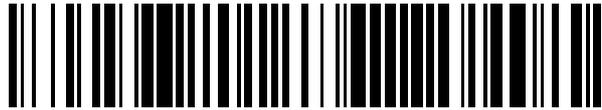


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 417**

51 Int. Cl.:

A61L 15/26 (2006.01)

A61L 15/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011** **E 11736453 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 2600909**

54 Título: **Dispositivo de apósito para su uso con una cánula o un catéter**

30 Prioridad:

14.07.2010 US 344403 P

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

02.03.2015

73 Titular/es:

BARD ACCESS SYSTEMS, INC. (100.0%)
605 North 5600 West
Salt Lake City, UT 84116, US

72 Inventor/es:

REAL, KEITH;
DONNELLAN, PETER y
NÍ BEILLIÚ, MÁIRE

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 530 417 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 de apósito para su uso con una cánula o un catéter

5 **Introducción**

La presente invención se refiere un dispositivo para heridas, particularmente para su uso con catéteres i.v. y otros dispositivos percutáneos.

10 Los dispositivos médicos percutáneos vasculares y no vasculares tales como: catéteres i.v., vías venosas centrales, catéteres arteriales, catéteres de diálisis, catéteres coronarios insertados periféricamente, catéteres de vía central, drenajes, tubos torácicos, clavos ortopédicos colocados externamente y tubos de catéter epidural se usan ampliamente en la práctica médica actual. Anualmente, más de 20 millones de pacientes ingresados en hospitales en los Estados Unidos reciben terapia intravenosa y casi 5 millones requieren cateterización venosa central (Bouza *et al.*, 2002)

15 Las complicaciones mecánicas tales como hemorragia y trombosis están asociadas con la cateterización. Se notifica que el riesgo de hemorragia asociada con cateterización oscila entre el 1% y el 8% (Mital *et al.*, 2004) y aunque la hemorragia leve puede ser bastante común, la hemorragia grave es poco frecuente (Doerfler *et al.* 1996). Aunque se dispone de apósitos con eficacia antimicrobiana desde hace mucho tiempo, ningún producto se enfrenta suficientemente con la hemorragia de estos tipos de heridas y esto conduce a que se produzcan de manera regular cambios de apósito. Sigue habiendo una necesidad de un apósito eficaz para su uso con catéteres i.v. que detenga la hemorragia y que sea una solución antimicrobiana eficaz.

20 El uso del catéter produce una ruptura semi-permanente de la piel que proporciona un punto de acceso para que los patógenos entren en el organismo, colocando al paciente en riesgo de complicaciones infecciosas locales y sistémicas. La posibilidad de infección puede aumentar por la proliferación de bacterias dentro o debajo del apósito. Los estudios han demostrado que entre el 5% y el 25% de los dispositivos i.v. están colonizados en el momento de la retirada (Maki *et al.*, 1998). La flora cutánea es la principal fuente de contaminación microbiana y es responsable de aproximadamente el 65% de las infecciones relacionadas con los catéteres. Las bacterias cutáneas migran a lo largo de la superficie externa del catéter y colonizan la punta del catéter intravascular lo que conduce a infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el catéter (Raad *et al.*, 2001; Sheretz *et al.*, 1997). La infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter (CR-BSI) es la tercera infección intrahospitalaria más común en los Estados Unidos y se considera una de las complicaciones más peligrosas para los pacientes. En Europa, la incidencia y la densidad de infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el catéter venoso central (CVC) oscila entre 1 y 3,1 por 1000 pacientes-día (Suetens *et al.*, 2007). La mayoría de los microorganismos responsables de CR-BSI se originan a partir del sitio de inserción de catéter (Timsit, 2007), por tanto, disminuir la colonización bacteriana en el sitio de inserción puede ayudar a reducir la incidencia de CR-BSI.

40 En el documento WO 2008/010199 A2, se da a conocer una malla que comprende nanofibras de polisacárido oxidado y un polímero de formación de fibras. En esta solicitud, el polisacárido oxidado se dispersa de manera uniforme en forma de moléculas y/o nanopartículas en una matriz del polímero de formación de fibras. El polisacárido oxidado puede ser poli(ácido anhidroglucurónico) o sales o complejos intermoleculares del mismo. El polímero puede ser PVA. La malla puede usarse en apósitos para heridas. El apósito puede tener múltiples capas.

45 En el documento US6596293 B1, se da a conocer un método para preparar un material y un dispositivo de administración de fármacos que comprende reticular un polímero biológico con un agente de reticulación y cargar el biopolímero reticulado con un agente bioactivo. Se dan a conocer realizaciones preferidas en las que el material de administración de fármacos se usa en un dispositivo de administración de fármacos de sujeción de catéter, en un apósito para heridas y en un apósito para heridas para catéteres percutáneos.

50 El documento WO 2007/127236 A2 da a conocer artículos antimicrobianos para su uso con un dispositivo percutáneo, que comprenden una matriz que puede entrar en contacto con el dispositivo percutáneo en un modo tridimensional y liberar agentes antimicrobianos (por ejemplo, iones plata) al sitio de acceso del dispositivo percutáneo. Además, la solicitud establece que el artículo antimicrobiano de la presente invención puede donar humedad aun sitio dérmico seco (por ejemplo, un lecho de herida seco) y/o absorber líquido o exudados de un sitio dérmico. La solicitud también comenta métodos para tratar y/o prevenir una infección usando dichos artículos antimicrobianos.

60 Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de apósito para heridas mejorado que proporcione protección en un sitio de inserción.

Sumario de la invención

65 Según la invención, se proporciona un dispositivo de apósito para su uso con un dispositivo médico transcutáneo tal como una cánula o un catéter, comprendiendo el dispositivo de apósito una matriz de poliuretano hidrófila flexible, un

- 5 agente antimicrobiano contenido dentro de la matriz, y un agente hemostático contenido dentro de la matriz, comprendiendo el agente hemostático poli(ácido anhidroglucurónico) o sal del mismo en una cantidad para lograr un efecto hemostático, y comprendiendo el agente antimicrobiano digluconato de clorhexidina en una cantidad para lograr un efecto antimicrobiano sin afectar adversamente a la cicatrización de heridas, en el que el digluconato de clorhexidina está presente en una cantidad de desde el 9% hasta el 16% (p/p).
- 10 La invención proporciona un dispositivo de apósito para heridas que impide la colonización microbiana del apósito y detiene la hemorragia desde el sitio de inserción. El dispositivo proporciona efectos hemostáticos y antimicrobianos combinados en el sitio de inserción pero sin afectar adversamente a la cicatrización de heridas.
- 15 Éste es un aspecto particularmente sorprendente de la invención porque una composición de apósito que contiene sólo poli(ácido anhidroglucurónico) o sal del mismo para promover la cicatrización de heridas y la hemostasia no conduce a control de la contaminación y la infección. Se esperaría que la adición de digluconato de clorhexidina como agente antimicrobiano eficaz para impedir la contaminación y la infección afectara adversamente a la cicatrización de heridas. Se ha encontrado sorprendentemente que éste no es el caso.
- 20 La sal polianhidroglucurónica puede estar presente en una cantidad de desde el 3% hasta el 20% (p/p). La sal polianhidroglucurónica puede estar presente por ejemplo en una cantidad de aproximadamente el 8% p/p.
- El digluconato de clorhexidina puede estar presente por ejemplo en una cantidad de aproximadamente el 11% p/p.
- 25 En una realización, el dispositivo de apósito comprende aproximadamente el 8% (p/p) de poli(ácido anhidroglucurónico), aproximadamente el 11% (p/p) de digluconato de clorhexidina, y aproximadamente el 81% de espuma de poliuretano flexible hidrófila.
- 30 En una realización el dispositivo de apósito comprende una abertura para la recepción de un dispositivo médico tal como una cánula o un catéter.
- En una realización, el dispositivo de apósito comprende un material de soporte transpirable para permitir la transmisión de vapor desde el dispositivo.
- 35 Un lado de contacto con la piel del dispositivo puede contener un compuesto adhesivo para mantener el dispositivo fijo en un sitio.
- En un caso, la abertura de acceso central es un orificio circular cuyo tamaño oscila entre 0,1 mm y 10 mm de diámetro.
- Alternativamente, la abertura de acceso central tiene forma de "X".
- 40 La abertura de acceso central puede tener forma de "T".
- En una realización, el dispositivo contiene una cantidad del agente antimicrobiano para mantener la eficacia antimicrobiana durante hasta 7 días.
- 45 La invención, en un aspecto, es un apósito para heridas polimérico absorbente que contiene un agente antimicrobiano de amplio espectro y un agente hemostático con un soporte permeable al vapor de humedad y una rendija radial y un orificio de acceso central para permitir la inserción de una vía de catéter i.v. u otro dispositivo percutáneo similar. El dispositivo contiene cantidades suficientes del agente antimicrobiano de amplio espectro para garantizar que puede mantenerse una zona de inhibición antimicrobiana limpia alrededor del sitio de inserción y para impedir la contaminación microbiana del apósito. El dispositivo también contiene cantidades suficientes de agente hemostático con el fin de controlar satisfactoriamente la hemorragia leve en el sitio de inserción.
- 50 El apósito de matriz de espuma de polímero absorbente de la invención aborda rápidamente la hemorragia, impide la contaminación y la infección en el sitio dérmico de herida mientras que al mismo tiempo promueve la cicatrización de heridas. La cicatrización y el cierre de heridas rápidos en un entorno aséptico controlado (casi libre de microbios) proporcionan las condiciones óptimas para una morbilidad reducida en el sitio de herida.
- 55 La composición de apósito de matriz de espuma de polímero absorbente de la invención aborda la necesidad paradójica de buena eficacia antimicrobiana, buena eficacia hemostática y buenas propiedades de cicatrización de heridas en la misma composición de espuma de polímero conformable absorbente que contiene concentraciones no antagonistas de intervalo estrecho específicas de agentes antimicrobianos, hemostáticos y de cicatrización de heridas que permiten interacciones eficaces combinadas que son antimicrobianas, hemostáticas y de cicatrización de heridas.
- 60 Una aplicación específica de la presente invención se refiere un dispositivo para heridas, particularmente para su uso con catéteres i.v. y otros dispositivos percutáneos.
- 65

