの平均管腔断面積に略等しい断面積を有する。ある実施形態において、ロック溶液の第 1 の容積は、テーパ状部材の端部と内部チャネルのテーパ状内面の端部との間のハブの内部チャネルの部分に配置されたロック溶液を備え、の第 2 の容積は、内部管腔のテーパ状内面の端部と長尺状部材の端部との間に配置されたロック溶液であり、ロック溶液の第 3 の容積は、長尺状部材の端部とクランプとの間のカテーテル内に配置されたロック溶液を備える。任意選択的に、第 2 の容積は第 1 の容積より小さく、第 1 の容積は第 3 の容積より小さい。ある実施形態において、長尺状部材及びテーパ状部材のハブへの挿入時、第 1 の容積の抗菌物質濃度は最初、第 3 の容積の抗菌物質濃度より高い。ある実施形態において、48 時間後の第 1 の容積の抗菌物質濃度は、第 3 の容積の抗菌物質濃度より少なくとも 10 倍高い。ある実施形態において、48 時間後の第 1 の容積及び第 2 の容積の抗菌物質の量は、第 3 の容積の抗菌物質の量より少なくとも 3 倍多い。 20

#### 【0097】

1 つの実施形態において、注射器は、ハブ管腔 179 を満たすのに使用することができ、注射器が取り外されるときに追加の流体を注入することなく取り外される場合、ハブ容積は、注射器の突起による充填は不十分になる。その場合、移動される容積は、中央突起 131 の容積に長尺状部材 133 の容積を加えて、注射器の突起の容積を引いた容積に等しい。ある実施形態において、注射器の突起の容積は 0.070 mL である。ある実施形態において、中央突起の容積は 0.074 mL である。ある実施形態において、長尺状部材の容積は 0.053 mL である。ある実施形態において、キャップ 120 のねじ山領域の容積は 0.034 mL である。移動されたロック溶液で保持リングのねじ山及びハブを濡らすことが望ましい。この実施形態におけるねじ山の湿潤を保証するために、長尺状部材は 0.030 mL に等しい容積又は 0.030 mL より大きい容積を有する。 30 40

#### 【0098】

図 16 A は、本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、カテーテルのハブの端面 176 とキャップ 120 との間の隙間 197 を示す。図 16 B は、本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、さらに、カテーテルの端面 176 における隙間 197 及びキャップ 120 を有する。

#### 【0099】

ここで図 17 を参照すると、キャップ 120 の拡大側面断面図が示されている。キャップ 120 は、本発明の実施態様に従って作られ、カテーテルの基端部のねじ山上の流体を示す。キャップ 120 をカテーテル 170 に挿入すると、ロック溶液 191 のメニスカス 192 を形成することができる。抗菌組成物を含むロック溶液 191 は、キャップねじ山 1 50

４１とカテーテルねじ山１７８との間に配置することができる。

【０１００】

図１８を参照すると、抗菌性残留物を残して蒸発した図１７の流体の少なくとも一部を示す、本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図が示されている。時間の経過につれて、ロック溶液１９１は、蒸発し、キャップねじ山１４１及びカテーテルねじ山１７８の上及びキャップねじ山１４１とカテーテルねじ山１７８との間に、抗菌性残留物２９１を残すことができる。図１９は、本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、図１８の抗菌性残留物の一部の再水和を示す。図１９に示されるように、図２０は、本発明の実施態様に従って作られたキャップの側面断面図であり、抗菌性残留物を残して蒸発した図１９の流体の少なくとも一部を示す。図２０に示されるように、抗菌性残留物２９１は、キャップのねじ山及びカテーテルねじ山の両方の上に保持される。

10

【０１０１】

図２１を参照すると、キャップ１２０は、カテーテル１７０に完全に挿入されて示されている。本実施形態は、端部シール１４７を含む。端部シール１４７は、生物が先端開口部１４４に入ることを防ぎ、それによって、生物が端面１７６及び雌ルアー１７５を次に汚染する可能性がある空隙１９４を通して生物が進むのを防ぐことにより、さらなる利益を提供する。先端開口部１４４に入ることができる生物の数を減少させることにより、ＣＲＢＳＩの発生をさらに減少させることができる。端部シール１４７は、キャップ１２０が挿入されている間、端部シール１４７がカテーテルねじ山１７８上で伸張可能であるように、弾性材料から作ることができ、端部シール１４７は、端部シール１４７が効果的な生物遮断シールを作るように、ハブ１７２の形状にも適合しなければならない。端部シール１４７は好ましくは、破れる又は裂けることがないように、耐久性のある材料から作られる。端部シール１４７は一般に、容易に挿入できるように、薄く、柔軟でなければならない。端部シール１４７は、キャップ１２０がカテーテル１７０上に挿入されているとき、流体が逃げることを可能にし、さらに、挿入中、空隙１９４に押し込まれたロック溶液を実質的に保持するバリアとして働く。好ましい実施形態において、これは、増加した圧力が、端部シール１４７がハブ１７２に接触するところから逃げることを可能にするのに十分なだけ薄く、柔軟な壁を維持することによって実現される。ある例示的な実施形態において、端部シール１４７は、保持リング１４０上にオーバーモールドされる。エクソンモービル（Exxon Mobile）のサントプレーン（Santoprene）などの熱可塑性エラストマが使用できる。しかしながら、シリコーンなどの他の材料が好適であることがある。ある実施形態において、端部シール１４７は、厚さ０．１２７ｍｍ（０．００５インチ）～２．５４ｍｍ（０．１００インチ）である。別の実施形態において、端部シール１４７は、厚さ０．２５４ｍｍ（０．０１０インチ）～１．０２ｍｍ（０．０４０インチ）である。

20

30

【０１０２】

空隙１９４のロック溶液も、生物浸入に対するバリアとして働く。ロック溶液は、（長尺状部材１３３、中央突起１３１、及びカテーテルねじ山１７８とともに）キャップ１２０表面から溶解した抗菌組成物を含む。望ましい実施形態において、抗菌レベルは、結果として生物の広域スペクトルの殺滅において非常に効果的である抗菌物質濃度になる。

40

【０１０３】

図２２を参照すると、キャップ１２０は、断面において、カテーテル１７０に完全に挿入されて示されている。本実施形態は、図５Ｃのキャップねじ山１４１上の量と同じ量（且つ、その代わり）の抗菌組成物を含浸されるねじ山シール１４８を含むことができる。ねじ山シール１４８は、生物が先端開口部１４４に入ることを防ぐことによって、追加の利益を提供し、ここで、空隙１９４がねじ山シール１４８で占められるので、ねじ山シール１４８は、占められた空隙１９４を通して、生物がそうしない場合に端面１７６及び雌ルアー１７５を汚染するところに生物が進むことを防ぐ。先端開口部１４４に入ることができる生物の数を減少させることにより、ＣＲＢＳＩの発生をさらに減少させることができ

50

る。

#### 【0104】

ねじ山シール148は好ましくは、キャップ120が挿入されている間、カテーテルねじ山178のまわりに従うことが可能である弾性発泡体材料から作られ、ねじ山シール148は、ねじ山シール148が効果的な生物遮断シールを作るように、ハブ172の形状にも適合しなければならない。ねじ山シール148で最先端部は多くの場合、溶液の蒸発の減少を支援する独立気泡ポリウレタンの薄層を有する。ねじ山シール148は望ましくは、破れる又は裂けることがないように、耐久性のある材料から作られる。ねじ山シール148の1つの態様では、ねじ山シール148は、キャップ120がカテーテル170に挿入されているとき、流体がねじ山シール148を覆うことを可能にし、さらに、挿入中、占められた空隙194に押し込まれたロック溶液を実質的に保持するバリアとして働く。好ましい実施形態において、これは、連続気泡親水性医療用ポリウレタンフォームからねじ山シール148を製造すること、及び、ねじ山シール148で最先端部に固体ポリウレタンの薄層を有することによって実現される。ねじ山シール148及びその中に組み込まれる抗菌組成物も、生物浸入に対するバリアとして働く。ねじ山シール148は、キャップ120表面（たとえば、長尺状部材133、中央突起131、及びねじ山シール148のうちの1つ又は複数）から溶解した抗菌組成物を含む。

10

#### 【0105】

図23Aは、チップ234がカテーテル170に挿入されるときはハブ管腔179の直径より小さい直径を有するが、その後、サイズが拡大するチップ234を保有するキャップ120の代替的な実施形態を表す。本実施形態は、キャップ120が溶液を閉じ込めるためのクランプを有しないカテーテル170で使用されるとき、又は、必要とされる抗菌組成物の量をさらに制限することが望ましい（閉じ込められる溶液の容積が少ないため、必要な量が少ない）場合、特に有利である。長尺状部材の簡単な挿入を可能とするため、且つ、押し込む動作によってチップ234に対して先端側に生物を押す可能性を最小化するために、挿入中、その未膨潤状態であるチップ234が、図23Aに示されている。好ましい実施形態の長尺状部材は、カテーテル170に挿入されている間、十分に堅いままであり、挿入のために追加の部品又は補助器具を必要としない。

20

#### 【0106】

図23Bは、チップ334がその膨潤状態で示されている以外は、図23Aを参照して説明されたキャップ120の代替的な実施形態を表す。示される実施形態において、チップ334の直径は、その膨潤状態において、ハブ管腔179の直径と等しい。チップ334は好ましくは、膨潤すると、ハブ管腔179の表面に従う。膨潤チップ334は、溶液を閉じ込めるために、又は、必要とされる抗菌組成物の量をさらに制限することが望ましい（閉じ込められる溶液の容積が少ないため、必要な量が少ない）場合に有利である。チップ334は、適切な取り外し力がキャップ120に加えられたとき、ハブ管腔179から取り外し可能である。これは、チップ334が膨潤状態であるとき、チップ334がハブ管腔179の壁に加える垂直力が、許容可能な取り外し力を可能にするだけ十分に小さいように、材料及びサイズチップ334を選択することによって実現される。ある例示的な実施形態において、未膨潤チップ234（図23A参照）の直径は1.52mm（0.060インチ）であり、閉じ込められた膨潤チップ334の直径は2.49mm（0.098インチ）（ハブ管腔179と同じ直径）であり、閉じ込められていない膨潤チップの直径は、通常生理食塩溶液に置かれたとき、2.79mm（0.110インチ）である。しかしながら、これらの直径は、キャップが使用されている装置の直径に適合するように変化する。好ましい（チップが管腔壁によって閉じ込められていない場合に膨張する直径として定義される）閉じ込められていない膨潤直径は、ハブ管腔179の直径よりわずかに大きい。膨潤チップに対する追加の有利な効果は、膨潤チップが、カテーテルからキャップを取り外すときに、内壁セクションに付着した生物を物理的に取り除くカテーテル壁に対するこすり洗い効果を生じさせるということである。

30

40

#### 【0107】

50

1つの実施形態において、チップは、異方性膨潤を生じるように製造され、それにより、直径は増加するが、長さは実質的に増加しない。別の実施形態において、長尺状部材全体が、直径は増加するが長さは実質的に増加しないような異方的膨潤材料から作られる。

【0108】

1つの実施形態において、チップ334の材料は、ルーブリゾール(Lubrizol) 1065Dなどの非膨潤性ポリウレタンである長尺状部材133上に熱融着されたルーブリゾール(Lubrizol) TG-500などの膨潤性ポリウレタンからなる。これらの材料は、許容できる膨潤、耐久性、強度、及び柔軟性を提供する。長尺状部材は、適切な抗菌効果を得るのに十分であり、さらに、患者にとって安全なままであるだけ十分に少ない量で、抗菌組成物によってコーティングされる。

10

【0109】

図24を参照すると、本発明のこの代替的な実施形態は、末梢挿入中心静脈カテーテル(PICC)によるなど、カテーテルの内径があまりに小さいために、長尺状部材がカテーテルに収まらない用途において有用である。この実施形態において、キャップ120は、前述の実施形態のような長尺状部材を含まない。その代わりに、キャップは、平坦である、又は、わずかに凹状である端面138を有し、端面138は、抗菌層139でコーティングされる。抗菌層139における抗菌物質の好ましい種類及び量は、長尺状部材と同じである(図5Cの説明参照)。同様に、中央突起131及びカテーテルねじ山178は好ましくは、他の実施形態と同じ、抗菌組成物の種類及び量を含む。抗菌組成物は好ましくは、正確な計量ポンプを使用して、メタノール溶液中の15%酢酸クロルヘキシジンが端面に適用される。他の溶剤、割合、及びコーティング方法が使用されてもよい。

20

【0110】

図25Aを参照すると、キャップ420が2つの構成要素である保持リング440及びインサート130から製造される本発明の代替的な実施形態が示されている。キャップ420の望ましい領域上に配置される抗菌組成物の非常に制御された繰り返し可能な量を有することが望ましい。異なる領域上に異なる量の抗菌物質を有することも好ましい。保持リング440が中央突起131へのアクセスを妨げていない(且つ、その逆も同じ)場合、キャップ420の各領域をコーティングすることはより簡単になる。これは、2つの別々の部品である保持リング440及びインサート130としてキャップ420を製造することによって実現される。各領域内の抗菌組成物の好ましい量は、上記と同じままである(参照5C参照)。

30

【0111】

図25Bを参照すると、インサート130は酢酸クロルヘキシジンでコーティングされる、長尺状部材133、及び中央突起131に沿って。プレート132、キャップ肩部136、及び保持フランジ137は、コーティングを必要としない。コーティングされる2つの部品は、中央突起131及び長尺状部材133であり、上で参照したものと同じ量の抗菌物質を含む。

【0112】

図25Cを参照すると、インサート130の基端部のプレート132は、穴135を有する。この穴135の目的は、製造を改善することである。たとえば、穴135は、インサート130の保持及び回転のために使用し、インサート130がコーティングされているときに部品の回転を可能とすることができる便利な特徴をもたらす。穴135は、より均一な壁厚を作ることによって、通常は射出成形されるインサート130の収縮も減少させる。

40

【0113】

図25Dを参照すると、保持リング440は、キャップねじ山141が抗菌組成物でコーティングされることを除いて、バリュープラスチック社(Value Plastics, Inc.)製の市販の製品である。好ましい実施形態における抗菌組成物は、上記の開示と同じ好ましい量の酢酸クロルヘキシジンである。保持リング440は、保持リング440がその軸に沿って回転する噴霧技術を使用して、容易にコーティングされ、抗菌物質

50

は、キャップねじ山に直接噴霧される。代替的なコーティング方法として、キャップねじ山 1 4 1 は、リング 4 4 0 の内部部分を 7 % のクロルヘキシジンメタノール溶液で満たすことによってコーティングされ、その後、溶液を排出し、部品の乾燥を可能とする。これは、キャップねじ山 1 4 1 上の約 1 . 2 m g の酢酸クロルヘキシジンとなる。抗菌物質の投与量は、溶液濃度を調整することによって調整されてもよい。

#### 【 0 1 1 4 】

図 2 5 E を参照すると、インサートが保持リング 4 4 0 の内部に挿入されるとき、肩部 1 4 6 はインサート（図示せず）と接触する。基部開口部 1 4 3 は、組立中、最初に、インサート 1 3 0 を受けるために使用される（図 1 0 F 参照）。保持フィンガ 1 4 5 は、以下の参照で説明されるように、インサート上に保持リング 4 4 0 を保持するように設計されている。リング肩部 1 4 6 は、インサートの固定を支援する。

