[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610064337.4

[51] Int. Cl.
A61M 31/00 (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61L 33/14 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 25 日

[11] 公开号 CN 101002973A

[22] 申请日 2006.12.4
[21] 申请号 200610064337.4
[30] 优先权
[32] 2005.12.2 [33] US [31] 11/293,056
[71] 申请人 阿罗国际公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72] 发明人 J·罗森布拉特 J·维图罗 M·布查德
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英
权利要求书 4 页 说明书 7 页 附图 4 页

[54] 发明名称

具有聚合物涂层的导管

[57] 摘要

一种导管，包括具有第一端和第二端以及在所述第一端和第二端延伸的管腔的主体，位于邻近所述主体的第一端的第一部分和位于邻近所述主体的第二端的第二部分。抑制性聚合物设置在所述第一部分。所述抑制性聚合物包括一种或多种选自抗增殖剂、抗血栓生成剂、溶血栓剂和溶纤维蛋白剂的成分。抗微生物剂设置在所述第二部分。所述主体具有一定的长度以便当导管至少一部分被植入时所述第一端进入机体管道并且至少所述第二部分的一部分位于患者的皮下空间内。

1、 一种导管，包括:

主体，具有近端部分、远端部分以及在所述主体的近端部分和远端部分之间延伸的管腔;

设置在所述主体的近端部分的抗微生物剂；以及

设置在所述主体的远端部分的抑制性聚合物，所述抑制性聚合物包含一种或多种选自抗增殖剂、抗血栓生成剂、溶血栓剂和溶纤维蛋白剂的组分。

2、如权利要求 1 所述的导管，其中所述整个主体设置有所述抑制性聚合物。

3、如权利要求 2 所述的导管，其中所述抑制性聚合物设置在所述抗微生物剂之上。

4、如权利要求 2 所述的导管，其中所述抗微生物剂设置在所述抑制性聚合物之上。

5、如权利要求 1 所述的导管，其中所述整个主体设置有抗微生物剂。

6、如权利要求 5 所述的导管，其中所述抑制性聚合物设置在所述抗微生物剂之上。

7、如权利要求 5 所述的导管，其中所述抗微生物剂设置在所述抑制性聚合物之上。

8、如权利要求 1 所述的导管，其中所述抑制性聚合物包括聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚四氟乙烯、六氟丙烯、聚偏氟乙烯、氟化乙丙烯、一氧化氮释放聚合物、促进内生抑制性底物转化的聚合物或整合内生抗血栓生成剂的聚合物。

9、如权利要求 1 所述的导管，其中所述抑制性聚合物包含聚环氧乙烷。

10、如权利要求 1 所述的导管，其中所述抗微生物剂包括下列药物中的一种或多种: 胍，双胍，双吡啶，酚盐防腐剂，烷基化氧，芳族醚，硫醇，脂族胺，芳族胺，colofoctol，氯二甲酚，三氯生，gendine，genlenol，genlosan，genfoctol，奥替尼啶，双氯苯双胍己烷，双胍啶，己氧苯脒，磺胺嘧啶银，双氯苯双胍己烷-磺胺嘧啶银，双氯苯双胍己烷醋酸盐，双氯苯双胍己烷葡糖酸盐，双氯苯双胍己烷氢氯化物，双氯苯双胍己烷和丙醇，双氯苯双胍己烷碱和双氯苯双胍己烷醋酸盐，聚维酮碘，头孢菌素Ⅴ，替考拉宁，万古霉素，氨基固醇，

马加宁，呋喃酮，卤化呋喃酮，三芳基甲烷染料，单偶氮染料，重氮染料，靛蓝类染料，咕吨染料，荧光素染料，蒽醌染料，喹啉染料，龙胆紫，结晶紫，乙基紫，碱性亮绿，亚甲蓝，利福平，taurolidone，5-氟尿嘧啶，阿霉素，四环素，二甲胺四环素，氯洁霉素，利福平-二甲胺四环素，以及它们的盐。

11、如权利要求1所述的导管，其中所述抗微生物剂包括双氯苯双胍己烷。

12、如权利要求11所述的导管，其中所述抑制性聚合物包括聚环氧乙烷。

13、如权利要求1所述的导管，其中所述近端部分包括套筒。

14、如权利要求1所述的导管，其中所述近端部分包括至少一个连接管。

15、如权利要求1所述的导管，其中所述近端部分包括套囊。

16、如权利要求1所述的导管，其中所述近端部分包括套筒和套囊，并且所述抗微生物剂至少在所述套筒至所述套囊之间扩展。

17、如权利要求1所述的导管，其中所述近端部分包括套囊，所述抑制性聚合物包含抗增殖剂并至少在所述套囊至静脉切口之间扩展。

18、如权利要求1所述的导管，其中所述远端部分终止于末梢尖端，所述抑制性聚合物包含抗血栓生成剂、溶血栓剂或溶纤维蛋白剂并设置在所述末梢尖端。

19、如权利要求1所述的导管，其中所述近端部分包括套筒和套囊，所述抗微生物剂至少在所述套筒到所述套囊之间扩展，所述抑制性聚合物包括至少在所述套囊到静脉切口之间扩展的抗增殖剂和设置在所述远端部分的末梢尖端的抗血栓生成剂、溶血栓剂或溶纤维蛋白剂。

20、一种导管，包括:

具有第一端和第二端的主体，至少一个在所述第一端和第二端之间延伸的管腔，靠近所述主体的第一端的第一部分和靠近所述主体的第二端的第二部分，设置在所述第一部分的抑制性聚合物，所述抑制性聚合物包括选自抗增殖剂、抗血栓生成剂、溶血栓剂和溶纤维蛋白剂的一种或多种组分，以及设置在所述第二端的抗微生物剂，