La divulgación de la invención descrita en el presente documento identifica una composición de dispositivo novedosa que permite la ventaja importante singular de poder obtener características antimicrobianas, hemostáticas y para promover la cicatrización de heridas en un único sistema de dispositivo absorbente y amoldable. Normalmente no es posible lograr tal heterogeneidad funcional en un dispositivo debido a los efectos antagónicos de las funciones separadas entre sí. La característica única de esta invención es que puede identificar e integrar intervalos eficaces para cada componente activo sin afectar adversamente a las funciones de los otros componentes.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción de una realización de la misma, facilitada a modo de ejemplo únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 muestra los resultados de las pruebas antimicrobianas contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) usando el método de prueba de la AATCC 100-2004 tras una incubación de 24 h de apósitos de matriz de espuma de poliuretano esterilizados que contienen apósito de sal de calcio-sodio de poli(ácido anhidroglucurónico) (8% p/p) con un porcentaje en peso creciente de digluconato de clorhexidina (CHG) en un apósito de 217 mg, 25 mm de diámetro;

la figura 2 muestra los resultados de las pruebas de zona de inhibición antimicrobiana de Kirby Bauer tras una incubación de 24 horas para la matriz de espuma de poliuretano descrita en el ejemplo 3 y un material de control de matriz que contiene digluconato de clorhexidina disponible comercialmente (destinado a reducir la infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter) contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (MRSE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VRE), *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans*;

la figura 3 muestra los resultados de las pruebas de zona de inhibición antimicrobiana de Kirby Bauer tras 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 días para la matriz de espuma de poliuretano descrita en el ejemplo 3 contra los microorganismos Gram positivos (figura 3A) *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (MRSE), *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VRE) y el hongo *Candida albicans*, y contra microorganismos Gram negativos (figura 3B) *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*;

la figura 4 muestra los resultados de las pruebas de supresión del nuevo crecimiento de microflora de piel humana en sitios subclavios preparados para la matriz de espuma de poliuretano descrita en el ejemplo 3 en voluntarios sanos (N=12). El método de las pruebas se basó en lo que describen Maki *et al* 2008. El apósito de control es matriz de espuma de poliuretano sin digluconato de clorhexidina ni poli(ácido anhidroglucurónico). Los recuentos bacterianos se expresan como log₁₀ de UFC/cm². Hay una diferencia estadísticamente significativa (P < 0,001) entre los apósitos de prueba y de control tanto en el día 7 como en el día 10. Se llevó a cabo la preparación de la piel durante 1 minuto con alcohol isopropílico al 70%;

la figura 5 compara el área superficial de la herida media en un estudio 1 de un control sin tratar (línea discontinua (- - -) heridas sin tratar), un artículo de prueba (línea continua – heridas tratadas con el dispositivo de apósito de prueba del ejemplo 3) y un apósito de control (línea de puntos (.....));

la figura 6 demuestra el cambio en el área superficial de la herida de un control sin tratar (línea discontinua (- - -) heridas sin tratar), un artículo de prueba (línea continua – heridas tratadas con el dispositivo de apósito de prueba del ejemplo 3) y un apósito de control (línea de puntos (.....));

la figura 7 demuestra el desarrollo de edema de un control sin tratar (línea discontinua (- - -) heridas sin tratar), un artículo de prueba (línea continua – heridas tratadas con el dispositivo de apósito de prueba del ejemplo 3) y un apósito de control (línea de puntos (.....));

la figura 8 ilustra algunas realizaciones físicas diferentes de un dispositivo de apósito para heridas de la invención; y

la figura 9 muestra micrografías representativas de espuma de poliuretano A) sin la impregnación de poli(ácido anhidroglucurónico) de calcio-sodio hemostático y B) con la impregnación de poli(ácido anhidroglucurónico) de calcio-sodio. El aparato en la figura 9(b) indica partículas de poli(ácido anhidroglucurónico) de calcio-sodio.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona apósitos para heridas para controlar la hemorragia leve en los sitios de acceso de catéteres i.v. y dispositivos percutáneos similares. Además, la invención proporciona protección en el sitio de acceso y contiene un agente antimicrobiano de amplio espectro para ayudar a que el apósito resista la colonización microbiana. El dispositivo también reduce satisfactoriamente el tiempo de hemorragia. El dispositivo de apósito proporciona ventajas con respecto a los apósitos de sitio i.v. ya que contiene un agente hemostático.

En una realización de la invención, se incorpora poli(ácido anhidroglucurónico) en el material de base polimérico como agente hemostático y se incorpora digluconato de clorhexidina como agente antimicrobiano de amplio espectro, en el que el digluconato de clorhexidina está presente en una cantidad de desde el 9% hasta el 16% (p/p).

El dispositivo puede tener un soporte permeable al vapor de humedad para permitir la transmisión de humedad. El soporte puede comprender, por ejemplo, una película de poliuretano fina.

Se ha demostrado que el sistema de la presente invención mantiene eficazmente la eficacia antimicrobiana a lo largo de un periodo de hasta 7 días.

Con saturación completa con un medio acuoso, la capacidad de absorción de la espuma de la presente invención normalmente es mayor de 8 veces (p/p en relación con el peso seco del apósito). La capacidad de absorción preferida del apósito es de 10 a 15 veces (p/p).

En una realización del sistema, el material de base polimérico es espuma de poliuretano. Los componentes que constituyen el sistema pueden estar presentes en el sistema con concentraciones finales de, por ejemplo, el 8% (p/p) de poli(ácido anhidroglucurónico), el 11% (p/p) de digluconato de clorhexidina y el 81% de espuma de poliuretano flexible hidrófila.

Los apósitos de la invención serán generalmente estériles. La esterilización puede llevarse a cabo usando irradiación gamma, pero también pueden usarse otros métodos de esterilización tales como esterilización con óxido de etileno.

En una realización, el dispositivo de apósito tiene una tecnología de adhesivo en la superficie en contacto con la piel para ayudar en la sujeción al sitio y también para la retirada y la sujeción de nuevo.

En una realización, el apósito para heridas es circular con un diámetro exterior de 0,6 a 2 pulgadas (de 1,52 a 5,08 cm). El diámetro exterior puede ser de aproximadamente una pulgada (2,54 cm). El apósito de la invención normalmente tendrá una abertura de acceso central para facilitar el paso de una vía de catéter i.v. u otro dispositivo percutáneo similar.

En otras realizaciones, la abertura de acceso central puede tener forma de "x" o de "T". Una realización del dispositivo tiene un sitio de acceso central cortado circular. El tamaño del sitio de acceso central puede variar desde normalmente 1 mm hasta 10 mm.

En realizaciones adicionales de la invención, el dispositivo puede no ser circular.

Habiéndose descrito la invención en términos generales, se hace referencia ahora a ejemplos no limitativos específicos.

La invención proporciona un apósito antimicrobiano hemostático y que promueve la cicatrización de heridas para su uso en heridas en general, pero también particularmente para controlar la hemorragia leve en los sitios de acceso de catéteres i.v. y dispositivos percutáneos similares. Además, la invención promueve la cicatrización de heridas mientras que proporciona protección en el sitio de acceso mediante la liberación lenta de un agente antimicrobiano de amplio espectro para ayudar a que el apósito resista la colonización microbiana. El dispositivo también reduce satisfactoriamente el tiempo de hemorragia. El dispositivo de apósito antimicrobiano, hemostático descrito en el presente documento proporciona ventajas significativas con respecto a las formas de apósito de la técnica anterior ya que proporciona cicatrización de heridas en combinación con hemostasia y control de la contaminación y la infección, mientras que se evita el antagonismo entre elementos pro-cicatrización, hemostáticos y antimicrobianos.