10

#### 【 0 1 1 5 】

図 2 5 F を参照すると、2 つの部分からなるキャップ 4 2 0 の好ましい実施形態が示されている。インサート 1 3 0 は、保持リング 4 4 0 に完全に挿入されて示されている。チップ 1 3 4 は、保持リング 4 4 0 がプレート 1 3 2 上に底打ちするまで、基部開口部を通して押された。保持フィンガ 1 4 5 は、インサート 1 3 0 上に保持リング 4 4 0 を固定するために、保持フランジ 1 3 7 と係合される。保持リング 4 4 0 がインサート 1 3 0 上で自由に回転しないことが望ましい。その代わりに、トルクを、0 ニュートン・メートル（N - m）（0 ポンド・インチ（l b . - i n））より大きい、0 . 2 2 6 N - m（2 . 0 l b . - i n）より小さくすることが好ましい。ある例示的な実施形態において、トルクは、0 . 0 1 1 3 N - m（0 . 1 l b . - i n）～ 0 . 1 4 1 N - m（1 . 2 5 l b . - i n）である。別の実施形態において、トルクは、0 . 0 2 2 6 N - m（0 . 2 l b . - i n）～ 0 . 0 5 6 5 N - m（0 . 5 l b . - i n）である。いくつかの例において、トルクは、0 . 0 1 1 3 N - m（0 . 1 l b . - i n）～ 0 . 3 3 9 N - m（3 l b . - i n）である。他の実施形態では、トルクは、0 . 0 1 1 3 N - m（0 . 1 l b . - i n）より大きく、他の実施形態では、トルクは、0 . 0 2 2 6 N - m（0 . 2 l b . - i n）より大きい。肩部 1 3 6 がリング肩部 1 4 6 と干渉するように肩部 1 3 6 の直径を制御することによって、トルクは、図 2 6 に示されるグラフに示されるように制御することができる。いくつかの実施形態において、許容できる範囲内に回転トルクを維持するため、リング肩部 1 4 6 とインサート肩部 1 3 6 との間の干渉を 0 . 0 5 0 8 m m（0 . 0 0 2 インチ）～ 0 . 2 2 9 m m（0 . 0 0 9 インチ）の範囲に維持することが望ましい。

20

30

#### 【 0 1 1 6 】

図 2 6 ～ 3 1 は、キャップと抗菌物質を含むインサートとを有する装置を使用した実験からの結果を示し、実験データに関して以下で論じられる。

ここで図 3 2 A ～ 3 2 E を参照すると、保持リングに対する回転を防止するためにリブ又はフィン有するインサートを有する、2 つの部分からなるキャップの構成の例が示されている。図 3 2 A を参照すると、キャップ 1 4 2 0 が 2 つの構成要素である保持リング 1 4 4 0 及びインサート 1 1 3 0 から製造される実施形態が示されている。キャップ 1 4 2 0 の望ましい領域上に配置される抗菌組成物の非常に制御された繰り返し可能な量を有することが望ましい。異なる領域上に異なる量の抗菌物質を有することも好ましい。保持リング 1 4 4 0 がチップ 1 1 3 4 を有する中央突起 1 1 3 1 へのアクセスを妨げていない（且つ、その逆も同じ）場合、キャップ 1 4 2 0 の各領域をコーティングすることはより簡単になる。これは、2 つの別々の部品である保持リング 1 4 4 0 及びインサート 1 1 3 0 としてキャップ 1 4 2 0 を製造することによって実現される。

40

#### 【 0 1 1 7 】

図 3 2 B を参照すると、インサート 1 1 3 0 は、長尺状部材 1 1 3 3 に沿って、及び、任意選択的に中央突起 1 1 3 1 に沿って、酢酸クロルヘキシジンなどの抗菌物質でコーティングされる。ほとんどの実施形態において、プレート 1 1 3 2、キャップ肩部 1 1 3 6、及び保持フランジ 1 1 3 7 は通常、コーティングを必要としない。さらに、この構成において、インサート 1 1 3 0 は、プレート 1 1 3 2 の近くでインサート 1 1 3 0 のまわりに

50

配置される１つ又は複数のフィン１１３８（通常、少なくとも２つ）を含む。これらのフィン１１３８は、たとえば、好ましくは、シールリング及びインサートの相対運動を回避する締め込みによって、（図３２Ａ及び３２Ｃに示される）リング１４４０内へのしっかりと嵌合を提供するために構築される。よって、インサート１１３０のフィン１１３８は、保持リング１４４０の凹部に係止し、２つの構成要素の互いに対して回転を防止し、通常、カテーテルの端部に対するキャップ１４２０の装着及び取り外しのときに、インサート１１３０と保持リング１４４０との間の簡単に認識できる移動を避けるのに十分きつい嵌合を提供する（インサートと保持リングとの間で接続における遊びを可能にした比較的ゆるい嵌合のみ提供する従来技術のキャップとは異なる）。

#### 【０１１８】

10

図３２Ｃは、保持リング１４４０の内部にキャップねじ山１１４１を含む、保持リング１４４０の斜視図を示す。平面Ａ－Ａ'を通してとられた、保持リング１４４０の断面である図３２Ｄを参照すると、保持リング１４４０キャップねじ山１１４１は、さらなる詳細に示されている。キャップねじ山１１４１は任意選択的に、抗菌組成物でコーティングされる。例示的实施形態における抗菌組成物は、上記の開示と同じ量の酢酸クロルヘキシジンである。図３２Ｄは、保持肩部１１４６、製造中にインサート１１３０が挿入される基部開口部１１４３、及び保持フィンガ１１４５も示す。

#### 【０１１９】

図３２Ｅを参照すると、インサート１１３０が保持リング１４４０の内部に挿入されるとき、保持肩部１１４６はインサート肩部１１３６と接触する。基部開口部１１４３はである、組立中、最初に、インサート１１３０を受ける。リング肩部１１４６は、インサートの固定を支援する。保持フィンガ１１４５は、それらの間に、本明細書で凹部と呼ばれる隙間を含み、保持フィンガ１１４５は、インサート１１３０上に保持リング１４４０を固定し、さらに、リング１４４０内でのインサート１１３０の回転を防止するために、インサート１１３０（図３２Ｂ参照）のフィン１１３８に係合するように設計されている。インサート１１３０は、保持リング１４４０に完全に挿入されて示されている。チップ１１３４は、基部開口部を通過している。保持フィンガ１１４５は、インサート１１３０上に保持リング１４４０を固定するために、保持フランジ１１３７に係合され、フィン（図示せず）は、回転を防止するために、保持フィンガ１１４５の間の凹部に係合する。インサート１１３０及びリング１４４０は通常、射出成形ポリマー材料から作られる。さまざまな材料を使用することができるが、ある例示的な実施態様において、リング１４４０はナイロンから形成され、一方、インサート１１３０はポリプロピレンから形成される。

20

30

#### 【０１２０】

保持リング１４４０がインサート１１３０上で自由に回転しないことが望ましい。本明細書で説明されるキャップ１４２０は通常、プラスチック材料から形成され、十分に高いトルク力は、必然的に、保持リング１４４０及びインサート１１３０を互いに対して移動させる（たとえば、十分に高いトルクは、フィン１１３８を破壊することがある）ことが理解されよう。トルクが $0.362\text{ N}\cdot\text{m}$ （ $3.21\text{ lb}\cdot\text{in}$ ）より大きく、保持リングとインサートとの間に知覚できる回転のないことが好ましい。ある例示的な実施態様において、 $0.141\text{ N}\cdot\text{m}$ （ $1.25\text{ lb}\cdot\text{in}$ ）のトルクは、知覚できる回転を発生させない。或いは、 $0.0566\text{ N}\cdot\text{m}$ （ $0.51\text{ lb}\cdot\text{in}$ ）のトルクは、知覚できる回転を発生させない。さらに、保持リング１４４０及びインサート１１３０の互いに対する回転を防止する他に、医師がキャップ１４２０を取り扱うときの部品間のわずかな軸方向相対移動などの、２つの部品の間の遊びを排除することが望ましい。しかしながら、本明細書で説明されるキャップ１４２０の設計は、典型的な取扱い、装着、及び除去作業の間の、典型的なユーザが感知可能である保持リング１４４０とインサート１１３０との間の容易に認識できる移動なしに、２つの構成要素が一体であるように扱える範囲内において、キャップ１４２０の取扱い、装着、及び除去による垂直力の下での相対運動を減少させる。

40

#### 【０１２１】

50

図 3 3 は、本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リング 1 4 4 0 の断面図であり、複数の凹部 1 4 4 2 を有する保持リング 1 4 4 0 を示す。示される実施形態において、これらの凹部 1 4 4 2 は、隣接する保持フィンガ 1 1 4 5 の間に配置される。図 3 4 は、保持リング 1 4 4 0 の拡大部分断面図であり、凹部 1 4 4 2 の例を示す。示される実施形態において、合計 1 2 個の凹部 1 4 4 2 及び 1 2 個の保持フィンガ 1 1 4 5 がある。代替的な構造において、凹部 1 4 4 2 の数は 1 2 より多く又は少なくできることが理解されよう。いくつかの実施態様において、凹部の数は、2、4、6、8、10、12、14、又は 16 である。或いは、凹部の数は、1、3、5、7、9、11、13、又は 15 とすることができる。通常、凹部 1 4 4 2 の数は 4 ~ 10 である。一般に、凹部は、リング 1 4 4 0 の内部のまわりの対称的な位置に配置され、凹部 1 4 4 2 は等間隔であり、インサート 1 1 3 0 の簡単な配置を可能にする。

10

#### 【0 1 2 2】

ここで図 3 5 及び 3 6 を参照すると、例示的实施態様に従って作られたインサート 1 1 3 0 の断面図（図 3 5）が、フィン 1 1 3 8 を有するインサート 1 1 3 0 の拡大部分断面図（図 3 6）とともに示されている。このインサート 1 1 3 0 は、複数のフィン 1 1 3 8 を含む。示される実施形態において、インサート 1 1 3 0 は、インサート 1 1 3 0 の両側に配置された 2 つのフィン 1 1 3 8 を有する。いくつかの実施形態において、1 つだけのフィンを使用することが可能であり、又は、3、4、5、6、若しくはそれより多いフィンなど 2 つより多いフィンを使用することができる。インサート 1 1 3 0 のフィンの数は任意選択的に、保持リング 1 4 4 0 の凹部の数よりかなり少ない。凹部の数に対してフィンの数を減らすことにより、インサート 1 1 3 0 及び保持リング 1 4 4 0 をより簡単に組み立てることができるが、それは、フィン 1 1 3 8 は、フィン 1 1 3 8 が嵌合することができる複数の凹部 1 4 4 2 を有するためである。しかしながら、フィン 1 1 3 8 が凹部 1 4 4 2 に押し込まれて、所定の位置に係止されると、インサート 1 1 3 0 及び保持リング 1 4 4 0 は、互いから容易に取り外し可能ではなく、フィン 1 1 3 8 及び凹部 1 4 4 2 は、インサート 1 1 3 0 と保持リング 1 4 4 0 との間の大きな移動を防ぐために、少なくとも 1 つ又は複数の表面に沿って締め込みを形成する。

20

#### 【0 1 2 3】

図 3 3 及び 3 5 に、フィン 1 1 3 8 を含むインサート 1 1 3 0 の外半径  $R_f$ 、及び、凹部 1 4 4 2 を占める小売業リング 1 4 4 0 の内半径  $R_r$  の測定値も示されている。これらの 2 つの半径測定値  $R_f$  及び  $R_r$  は、各部品（インサート 1 1 3 0 及び保持リング 1 4 4 0 それぞれ）の中心から、フィン 1 1 3 8 及び凹部 1 4 4 2 の外縁まで測定される。測定値は、インサート 1 1 3 0 及び保持リング 1 4 4 0 が接合される前に測定されるとき、キャップ 1 4 2 0 の中心軸に対して垂直な同じ平面内で測定される。図 3 7 A 及び 3 7 B は、これらの寸法を、弧状寸法  $A_r$  及び  $A_f$  とともにさらに示す。図 3 7 A は、本発明の例示的实施態様に従って作られた保持リング 1 4 4 0 の拡大部分断面図であり、保持リング 1 4 4 0 内の凹部 1 4 4 2 の態様を示す。凹部 1 4 4 2 は、 $A_r$  の 2 つの外縁からの弧状距離とともに、径方向寸法  $R_r$  を示す。図 3 7 B は、本発明の例示的实施態様に従って作られたインサート 1 1 3 0 の拡大部分断面図であり、インサート 1 1 3 0 上のフィン 1 1 3 8 の態様を示す。フィン 1 1 3 8 は、インサート 1 1 3 0 の中心で測定される半径  $R_f$  と、フィン 1 1 3 8 の基部に沿って測定される弧状距離  $A_f$  とを含む。好ましくは、インサート 1 1 3 0 の上のフィン 1 1 3 8 は、リング 1 4 4 0 に対するインサート 1 1 3 0 の回転を防止するために、凹部 1 4 4 2 に密に嵌合する。よって、要素の寸法は、フィン 1 1 3 8 と凹部 1 4 4 2 とが締め込みするように構成される。このような締め込みを実現するために、望ましくは、 $R_f > R_r$ 、或いは、 $R_f > 0.99 R_r$ 、或いは、 $R_f > 0.98 R_r$  である。このようにして、締め込み、又は締め込みに近いものが、リング 1 4 4 0 に対するインサート 1 1 3 0 の回転を防止するために、フィン 1 1 3 8 と凹部 1 4 4 2 との間で実現することができる。キャップ 1 4 2 0 を組み立てるために使用される締め込みにより、通常、保持リング 1 4 4 0 及びインサート 1 1 3 0 に、塑性変形、残留応力、及び永久変形がもたらされる。

30

40

50

## 【 0 1 2 4 】

図 3 8 は、フィン 1 1 3 8 を有するインサート 1 1 3 0 が凹部 1 4 4 2 を有するリング 1 4 4 0 内に配置されている例示的な構成を示す。示される構成において、3つの共通領域である I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>、及び I<sub>3</sub> が、フィン 1 1 3 8 と凹部 1 4 4 2 (図示せず)との間に示されている。典型的な構造において共通領域は、フィン 1 1 3 8 と凹部 1 4 4 2 との間の締まり嵌めを提供する。ある実施態様において、位置 I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>、及び I<sub>3</sub> のフィン 1 1 3 8 と凹部 1 4 4 2 との間に隙間はない。しかしながら、いくつかの実施形態において、位置 I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>、及び I<sub>3</sub> の締まり嵌めは、すべての表面において完全ではないが、それでも、回転防止締まり嵌めは得られることが理解されよう。よって、いくつかの実施態様において、I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>、及び I<sub>3</sub> は、フィン 1 1 3 8 と凹部 1 4 4 2 との間に有意な隙間なしに完全な締まり嵌めを提供する。一方、他の実施態様において、I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>、及び I<sub>3</sub> は、若干の隙間を有するが、それでも、インサート 1 1 3 0 及びリング 1 4 4 0 が容易に回転しない、凹部 1 4 4 2 に対する適切な接続を提供する(又は、手袋をはめた従事者に容易に認識できる部品間の「遊び」、すなわち、識別できる移動の自由さえ示す)。たとえば、I<sub>1</sub> に隙間がある可能性があるが、I<sub>2</sub> 及び I<sub>3</sub> における締まり嵌めは、インサート 1 1 3 0 とリング 1 4 4 0 との間に回転を防止するには十分であろう。また、それでも回転を防止するであろう I<sub>2</sub> 及び I<sub>3</sub> の一部だけに締まり嵌めがある可能性がある。干渉 I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>、及び I<sub>3</sub> の量がより大きくなると、インサート 1 1 3 0 をリング 1 4 4 0 と組み合わせるために必要とされる力は、より大きくなり、インサート 1 1 3 0 との組立、保持リング 1 4 4 0 を容易にするために機器が使用されてもよい。

