

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 241**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/06** (2006.01)

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

**A61M 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07253691 .5**

96 Fecha de presentación: **18.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1917985**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

54 Título: **CATÉTERES QUE INCLUYEN UN MANGUITO ANTIMICROBIANO Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE CATÉTERES.**

30 Prioridad:  
**29.09.2006 US 529672**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2012**

73 Titular/es:  
**TYCO HEALTHCARE GROUP LP  
15 HAMPSHIRE STREET  
MANSFIELD, MA 02048, US**

72 Inventor/es:  
**Heroux, Lise-Helene;  
Potter, Adin M.;  
Frechette, Robert y  
Dadhania, Manisha M.**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 373 241 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**

Catéteres que incluyen un manguito antimicrobiano y métodos de fabricación de catéteres.

5 ANTECEDENTES

10 Algunos conocidos catéteres son dispositivos tubulares y flexibles para la administración de fluidos (extracción, introducción, etc.) dentro de un cuerpo. Estos catéteres pueden utilizarse para la administración de fluidos a un paciente, tal como por medio de la introducción y extracción de un fluido para las aplicaciones tales como en cirugía, tratamiento o diagnóstico.

15 El documento US 5545151 está dirigido a un catéter que tiene propiedades hidrofóbicas. El catéter incluye un cuerpo tubular alargado que tiene un extremo proximal, un extremo distal, y un lumen extendido entre ambos extremos. Un manguito elastomérico rodea la porción del extremo proximal del cuerpo tubular y hace funcionar el miembro de relajación de esfuerzos mecánicos. El manguito es preferiblemente áspero o moleteado para facilitar el agarre y la rotación del mismo utilizando una configuración de catéter de tres dedos.

SUMARIO

20 Una realización a modo de ejemplo de un catéter que comprende un cuerpo tubular que tiene una superficie exterior; y un manguito dispuesto sobre solamente una porción de la superficie exterior del cuerpo tubular, en donde el manguito comprende una capa exterior (64) coextruida sobre una capa interna (62), en donde el catéter comprende un agente antimicrobiano soluble en agua contenido solo en la capa exterior (64) del manguito.

25 Una realización a modo de ejemplo de un método de fabricación de un catéter comprende la aplicación de un manguito sobre solo una porción de una superficie exterior de un cuerpo tubular, en donde el manguito comprende una capa exterior (64) coextruida sobre una capa interior (62), en donde el catéter comprende un agente antimicrobiano soluble en agua contenido solo en la capa exterior (64) del manguito.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una vista en planta superior de una realización a modo de ejemplo de un catéter que comprende un manguito antimicrobiano.

35 La figura 2 es una vista en alzado lateral del catéter ilustrado en la figura 1.

La figura 3 es una vista en sección transversal del cuerpo tubular del catéter en la dirección de la línea 3-3 de la figura 1, que muestra un revestimiento antitrombogénico formado sobre el cuerpo tubular.

40 La figura 4 ilustra una porción del cuerpo tubular que incluye la punta distal del catéter ilustrado en la figura 1.

La figura 5 es una vista en perspectiva de una realización a modo de ejemplo de un manguito antimicrobiano.

45 La figura 6 es una vista en sección transversal en la dirección de la línea 6-6 de la figura 1, que muestra una realización a modo de ejemplo de un manguito antimicrobiano provisto sobre el cuerpo tubular.

La figura 7 muestra la relación entre el % de plata liberada y el tiempo para los manguitos antimicrobianos que comprenden poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático, y poliuretano (0) termoplástico basado en el polieter alifático en la capa exterior del manguito.

50 La figura 8 muestra la relación entre el % de crecimiento con respecto al tiempo de exposición para el agua, para los manguitos que contienen y manguitos que no contienen un agente antimicrobiano soluble en el agua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

55 Se proporcionan catéteres y métodos de fabricación de los catéteres. Los catéteres comprenden un manguito exterior antimicrobiano que contienen un agente antimicrobiano y soluble en el agua. Los catéteres pueden tener varias construcciones para las distintas aplicaciones médicas. Por ejemplo, los catéteres pueden ser catéteres de línea media; catéteres venosos centrales, tales como los catéteres de hemodiálisis (crónicos o agudos); catéteres intravenosos (IV); catéteres centrales de inserción periférica (PICC); catéteres urológicos, tal como los catéteres Foley, y similares. Algunas realizaciones de los catéteres pueden incluir un único lumen. Otras realizaciones de los catéteres pueden incluir lúmenes múltiples, tales como dos o tres lúmenes.