Ejemplo 1 – Preparaciones de espuma de poliuretano hemostática y antimicrobiana

Para preparar la espuma hemostática y antimicrobiana se usaron el agente hemostático poli(ácido anhidroglucurónico) (PAGA) (HemCon Medical Technologies Europe Ltd, Dublín) y el compuesto antimicrobiano digluconato de clorhexidina (CHG) (Napp Technologies LLC, Nueva Jersey). Se prepararon apósitos de espuma de poliuretano con diversas concentraciones de PAGA y CHG en relación con el peso seco final de espuma de poliuretano. La espuma de poliuretano usada es espuma médica Lendell de tipo MS50P(w) disponible de Filtrona Porous Technologies (www.filtronaporous.com)

Anchura utilizable: 15 pulgadas (381 mm)

Grosor: 22 pulgadas (5,6 mm)

% de humedad: 2%

	Densidad:	6,0 pcf (96 Kg/m ³)
	Resistencia a la tracción:	51,0 psi (352 kPa)
5	Elongación objetivo:	194%
	Resistencia al desgarro:	5,6 pli (0,98 kN/m)
10	CDF al 50%:	0,74 psi (5,14 kPa)
	Durómetro:	47 shore
	Tamaño de célula:	131 ppi
15	Absorción:	15 g/g
	Expansión:	75%
20	Retención del retorcido:	1,2 g/g

Se produjo la espuma de poliuretano produciendo en primer lugar un prepolímero que comprendía un poliisocianato [OCN-R-NCO]_n y diol [OH-R-OH] que se mezclaron en un recipiente de reacción de prepolímero. Se mezclaron entre sí los componentes del prepolímero usando agitación en una mezcladora mecánica durante más de diez minutos garantizando que todos los componentes se mezclaban completamente. Se produjo la reacción de polimerización del poliuretano en el recipiente de mezclado del prepolímero. En un recipiente separado, se combinaron entre sí el PAGA y el CHG en un recipiente que sólo contenía agua y tensioactivo con mezclado continuo hasta que se logró una suspensión homogénea. A diferencia de otros agentes hemostáticos, el agente hemostático PAGA tenía las características de solubilidad y viscosidad que permiten el mezclado acuoso y adicionalmente demuestra que es químicamente inerte hacia el CHG y entidades de plata para permitir tal preparación de fase acuosa. El contenido en agua de la fase acuosa osciló hasta el 300% de equivalentes estequiométricos con respecto al prepolímero. Se eligieron tensioactivos del grupo de aceites de silicona, copolímeros de bloque de polidimetilsiloxano-polioxilquileno, etoxilatos de nonilfenol u otros compuestos orgánicos que actúan de manera similar usados para el doble fin de actuar como compuestos antiespumantes en la fase acuosa mientras que regulan el tamaño y la estructura correctos de la célula y el aspecto físico global de la espuma. Se bombearon entonces independientemente la fase acuosa que contenía los compuestos activos y la mezcla de prepolímero que había reaccionado a un tercer recipiente en el que se mezclaron físicamente por medios mecánicos garantizando una mezcla homogénea. Entonces se dispensó la mezcla de prepolímero y fase acuosa desde el recipiente de mezclado sobre una cinta transportadora recubierta con un revestimiento de portador para impedir la adherencia a la cinta. El agua de la fase acuosa reaccionó con los grupos isocianato del prepolímero y se expulsó gas CO₂, lo que hizo que la espuma se elevara hasta la altura deseada de 0,375 pulgadas. Entonces se cubrió la espuma de poliuretano con una manta de nitrógeno para impedir la reacción adicional y se permitió que se curara y se secara durante 24 - 72 h. Se prepararon varias formulaciones diferentes para la idoneidad de fabricación. Las formulaciones con los componentes impregnados se explican resumidamente en la tabla 1.

45 Tabla 1: Formulaciones de espuma preparada

PAGA (p/p%)	CHG (p/p%)	Poliuretano (p/p%)
15	30	55
15	22,5	62,5
15	15	70
15	7,5	68,5
15	5	80
11,25	22,5	66,25
7,5	15	68,5
3,75	7,5	88,25

50 Ejemplo 2 – Eficacia antibacteriana de formulaciones preparadas de sal de calcio-sodio de poli(ácido anhidroglucurónico) y digluconato de clorhexidina en una espuma de poliuretano

Se prepararon apósitos de matriz de espuma de poliuretano con la sal de calcio-sodio de poli(ácido anhidroglucurónico) (15% p/p) y porcentajes en p/p de CHG al 0%, 5%, 11%, 15%, 23% y 30% tal como se presenta en el ejemplo 1. Los apósitos que comprenden porcentajes en p/p de CHG al 0%, 5%, 23% y 30% son ejemplos de referencia y no están englobados por la presente invención. Se investigaron todas las formulaciones para determinar su eficacia antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) usando el método de prueba de la AATCC 100 "Assessment of Antibacterial Finishes on Textiles" (Evaluación de acabados antibacterianos en materiales textiles).

El análisis de la figura 1 indica que el intervalo bajo mínimo aceptable de la fracción en porcentaje en peso de digluconato de clorhexidina en la matriz de espuma de poliuretano es del 9% (20 mg) al 16% (35 mg) p/p, puesto que este intervalo logra la reducción aceptable >Log 4.

5 Los resultados para las pruebas con esterilización por irradiación gamma y las pruebas sin irradiación gamma se presentan en la tabla 2.

10 Tabla 2: Formulaciones de espuma de PU impregnada con PAGA con concentraciones crecientes de CHG

CHG	5% (p/p)	11% (p/p)	15% (p/p)	23% (p/p)	30% (p/p)
Reducción logarítmica (estéril)	2,3	>4,7	5,3	>5,4	>5,0
Reducción logarítmica (no estéril)	2,7	>5,2	>5,3	>5,4	5,3

Ejemplo 3 – Montaje del dispositivo

15 Se preparó un dispositivo de apósito de sitio de acceso de catéter para controlar la hemorragia impregnando sal de calcio-sodio de poli(ácido anhidroglucurónico) en espuma de poliuretano. Se incorporó CHG para lograr una eficacia antimicrobiana mayor de 4 log en 24 horas. Se preparó una formulación tal como se describe en la tabla 3 y se adhirió un soporte permeable al vapor de humedad que comprendía película de poliuretano con una MVTR de 1000 gm/m²/24 h (3M).

20 Tabla 3: Composición de dispositivo de sitio i.v.

Componentes	Formulación (% p/p) formulación final
Gluconato de clorhexidina	11
Poli(ácido anhidroglucurónico) de calcio-sodio	8
Espuma de poliuretano flexible hidrófila	81

25 Se troqueló la matriz de espuma de poliuretano en discos de 25 mm de diámetro con una sección central de 4 mm de diámetro retirada de cada disco. También se perforó una rendija radial desde el centro del disco hacia el exterior del disco. La rendija y la perforación de 4 mm están diseñadas para permitir el acceso del catéter. Se esteriliza el apósito mediante irradiación gamma de entre 25 y 45 kGy, suficiente para producir un límite de garantía de esterilidad (SAL) de 10⁻⁶.

30 Se sometió a prueba el dispositivo descrito para determinar la eficacia antimicrobiana contra varios microorganismos incluyendo bacterias Gran positivas y Gran negativas, hongos y levaduras. Se sometió a prueba la eficacia antimicrobiana usando el método de prueba de la AATCC 100 "Assessment of Antibacterial Finishes on Textiles". En resumen, se inoculó 1,0 ml de la suspensión de microorganismo de prueba a un mínimo de 1 x 10⁶ UFC / ml a la muestra de prueba. En puntos de tiempo seleccionados (tiempo cero y 24 horas) se extrajeron los microorganismos en un medio neutralizante (caldo D/E) que se diluyó y se sembró en placa. Se determinaron la reducción logarítmica y la reducción en porcentaje. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.