## 【 0 1 2 5 】

図 3 9 A は、本発明の別の例示的な実施態様に従って作られた保持リングの拡大部分断面図であり、保持リング 1 4 4 0 ' 内の凹部 1 4 4 2 ' の態様を示す。一方、図 3 9 B は、本発明の例示的な実施態様に従って作られたインサート 1 1 3 0 ' の拡大部分断面図であり、インサート 1 1 3 0 ' 上のフィン 1 1 3 8 ' の態様を示す。この実施形態において、フィン 1 1 3 8 ' は、R<sub>f</sub> より大きい寸法 R<sub>r</sub> で測定されるように、凹部 1 4 4 2 ' よりかなり短く示される、ことは気付かれるであろう。しかしながら、それでも、フィン 1 1 3 8 ' の側部が側部、凹部 1 4 4 2 ' を係合する場合、このような構造は、なお、リング 1 4 4 0 ' とインサート 1 1 3 0 ' との間に締まり嵌めをもたらすことができる。

## 【 0 1 2 6 】

図 4 0 A ~ 4 0 B は、例示的な実施態様に従って作られた、フィン 1 1 3 2 ' ' を有するインサート 1 1 3 0 ' '、及び、凹部 1 4 4 2 ' ' を有する保持リング 1 4 4 0 ' ' の代替的な構成を示す。これらの例示的な構造において、凹部 1 4 4 2 ' ' 及びフィン 1 1 3 8 ' '、特に、湾曲した断面プロファイルを有する凹部 1 4 4 2 ' ' 及びフィン 1 1 3 8 ' ' のための代替的な形状。さらに、凹部 1 1 4 2 の形状は、締まり嵌めを形成するためにフィン 1 1 3 8 に切り込むように選択されてもよい。保持リング 1 4 4 0 についての高い材料硬度及び降伏強度、並びに鋭い先端(凹部 1 4 4 2 に向く(図示せず))を、インサート 1 1 3 0 のフィン 1 1 3 8 についての下降伏強度とともに選択することは、先端をスカイピング加工することになり、締まり嵌めをもたらすために、フィンを変形させる又はフィンに切り込む。この例において、保持リング 1 4 4 0 はナイロンであってもよく、インサート 1 1 3 0 はポリプロピレンであってもよい。或いは、保持リングは、肩部 1 1 3 6 の表面に変形するために、フィン 1 1 4 5 の 1 つ又は複数の基端縁上に鋭い縁を有してもよい。

## 【 0 1 2 7 】

図 3 2 A ~ 図 4 0 B はキャップを説明したが、(カテーテル内で流れを提供する)コネクタも、本明細書に説明される発明の原理を使用して作られてもよいことが理解されるであろう。

## 【 0 1 2 8 】

抗菌組成物

抗菌組成物は、本発明の長尺状部材材料に、及び/又は、長尺状部材表面上に組み込むことができる。好ましい実施形態において、抗菌組成物は酢酸クロルヘキシジンである。約

10

20

30

40

50



250  $\mu$ g の酢酸クロルヘキシジンが、長さ17mm×直径1.9mmのロッド形状長尺状部材上にコーティングされ、長尺状部材に沿った厚さ約2 $\mu$ mの酢酸クロルヘキシジン層になる。ルアー部分は、50 $\mu$ gの酢酸クロルヘキシジンでコーティングされ、厚さ約0.4 $\mu$ mの層になる。注射器を使用してカテーテルに抗菌組成物を注入すること、又は、コネクタチップキャビティを介して抗菌組成物を送達すること（クエン酸塩又は大量の抗菌組成物を必要とする他のものに適用可能な、乾燥溶解可能量）も可能である。

#### 【0129】

長尺状部材は、長尺状部材が挿入されたときに、カテーテル内から流体を移動させるさらなる利点を有し、カテーテルコネクタの外側基部領域（端面及びねじ山）に溶液を移送する。キャップからの抗菌組成物は、移動された流体に溶解し、それによって、コネクタの基端部を消毒する。さらにまた、流体が乾燥すると、それは、上記のようなコネクタ上に酢酸クロルヘキシジン又は他の適切な抗菌物質のコーティングを形成する。長尺状部材の使用に代わるものであるとき、酢酸クロルヘキシジン又は他の抗菌組成物は、ルアーチップ上のコーティング（厚さ約20 $\mu$ mである層の250 $\mu$ gの酢酸クロルヘキシジンなど）によって送達されてもよい。

10

#### 【0130】

抗菌組成物は、長尺状部材、雄ルアーコネクタ、及び保持リングの外面上に配置される。抗菌組成物は、長尺状部材/ロッドのカテーテルへの挿入後に、長尺状部材から溶出する。システムがカテーテルに挿入されると、抗菌組成物は、カテーテル内に含まれる流体に溶解し、そのため、カテーテルのコネクタ表面及び管腔壁に沿って、又は、溶液内に存在することがある感染性生物と接触する。さらに、抗菌組成物及び任意の感染性生物は、カテーテル内に沿った小さな空間と一緒に閉じ込められる。別の利点は、クランプの閉じ込め作用が、カテーテル内の任意の感染性微生物を捕捉し、感染性微生物がカテーテルの他の領域に又は身体に伝染することを防止し、全身感染症を防止することである。

20

#### 【0131】

抗菌組成物は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌並びに真菌を殺滅しなければならない、且つ/又は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌並びに真菌の停止をもたらさなければならない。薬剤はまた、確立されたバイオフィーム内の生物の殺滅及び/又はフィルム of 細胞外マトリックスの分解における有効性を有してもよい。しかしながら、本発明は、生物がバイオフィームを形成する機会を有する前に、生物を殺滅するように設計されているため、これは、本発明が有利であるために必要ではない。好ましい抗菌組成物は、クロルヘキシジンジアセテートとしても知られている、酢酸クロルヘキシジンである。クロルヘキシジンを含む他の化合物が使用されてもよい（たとえば、クロルヘキシジン遊離塩基、グルコン酸クロルヘキシジン、及び、色素を含むクロルヘキシジン）。酢酸クロルヘキシジンは、パラクロロアニリンに関連する危険性を最小化することができるため、グルコン酸クロルヘキシジンに勝る利点を有する。他の好適な抗菌組成物も使用されてもよい。一般に、好ましい抗菌物質は、水溶性であり、実証された安全性プロファイルを有する臨床利用の歴史を有し、抗生物質不使用であり、医療装置に適用することができ、その後、細菌性生物及び菌類生物の増殖を抑制する有効濃度を有する組成物に溶解させることができる。好適な材料は、クロルヘキシジン、クロルヘキシジン塩（たとえば、酢酸クロルヘキシジン又はグルコン酸クロルヘキシジン）、テトラナトリウムエチレンジアミン四酢酸（テトラナトリウムEDTA）、クエン酸ナトリウム（30%以上の濃度を生じる）、ヨウ素、タウロリジン、EDTA二ナトリウム、銀化合物（銀ナノ粒子及びイオンを含む）、スルファジアジン銀、及び、トリクロサンを含む。

30

40

#### 【0132】

1つの特定の薬物又は抗菌組成物は、潜在的にカテーテル関連血流感染に至る可能性があるさまざまな挑戦的な生物を抑えることができるが、2つ以上の薬剤が、広範囲の感染性生物（細菌及び真菌）に対する効果を高めるために使用されてもよい。

#### 【0133】

特に、カテーテル関連感染は、生物の3つの広範なクラス（真菌、グラム陰性菌、及びグ

50

ラム陽性菌)から生じる。これらの種類の生物のうちの1つ又は2つを弱める抗菌組成物を確認することができる場合、これは確かに有利であるが、患者を残りの種類に対して脆弱なままとする。薬剤を異なる作用様式と対にすることによって、生物の増加するスペクトルによる感染を防ぐことができる。この相乗効果は、カテーテル関連の罹患率及び死亡率のさらなる減少につながる可能性があり、埋め込まれたカテーテルの、患者の生活の質に対する影響を少なくする。抗菌組成物の好ましい組合せは、酢酸クロルヘキシジン及びEDTA、スルファジアジン銀及びドデシル硫酸ナトリウム、並びに、スルファジアジン銀及びメチレンブルーである。

#### 【0134】

感染の防止のために感染性生物を処理、防止、及び排除することが、キャップの主な用途であるが、追加の薬剤の組み込みを含む副次的利益を想定することもできる。長尺状部材から溶出する抗血栓薬は、ロック溶液で現在使用されているヘパリンの作用を改善するために使用することができる。(一般に、多糖体からなる)バイオフィルムの細胞外マトリックスの分解を促進する酵素又は薬剤は、治療並びに防止のためにキャップの使用を可能にする可能性がある。

10

#### 【0135】

原則として、抗生物質(リファンピン、ミノサイクリンなど)は、キャップ又は類似の装置に組み込むことができ、非抗生抗菌物質と同程度に有効である可能性がある。しかしながら、1つの抗生物質に連続的にさらすことは、抗生物質耐性菌株、たとえば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*methicillin resistant S. aureus*)(MRSA)をもたらす可能性がある。したがって、好ましい実施形態は、抗生物質ではない物質のサブセットから選択される抗菌組成物を使用する。何かの理由で、抗生物質が使用される場合、細菌の抗生物質耐性株を増加させる危険性は、異なる抗生物質を含む第2の相補的なキャップを調製することによって軽減されてもよい。連続する人工透析で交互に2つのキャップを使用することによって、一方の抗生物質に耐性のある感染性生物は、他方によって殺滅されてもよい。

20

#### 【0136】

長尺状部材がハブに挿入されると、長尺状部材は、ハブからカテーテルのより先端の部分への、抗菌組成物及び生物の拡散の減少を支援する、ハブの内部チャンネル内にくびれを作る。生物の大部分が、ハブでカテーテルに入ると見られているので、生物がカテーテルを通して広がる機会を有する前に、この領域で生物を殺滅することは重要である。ハブの中で長尺状部材によって作られる制限は、ハブ領域内での閉じ込めの作成に効果的である。たとえば、本発明は、テーパ状ルーア部材及び長尺状部材がポリマーの一体構造として互いに堅固に取り付けられるように、射出成形を使用して製造された。長尺状部材の直径は、1.98mm(0.078インチ)であり、ハブチャンネルの最も狭いセクションの直径は、2.54mm(0.100インチ)であった。この実施形態において、長尺状部材のハブへの挿入により、チャンネルの断面積は60%を超えて減少し、実質的に拡散をより大きく減少させる。

30

#### 【0137】

射出成形後、次に、テーパ状部材及び長尺状部材はそれぞれ、60µg及び225µgの酢酸クロルヘキシジンでコーティングされた。長尺状部材の長さは、17.78mm(0.700インチ)であった。装置をカテーテルに完全に挿入すると、長尺状部材は、ハブの内部チャンネルに沿って延在し、長尺状部材は、ハブの端部の近くで終了した。長尺状部材が実質的にハブ内に残ったので、カテーテルクランプがその最基部位位置に配置されたときでさえ、長尺状部材はカテーテルに容易に挿入された。

40

#### 【0138】

一連の試験は、上記の実施形態を使用して行われた。1つの実験において、カテーテルはロック溶液で満たされ、装置が挿入された。カテーテル及び装置は48時間放置された。48時間後、装置は、カテーテルから取り外され、カテーテルのそれぞれについて測定されたような、ハブ領域内及びカテーテル領域の残りの領域内のクロルヘキシジンの量。結

50

果は、本発明がハブ領域内でのクロルヘキシジンの維持に極めて有効であることを実証した。平均して、80%を超えるクロルヘキシジンが、48時間後、ハブ領域に残っていた。20%は、カテーテルの先端領域にあった。実験は、さまざまな抗菌物質投与量で、ヘパリン及び生理食塩水ロック溶液内で繰り返された。合計50の装置で試験が行われ、同様の結果が得られた。別の実験において、上記の実施形態は、カテーテルあたり約200,000コロニー形成単位の、殺滅が困難な微生物である、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) を含むロック溶液で満たされたカテーテルに配置された。48時間後、装置は、カテーテルから取り外された。次いで、カテーテルは、微生物の存在を調べられた。すべての微生物が、すべてのカテーテルで殺滅され、本発明の効果をさらに実証した。

10

#### 【0139】

実験は、「パースーツバスキュラー (Pursuit Vascular) のクリアガードHD (Clear Guard HD)」又は「クリアガードHD (Clear Guard HD)」と呼ばれる、本発明の例示的实施形態の性能を調べるために行われた。これらの実験は、クリアガードHD (Clear Guard HD) が意図されるカテーテルの中で生物を実質的に減少させるのに効果的であることを実証する。実験のうちの2つが以下で強調される。

#### 【0140】

パースーツバスキュラー (Pursuit Vascular) で行われた実験において、コーティングされたキャップは、単一の接続によって、カテーテルのねじ山上に50  $\mu$ gを超える酢酸クロルヘキシジン (クロルヘキシジンジアセートとも呼ばれる) を安定して移送するのに効果的であった。このような移送は、本発明の使用ごとに再び足される感染を引き起こす生物をさらに減少させる手段を、カテーテルに提供する。10  $\mu$ g以上のクロルヘキシジンが、ねじ山における細菌及び他の感染を引き起こす生物を減少させるのに効果的であり、さらに、カテーテルのコネクタ端面、ルアー、及び管腔への生物の浸入を防ぐ。酢酸クロルヘキシジンが血流に入る危険性がほとんどないカテーテルの外側で使用されるとき、酢酸クロルヘキシジンは広範な安全性プロファイルを有する。キャップねじ山上のクロルヘキシジンの好ましい範囲は、100  $\mu$ g ~ 2500  $\mu$ gである。500  $\mu$ g ~ 1200  $\mu$ g がより好ましい。

20

#### 【0141】

たとえば、クロルヘキシジンベース抗菌物質を使用する場合、いくつかの実施形態において、約50  $\mu$ gの酢酸クロルヘキシジンが有効である可能性がある。これは、50  $\mu$ gのクロルヘキシジンがキャップのルアー部分の上にコーティングされた、パースーツバスキュラー (Pursuit Vascular) で行われた実験で実証された。コーティングされたルアーを含むキャップは、カテーテルのルアー領域内に接種されたカンジダアルビカンス (*Candida albicans*) をすべて殺滅した。同じ実験中に、コーティングしていないキャップが使用されたとき、カンジダアルビカンス (*Candida albicans*) は生存可能なままであった。ルアー領域上の5  $\mu$ gを超える酢酸クロルヘキシジンが有効である。10  $\mu$ g ~ 300  $\mu$ g が好ましく、30  $\mu$ g ~ 80  $\mu$ g が最も好ましい。