60

Las figuras 1 y 2 ilustran una realización a modo de ejemplo de un catéter 10. El catéter 10 comprende un cuerpo 12 tubular alargado. El cuerpo tubular 12 puede estar hecho de cualquier material adecuado que proporciona unas propiedades deseadas, tal como el poliuretano, y puede tener cualesquiera dimensiones adecuadas, dependiendo del tipo del catéter 10. El cuerpo tubular 12 puede incluir múltiples conductos líquidos (lúmenes) dependiendo de la función del catéter (por ejemplo un catéter de hemodiálisis de doble lumen o de triple lumen). Tal como se muestra en la figura 3, el cuerpo tubular 12 incluye dos lúmenes 14, 16 separados por un tabique 15 para permitir el flujo de salida en una dirección axial a través de un lumen y el retorno del fluido en la dirección axial opuesta a través de otro lumen. Los lúmenes 14, 16 pueden tener cualquier forma y tamaño adecuados, que proporcionan las características del flujo líquido bidireccional deseadas a través de los lúmenes.

El catéter 10 puede utilizarse por ejemplo para el tratamiento de la sangre durante un proceso de hemodiálisis en donde las toxinas se eliminan del cuerpo. El catéter 10 puede utilizarse para la extracción e introducción simultáneas del fluido del cuerpo. Un lumen puede ejecutar la extracción de la sangre y el otro lumen puede introducir la sangre tratada en el cuerpo. Durante un procedimiento de hemodiálisis a modo de ejemplo, el catéter 10 se inserta en el cuerpo y la sangre se extrae a través de un lumen arterial del catéter 10. Esta sangre se suministra a una unidad de hemodiálisis, la cual dializa o limpia la sangre para eliminar los desperdicios y el agua en exceso. La sangre dializada retorna al paciente a través de un lumen venoso del catéter 10.

El cuerpo tubular 12 tiene una punta distal 18 en su extremo distal. En la realización a modo de ejemplo, cada lumen se comunica con una simple ranura. La figura 4 muestra una ranura 20 alargada asociada con uno de los dos lúmenes 14, 16 formados en la pared exterior del cuerpo tubular 12. En la realización ilustrada, las ranuras se forman en los lados opuestos del cuerpo tubular 12.

En otra realización a modo de ejemplo, el catéter puede comprender un cuerpo tubular que tiene una estructura de tres lúmenes con una punta distal tal como se expone en la publicación de solicitudes de patentes de los EE.UU. número 2005/0033222, cuya exposición completa se incorpora aquí como referencia.

Tal como se muestra en las figuras 1 y 2, el catéter 10 comprende un cubo 42, el cual está provisto sobre la superficie exterior 44 (figura 3) del cuerpo tubular 12 en el extremo proximal del cuerpo tubular 12. El cubo 42 puede fijarse en el cuerpo tubular 12 de cualquier forma adecuada, tal como por moldeo de inyección en el cubo 42 en el cuerpo tubular 12 en el extremo proximal.

El catéter ilustrado 10 comprende un puño 46 de crecimiento del tejido sobre la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12 en un emplazamiento separado del cubo 42 en una dirección hacia la punta distal 18. El puño 46 puede estar hecho de cualquier material adecuado, tal como es bien conocido en la técnica, tal como el fieltro. Típicamente, el puño 46 está provisto sobre un catéter de hemodiálisis crónica.

Los tubos de extensión 48, 50 están fijados al cubo 42 en el extremo posterior del catéter 10. Los adaptadores 52, 54 tal como los adaptadores de bloqueo Luer, pueden proporcionarse sobre los extremos distales de los tubos de extensión 48, 50, respectivamente, en forma opuesta a los extremos de los tubos de extensión fijados al cubo 42. Cada tubo de extensión 48, 50 está en comunicación fluida con uno de los lúmenes 14, 16, del cuerpo tubular 12, por medio de un conducto fluido asociado que se extiende a través del cubo 42.