35 Tabla 4: Resultados antimicrobianos del dispositivo de sitio i.v.

Microorganismo	Disminución del número de UFC/24 h
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 4 log
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 4 log
<i>Enterococcus faecium</i>	> 4 log
<i>Escherichia coli</i>	> 4 log
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 4 log
<i>Acinetobacter baumannii</i>	> 4 log
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 4 log
<i>Candida albicans</i>	> 4 log
<i>Aspergillus niger</i>	> 4 log

40 Ejemplo 4 – Eficacia hemostásica *in vitro*

Se sometió a prueba el dispositivo descrito en el ejemplo 3 para determinar su capacidad para activar la cascada de coagulación sanguínea intrínseca, específicamente el factor de coagulación XIIa y calicreína. En resumen, se colocaron 0,5 cm² del dispositivo y también un dispositivo de control que era otro dispositivo de sitio i.v. de

5 poliuretano pero sin poli(ácido anhidroglucurónico) (disco de 1", orificio central de 4,0 mm con rendija radial y que contenía 92 mg de CHG (Biopatch; Ethicon)), en tubos Eppendorf. Se añadieron 0,25 ml de H₂O desionizada a los apósitos y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. Tras una incubación de 10 min, se comprimieron los apósitos y se retiró el sobrenadante fluido. Posteriormente, se añadieron 45 ul del sobrenadante fluido a tubos Eppendorf nuevos. Entonces se añadieron 90 ul de H₂O junto con 45 ul de plasma de control de coagulación normal. Se mezclaron las muestras y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. Tras la fase de incubación, se añadieron 40 ul de cada muestra a pocillos de placa de microtitulación y luego se añadieron 40 ul de S-2302 0,8 mM (sustrato cromogénico específico de factor XIIa y calicreína) para iniciar la reacción. Se permitió que la reacción continuara durante 3 minutos y entonces se leyó la densidad óptica a 405 nm. Los resultados para este estudio se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Activación de factor XIIa y calicreína

Muestra	Densidad óptica media a 405 nm (lectura de 3 min)	Tasa de actividad/min
Dispositivo i.v. de espuma de PU que contiene PAGA	53,40	17,80
Otro dispositivo i.v. de espuma de PU que no contiene PAGA	0	0

15 El apósito de sitio i.v. de control que no contiene PAGA no activó el factor de coagulación XIIa ni la calicreína del sistema de coagulación intrínseco. El dispositivo descrito por el ejemplo 3 sí activó las enzimas de coagulación intrínsecas. Tal activación concuerda con el mecanismo de acción de la celulosa oxidada y esto demostró el potencial del dispositivo para ser un elemento hemostático.

20 Ejemplo 5 – Eficacia hemostática - Mediciones *in vivo*

Habiéndose establecido el potencial para la actividad hemostática en el ejemplo 4, se sometió a prueba el dispositivo para determinar la actividad hemostática en un modelo de hemorragia *in vivo* adecuado. Se sometieron a prueba dispositivos de la formulación tal como se describió en el ejemplo 3 para determinar su eficacia hemostática *in vivo* en un modelo de oreja de conejo. Se dividió el estudio en dos periodos. Dentro del primer periodo de prueba (D +1) se sometió a prueba el artículo de prueba en la oreja izquierda del conejo, la oreja derecha se usó como control. Dentro del segundo periodo (D +3) se sometió a prueba el artículo de prueba en la oreja derecha del conejo, la oreja izquierda se usó como control. Se produjo hemorragia mediante punción de una vena de la oreja lateral con una aguja de inyección (diámetro externo siempre de 0,9 mm). En D +1, se realizó la punción en una parte acral de la oreja, en D +3 se realizó la punción cranealmente. La distancia entre ambas punciones fue de 2 - 3 cm. Se aplicaron los artículos de prueba y los controles inmediatamente después de realizar las heridas de punción. Se pesaron los artículos de prueba y los controles antes de su uso e inmediatamente tras el cese de la hemorragia. También se midió el tiempo desde el comienzo hasta el final de la hemorragia.

35 En este estudio, las heridas tratadas con el artículo de prueba sangraron durante un periodo de tiempo más corto y tuvieron menos pérdida de sangre en comparación con el control (hisopo de celulosa Pur-Zellin®, HARTMANN-RICO a.s.) demostrando de ese modo la eficacia hemostática del dispositivo. Los datos que demuestran la eficacia hemostática *in vivo* del dispositivo se explican resumidamente en la tabla 7.

40 Tabla 11: Resultados para el dispositivo en el tiempo hasta detener la hemorragia y masa perdida de sangre

	Artículo de prueba (n=16)	Control (n=16)
Cantidad promedio de sangre absorbida (g)	0,167 ± 0,18	1,311 ± 1,08
Tiempo promedio de hemorragia (segundos)	48,8 ± 20,1	89,4 ± 77,4

Ejemplo 6: Cicatrización de heridas

45 Se evaluó el efecto sobre la cicatrización de heridas del dispositivo preparado con la composición del ejemplo 3 sobre la cicatrización dérmica de heridas en dos estudios *in vivo* separados en ratas.

50 Se evaluaron apósitos preparados con la composición del ejemplo 3 *in vivo* para determinar su efecto sobre la cicatrización dérmica de heridas en ratas. Cada uno de doce animales recibió tres heridas dorsales de grosor completo creadas con un punzón dérmico de 8 mm. Tras la creación de la herida, se cubrió la herida con una muestra de prueba, un apósito de control (apósito de sitio i.v. que no contiene PAGA como en el ejemplo 4) o se dejó sin tratar. Se cubrieron los sitios de herida en cada animal con un apósito secundario. Se observó a los animales diariamente para garantizar la integridad de la herida, para observar signos de salud clínica general y para registrar mediciones de la herida. El mismo apósito que se retiró se volvió a colocar sobre la herida una vez tomada

cada medición. Se cambiaron los apósitos cuando fue necesario dependiendo del grado de saturación con exudado y el tiempo de uso se limitó a un máximo de exposición de 7 días de un único tratamiento sobre la herida.

5 Todas las heridas cicatrizaron de manera comparable hacia el día 14, estando el artículo de prueba de la composición del ejemplo 3 entre la herida sin tratar (véase la figura 5) y el apósito de control. Sin embargo, pudo observarse que durante la fase intermedia del estudio, los animales del grupo de apósito de control mostraron una cicatrización dérmica más lenta en comparación con el dispositivo descrito y el control negativo. Esto puede atribuirse al contenido en CHG significativamente superior (92 mg/apósito o el 30% (p/p)) del apósito de control.

10 Ejemplo 7 - Cicatrización de heridas adicional y formación de edema

15 Se evaluaron apósitos preparados con la composición del ejemplo 3 *in vivo* para determinar su efecto sobre la cicatrización dérmica de heridas en ratas en un experimento similar al descrito en el ejemplo 6. Cada uno de diez animales recibió tres heridas dorsales de grosor completo hasta la profundidad de la hipodermis creadas con un punzón dérmico de 10 mm. Tras la creación de la herida, se cubrió cada una de las tres heridas en cada animal o bien con una muestra de prueba, o bien con un apósito de control (apósito de sitio i.v. que no contiene PAGA como en los ejemplos 4 y 6) o bien se dejó sin tratar. Se cubrieron los sitios de herida en cada animal con un apósito secundario. Se observó a los animales diariamente para garantizar la integridad de la herida, para observar signos de salud clínica general y para registrar mediciones de la herida. El mismo apósito que se retiró se volvió a colocar sobre la herida una vez tomada cada medición. Se cambiaron los apósitos cuando fue necesario dependiendo del grado de saturación con exudado y el tiempo de uso se limitó a un máximo de exposición de 7 días de un único tratamiento sobre la herida. También se evaluaron las heridas para determinar signos de eritema y edema.

25 Al igual que con el estudio descrito en la figura 9, todas las heridas cicatrizaron de manera comparable hacia el día 10, estando el artículo de prueba de la composición del ejemplo 3 entre la herida sin tratar y el apósito de control (véase la figura 6). No hubo signos visibles de desarrollo de eritema en ninguno de los sitios de herida (tabla 12). Se notificó una ligera formación de edema para las heridas sin tratar y las tratadas con el artículo de prueba (figura 7 y tabla 13). En general, se observó una respuesta similar para las heridas sin tratar y para las heridas tratadas con el artículo de prueba. La formación de edema fue más pronunciada en las heridas tratadas con el apósito de control que contenía una fracción significativamente superior de CHG (30% p/p).

35 Generalmente, las heridas sin tratar y las heridas tratadas con el artículo de prueba cicatrizaron de maneras similares. Ambas cicatrizaron a una velocidad más rápida que las heridas tratadas con el apósito de control y las concentraciones de CHG superiores. Además, la formación de edema fue menos pronunciada en estas heridas en comparación con las heridas tratadas con el apósito de control. Los resultados de cicatrización de heridas menos favorables observados para el apósito de control pueden atribuirse al contenido en CHG superior (30% p/p).

Tabla 12: Formación de eritema

Puntuación promedio de eritema											
Día	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin tratar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Artículo de prueba	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Apósito de control	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

40 Clave: (0 = Normal (sin eritema), 1 = ligero eritema, 2 = eritema leve, 3 = eritema grave)

Tabla 13: Desarrollo de edema

Puntuación promedio de edema											
Día	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin tratar	1	1	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1
Artículo de prueba	1	1	1,1	1,7	1,3	1,3	1,3	1,1	1,1	1,1	1,1
Apósito de control	1,1	1	1,3	2	1,8	2	2	1,8	1,8	1,8	1,9

45 Clave: (0 = Normal (sin edema), 1 = ligero edema, 2 = edema leve, 3 = edema grave)

Ejemplo 8 - Eficacia antimicrobiana sostenida – Reducción logarítmica

50 Para demostrar la eficacia antimicrobiana sostenida de la formulación de apósito en el ejemplo 3 a lo largo de 24 horas y 7 días, se usó el método de prueba de la AATCC 100-2004 "Assessment of Antimicrobial Finishes on Textiles". Los resultados de estas pruebas (tabla 14) demuestran que la formulación en el ejemplo 3 es altamente eficaz en el control de una amplia variedad de bacterias Gram negativas y Gram positivas, así como de los hongos *C. albicans* y *A. niger*. También se investigó una versión modificada del método de prueba de la AATCC 100. En el método de prueba de la AATCC 100 modificado, además de someter a prueba muestras de apósito tras una exposición de 24 horas a los microorganismos de prueba, también se expusieron apósitos de prueba y de referencia durante 6 días a un entorno de herida simulado que podía conducir potencialmente a pérdida o degradación de la

5 actividad antimicrobiana. Tras la exposición de 6 días, se inocularon los apósitos y se realizó la prueba según el método de prueba de la AATCC 100 convencional. Se sometieron a prueba los apósitos contra varios microorganismos incluyendo bacterias Gram positivas y Gram negativas y hongos/levaduras dimórficos. Los datos de reducción logarítmica observados tras 24 horas y 7 días se representan resumidamente en la tabla 15 a continuación. Se registró una reducción logarítmica mayor de 4 log para cada uno de los microorganismos de prueba, lo que demuestra la actividad antimicrobiana sostenida del agente antimicrobiano en el apósito.