30

40

#### 【0142】

パースーツバスキュラー (Pursuit Vascular) 社のために行われた実験室試験は、キャップが、生理食塩水、ヘパリン生理食塩水、又は4%のクエン酸ナトリウムを含む生理食塩水を含む、標準的な血液透析カテーテルで使用されるとき、長尺状部材上の250  $\mu$ gの酢酸クロルヘキシジンは、感染を引き起こす生物の数について、10,000倍を超える減少をもたらすことを実証した。本発明の安全性プロファイルは、血流に入れるために利用可能である酢酸クロルヘキシジンの量を制限することによって強化することができ、長尺状部材上の酢酸クロルヘキシジンの好ましい最大量は2000  $\mu$ gであり、より好ましくは1000  $\mu$ gであり、最も好ましくは350  $\mu$ gである。

#### 【実施例】

50

## 【 0 1 4 3 】

## 実験 1

この実験の目的は、最も難しい臨床関連モデルにおける、パースーツバスキュラー（Pursuit Vascular）のクリアガードHD（Clear Guard HD）装置の抗菌効果を評価することであった。クリアガードHD（Clear Guard HD）がカテーテルハブに配置されるが、延長チューブに延在しないことが意図されるので、カテーテルモデルは、雌ルアーコネクタ、延長チューブ、及びクランプであるように選択された。雌ルアーコネクタ及び延長チューブの全長は、臨床的に遭遇すると予想される長さ及び容積を最大化するように製造された。カンジダアルビカンス（Candida albicans）（真菌）がチャレンジ微生物として選択されたが、それは、以前の試験において、カンジダアルビカンス（Candida albicans）が、クリアガードHD（Clear Guard HD）が根絶するのに最も挑戦的な微生物であることが示されたためである。カンジダアルビカンス（Candida albicans）は、3つの異なるロック溶液である、ヘパリン血清、生理食塩水血清、及びSDBブイヨンに加えられた。これらの溶液は、臨床的に予想される最も関連する（且つ、挑戦的な）溶液を表す。カテーテルは、ロック溶液及びカンジダアルビカンス（Candida albicans）で満たされ、次に、キャップ（クリアガードHD（Clear Guard HD）又は標準キャップ）が固定され、続いて、カテーテルは、透析セッション間の時間をシミュレートするために、約46時間、インキュベートされた。インキュベーション後、キャップは取り外され、ロック溶液は生物の存在を調べられた。

10

20

## 【 0 1 4 4 】

実験1の結果。生物数は、（それぞれ、「CGHDあり」及び「CGHDなし」と示される）クリアガードHD（Clear Guard HD）キャップ及び標準キャップについて、図27に示される。

## 【 0 1 4 5 】

## 【表1】

調査終了時の生物数			
溶液	CGHD あり	CGHD なし	生物減少*
25%血清を含む5000IU/mlヘパリン生理食塩水	0.0E+00	3.6E+06	3.6E+06
25%血清を含む生理食塩水	0.0E+00	3.8E+03	3.8E+03
SDBブイヨン	0.0E+00	7.7E+08	7.7E+08

30

\* 生物は調査のCGHD腕には生き残らなかったため、生物数の実際の減少は、この試験で計算されたよりもおそらく大きい。

クリアガードHD（Clear Guard HD）の抗菌効果は、最も挑戦的な臨床関連流体を含む臨床関連カテーテルモデルで試験されたときに根絶が最も困難であった微生物であるカンジダアルビカンス（Candida albicans）に対して評価された。

40

## 【 0 1 4 6 】

クリアガードHD（Clear Guard HD）を使用したすべての試験サンプルは、カンジダアルビカンス（Candida albicans）を完全に殺滅した。比較すると、すべての管理試料は、CAの増殖を実証した。カンジダアルビカンス（Candida albicans）は、試験のクリアガードHD（Clear Guard HD）部分の間、生き残らなかったため、実際のカンジダアルビカンス（Candida albicans）の減少は、この試験の感度よりかなり高い（良好である）ことがある。カンジダアルビカンス（Candida albicans）の最小の減少は、標

50

準キャップの代わりにクリアガードHD (Clear Guard HD) を使用するとき、以下の通りであることが示された。

【0147】

- a .  $3.6 \times 10^6$  CFU / ml (25% 血清を含むヘパリン)
- b .  $3.8 \times 10^3$  CFU / ml (25% 血清を含む生理食塩水)
- c .  $7.7 \times 10^8$  CFU / ml (SDB ブイヨン)

この試験は、クリアガードHD (Clear Guard HD) が、臨床溶液を有する臨床関連カテーテル内のカンジダアルビカンス (Candida albicans) の有意な減少をもたらすことを実証する。カンジダアルビカンス (Candida albicans) は、試験される他の臨床関連微生物の、減少が最も困難な生物であることが予め示され、したがって、クリアガードHD (Clear Guard HD) は、臨床関連微生物において広域スペクトル減少をもたらすと結論づける。 10

【0148】

実験 2

この実験の目的は、模擬臨床環境でクリアガードHD (Clear Guard HD) 対標準キャップを使用するときの、血液透析カテーテル管腔の微生物汚染の相対速度を評価することであった。この実験は、血液透析カテーテル管腔の微生物汚染を防止する際の、模擬臨床環境の標準キャップと比較した、クリアガードHD (Clear Guard HD) の効果を調査することが意図された (延長チューブクランプに対して基端側及び先端側両方)。任意の微生物がカテーテルの内部の入ったかどうかを検出する非常に感度の高い手段を提供するために、標準的なロック溶液の代わりに、増殖培地がカテーテル内で使用された。 20

【0149】

臨床利用中、カテーテル及びハブは患者の皮膚に置かれるので、血液透析カテーテルハブは通常、微生物にさらされる。すべての市販のカテーテルキャップは主として、カテーテル管腔内に流体を維持するように設計されているが、微生物のカテーテル管腔への到達及びコロニー形成を防ぐようには適切に設計されていない。

【0150】

微生物コロニー形成の速度がキャップタイプ (クリアガードHD (Clear Guard HD) 対標準キャップ) によって影響を受けるかどうかを比較するために、20 個の同一のカテーテルは、臨床利用中に発生するカテーテルの人間の皮膚との接触を維持するように、衣類に取り付けられた。カテーテルは、最高 26 日間、皮膚と接触し続けた。カテーテルの管腔が汚染状態にあると判定されると、カテーテルは調査からの除去が可能となった。試験は 2 本の腕から構成された。1) クリアガードHD (Clear Guard HD) 腕、及び、2) 標準キャップ腕。使用されるキャップタイプを除いて、2 本の腕は、他のすべての方法において同一であった (すなわち、同一のカテーテル、溶液、取扱いなど)。 30

【0151】

調査は、実用上可能な限り血液透析臨床診療を模倣するように設計された。存在する場合、微生物が、それらが検出されるカテーテル内のどこにでも存在することを高い確率で保証するために、クランプに対して先端側の溶液を含むロック溶液の全容積が、微生物学的試験に含まれた。標準的な微生物技術は、生物の存在について試験するために使用された。 40

【0152】

時間経過時の微生物汚染がないままのカテーテルの数が図 28 に示されている。14 日以内に、標準キャップを使用するカテーテルはすべて汚染された、一方、クリアガードHD (Clear Guard HD) を使用するカテーテルは実験の全 26 日間を通して汚染されなかった。

【0153】

カテーテルが増殖培地で満たされたとき、実際の患者の最終使用をシミュレートするため 50

に着用され、標準的な透析液交換スケジュールに従ったこの実験は、標準キャップを使用するカテーテルが8・9日の平均故障寿命で微生物に汚染され、これらのカテーテルのすべて(10個中10個)が14日で汚染されたことを示した。比較すると、クリアガードHD(Clear Guard HD)を使用するカテーテルはどれも、全26日の試験を通して汚染されなかった(10個中0個)。クリアガードHD(Clear Guard HD)は、模擬臨床環境におけるカテーテル内の微生物汚染の減少について、標準キャップ(現在の標準治療)よりかなり適切に機能する。

【0154】

#### 実験3

この実験の目的は、適切な量の抗菌組成物が許容できる時間内にキャップからカテーテルに溶出するかどうかを確認することであった。カテーテルはそれぞれ、3つのロック溶液である、ナトリウムヘパリン、クエン酸ナトリウム、及び塩化ナトリウム(生理食塩水)のうちの1つで満たされた。次に、キャップが、次の期間、カテーテルハブ上に配置された。10秒未満、6時間、12時間、24時間、48時間、及び72時間。各時点及び各ロック溶液で5回試験が繰り返された。時間帯の最後に、クリアガードHD(Clear Guard HD)は、カテーテルから取り外され、カテーテルのそれぞれに溶出したクロルヘキシジンが測定された。

【0155】

クリアガードHD(Clear Guard HD)キャップがカテーテルに挿入されてから6時間以内の、平均溶出は、すべてのロック溶液で20 $\mu$ gを上回った(長尺状部材に存在する抗菌物質の10%を上回る量に相当)。溶出した抗菌組成物の量は時間とともに増加し、平均すると、72時間では、すべてのロック溶液で30 $\mu$ gを上回った(長尺状部材に存在する抗菌物質の15%を上回る量)。

【0156】

この試験では、キャップが、挿入されて6時間以内に、適切な量の抗菌剤をカテーテルに送達することが可能であることを確認した。

#### 実験4

この実験の目的は、キャップが、カテーテルの他の領域に送達するよりも多くの抗菌組成物を、カテーテルのハブに送達することが可能かどうかを確認することであった。実験は、カテーテルに挿入されているクリアガードHD(Clear Guard HD)キャップから生じる、カテーテルの長さに沿ったクロルヘキシジンの分布を定量化するために実行された。以下の試験結果は、キャップは、カテーテルのハブに、カテーテルの残りの部分に比べて、より多くの抗菌剤を優先して送達することが可能であり、キャップが48時間、所定の位置にあった後でさえ、この優先的な分布は十分であることを実証した。

【0157】

この実験において、カテーテルは、ヘパリン生理食塩水ロック溶液で満たされ、カテーテルは、ハブの基端部面から96ミリメートルでクランプされた。次いで、キャップは、カテーテルに挿入されて、キャップが一般に、臨床状況において所定の位置にとどまる時間を表す48時間の間、静置可能とされた。48時間経過後、カテーテルは、それぞれの領域でクロルヘキシジンの量を測定可能とするために、止血鉗子を使用して複数の領域に分離された。各領域に存在するクロルヘキシジンの総量は、HPLCを使用して測定され、10回の反復試験を使用して行われた。

【0158】

図29は、分離された領域の位置を示す。カテーテルクランプに対して基端側に、ハブ領域及び3つの延長チューブ領域(セグメント1、2、及び3と呼ばれる)からなる4つの領域があった。これらの領域のそれぞれの長さは24mmだった。最終的な領域は、クランプに対して先端側であった。48時間後、キャップは取り外され、測定が行われた。10回の反復試験が行われ、各領域における抗菌物質の平均量が図30に示される。

【0159】

図30に示されるように、平均して、約28 $\mu$ gのクロルヘキシジンがヘパリン生理食塩

10

20

30

40

50

水ロック溶液に溶出し、 $20 \mu\text{g}$ （溶出した量の72%）がハブ領域に含まれ、それは、他のすべての領域の合計より多い。ハブは $0.084 \text{ mL}$ のロック溶液を含み、したがって、ハブは $235 \mu\text{g/mL}$ を超えるクロルヘキシジンを含んだ。比較すると、セグメント1、2、及び3つのそれぞれは、約 $0.180 \text{ mL}$ のロック溶液を含み、それぞれ、セグメント1、2、及び3において、29、11、及び $3 \mu\text{g/mL}$ の平均クロルヘキシジン濃度となった。最初、平均 $214 \mu\text{g}$ の酢酸クロルヘキシジンが長尺状部材に存在した。したがって、元々、長尺状部材に存在した抗菌物質の約13%がロック溶液に溶出した。

#### 【0160】

この試験は、クエン酸ナトリウム及び生理食塩水ロック溶液を使用して繰り返された。すべての場合において、ハブのクロルヘキシジンの平均量は $200 \mu\text{g/mL}$ を超え、抗菌物質の最大量はハブに存在し、ハブに対して先端側の領域にはほとんど含まれなかった。すべての場合において、抗菌物質の量は、カテーテルの壁に接着する沈殿物、及び、ハブ内の長尺状部材の閉じ込め/流れ制限効果のために、ハブにおいて実質的により大きかった。ヘパリン生理食塩水がロック溶液として使用されるとき、ロック溶液に溶出する抗菌組成物の50%を超える量が、カテーテルの内壁上に沈殿する。

#### 【0161】

生物がカテーテルの先端領域に移動する変化を有する前に生物を殺滅するために、ハブ領域において、特に、ハブの壁に沿って、抗菌組成物の高い濃度を有することは望ましい。抗菌剤が患者の血流に入る可能性を実質的に減少させるため、クランプに対して先端側に測定可能な抗菌組成物を有しないことも有利である。

#### 【0162】

##### 実験5

この実験の目的は、本発明のキャップの特定の実施態様が、カテーテルの内外面上に抗菌組成物を堆積させることが可能であることを実証することであった。今日の抗菌処理カテーテルの最大の欠点の1つは、時間が経つにつれて、抗菌物質が急速になくなることである。市販の抗菌性カテーテルの場合、2日間の使用で、抗菌物質の50%を超える量が流されることがある。

#### 【0163】

この実験において、初めは抗菌組成物を含まないカテーテルが、複数の血液透析セッションにわたる血液透析の使用をシミュレートすることを意図するように、クリアガードHD（Clear Guard HD）キャップとともに使用された。カテーテルのそれぞれは、生理食塩水で満たされ（ロックされ）、クランプされ、新しいキャップが挿入された。各キャップは、2～3日の間、カテーテル上にとどまったが、それは、透析の標準的な実務である。2～3日の期間の後、キャップは取り外され、カテーテルは、臨床プロトコルごとに吸引されて、洗い流された。この時点で、カテーテルは、表面上の抗菌物質の量を定量化するために調べられ（さらなる模擬透析からそのカテーテルを取り除いた）、又は、模擬透析（生理食塩水が $350 \text{ mL/時}$ でカテーテルを流れる）を含む別の使用を受け、続いて、そのキャップが取り外され、カテーテルが吸引されて、洗い流されるまで、2～3日間、新しいキャップが挿入された。望ましい時点のデータがすべて収集されるまで、連続する回転は続けられた。3～5本のカテーテルの4つのロットが使用された。1回使用、3回使用、5回使用、及び9回使用の時点ごとに1つのロットが使用された。新しいキャップは、カテーテルの使用ごとに挿入され、そのため、合計90個のキャップが使用された。

#### 【0164】

カテーテル内外面上の抗菌物質の量が特定の時点で測定され、この実験の結果は図31に示されている。データに対する対数フィッティングが行われ、キャップが抗菌組成物をカテーテルに加えていること、及び、カテーテル内外面両方の抗菌組成物の量が複数回の使用とともに増加しているが、複数回の使用により上限に近づいていることを示している。内面では、抗菌物質の大部分は、ハブ内に含まれる。外面では、抗菌物質は、ハブ基端面

及びねじ山上に含まれる。カテーテル表面上の残留物による保護だけで、感染性生物に対する実質的な保護の提供に十分である。生理食塩水ロック溶液の代わりにヘパリン生理食塩水ロック溶液を使用して、同じ試験が行われた。この試験も、キャップが抗菌組成物をカテーテルに加えることを実証した。