所述主体具有一定长度，以便当导管至少一部分被植入时所述第一端进入机体管道并且至少所述第二部分的一部分位于患者的皮下空间内。

21、如权利要求20所述的导管，其中所述整个主体上设置有所述抑制性聚合物。

22、如权利要求21所述的导管，其中所述抑制性聚合物设置在所述抗微生物剂之上。

23、如权利要求21所述的导管，其中所述抗微生物剂设置在所述抑制性聚合物之上。

24、如权利要求20所述的导管，其中所述整个主体设置有抗微生物剂。

25、如权利要求24所述的导管，其中所述抑制性聚合物设置在所述抗微生物剂之上。

26、如权利要求24所述的导管，其中所述抗微生物剂设置在所述抑制性聚合物之上。

27、如权利要求20所述的导管，其中所述抑制性聚合物包括聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚四氟乙烯、六氟丙烯、聚偏氟乙烯、氟化乙丙烯、一氧化氮释放聚合物、促进内生抑制性底物转化的聚合物或整合内生抗血栓生成剂的聚合物。

28、如权利要求20所述的导管，其中所述抗微生物剂包括下列药物中的一种或多种：胍，双胍，双吡啶，酚盐防腐剂，烷基化氧，芳族醚，硫醇，脂族胺，芳族胺，colofoctol，氯二甲酚，三氯生，gendine，genlenol，genlosan，genfoctol，奥替尼啶，双氯苯双胍己烷，双胍啶，己氧苯脒，磺胺嘧啶银，双氯苯双胍己烷-磺胺嘧啶银，双氯苯双胍己烷醋酸盐，双氯苯双胍己烷葡糖酸盐，双氯苯双胍己烷氢氯化物，双氯苯双胍己烷和丙醇，双氯苯双胍己烷碱和双氯苯双胍己烷醋酸盐，聚维酮碘，头孢菌素V，替考拉宁，万古霉素，氨基固醇，马加宁，呋喃酮，卤化呋喃酮，三芳基甲烷染料，单偶氮染料，重氮染料，靛蓝类染料，呫吨染料，荧光素染料，蒽醌染料，喹啉染料，龙胆紫，结晶紫，乙基紫，碱性亮绿，亚甲蓝，利福平，taurolidone，5-氟尿嘧啶，阿霉素，四环素，二甲胺四环素，氯洁霉素，利福平-二甲胺四环素，以及它们的盐。

29、如权利要求20所述的导管，其中所述抗微生物剂包括双氯苯双胍己烷。

30、如权利要求29所述的导管，其中所述抑制性聚合物包括聚环氧乙烷。

31、如权利要求20所述的导管，其中所述导管是透析导管。

32、如权利要求31所述的导管，其中所述至少一个管腔包括引入管腔和出口管腔。

33、如权利要求20所述的导管，其中所述主体还包括用于隔开所述第一部

分和第二部分的间隔物。

34、如权利要求 33 所述的导管，其中所述间隔物是一个标记。

35、如权利要求 20 所述的导管，其中所述第二部分包括套筒。

36、如权利要求 20 所述的导管，其中所述第二部分包括套囊。

37、如权利要求 20 所述的导管，其中所述第二部分包括套筒和套囊，所述抗微生物剂至少在所述套筒到所述套囊之间扩展。

38、如权利要求 20 所述的导管，其中所述第二部分包括套囊，并且所述抑制性聚合物包括抗增殖剂并至少在所述套囊到静脉切口之间扩展。

39、如权利要求 20 所述的导管，其中所述第一部分终止于导管尖端，所述抑制性聚合物包括抗血栓生成剂、溶血栓剂或溶纤维蛋白剂并设置在所述导管尖端上。

40、如权利要求 20 所述的导管，其中所述第二部分包括套筒和套囊，所述抗微生物剂至少在所述套筒到所述套囊之间扩展，并且所述抑制性聚合物包括至少在套囊至静脉切口之间扩展的抗增殖剂和设置在所述导管尖端的抗血栓生成剂、溶血栓剂或溶纤维蛋白剂。

具有聚合物涂层的导管

技术领域

【001】本发明涉及适于至少部分植入到体内的医疗设备。更具体地，本发明涉及具有治疗药物的导管。

背景

【002】诸如导管等的医疗设备在被植入时，与多种细胞、组织和身体系统紧密接触放置，从而存在感染的可能。大体上，导管提供一条由外界环境进入到体内的通道，沿着该通道微生物可能寄居并最终导致感染。可能需要对感染的产生进行干涉，例如用治疗药物处理或甚至对医疗设备进行机械处理以去除微生物。更坏的情况是，需要移除和替换医疗设备以去除感染。总之，感染的存在会超过植入的优势。

【003】导管还可能引起其他涉及凝血的问题。具体地，公知的是当血液接触到除血管的天然壁之外的表面时，某些循环物质的激活将导致血液的凝固。如果在与血流接触的表面部分上形成血栓，将存在血栓被释放并引起严重血液循环障碍，其被称之为血栓症的风险。

【004】因此，需要一种既能提供抗感染有效保护又能提供抗凝血特性的导管。

发明概述

【005】根据本发明的一个示例性实施方式，导管包括一个具有近端和远端的主体以及在所述主体的近端和远端之间延伸的管腔。在主体的近端设置有抗微生物剂。在主体的远端设置有抑制性聚合物。所述抑制性聚合物包括选自抗增殖剂、抗血栓生成剂、溶血栓剂和溶纤维蛋白剂中的一种或多种组分。