Tabla 14: Pruebas de acabado antimicrobiano de la AATCC convencionales

Microorganismo	24 h	7 días
	Reducción logarítmica	Reducción logarítmica
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 7110	5,50	6,31
<i>Staphylococcus epidermidis</i> CCM 7221	5,53	6,18
<i>Enterococcus faecium</i> CNCTC 5773	5,52	5,51
<i>Escherichia coli</i> CCM 4517	5,58	6,38
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1961	5,76	6,70
<i>Acinetobacter baumannii</i> CNCTC 6168	5,55	6,16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CCM 4415	4,83	6,62
<i>Candida albicans</i> CCM 8215	4,72	4,71
<i>Aspergillus niger</i>	4,20	4,19

10

Tabla 15: Pruebas de acabado antimicrobiano de la AATCC modificadas

Microorganismo	7 días Reducción logarítmica
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 7110	> 4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> CCM 7221	> 4
<i>Enterococcus faecium</i> CNCTC 5773	> 4
<i>Escherichia coli</i> CCM 4517	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1961	> 4
<i>Acinetobacter baumannii</i> CNCTC 6168	> 4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CCM 4415	> 4
<i>Candida albicans</i> CCM 8215	> 4
<i>Aspergillus niger</i>	> 4

15

Ejemplo 9 - Eficacia antimicrobiana sostenida -Zona de inhibición

20

25

Se usó un método de zona de inhibición de Kirby-Bauer para investigar la eficacia antimicrobiana sostenida del apósito en el ejemplo 3 a lo largo de 24 horas y 7 días. Se prepararon cultivos durante la noche hasta un recuento de inóculo mínimo de 1×10^7 UFC / ml y se extendieron sobre placas de agar recién preparadas. Se colocó un artículo de prueba individual sobre la placa de agar y se incubó durante 24 h a 35-37°C. Se sembró con hisopo el área bajo el artículo de prueba y se transfirió el hisopo a placas de agar estériles. Entonces se colocó el artículo de prueba en una placa de agar recién inoculada y se repitió el procedimiento. Se transfirieron los artículos de prueba cada día durante hasta siete días. El crecimiento a partir de los hisopos tomados de los artículos de prueba indicó la acción bacteriostática del agente antimicrobiano mientras que la ausencia de crecimiento indicó la acción bactericida. Se sometieron a prueba las muestras por triplicado. La acción bactericida o bacteriostática del apósito a los 7 días se muestra en la tabla 16. La figura 2 muestra los resultados de la zona de inhibición a las 24 h, mientras que las figuras 3A y3B muestran los cambios en % de la zona de inhibición a los 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 días.

Tabla 16: Acción bactericida o bacteriostática del dispositivo

Microorganismo	Bactericida o bacteriostático
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 7110	Bactericida
<i>Staphylococcus epidermidis</i> CCM 7221	Bactericida
<i>Enterococcus faecium</i> CNCTC 5773	Bactericida
<i>Escherichia coli</i> CCM 4517	Bactericida
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1961	Bacteriostático
<i>Acinetobacter baumannii</i> CNCTC 6168	Bacteriostático
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CCM 4415	Bactericida
<i>Candida albicans</i> CCM 8215	Bacteriostático

30

Ejemplo 10 – Un estudio clínico humano prospectivo de supresión de microflora cutánea

El objetivo primario de este estudio fue investigar la capacidad de la formulación de apósito de matriz de espuma de poliuretano del ejemplo 3 para suprimir el nuevo crecimiento de la microflora cutánea tras preparaciones de la piel en

voluntarios humanos sanos. Este estudio se realizó en voluntarios humanos sanos siguiendo el método de Maki *et al.* 2008. El estudio se llevó a cabo independientemente por el Center for Laboratory Activities in Public Health Protection and Promotion, National Reference Laboratory for Disinfection and Sterilization, National Institute of Health, Praga, República Checa.

5
10
15
20
Sujetos – Se seleccionó un grupo de 12 sujetos de estudio y se incluyeron para las pruebas tras el consentimiento informado. Todos eran de raza blanca con una edad promedio de 52,5 años y un intervalo de edad entre 25 años y 69 años. Este estudio se llevó a cabo para evaluar la capacidad de los apósitos de prueba (formulación del ejemplo 3) para suprimir el nuevo crecimiento de la flora cutánea tras preparar la piel durante 1 minuto con alcohol isopropílico al 70% cuando se compara con un apósito de control inactivo. Cada sujeto sirvió como su propio control usando 8 sitios aleatorizados en el área subclavia de cada voluntario. En el día 0 del estudio, se establecieron recuentos de flora cutánea de nivel inicial de sitios aleatorizados. También se midió el recuento de flora cutánea de estos sitios aleatorizados tras secar al aire inmediatamente tras la preparación con alcohol isopropílico al 70%. Una vez que los sitios restantes se habían secado al aire inmediatamente tras la preparación, se aplicaron los apósitos de prueba (formulación del ejemplo 3) y los apósitos de control (espuma de poliuretano sin CHG o celulosa oxidada) a los sitios preparados restantes de los sujetos. Se aplicaron los apósitos a los sitios subclavios usando pinzas estériles y se unieron mediante apósitos de sujeción de poliuretano transparentes, hipoalergénicos y libres de látex. Se dejaron los apósitos hasta 10 días, y se tomaron los recuentos de flora cutánea a los puntos de tiempo de 7 y 10 días. Se midió la flora cutánea usando técnicas de raspado convencionales y se cuantificó la flora cutánea por debajo del apósito a través del uso de una disolución de recuperación que entonces se cultivó en placas de agar. Se usaron pruebas apareadas de Wilcoxon para las pruebas estadísticas del nivel de significación (se consideraron significativos valores de $P < 0,05$).

25
30
35
La desinfección de la piel antes de la inserción del catéter proporciona una protección sustancial al sitio, pero todavía pueden permanecer bacterias viables en la piel y volver a crecer a lo largo del tiempo, conduciendo por tanto a una mayor posibilidad de infección. Cualquier estrategia preventiva de infección del torrente circulatorio relacionada con catéter debe poder reducir la colonización microbiana cutánea durante la duración de la inserción del catéter. Los resultados observados en la figura 4 muestran el efecto de la preparación de la piel con alcohol isopropílico al 70%. Los recuentos de flora cutánea de partida se redujeron drásticamente, tal como se esperaba. También puede observarse que tras los puntos de tiempo tanto de 7 días como de 10 días, los apósitos de prueba mantenían la flora cutánea a niveles equivalentes a los del nivel tras la preparación, mientras que con los apósitos de control fue evidente un nuevo crecimiento de flora cutánea significativo. Se convirtieron los recuentos bacterianos a \log_{10} UFC / cm^2 antes del análisis estadístico. En el día 7, los apósitos de prueba mostraron recuentos de flora cutánea significativamente inferiores tras la preparación en comparación con los apósitos de control que tenían un nuevo crecimiento sustancial ($P < 0,001$). En el día 10, los apósitos de prueba también mostraron un nuevo crecimiento significativamente inferior ($P < 0,001$). Tal como puede observarse (figura 4), el apósito de prueba mantenía el recuento de flora cutánea a un recuento inferior que tras la preparación durante la duración completa del estudio de 10 días.

40
45
No se notificaron acontecimientos adversos, tales como irritación cutánea, formación de edema o eritema para el estudio con el apósito de prueba. El apósito de prueba evitó de manera satisfactoria y significativa el nuevo crecimiento de microorganismos durante hasta 10 días, tal como se demuestra mediante este estudio. Tras tanto 7 como 10 días, se observó que los recuentos microbianos eran inferiores que los recuentos microbianos tras la preparación. Como tal, se esperaba que la formulación del apósito de prueba (ejemplo 3) sería un componente eficaz de una estrategia para reducir la colonización microbiana cutánea. A partir de la bibliografía, una reducción de este tipo en la colonización cutánea reduce marcadamente el riesgo de infección del torrente circulatorio relacionada con catéter [Bjornson *et al.* 1982, Safdar *et al.* 2004, Maki *et al.* 1997].