【0165】

#### 実験 6

この実験の目的は、本発明の特定の実施形態のキャップが、臨床関連試験モデルにおいて微生物の広域スペクトルを殺滅可能であることを確認することであった。試験は、カテーテルハブにおける生物を殺滅する効果を評価するために設計された。試験は、血液透析ハブが透析セッションの最後に微生物に対して挑戦的になるシナリオをシミュレートするよう

10

【0166】

試験装置に加えて、本発明（試験装置）の効果をコーティングされていないキャップ（コントロール装置）と比較することを可能にするために、コントロール装置が使用された。各カテーテルには、試験された複数の生物株のうちの1つからの生物が接種された。カテーテルに接種された後、接種されたカテーテルのそれぞれにキャップが挿入された。生物株のそれぞれに対して、試験腕及びコントロール腕の両方において、3回の反復試験が行われた。（透析セッション間の時間を表す）インキュベーションの2日後に、キャップは取り外され、各カテーテル内に残生物の数を定量化するために微生物学的試験が行われた。この結果は、本発明のキャップが、以下の生物のそれぞれに対して、カテーテルハブに

20

【0167】

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA)

表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) (MRSE)

エンテロコッカスフェシウム (*Enterococcus faecium*) (VRE)

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

アシネトバクターバウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)

大腸菌 (*Escherichia coli*)

カンジダアルビカンス (*Candida albicans*)

カンジダパラトロピカリス (*Candida paratropicalis*)

上のリストの生物は、すべてのカテーテル関連血流感染の約70%を占め、それらは、グラム陰性菌、グラム陽性菌、及び真菌を含む。したがって、本発明のキャップは、カテーテルの広範な臨床関連生物の殺滅に有効である。

30

【0168】

本発明は特に、その実施形態を参照しながら説明してきたが、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、形式及び細部の前述及びその他の変化がそこでなされてもよいことは、当業者には理解されるであろう。