【006】根据本发明的另外一个示例性实施方式，导管包括具有第一端和第二端的主体，至少一个在所述第一端和第二端之间延伸的管腔，靠近所述主体的第一端的第一部分和靠近所述主体的第二端的第二部分。在所述第一部分设置有抑制性聚合物。所述抑制性聚合物包括选自抗增殖剂、抗血栓生成剂、溶血栓剂和溶纤维蛋白剂中的一种或多种组分。在所述第二部分设置有抗微生物

剂。所述主体具有一定长度，以便当导管至少一部分被植入时所述第一端进入机体管道并且至少所述第二部分的一部分位于患者的皮下空间内。

【007】本发明的这些和其他的特性通过下文对本发明的多种示例性实施方式的详细描述进行说明或方便理解。

附图简述

【008】本发明的多种示例性实施方式将参照下面的附图进行详细的描述，其中：

【009】图 1 显示根据本发明的一种示例性实施方式的导管；

【0010】图 2 显示使用状态下的图 1 中的导管；

【0011】图 3 显示根据本发明的另外一种示例性实施方式的导管；

【0012】图 4 显示根据本发明的另外一种示例性实施方式的导管的一部分；

【0013】图 5 显示根据本发明的另外一种示例性实施方式的导管。

优选实施方式详述

【0014】本发明的多种示例性实施方式被图示为一种导管，其包括在导管的第一部分设置的抗微生物剂和在导管的第二部分设置的抑制性聚合物。此处所用的术语“设置”意指将一种物质通过任何适当的方式，诸如，例如，通过用所述物质涂覆所述表面或者通过将所述物质与导管材料混合安置在至少导管的表面上。

【0015】此处使用的术语“抑制性聚合物”意在涵盖具有诸如抗凝血或抗血栓特性的治疗性能的任何聚合物。本发明并不意味着限制为任何特定类型的导管，此处所述的导管结构主要用来示例。应当预见的是此处所述的治疗药物和聚合物涂层能应用于任何已知类型的导管设计。

【0016】图 1 显示根据本发明的一种示例性实施方式的导管 10。导管 10 包括具有直径基本均匀的圆形横截面的主体 12。主体 12 包括近端 14 和远端 16。管腔 18 穿过主体 12 延伸并且终止于穿过主体 12 的远端 16 的端口 20。主体 12 包括逐渐变细的末梢尖端 22 和多个纵向间隔开的端口或开口 24，这些端口或开口 24 形成在主体 12 的靠近远端 16 的轴向间隔开的位置上。每一个开口 24 直接与管腔 18 相通。套筒 26 可以固定到主体 12 的近端上，用来和诸如排出袋或抽吸设备等适当的排出装置连接。导管 10 还可以包括分支线路 28，用于，例如，在无需断开排出装置的情况下进行灌输或采样。分支线路 28 可以装配路厄配件

30和夹子32，其用于在不使用时封闭分支线路28。

【0017】导管主体12可以由任何适合的生物相容性材料，诸如，例如，聚氨酯制得。并且，在一些实施方式中，主体12可以热固为曲线构形以利于插入到体腔内。

【0018】在该实施方式中，将抗微生物剂36涂覆在靠近近端14的主体12的近端区域34上。此处所用的术语“抗微生物剂”意指对一种或多种微生物具有杀灭和抑制生长作用的任何药物。在本发明的示例性实施方式中，抗微生物剂36可浸透或药物扩散到近端区域34内。适合的抗微生物类药物包括抗生素、消毒剂和防腐剂。在优选实施方式中，抗微生物剂36包括一种或多种具有抵抗与留置套管的寄居和/或感染有关的普通微生物的活性。本发明可应用不同的抗微生物剂。其例子包括但不限于，胍（guanidium）（例如，双氯苯双胍己烷、双胍啶、己氧苯脒），双胍，双吡啶（例如奥替尼啶），酚盐防腐剂（例如，colofoctol、氯二甲酚和三氯生），以及烷基化氧，和芳族醚，硫醇，脂族胺，芳族胺和诸如F^-、Br^-、I^-及其盐等的卤化物。另外的例子包括铋、gendine、genlenol、genlosan、genfoctol、磺胺嘧啶银、双氯苯双胍己烷-磺胺嘧啶银、双氯苯双胍己烷醋酸盐、双氯苯双胍己烷葡糖酸盐、双氯苯双胍己烷氢氯化物、双氯苯双胍己烷和丙醇、双氯苯双胍己烷基和双氯苯双胍己烷醋酸盐、聚维酮碘、头孢菌素V、替考拉宁、万古霉素、以及抗微生物染料和包含碳和铂的抗微生物混合物。所述抗微生物染料可以是，例如，三芳基甲烷染料、单偶氮染料、重氮染料、靛蓝类染料、呫吨染料、荧光素染料、以及蒽醌染料或噻嗪染料。关于染料的更多的特定例子包括龙胆紫、结晶紫、乙基紫、碱性亮绿、亚甲蓝。另外，不同的抗生素或抗生素的混合物可用于本发明。优选的抗生素的混合物通过不同的机制抑制细菌生长，例如，DNA或RNA复制抑制剂与蛋白合成抑制剂的混合物。通过抑制DNA或RNA复制从而抑制细菌的药物的例子包括利福平、taurolidone、5-氟尿嘧啶和阿霉素。抑制蛋白合成的药物的例子包括四环素，例如，二甲胺四环素和氯洁霉素。抗微生物剂的另外一个种类是定额敏感抑制剂（quorum sensing inhibitor），例如自发诱导因子1（N-酰基高丝氨酸内酯）和自发诱导因子2（呋喃基硼酸二酯）的衍生物的抑制剂，它们的受体的抑制剂以及涉及它们的上调的基因和激酶的抑制剂。定额敏感抑制剂的例子包括呋喃酮（furanone）类，其中包括卤化呋喃酮类。还有另外一种抗微生物剂是宿主防