50 Ejemplo 11- Realizaciones físicas diferentes

La espuma impregnada con PAGA y CHG producida descrita en el ejemplo 3 también se troqueló dando lugar a dispositivos de tamaños y formas diferentes. Se perforaron siembre rendijas radiales desde el centro del disco hacia el exterior del dispositivo, pero se produjeron formas y orificios de sitio de acceso del catéter diferentes. Algunas de estas realizaciones físicas diferentes del dispositivo pueden observarse en la figura 8.

55 En la figura 8(a), el dispositivo tiene un diámetro de 1 pulgada (2,54 cm) con un orificio central de sitio de acceso de 1,5 mm y una rendija radial que se extiende hacia el exterior desde el orificio central.

60 El dispositivo de la figura 8(b) es similar a 8(a) pero en este caso hay un orificio central de 4 mm.

El dispositivo de la figura 8(c) también es similar a 8(a) pero en este caso hay un orificio central de 7 mm.

El dispositivo de la figura 8(d) es similar a 8(a) pero en este caso hay un sitio de acceso central con forma de T.

65 El dispositivo de la figura 8(e) tiene un sitio de acceso con forma de + mientras que el dispositivo de la figura 8(f) tiene un sitio de acceso con forma de X

El dispositivo de la figura 8(g) es un dispositivo de forma ortogonal con un orificio de sitio de acceso central que puede ser de aproximadamente 4 mm y hay una rendija radial.

- 5 La figura 8(b) muestra un dispositivo de forma rectangular con un orificio de sitio de acceso central que puede ser de aproximadamente 4 mm y de nuevo en este caso hay una rendija radial.

Ejemplo 12 – Análisis de microscopía de constructos de espuma

- 10 Los apósitos de espuma impregnada con PAGA y CHG también se estudiaron usando microscopía para así demostrar la impregnación del apósito con PAGA. Se cortaron secciones finas del apósito con un bisturí y se colocaron en los pocillos de placas de 6 pocillos. Se añadieron alícuotas de 1 ml de una disolución de azul de bromofenol acuoso al 0,001% al pocillo y se dejó que se tiñeran a temperatura ambiente (TA) durante 30 min. Como control negativo, se trató de manera similar una sección fina de un apósito de espuma no impregnado que no
15 contenía PAGA. El azul de bromofenol es un colorante de ftaleína ácido, usado comúnmente como indicador de pH y se usó en este caso para un mejor contraste de visualización del poliuretano y el PAGA debido a sus diferentes pH.

- 20 Tras la tinción durante 30 min, se retiró el azul de bromofenol y se lavaron las secciones de los apósitos con 3 ml de H₂O desionizada. Se repitió el lavado tres veces. Se tomaron imágenes de los apósitos usando un microscopio Olympus CKX41 con una cámara digital Olympus E-600 unida con un aumento de 10x. En la figura 9 se presentan imágenes representativas. La figura 9A) muestra la espuma convencional sin impregnación activa. La micrografía teñida muestra la estructura celular de las unidades de células individuales. La figura 9B) muestra la espuma impregnada de PAGA. Las partículas de PAGA teñidas pueden observarse en la micrografía junto con células
25 teñidas de la espuma de poliuretano.

- Aunque la descripción de las mismas es detallada y exacta para permitir que los expertos en la técnica pongan en práctica la invención, las realizaciones físicas dadas a conocer en el presente documento muestran simplemente a modo de ejemplo la invención que puede realizarse de otras formas. Aunque se ha descrito la realización preferida, los detalles pueden cambiarse sin apartarse de la invención.
30

- Pueden realizarse modificaciones y adiciones a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, aunque las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a características particulares, la invención incluye realizaciones que tienen diferentes combinaciones de características. La invención también incluye realizaciones que no incluyen todas las características específicas descritas.
35

Bibliografía

- 40 Mital A, Fried LF y Piraino B, 2004 "Bleeding complications associated with peritoneal dialysis catheter insertion" *Peritoneal Dialysis Int.* 24 págs. 478 - 480
- Doerfler ME, Kaufman B y Goldenberg AS, 1996 "Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis" *Chest* 110 (1) págs. 185 – 188
45
- Bouza E, Burillo A y Munoz, 2002 "Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment" *Clin. Microbiol. Infect.* 8: 265 - 274
- Maki DG, Mermel LA 1998 "Infections due to infusion therapy" Tomado de: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital Infections*. Filadelfia, Pa: Lippincott-Raven; págs. 689-724
50
- Raad II, Hanna HA y Darouiche RO 2001 "Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infections: Is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment?" *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20 págs. 566 - 568
- 55 Sherertz RJ, Heard SO y Raad II, 1997 "Diagnosis of triple-lumen catheter infection: Comparison of roll plate, sonication and flushing methodologies" *J. Clin. Microbiol.* 35 págs. 641-646
- Timsit JF, 2007 "Diagnosis and prevention of catheter-related infections" *Curr. Opin. Crit. Care* 13 (5) págs. 563 - 571
- 60 Lee R1 y White PD "A Clinical Study of the Coagulation Time of Blood" *J. Am. Med. Sci.*, abril de 1913 Vol. 245 (4), 495 - 503.
- Maki *et al.* "Novel Integrated Chlorhexidine-impregnated Transparent Dressing for Prevention of Vascular Catheter-related Bloodstream Infection: A Prospective Comparative Study in Healthy Volunteers", Presentación de póster en la conferencia de la Society for HealthCare Epidemiology of America 2008, Orlando, Fl.
65

Bjornson, H.S., *et al.* 1982 "Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition" *Surgery*, 92(4): págs. 720-7.

5 Safdar, N. y D.G. Maki 2004 "The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters" *Intensive Care Med*, 30(1): págs. 62-7.

Maki, D.G., *et al.* 1997 "Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial" *Ann Intern Med*, 127(4): págs. 257-66

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de apósito para heridas para su uso con un dispositivo médico transcutáneo tal como una cánula o un catéter, comprendiendo el dispositivo de apósito una matriz de poliuretano hidrófila flexible, un agente antimicrobiano contenido dentro de la matriz, y un agente hemostático contenido dentro de la matriz, comprendiendo el agente hemostático poli(ácido anhidroglucurónico) o sal del mismo en una cantidad para lograr un efecto hemostático, y comprendiendo el agente antimicrobiano digluconato de clorhexidina en una cantidad para lograr un efecto antimicrobiano sin afectar adversamente a la cicatrización de heridas, en el que el digluconato de clorhexidina está presente en una cantidad de desde el 9% hasta el 16% (p/p).
2. Dispositivo de apósito para heridas según la reivindicación 1, en el que la sal polianhidroglucurónica está presente en una cantidad de desde el 3% hasta el 20% (p/p).
3. Dispositivo de apósito para heridas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal polianhidroglucurónica está presente en una cantidad de aproximadamente el 8% (p/p).
4. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el digluconato de clorhexidina está presente en una cantidad de aproximadamente el 11% (p/p).
5. Dispositivo de apósito para heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende aproximadamente el 8% (p/p) de poli(ácido anhidroglucurónico), aproximadamente el 11% (p/p) de digluconato de clorhexidina y aproximadamente el 81% de espuma de poliuretano flexible hidrófila.
6. Dispositivo de apósito para heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una abertura para la recepción de un dispositivo médico tal como una cánula o un catéter.
7. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un material de soporte transpirable para permitir la transmisión de vapor desde el dispositivo.
8. Apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que un lado de contacto con la piel del dispositivo contiene un adhesivo para mantener el dispositivo fijo en un sitio.
9. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la abertura de acceso central es un orificio circular cuyo tamaño oscila entre 0,1 mm y 10 mm de diámetro.
10. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la abertura de acceso central tiene forma de "x".
11. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la abertura de acceso central tiene forma de "T".
12. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el dispositivo contiene una cantidad del agente antimicrobiano para mantener la eficacia antimicrobiana durante hasta 7 días.
13. Dispositivo de apósito para heridas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, conjuntamente con un dispositivo médico transcutáneo tal como una cánula o un catéter.

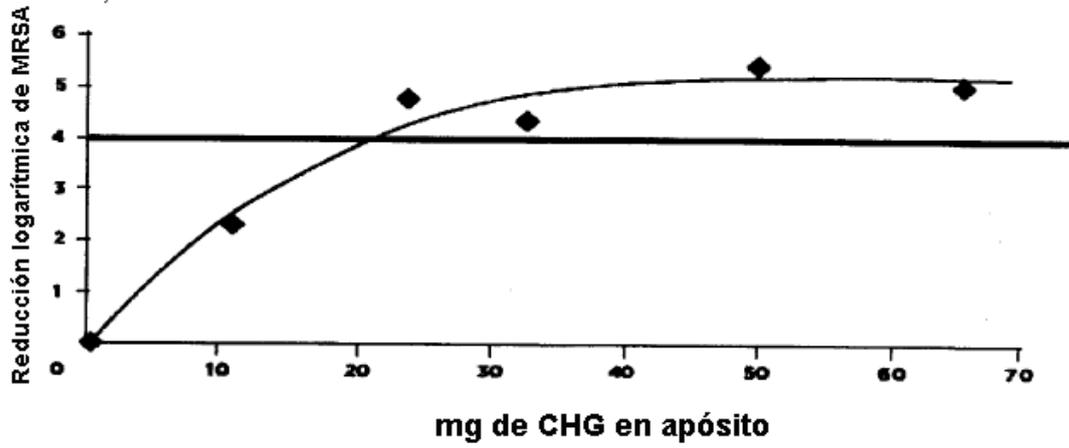


Fig 1.