【図面】

【図1A】

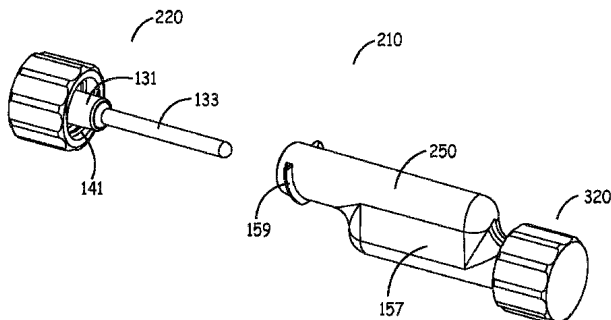


FIG. 1A

【図1B】

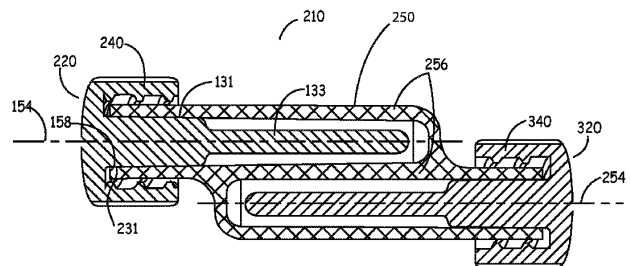


FIG. 1B

40

50



【図 2 A】

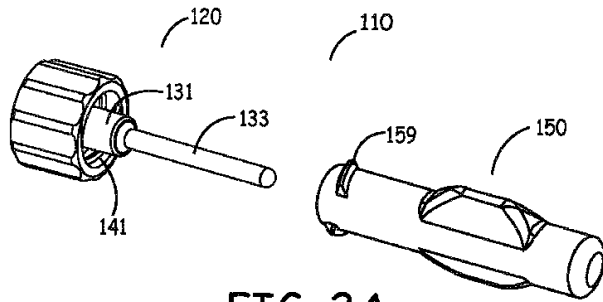


FIG. 2A

【図 2 B】

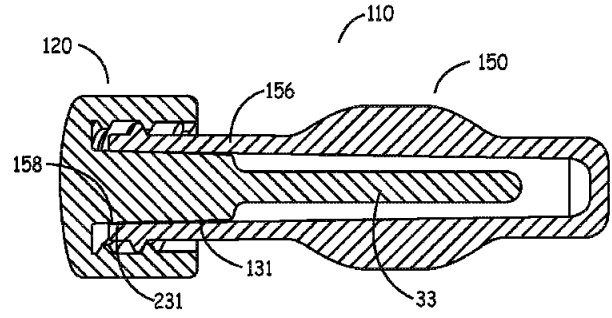


FIG. 2B

10

【図 3 A】

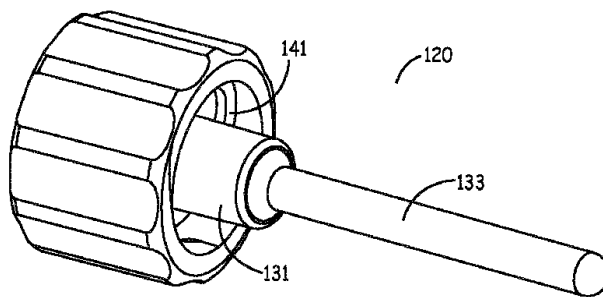


FIG. 3A

【図 3 B】

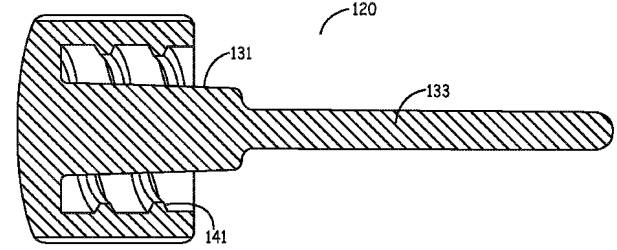


FIG. 3B

20

【図 4 A】

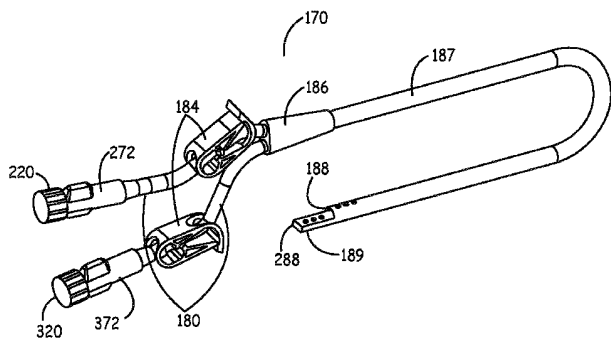


FIG. 4A

【図 4 B】

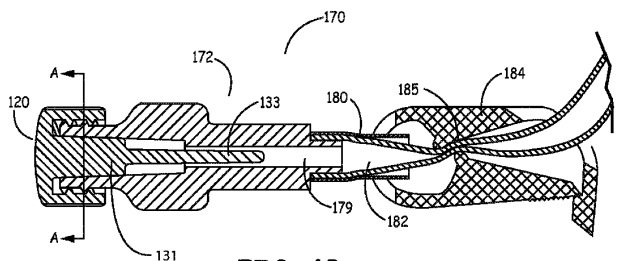


FIG. 4B

30

40

50

【 図 4 C 】

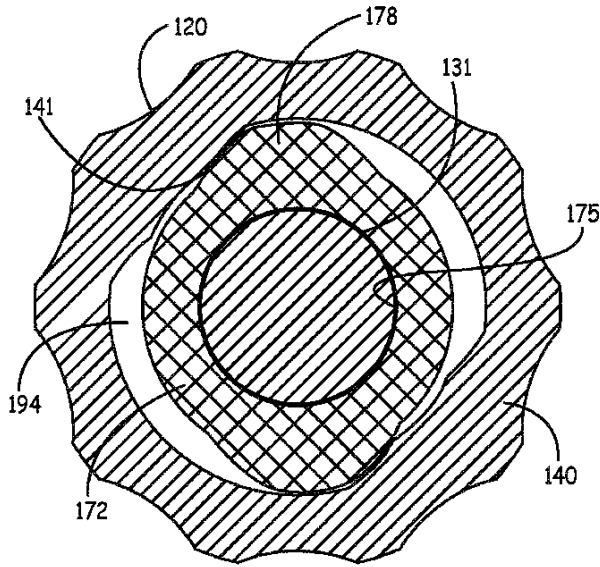


FIG. 4C

【 図 5 A 】

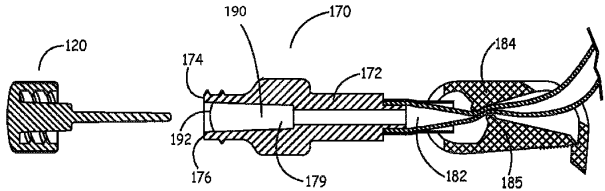


FIG. 5A

10

20

【 図 5 B 】

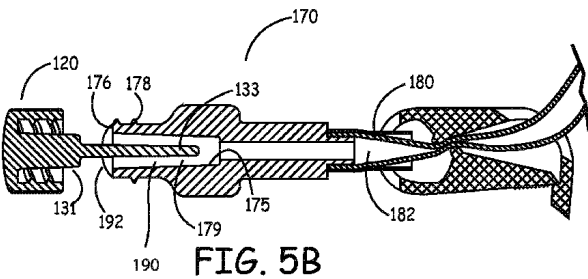


FIG. 5B

【 図 5 C 】

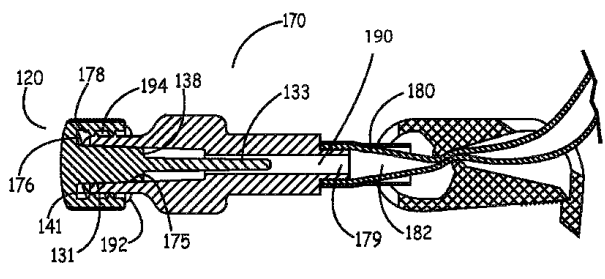


FIG. 5C

30

40

50

【 図 6 A 】

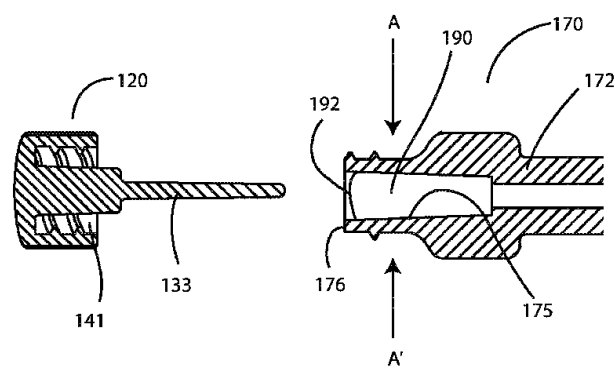


FIG. 6A

【 図 6 B 】

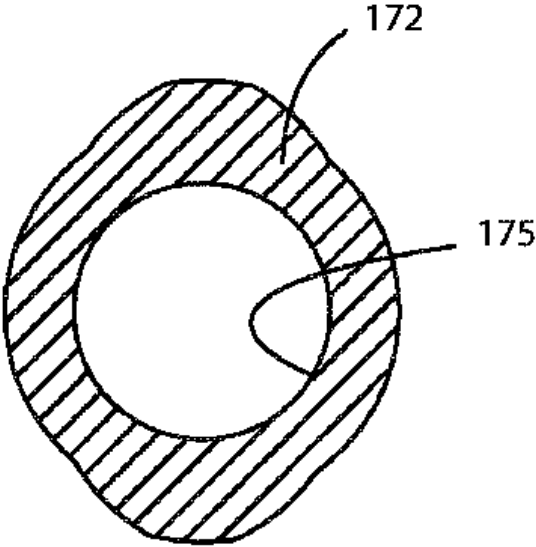


FIG. 6B

【 図 7 A 】

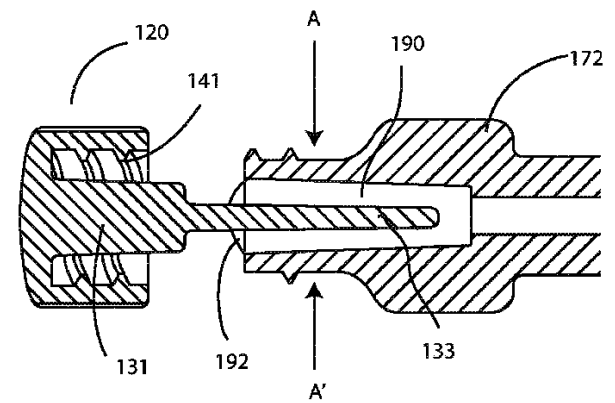


FIG. 7A

【 図 7 B 】

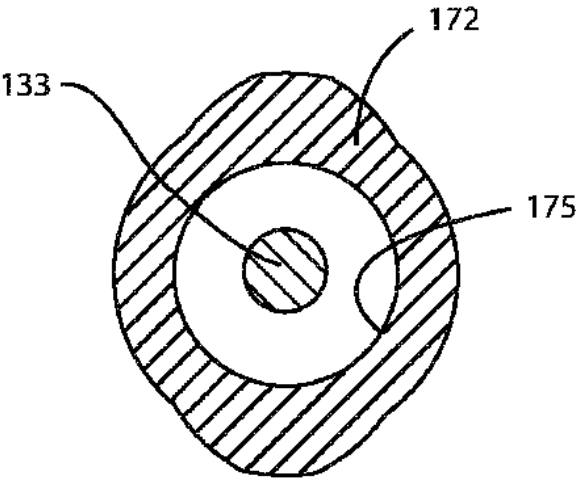


FIG. 7B

10

20

30

40

50

【 図 8 A 】

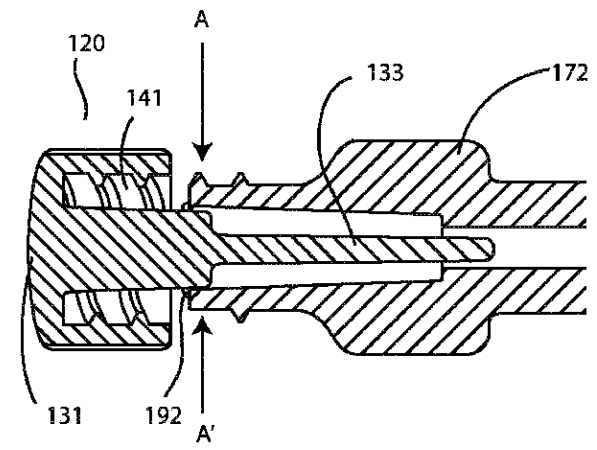


FIG. 8A

【 図 8 B 】

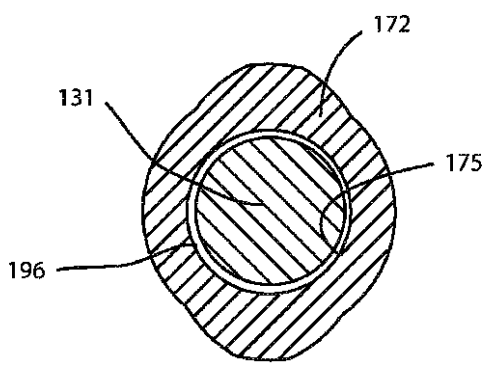


FIG. 8B

【 図 9 A 】

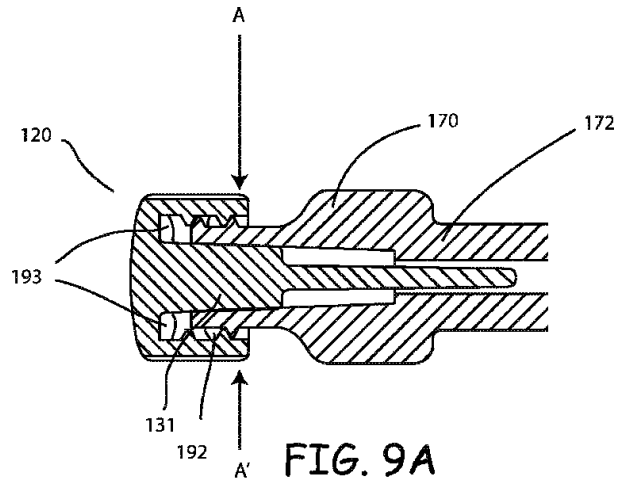


FIG. 9A

【 図 9 B 】

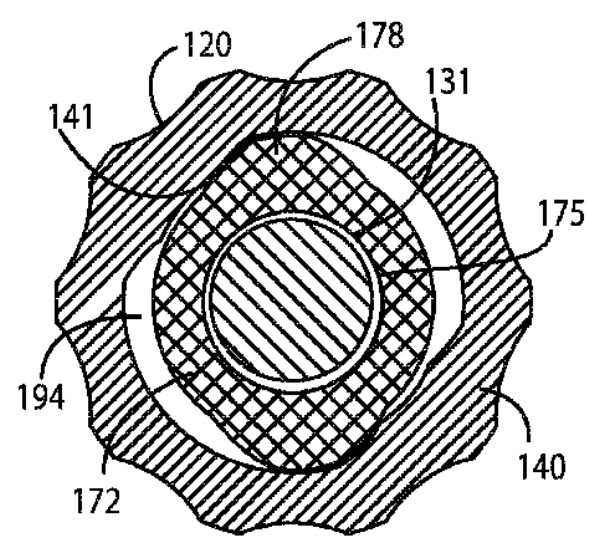


FIG. 9B

10

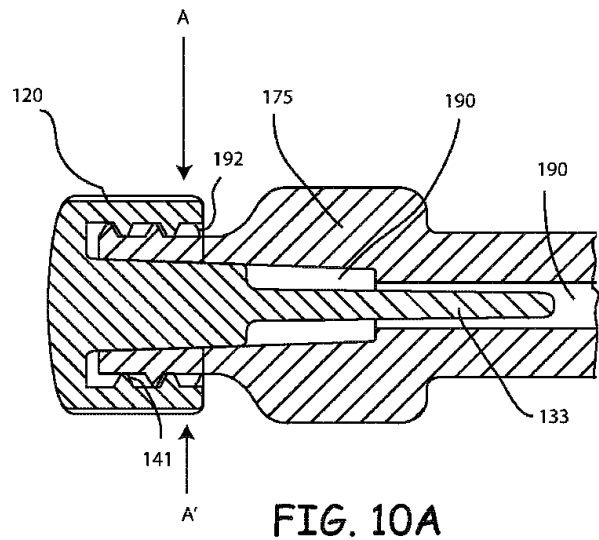
20

30

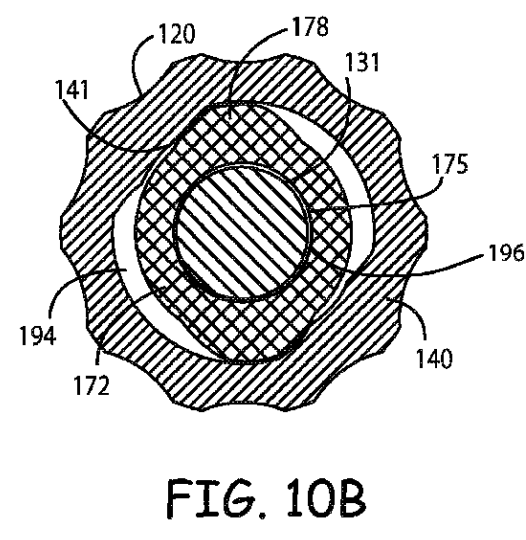
40

50

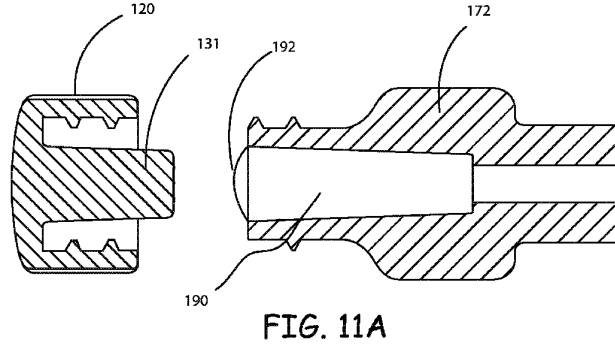
【図 10 A】



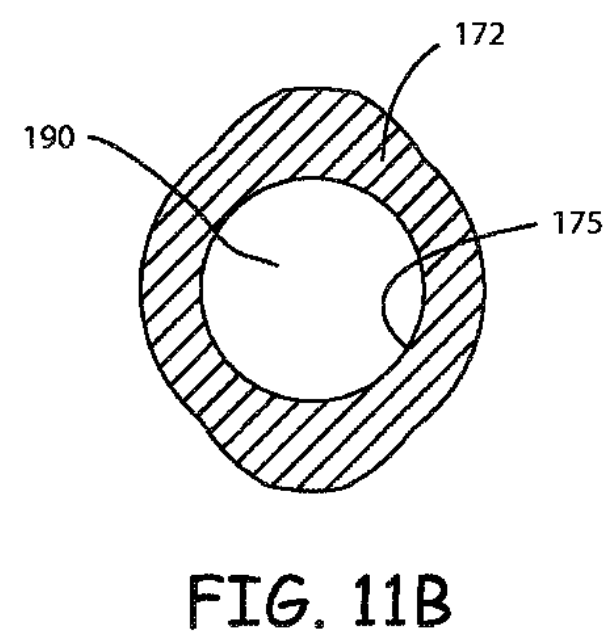
【図 10 B】



【図 11 A】



【図 11 B】



10

20

30

40

50

【 図 1 2 A 】

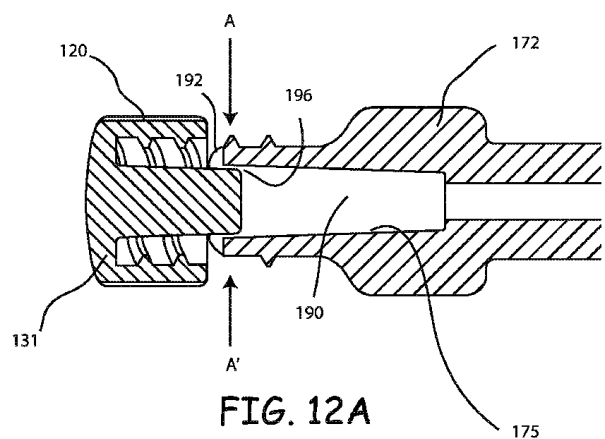


FIG. 12A

【 図 1 2 B 】

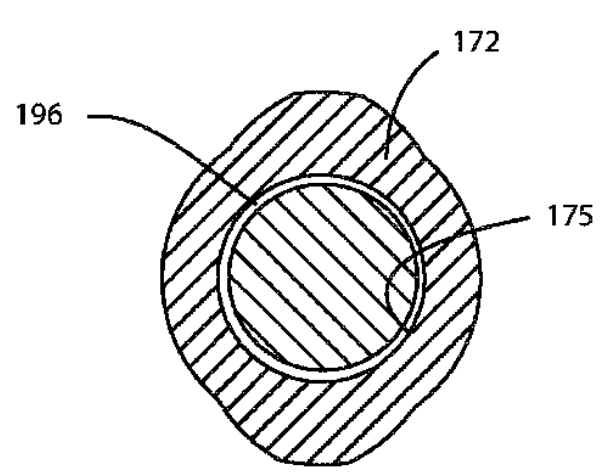


FIG. 12B

【 図 1 3 】

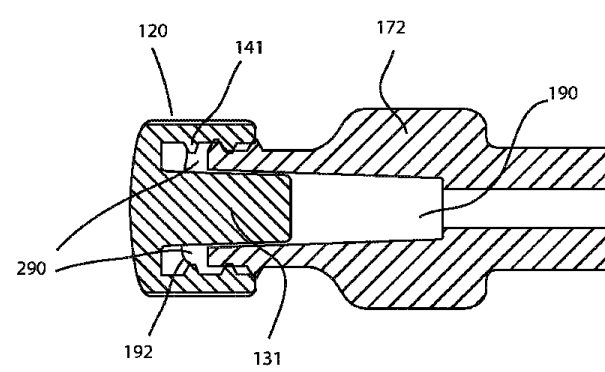


FIG. 13

【 図 1 4 】

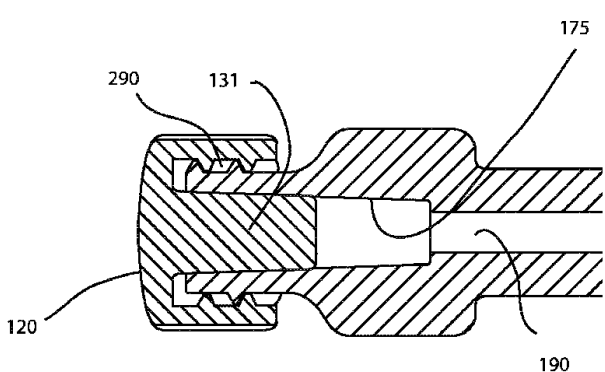


FIG. 14

10

20

30

40

50

【図 15】

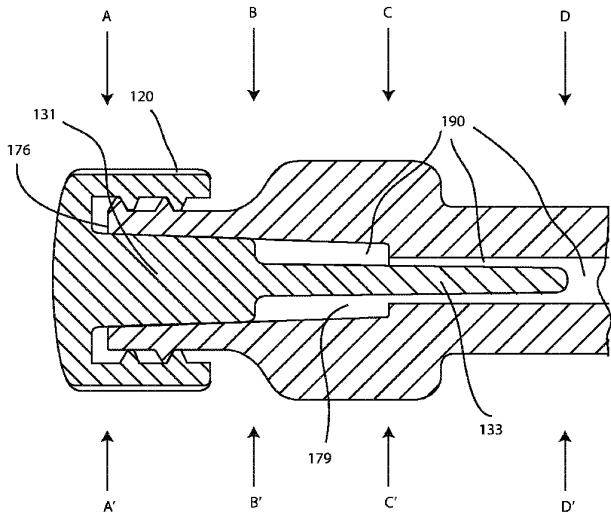


FIG. 15

【図 16 A】

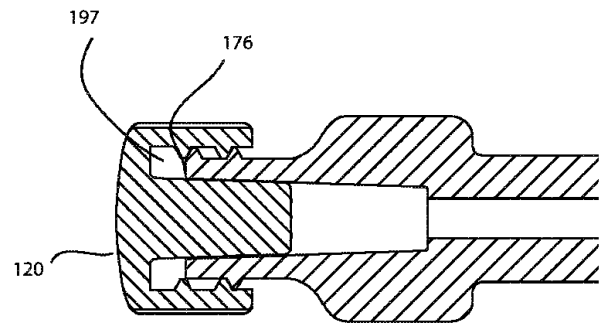


FIG. 16A

10

【図 16 B】

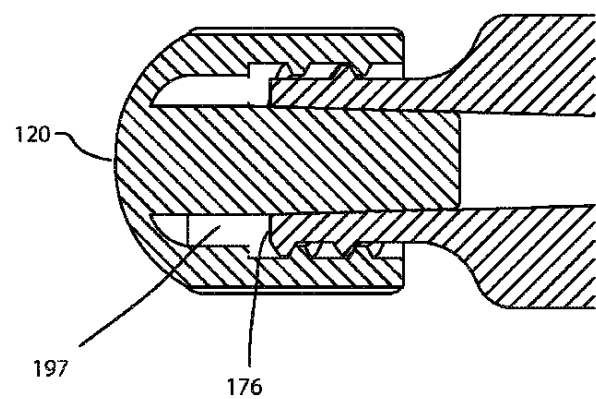


FIG. 16B

【図 17】

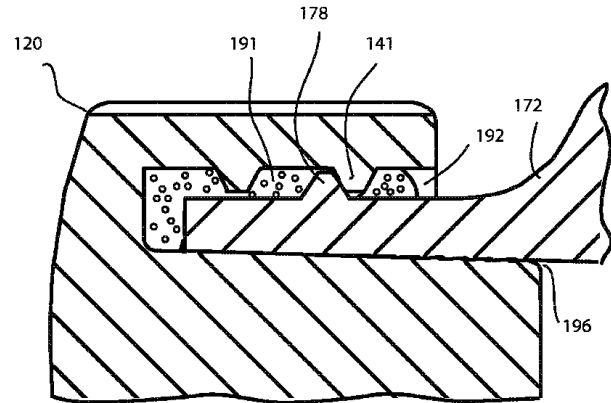


FIG. 17

20

30

40

50

【図 18】

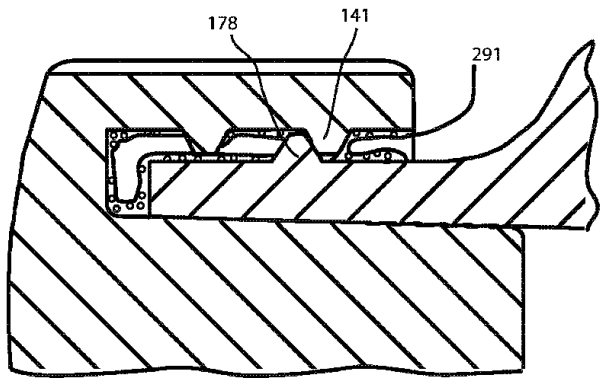


FIG. 18

【図 19】

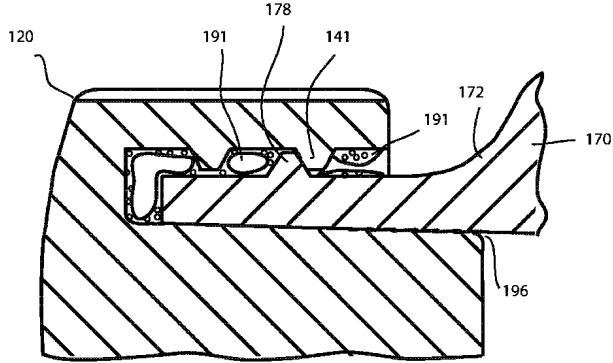


FIG. 19

【図 20】

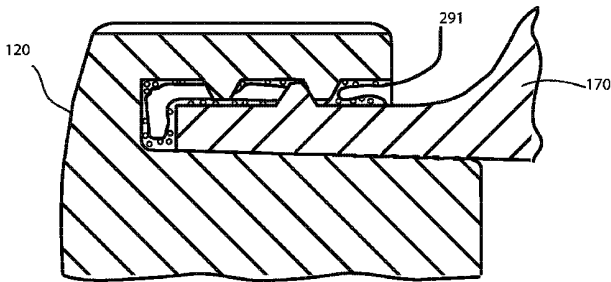


FIG. 20

【図 21】

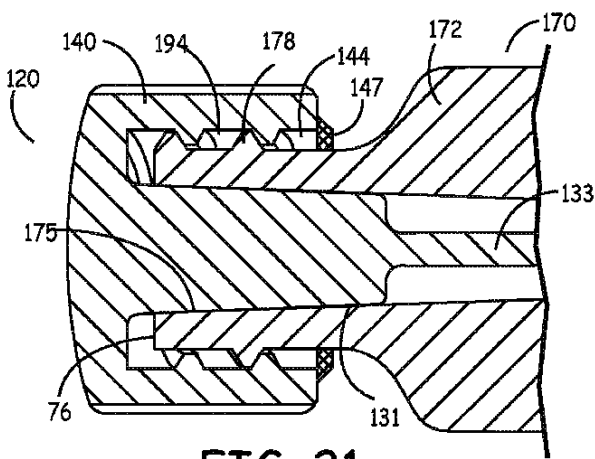


FIG. 21

10

20

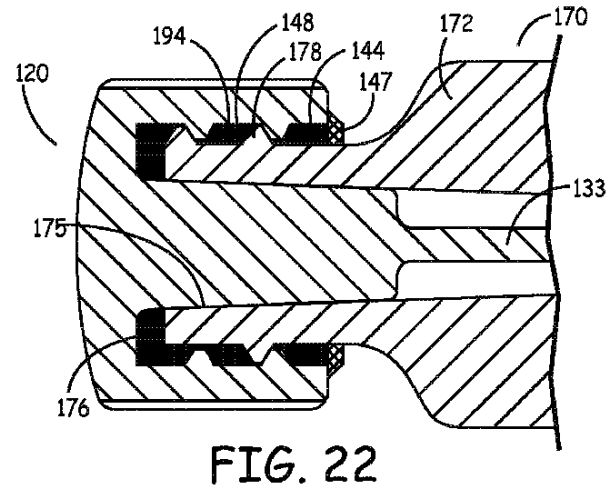
30

40

50



【 図 2 2 】



【 図 2 3 A 】

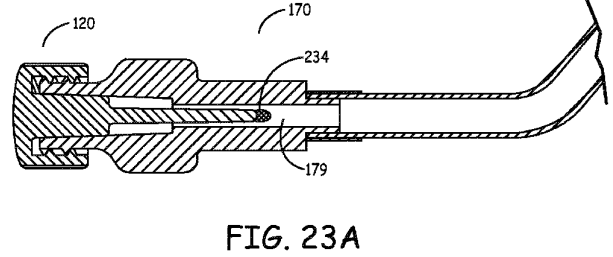


FIG. 23A

10

【 図 2 3 B 】