御蛋白或缩氨酸，例如氨基固醇或马加宁，或者它们的类似物。另外的抗微生物剂的例子例如可由下述文献获得：美国专利号5221732，5643876，5840740，6303568，6388108和6875744，美国专利申请公开号2003/0078242，以及PCT国际公开号WO2004/099175，其内容被结合作为参考。优选地，抗微生物剂包含双氯苯双胍己烷（包括其游离碱及其盐和游离碱和盐的混合物）。

【0019】抗微生物剂36可以包括两种或多种抗微生物剂的组合。在这些实施方式中，所述两种或多种抗微生物剂能定位在近端区域34中的离散位置内或其上，或者所述两种或多种抗微生物剂可混合起来并均匀地分布在近端区域34之内或者其上。

【0020】抑制性聚合物38覆盖在主体12的邻近远端16的远端区域40上。抑制性聚合物优选是提供抗凝血、抗血栓、溶血栓、溶纤维蛋白或抗增殖特性的任何适合的聚合物，并且其优选抵抗蛋白沉积。抑制性聚合物38优选是亲水的。适合的抑制性聚合物的特定例子包括聚乙二醇（PEG）、聚环氧乙烷（PEO）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚乙烯醇（PVA）以及磷酸胆碱（PC）。可选择地，抑制性聚合物还可以是疏水的，诸如，例如，氟化聚合物，包括聚四氟乙烯（PTFE）、六氟丙烯（HFP）、聚偏氟乙烯（PVDF）、或者氟化乙丙烯（FEP）。并且，抑制性聚合物可以包括释放生物活性药物的可降解的聚合物，诸如，例如，一氧化氮释放聚合物或聚阿司匹林。例如可参考，Parzuchowski, Pawel G., Frost, Megan C和Meyerhoff, Mark E.“基于聚甲基丙烯酸酯的一氧化氮供体的合成和特征”，*J. Am. Chen. Soc.* 2002, 124, 12182-12191。作为另外的例子，可以使用具有当其暴露在湿气中时可提供一氧化氮的配对二醇二氮烯鎓功能团侧基的聚合物。例如可参考，Saavedra, Joseph E.和Keefer, Larry K，“氮基二醇二氮烯鎓：用于生物医学研究和潜在临床应用的通用一氧化氮释放组合物”，*J. Chem. educ.* 2002, 79(12), 1427-1434。

【0021】掺入PEO和异氰酸盐的涂层是本领域公知的（Lambert的美国专利Nos. 5459317, 4487808和4585666；以及Fan等人的美国专利No. 5558900）。另外，多元醇可以掺入到这种PEO/异氰酸盐涂层中以提供诱捕PEO的交联聚氨脂（PU）网（Elton的美国专利Nos. 5077352和5179174）。PEO还可以与具有高分子量的结构塑料结合以提供具有降低了的摩擦的涂层（Rowland 的美国专利No. 5041100）。在本发明的优选实施方案中，抑制聚合物包括聚环氧乙烷，而抗

微生物剂包括双氯苯双胍己烷。

【0022】PVP 可单独或者与其他聚合物结合作为涂层使用。一种这样的涂层就是PVP－聚亚安酯共聚物(Micklus 等的美国专利No. 4100309 和No. 4119094)。另外一种类似的涂层包含 PVP 和线型预形成的聚氨酯的亲水混合物(Cresy 的美国专利 No. 4642267)。另外，可以通过 PVP 溶液将聚异氰酸酯和多元醇结合从而将 PVP 结合到 PU 网中(Elton 的美国专利 Nos. 5160790 和 5290585)。还有一种类似的涂层可包含两层：底层和顶层。所述底层可以是包含自由异氰酸盐基团的聚氨酯预聚物，而顶层可以是 PVP 和诸如丙烯酰胺等具有活性氢基团的聚合物的亲水性共聚物（Winn 的美国专利 No. 4373009)。

【0023】亲水性聚氨酯还可以用作抑制性聚合物 38。例如，所述涂层可由包含聚异氰酸酯和分散在水成液相内的聚醚的随机混合物的聚氨酯水凝胶组成（Harada 等的美国专利 No. 4118354)。聚氨酯还可以用作包含用各种亲水高分子量非氨基甲酸乙酯聚合物增链的亲水热塑性聚氨酯聚合物的组合物的涂层（Karkelle 等人的美国专利 No. 4990357)。

【0024】特别地，PC 已被证实能有效提供抗血栓涂层。这种涂层在 Nakabayashi 等人的美国专利 No. 5658561、Rowan 的美国专利 No. 6673883、Bowers 等人的美国专利 No. 5705583、Bowers 等人的美国专利 No. 6090901 和 EP0593561 中公开，这些文献的全文结合在此作为参考。

【0025】应当预见，抑制性聚合物可以运用任何适合的手段设置在导管的部分上，优选通过涂覆在导管的表面或通过将其与形成导管的材料混合。例如，可以使用在与导管材料混合后迁移到表面的嵌段共聚物，诸如，例如，聚氨酯-PEO 或聚氨酯氟化嵌段共聚物，或者那些降解并向表面释放活性药物的嵌段共聚物。