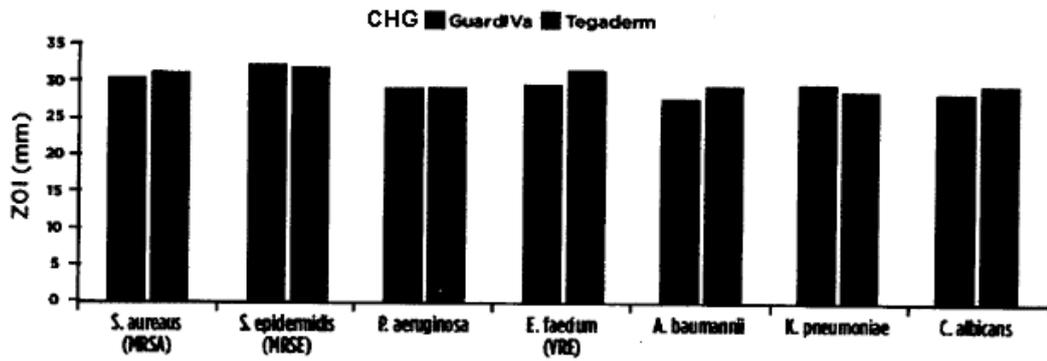


Fig 2.

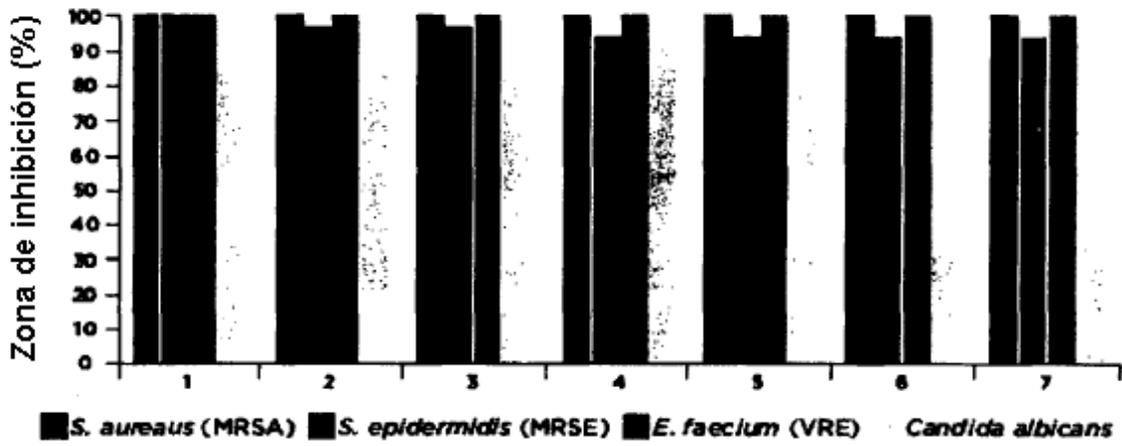


Fig 3A

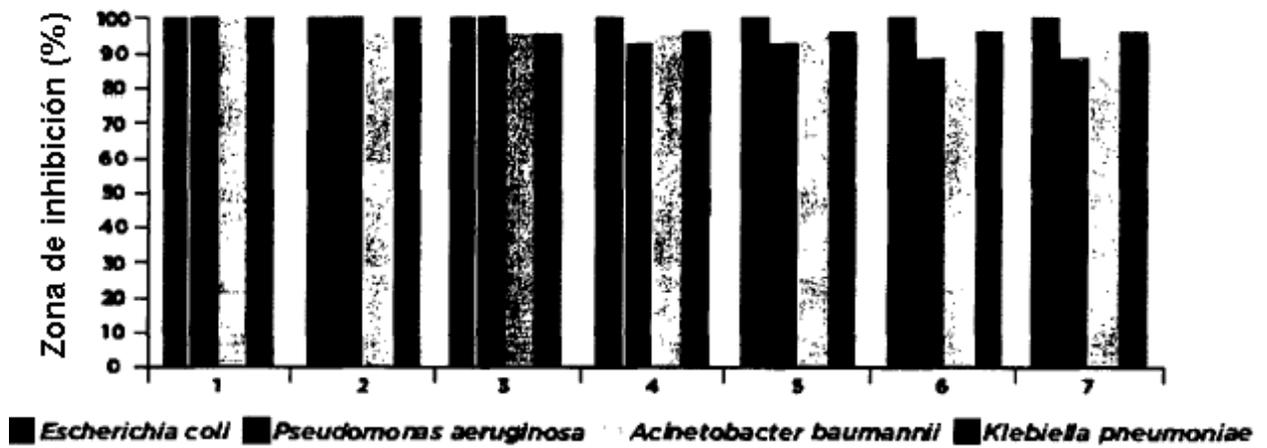


Fig 3B

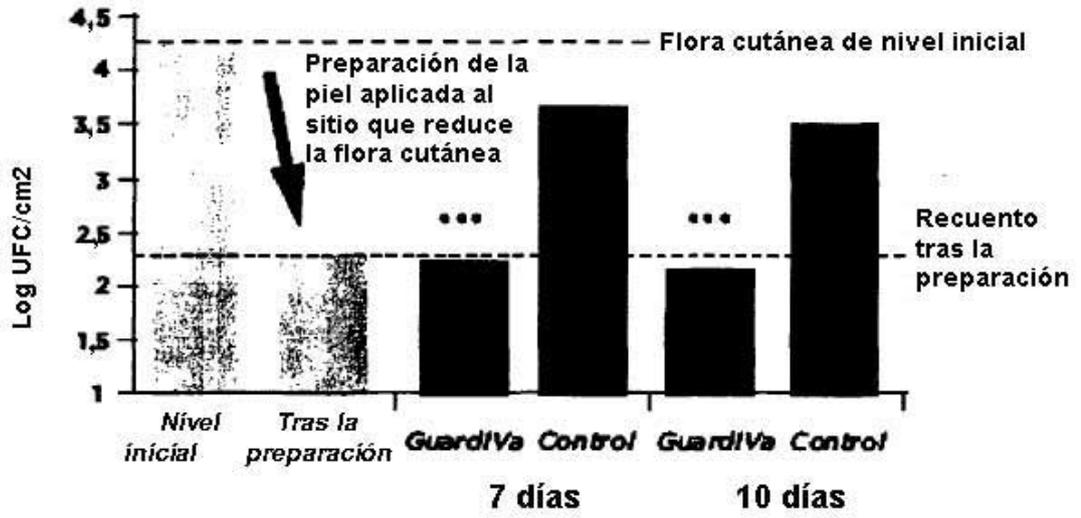


Fig 4

Comparación del área superficial de la cicatrización de heridas

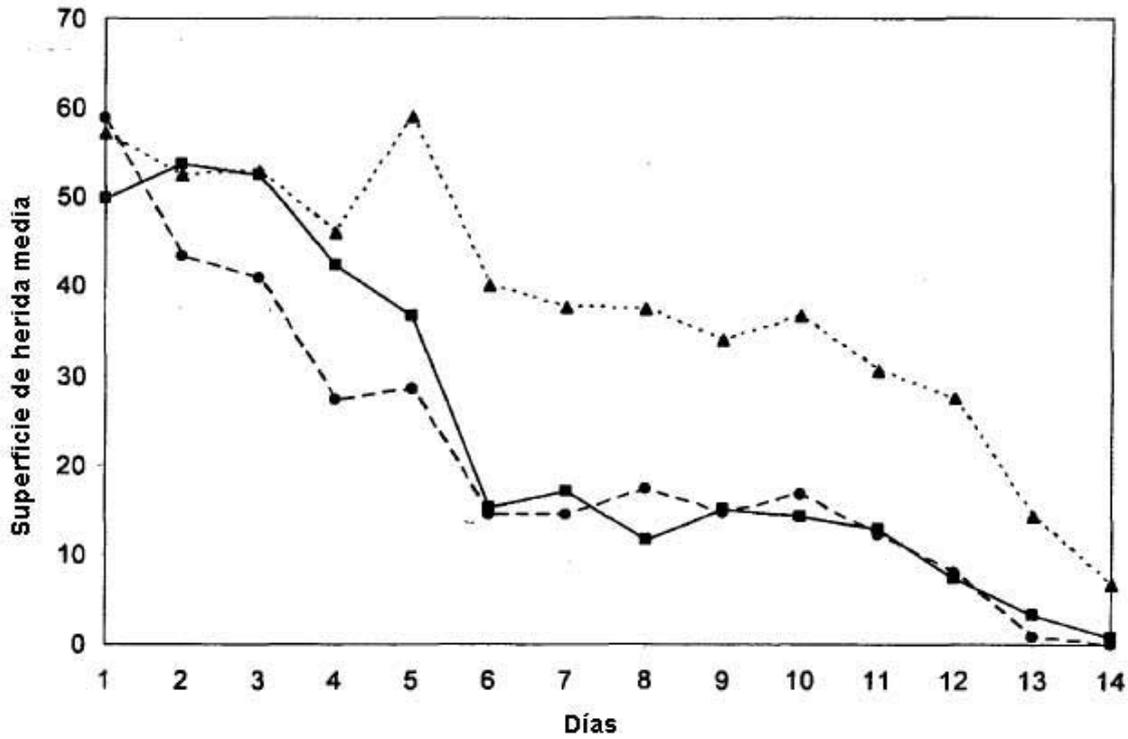


Fig. 5

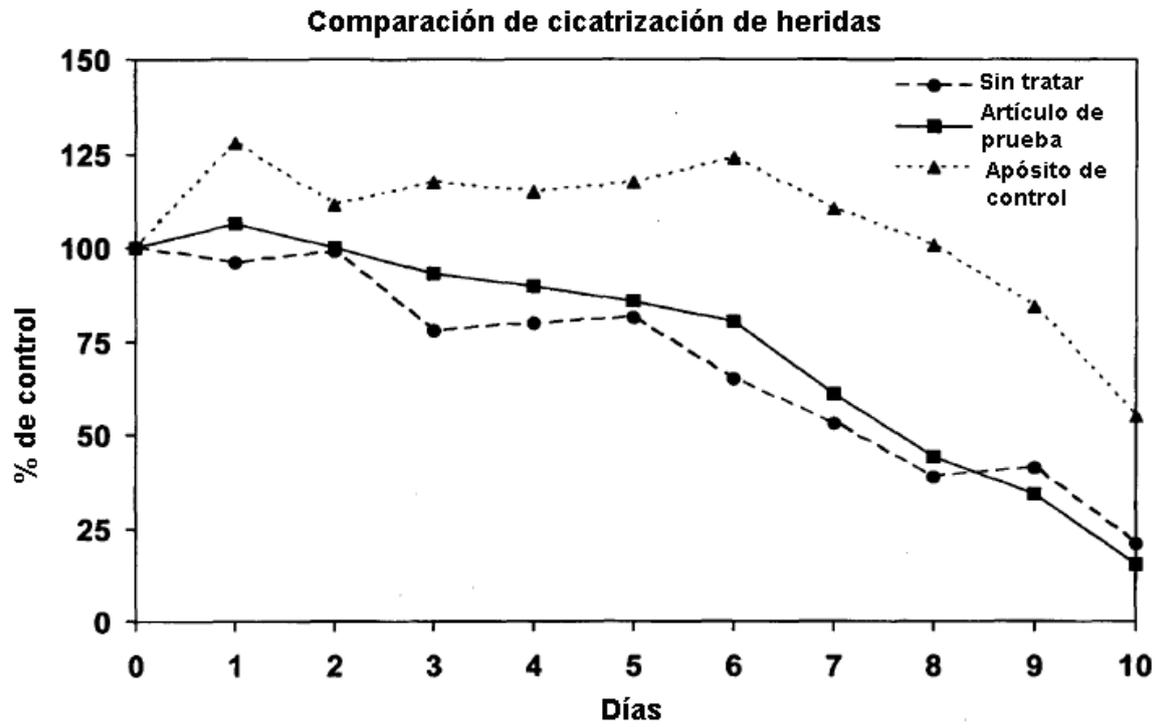


Fig. 6

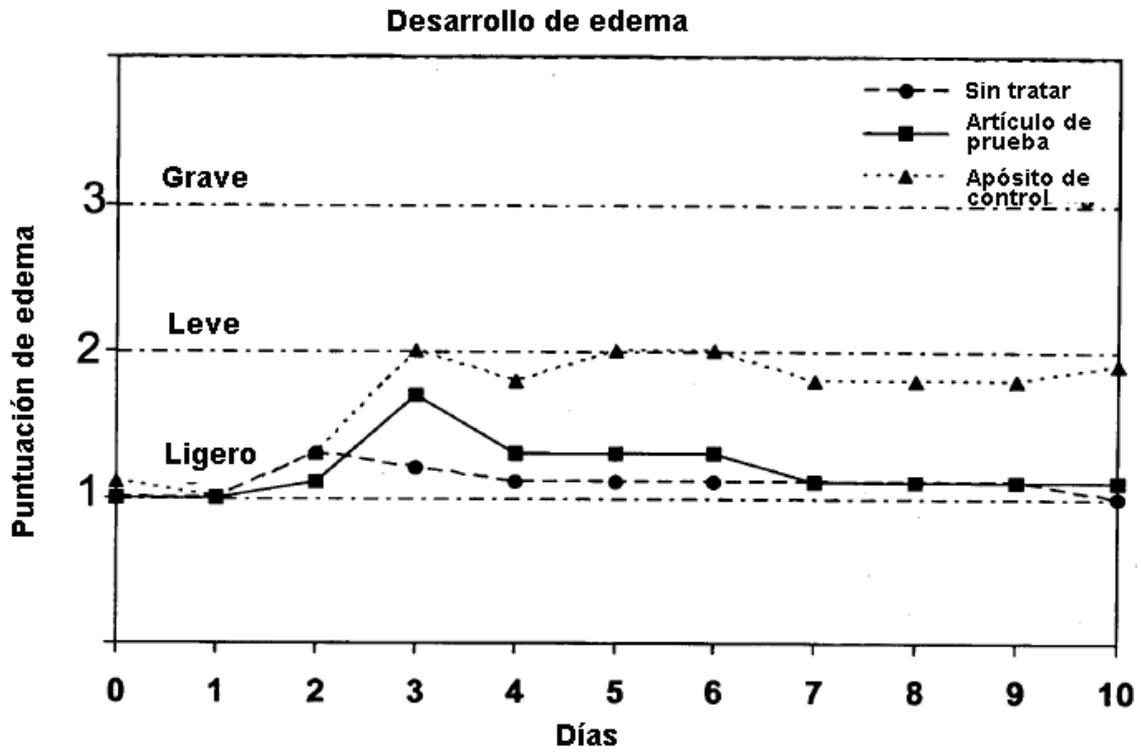


Fig. 7

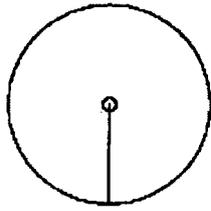