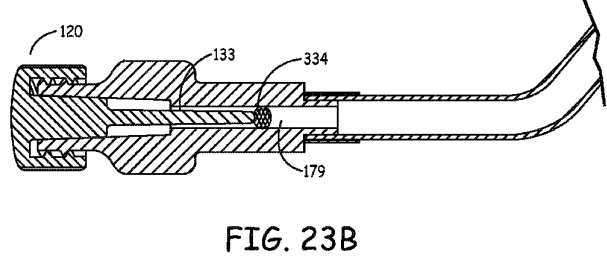


FIG. 23B

【 図 2 4 】

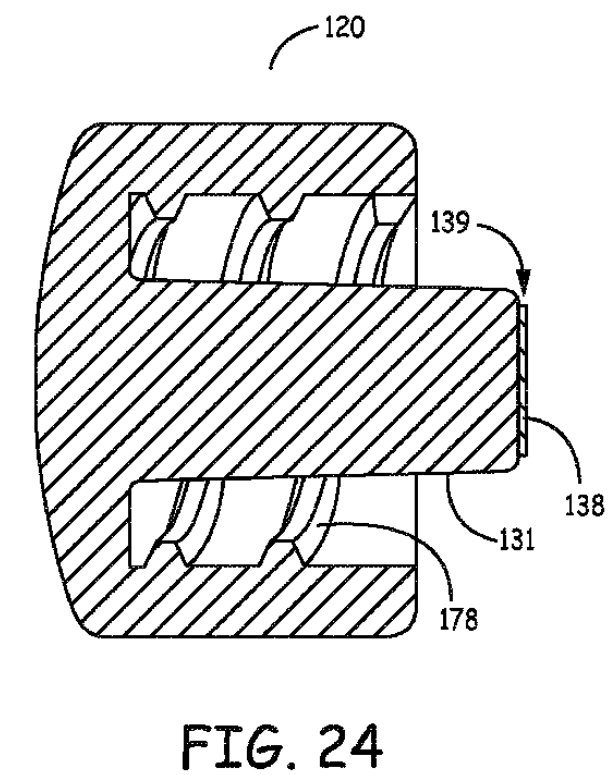


FIG. 24

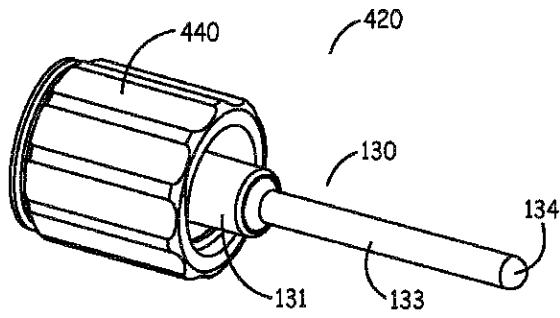
20

30

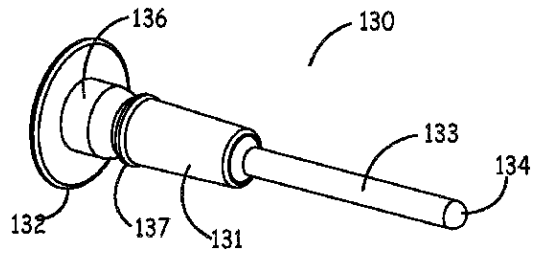
40

50

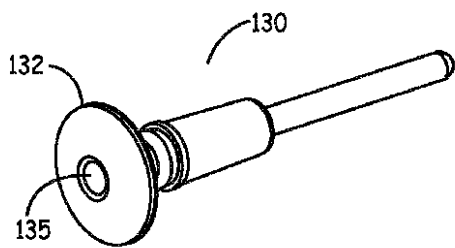
【 図 2 5 A 】



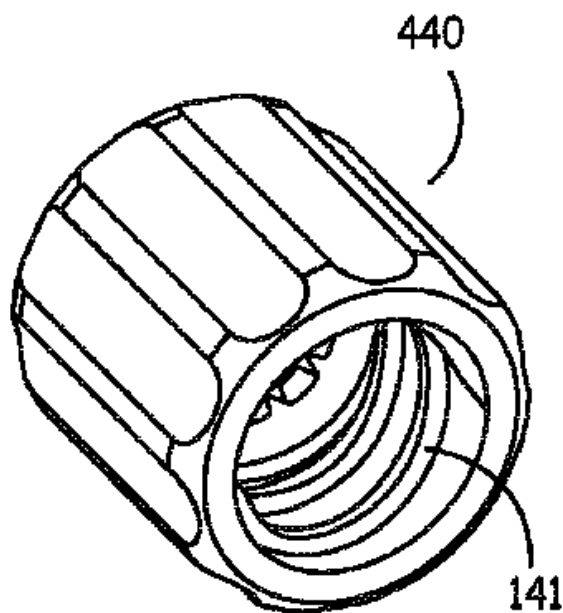
【 図 2 5 B 】



【 図 2 5 C 】



【 図 2 5 D 】



10

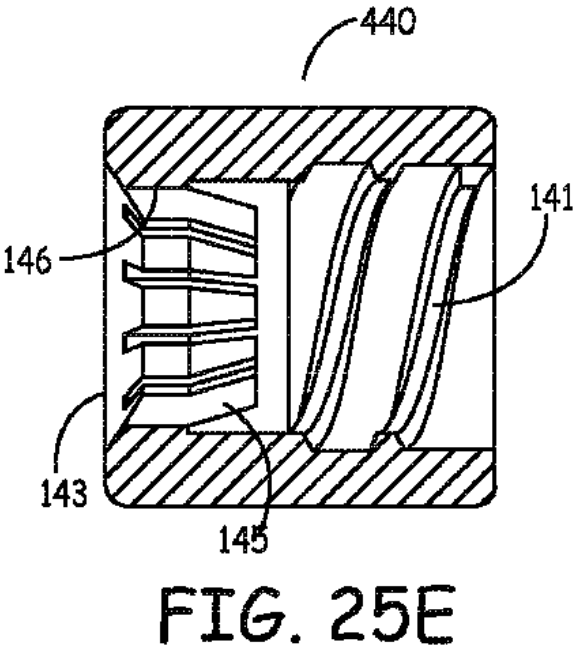
20

30

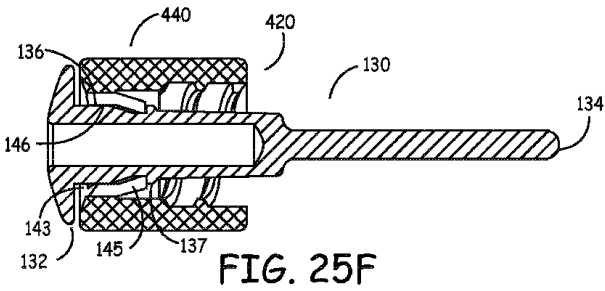
40

50

【 図 2 5 E 】



【 図 2 5 F 】



【 図 2 6 】

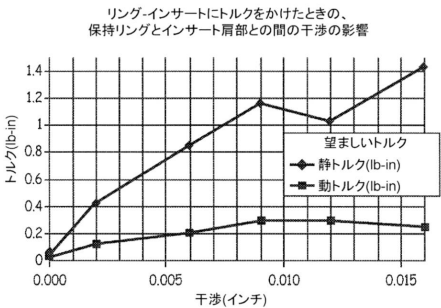


図 26

【 図 2 7 】

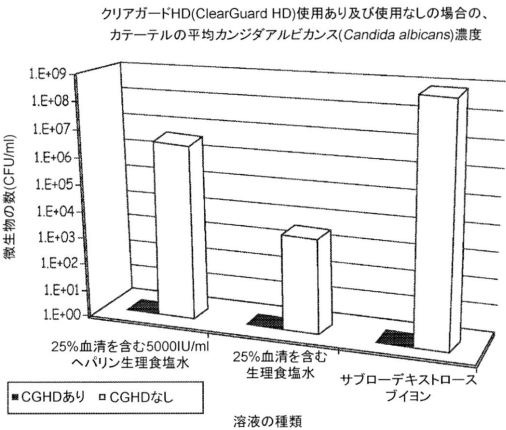


図 27

10

20

30

40

50

【図 28】

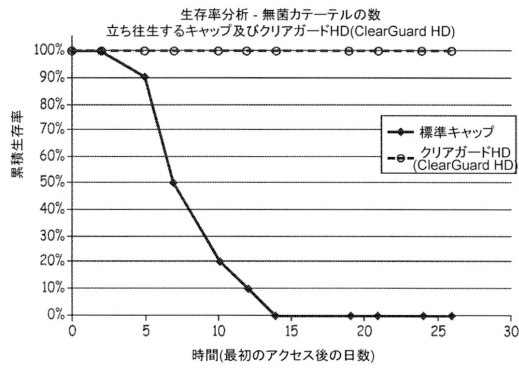


図 28

【図 29】

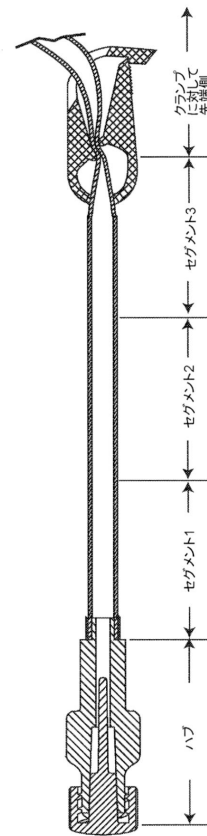


図 29

10

20

【図 30】

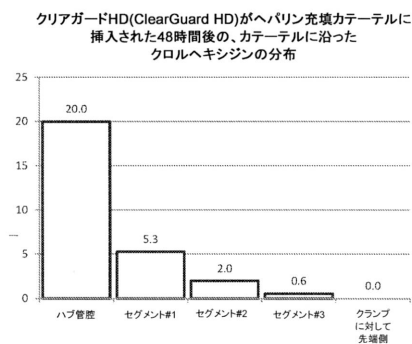


図 30

【図 31】

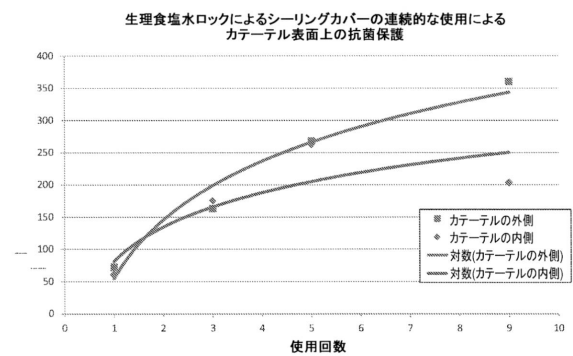


図 31

30

40

50

【 図 3 2 A 】

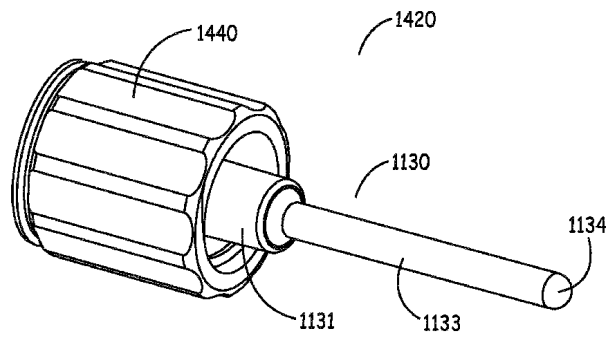


FIG. 32A

【 図 3 2 B 】

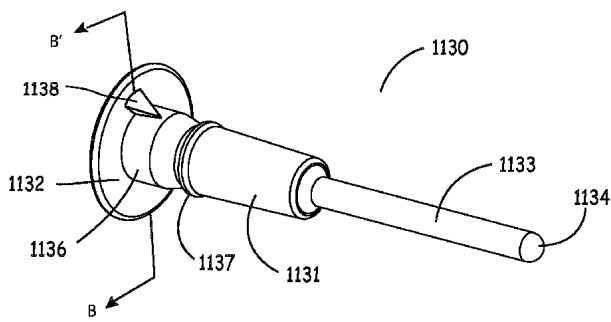


FIG. 32B

【 図 3 2 C 】

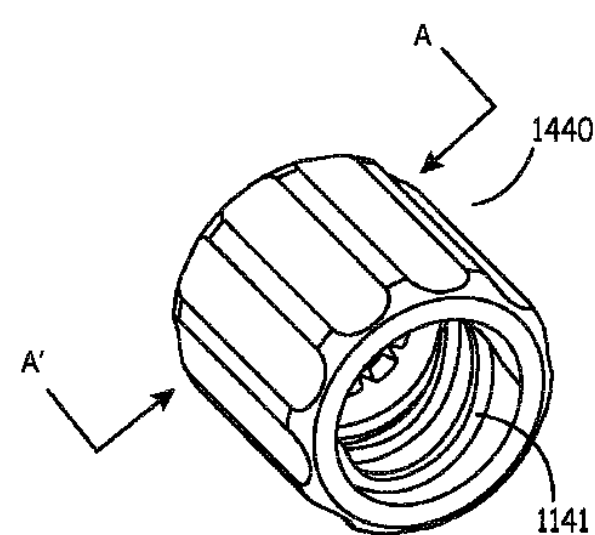


FIG. 32C

【 図 3 2 D 】

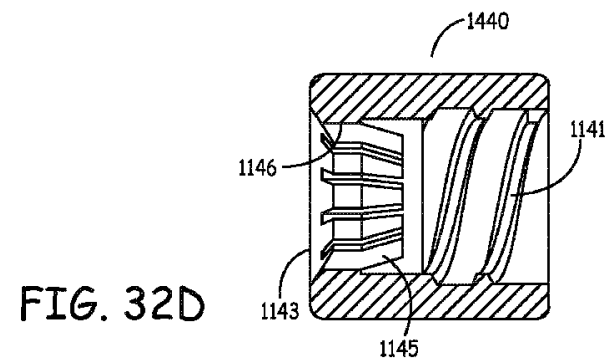


FIG. 32D

10

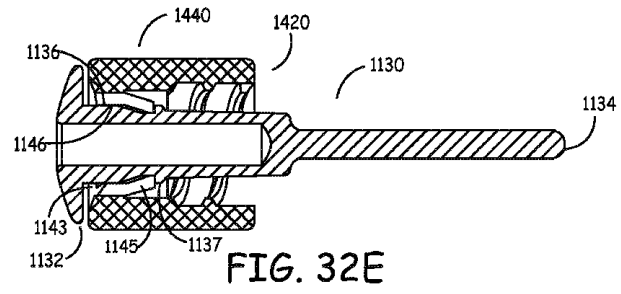
20

30

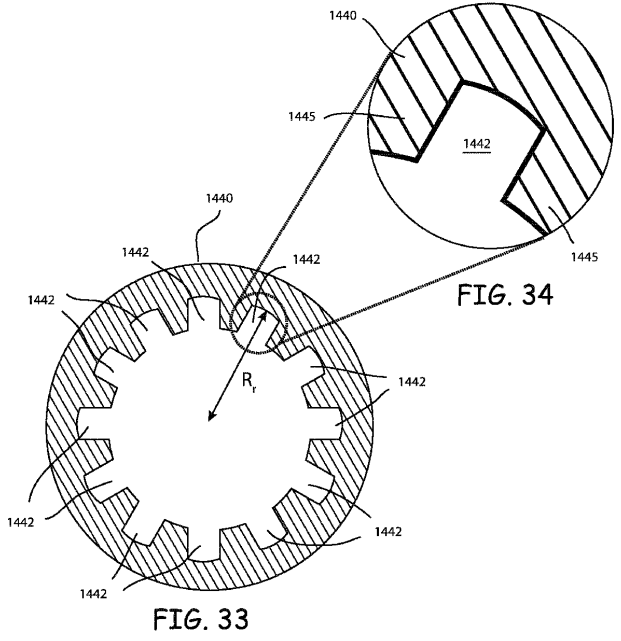
40

50

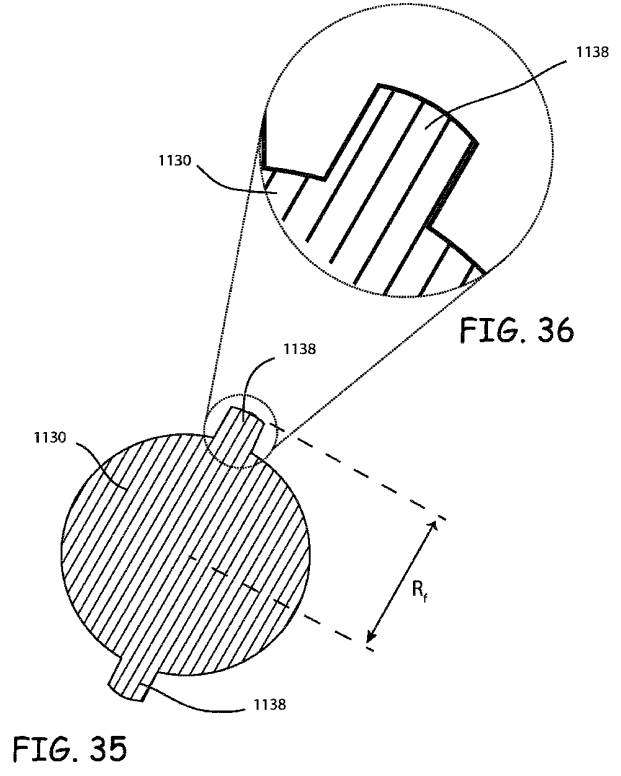
【 図 3 2 E 】



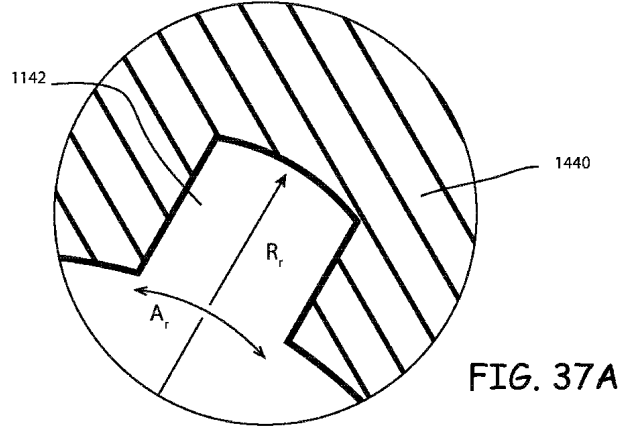
【 図 3 3 - 3 4 】



【 図 3 5 - 3 6 】



【 図 3 7 A 】



10

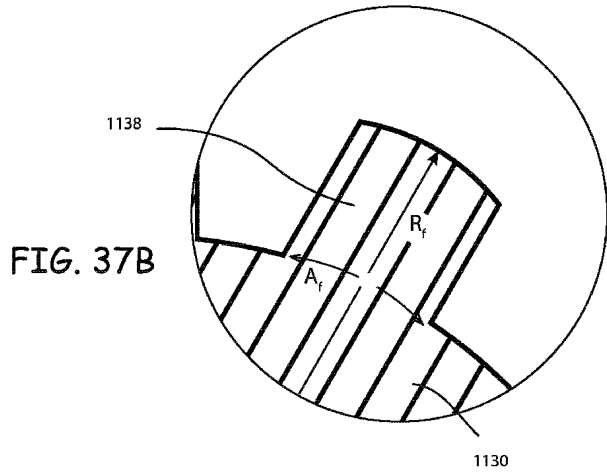
20

30

40

50

【 3 7 B 】



【 3 8 】

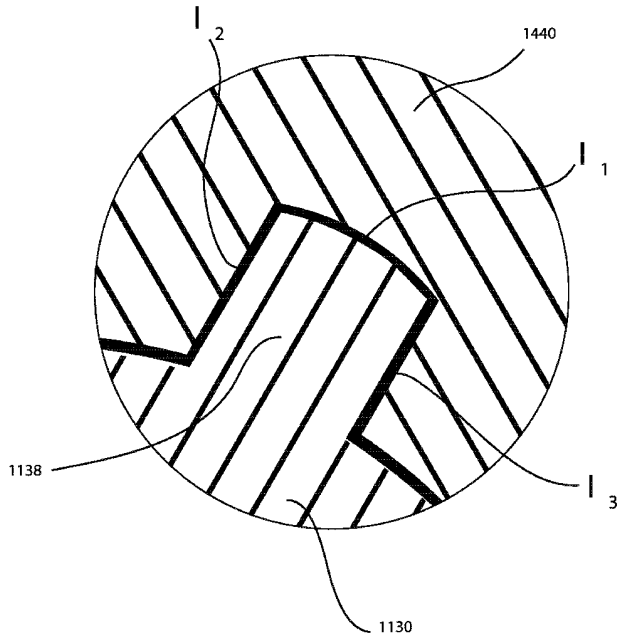
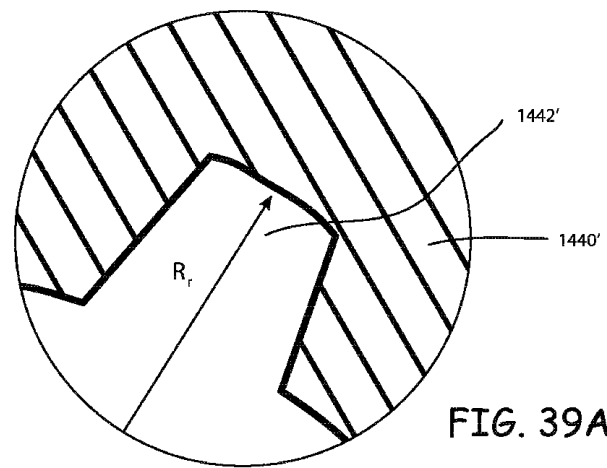
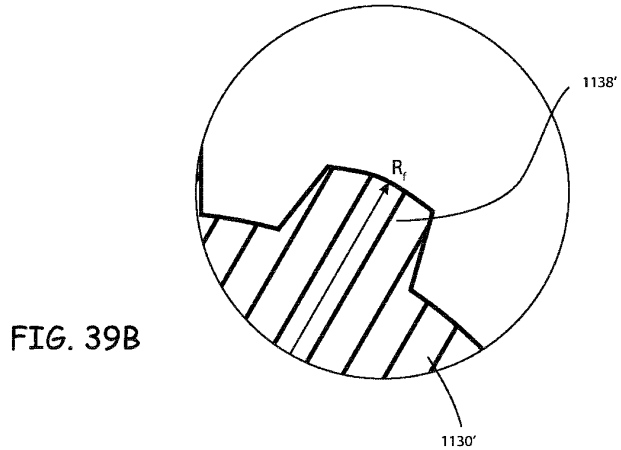


FIG. 38

【 3 9 A 】



【 3 9 B 】



10

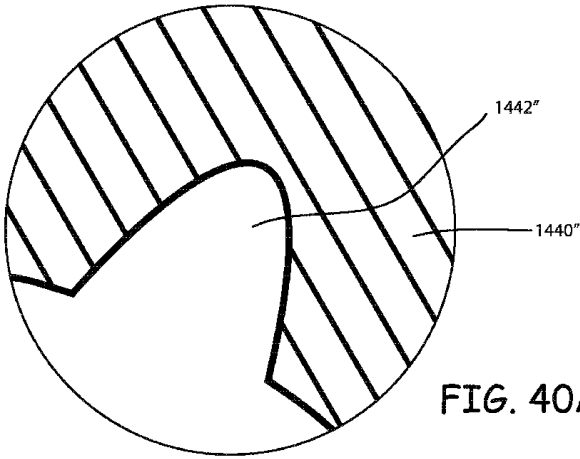
20

30

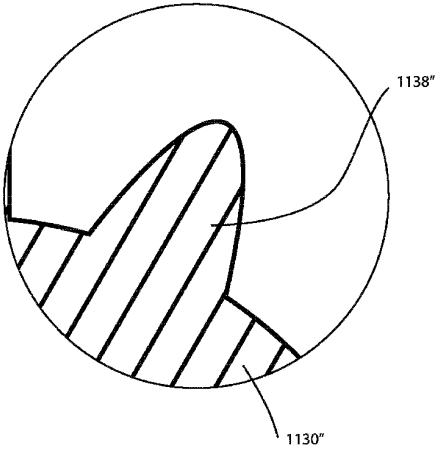
40

50

【 図 4 0 A 】



【 図 4 0 B 】



10

20

30

40

50



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2019/062661

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61M39/16 A61M39/20 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/274686 A1 (ZIEBOL ROBERT J [US] ET AL) 17 October 2013 (2013-10-17) the whole document	1-28
X	WO 2018/071717 A1 (ICU MEDICAL INC [US]) 19 April 2018 (2018-04-19) the whole document	1-28
X	EP 2 606 930 A1 (HADDEN GORDON [US]) 26 June 2013 (2013-06-26) the whole document	1-28
Y	WO 2016/182822 A1 (ICU MEDICAL INC [US]) 17 November 2016 (2016-11-17) the whole document	1-28
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  23 March 2020		Date of mailing of the international search report  01/04/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Neiller, Frédéric