【0026】适合的抑制性聚合物的其他例子可以包括螯合或结合来自循环血液的抗血栓因子的聚合物，例如像在美国专利申请公开 2003/0185870A1 中公开的那样，该文献的内容结合在此作为参考。并且，可以使用能够促进来自循环在血液中的潜伏效应子的治疗效用的聚合物，诸如，例如，包含由内生氮和亚硝基硫醇产生一氧化氮的配基的 Cu(II)，如在美国专利申请公开说明书 2002/0115559A1 中公开的那样，其内容结合在此作为参考。也可以参考，B. Oh 和 M. E. Meyerhoff，“在掺杂亲脂性铜(II)复合物的聚合膜的界面上来自亚硝基

硫醇的一氧化氮的自发产生”，*J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9552-3。

【0027】如图 2 所示，在使用时，导管 10 经由表皮 42、真皮 44 和皮下层 46 穿过患者的皮肤到达脉管 48。从而，涂覆在导管 10 的近端区域 34 上的治疗药物 36 能在导管 10 进入到表皮 42 和穿过皮下层 46 的位置提供抵抗感染的保护，而涂覆在导管 10 的远端区域 40 上的抑制性聚合物 38 能在皮下层 46 之下和脉管 48 内提供适当的抑制作用。

【0028】在一个可选的实施方式中，所述抗微生物剂 36 可以涂覆在导管 10 的整个主体 12 上，而不仅仅限于近端区域 34 上。从而，可以为整个导管 10 提供抵抗感染的保护。在另一个实施方式中，整个主体 12 涂覆有抑制性聚合物 38。抗微生物药物 36 可以涂覆在抑制性聚合物 38 之上，或反之亦然。在本发明的另外的实施方式中，抗微生物剂 36 既可以涂覆在主体 12 的近端区域 34 上也可以涂覆在导管 10 的套筒 26 上。

【0029】图 3 显示了根据本发明的另外一个示例性实施方式的导管 100。导管 100 是透析导管，包括具有近端 104 和远端 106 的主体 102。第一和第二管腔 108、110 沿主体 102 延伸并在相应的端口 112、114 开口。导管主体 102 的近端 104 固定在连接套筒 116 上。第一连接管 118 和第二连接管 120 从连接套筒 116 延伸出来。连接套筒 116 将第一连接管 118 耦合在第一管腔 108 上以使其彼此连通，将第二连接管 120 耦合在第二管腔 110 上以使其彼此连通。连接翼 122 可以转动地固定在连接套筒 116 上以允许连接套筒 116 与患者的皮肤相固定。并且，一对夹子 124 和 126 可以分别地固定在连接管 118 和 120 上，以在每一次透析治疗之前和之后选择性地闭锁连接管 118、120。一对路厄锁连接配件 128 和 130 分别地固定在连接管 118 和 120 的自由端，以允许导管 100 和补液线路、抽吸线路或透析机器的血液入口和血液返回端口相互连接。在后一种情况下，第一管腔 108 通过第一连接管 118 和路厄锁配件 128 耦合在透析机器的抽吸端口以从血管抽出含有毒素的血液；同时第二管腔 110 通过第二连接管 120 和路厄锁配件 130 耦合到透析机器的净化的血液返回端口以将净化的血液返回到血管。导管 100 还可以包含固定在接近近端 104 的导管的外部的稳定套囊 140。

【0030】正如在前述实施方式中那样，抗微生物剂 132 涂覆在主体 102 的邻近近端 104 的近端区域 134 上，而抑制性聚合物 136 涂覆在邻近远端 106 的远端区域 138 上。在本发明的示例性实施方式中，抗微生物剂 132 可以浸透或

药物扩散到近端区域 134 中。抗微生物剂 132 可以是一种或多种本文上文列出的抗微生物剂。抑制性聚合物优选是提供抗凝血、抗血栓、溶血栓、溶纤维蛋白或抗增殖特性的任何适合的聚合物，诸如本文在上文中列出的那些聚合物。并且，在另一个实施方式中，抗微生物剂 132 可以涂覆在导管 100 的整个主体 102 上，而不是仅仅涂覆在近端区域 134 上。可选地，整个主体 102 可以涂覆抑制性聚合物 136。抗微生物剂 132 可以涂覆在抑制性聚合物 136 之上，或者反之亦然。还在另外的实施方式中，抗微生物剂 132 既可以涂覆在主体 102 的近端区域 134 上以及涂覆在连接套筒 116 和/或连接管 118、120 上。

【0031】在本发明的多种示例性实施方式中，导管涂覆抗微生物剂的区域可以在视觉上区别于涂覆有抑制性聚合物的区域。例如，如图 4 所示，隔离物 142 可以用来区别具有抗微生物剂 132 的区域和具有抑制性聚合物 134 的区域。在图 4 所示的实施方式中，隔离物 142 是可以印在主体 102 上的标记。可选地，每一个区域可以具有不同的颜色，或者区域可以由主体 102 上减小了直径的部分进行隔离。对导管上的不同区域进行识别能有助于装配和植入过程。