Fig. 8(a)

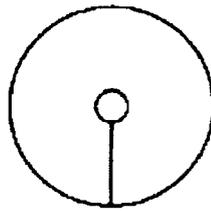


Fig. 8(b)

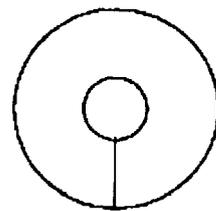


Fig. 8(c)

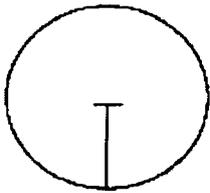


Fig. 8(d)

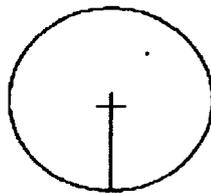


Fig. 8(e)

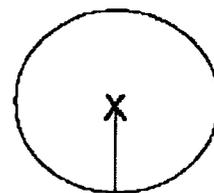


Fig. 8(f)

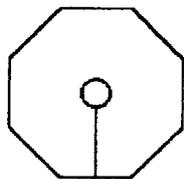


Fig. 8(g)

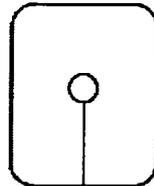


Fig. 8(h)



Fig. 9(a)

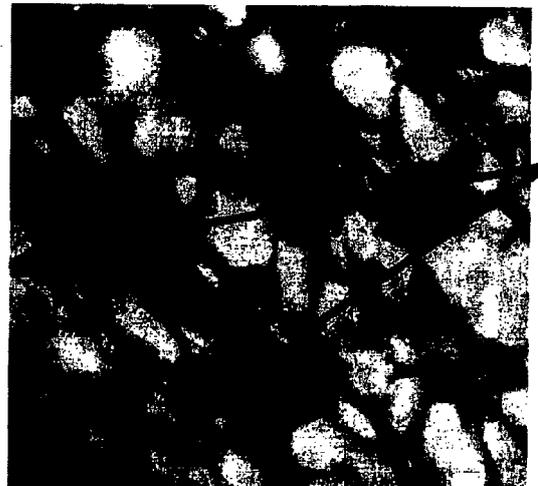


Fig. 9(b)