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2019/062661

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/062766 A1 (HOWLETT MICHAEL W [US] ET AL) 5 March 2009 (2009-03-05) the whole document -----	1-28
Y	WO 2015/164129 A2 (BECTON DICKINSON CO [US]) 29 October 2015 (2015-10-29) the whole document -----	1-28
Y	US 2013/006194 A1 (ANDERSON WILLIAM [US] ET AL) 3 January 2013 (2013-01-03) the whole document -----	1-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/062661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013274686 A1	17-10-2013	US 2013274686 A1	17-10-2013
		US 2015343174 A1	03-12-2015
		US 2016001058 A1	07-01-2016
		US 2019201681 A1	04-07-2019
-----		-----	
WO 2018071717 A1	19-04-2018	AU 2017341782 A1	02-05-2019
		CA 3040277 A1	19-04-2018
		EP 3525865 A1	21-08-2019
		JP 2019531814 A	07-11-2019
		US 2019282795 A1	19-09-2019
		WO 2018071717 A1	19-04-2018
-----		-----	
EP 2606930 A1	26-06-2013	CA 2775213 A1	21-06-2013
		EP 2606930 A1	26-06-2013
		US 2013164189 A1	27-06-2013
-----		-----	
WO 2016182822 A1	17-11-2016	AU 2016262400 A1	02-11-2017
		CA 2982456 A1	17-11-2016
		EP 3294404 A1	21-03-2018
		JP 2018515220 A	14-06-2018
		US 2018028403 A1	01-02-2018
		US 2020085690 A1	19-03-2020
		WO 2016182822 A1	17-11-2016
-----		-----	
US 2009062766 A1	05-03-2009	US 2009062766 A1	05-03-2009
		WO 2010002808 A1	07-01-2010
-----		-----	
WO 2015164129 A2	29-10-2015	AU 2015250119 A1	24-11-2016
		AU 2019206055 A1	08-08-2019
		BR 112016024631 A2	15-08-2017
		CA 2946400 A1	29-10-2015
		CN 106456962 A	22-02-2017
		CN 204684447 U	07-10-2015
		EP 3134164 A2	01-03-2017
		EP 3466481 A1	10-04-2019
		ES 2712887 T3	16-05-2019
		JP 2017513638 A	01-06-2017
		SG 11201608714X A	29-11-2016
		US 2015306369 A1	29-10-2015
		US 2019344065 A1	14-11-2019
		WO 2015164129 A2	29-10-2015
-----		-----	
US 2013006194 A1	03-01-2013	AU 2012332901 A1	22-05-2014
		BR 112014010805 A2	02-05-2017
		CA 2854296 A1	10-05-2013
		CN 104023768 A	03-09-2014
		CO 7030941 A2	21-08-2014
		EP 2773398 A1	10-09-2014
		HK 1201770 A1	11-09-2015
		JP 6087364 B2	01-03-2017
		JP 2014532517 A	08-12-2014
		MX 345307 B	25-01-2017
		NZ 624449 A	24-06-2016
		US 2013006194 A1	03-01-2013
		US 2015314119 A1	05-11-2015
		US 2017361023 A1	21-12-2017
		WO 2013066742 A1	10-05-2013
-----		-----	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K  
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N  
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

ダブリュ 9 4 8

F ターム ( 参考 ) 4C066 AA07 FF01 NN01