【0032】图 5 显示了根据本发明的另外一个示例性实施方式的导管 200，其经由静脉切开位置 260 插入到脉管 270 内。导管 200 具有与导管 100 大致相同的结构，包括路厄锁配件 228、230，连接套筒 216 和套囊 240。抗微生物剂 212 设置在导管 200 的近端区域，至少包括由套筒 216 到套囊 240 的区域。第一抑制性聚合物 222，优选抗增殖的，设置在至少由套囊延伸到静脉切开位置 260 的中间区域 220。第三抑制性聚合物 250，优选是抗血栓的、溶血栓的或溶纤维蛋白的，设置在第一和第二管腔 256 和 258 的各自的远端区域 252 和 254。从而，在该实施方式中，导管基本上包括三个区域：抗菌区域，抗增殖区域和抗血栓区域。在其他实施方式中，非聚合抗增殖剂可以设置在导管 200 的中间区域 220，例如，诸如紫杉醇和 DNA 烷基化药物等的化学疗法制剂以及诸如雷帕霉素和雷帕霉素类似物等的 mTOR 抑制剂。

【0033】虽然已经对本发明的特定的实施方式进行了说明和描述，但在不脱离本发明的精神和范围的情况下能进行各种其他的变化和改进，这对于本领域技术人员来说是显而易见的。因此在附加的权利要求中想要涵盖落在本发明的范围内的所有变化和改进。

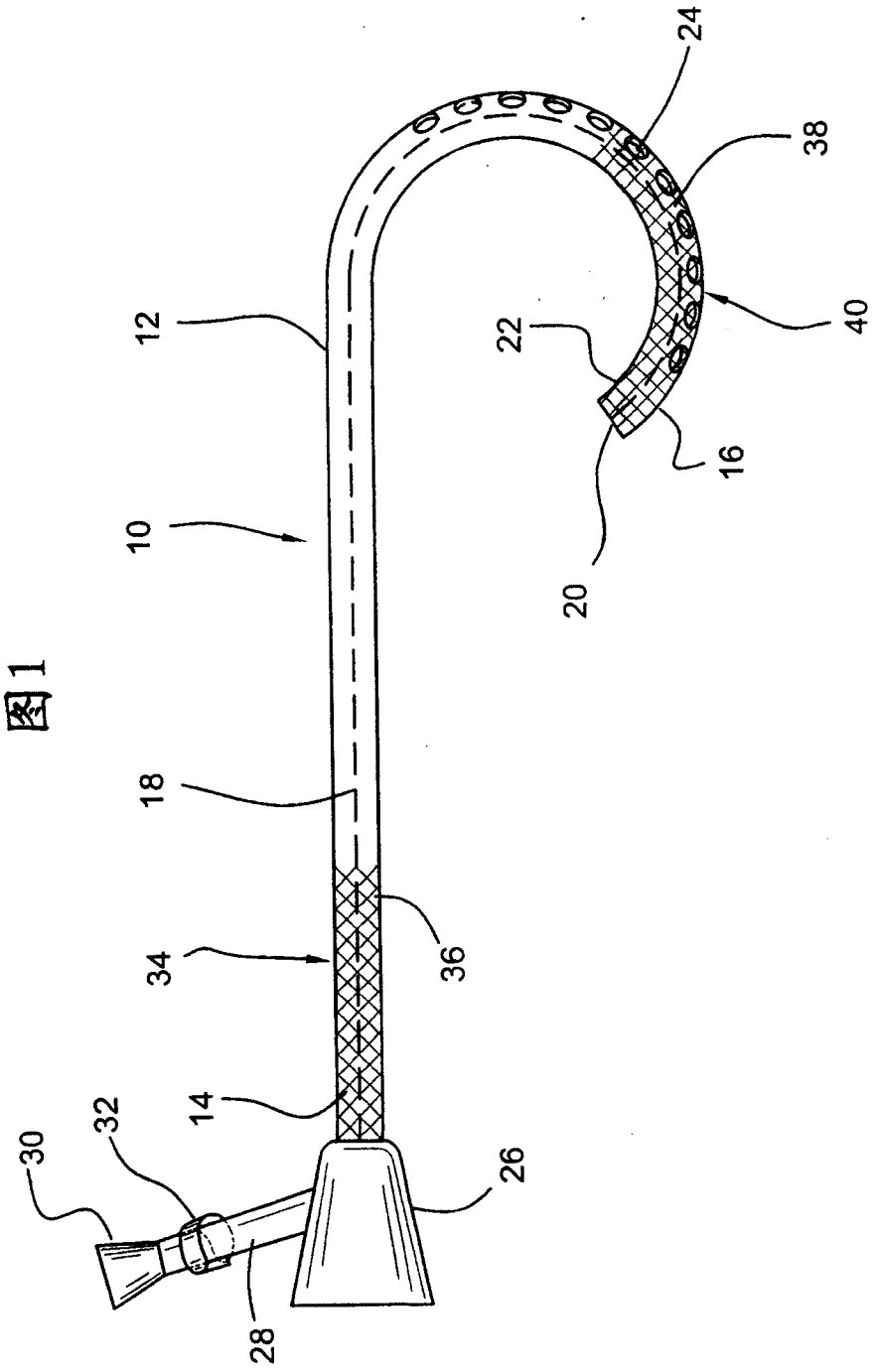


图1

图2

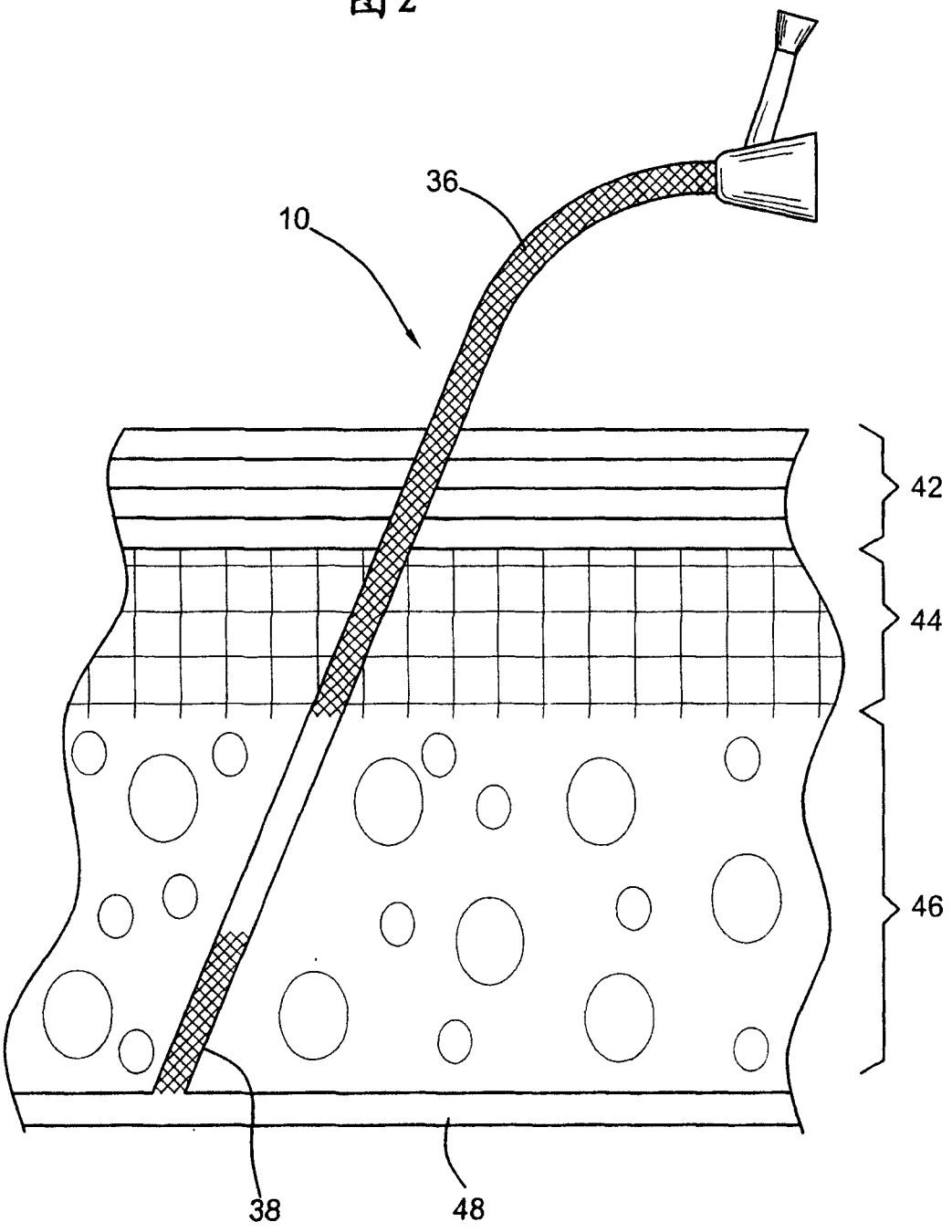
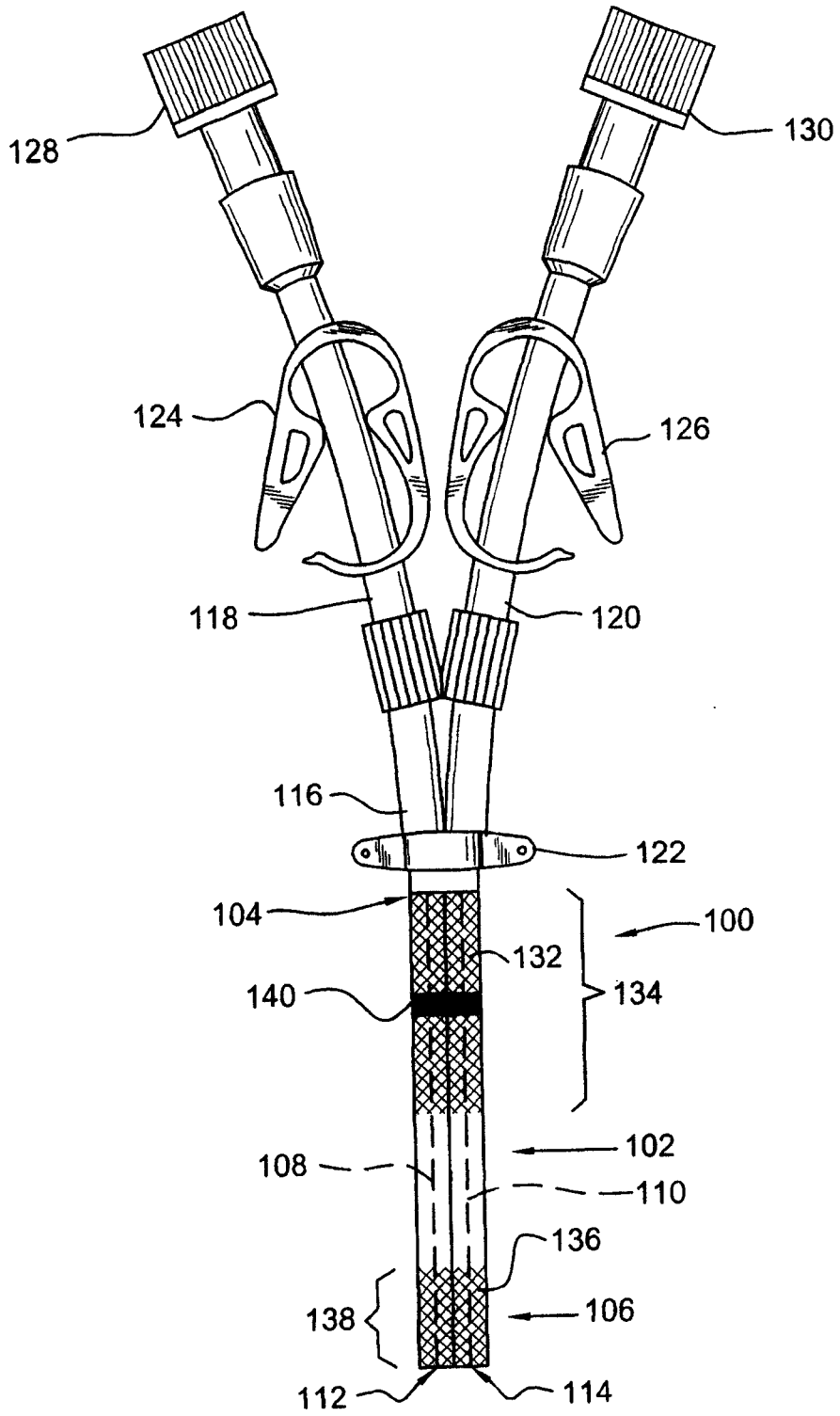


图 3


128
130
124
126
118
120
116
122
104
100
132
140
134
102
108
110
136
138
106
112
114

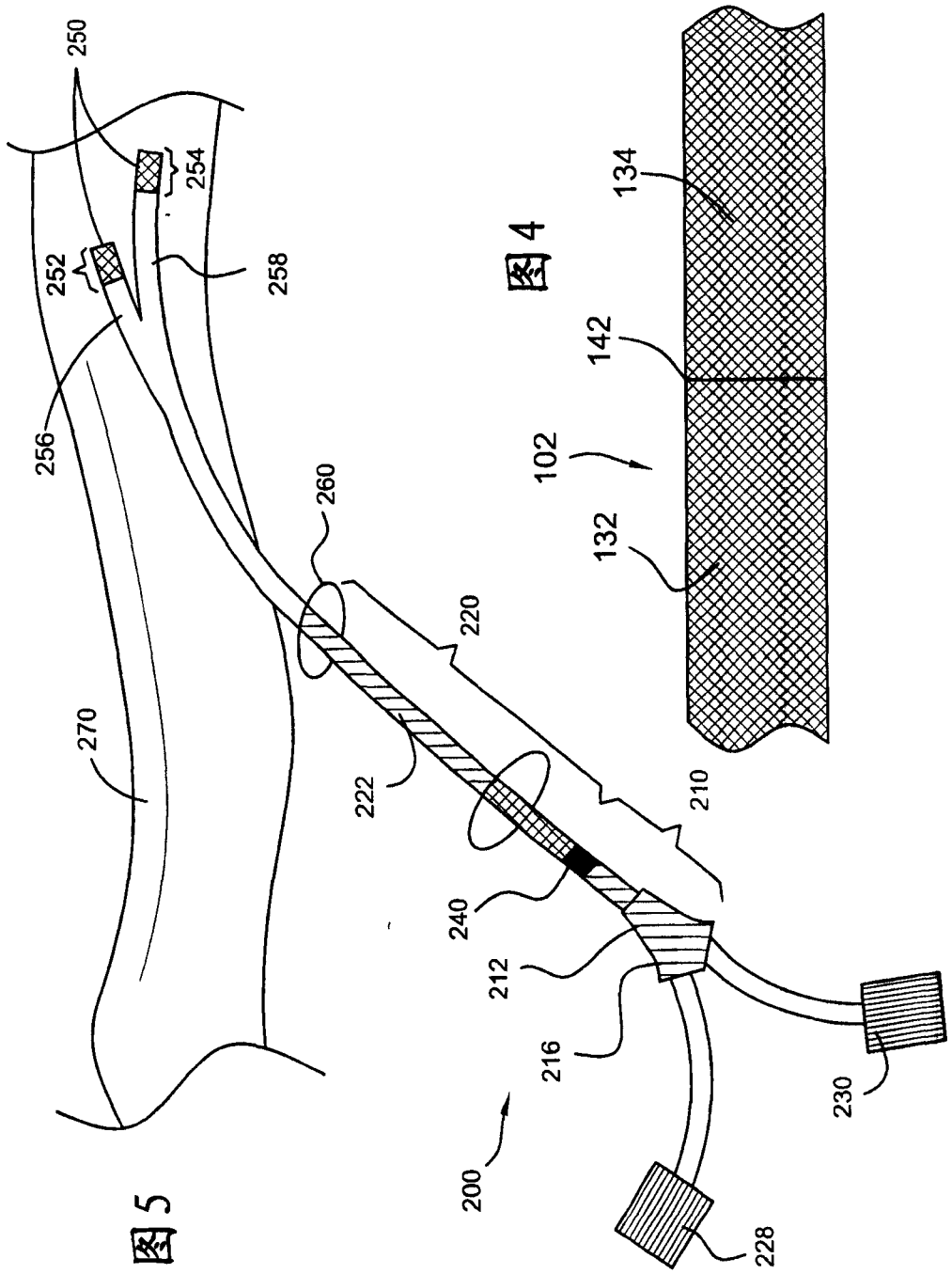

250
254
252
258
256
260
270
220
222
210
240
212
216
200
230
228
134
142
102
132

图4

图5