El manguito 60 tubular antimicrobiano está dispuesto sobre el cuerpo tubular 12. El manguito 60 puede ser coextensivo con el cuerpo tubular 12 del catéter 10. Preferiblemente, el manguito 60 no es coextensivo con el cuerpo tubular 12, es decir, el manguito 60 no se extiende en la longitud total del cuerpo tubular 12, pero cubre solo una porción del cuerpo tubular 12. En el catéter 10 mostrado en las figuras 1 y 2, el manguito 60 cubre solo una porción de la superficie exterior del cuerpo tubular 12. En el catéter ilustrado 10 mostrado en las figuras 1 y 2, en donde el manguito 60 está localizado entre el extremo 43 del cubo 42 y el extremo 47 del puño 46.

Tal como se muestra en las figuras 5 y 6, el manguito 60 tiene una construcción de dos capas que incluyen una capa interna 62, la cual está dispuesta sobre la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12, y una capa exterior 64 directamente sobre la capa interior 62. El manguito 60 está preferiblemente formado por un proceso de coextrusión en donde la capa interna 62 y la capa exterior 64 están coextruidos utilizando un aparato de extrusión adecuado.

El manguito 60 contiene un agente antimicrobiano soluble en agua en la capa exterior 64. Tal como se usa aquí, el término "agente antimicrobiano soluble en agua" se refiere a un agente antimicrobiano que es substancialmente soluble completamente en un líquido acuoso. Cuando el agente antimicrobiano soluble en agua contenido en el manguito se expone a los fluidos corporales, tales como la sangre o el fluido intestinal, y se disuelve, se forma un vacío en el manguito en donde existía previamente el agente antimicrobiano soluble en agua. Debido a que el agente antimicrobiano soluble en agua está contenido solo en la capa exterior 64, los vacíos se forman solo en la capa exterior 64. Mediante el confinamiento de los vacíos solo en la capa exterior 64, se minimiza la hinchazón del manguito 60 debido al agente antimicrobiano. El agente antimicrobiano soluble en agua preferiblemente está distribuido uniformemente en todo el volumen de la capa exterior 64, de forma que está liberado uniformemente al exponerse a los fluidos corporales durante el uso del catéter 10. Preferiblemente, el agente antimicrobiano soluble en agua no está contenido en cualquier otra porción del catéter además de la capa exterior 64 del manguito 60.

En una realización a modo de ejemplo, el catéter 10 puede también comprender al menos un agente antimicrobiano no soluble en agua localizado por ejemplo en el cuerpo tubular 12. El agente antimicrobiano no soluble en agua puede ser cualquier agente antimicrobiano adecuado bien conocido en la técnica.

El catéter 10 está construido de forma tal que el cuerpo tubular 12 está parcialmente implantado en el cuerpo del paciente (por ejemplo, en el tracto del túnel subcutáneo) con una porción de la longitud del manguito 60 implantado, y con el resto del manguito 60 posicionado externamente del punto de entrada del catéter 10. El manguito 60 no está insertado dentro de un vaso sanguíneo. Preferiblemente, el agente antimicrobiano soluble en el agua contenido en el manguito 60 es efectivo para reducir el riesgo del tracto del túnel relacionado con el catete y salir del punto de las infecciones microbianas durante el uso del catéter 10.

La capa interior 62 y la capa exterior 64 del manguito 60 puede realizarse con un material adecuado cualquiera (es decir, además del agente antimicrobiano soluble en agua contenido en la capa exterior 64), en el supuesto de que el material que forme la capa exterior 64 permita la liberación del agente antimicrobiano soluble en agua. Por ejemplo, la capa interna 62 y la capa externa 64 del manguito 60 pueden estar compuestas de un material hidrofilito. En una realización a modo de ejemplo del catéter 10, la capa interna 62 y la capa externa 64 comprenden el mismo material hidrofilito. En otra realización a modo de ejemplo del catéter 10, la capa interna 62 y la capa externa 64 comprenden distintos materiales hidrofílicos. El material hidrofilito que forma la capa externa 64 puede tener unas características hidrofílicas deseadas que afectan a la velocidad de liberación del agente antimicrobiano soluble en el agua contenido en la capa exterior 64.

Los poliuretanos hidrofílicos son un material hidrofilito a modo de ejemplo que pueden ser utilizados para realizar la capa interna 62 y la capa externa 64 del manguito 60. En una realización a modo de ejemplo, la capa interna 62 y opcionalmente la capa externa 64 del manguito 60 están hechas de los mismos o distintos poliuretanos (TPU) de termoplástico basados en el policarbonato alifático. En otra realización, la capa exterior 64 del manguito 60 puede estar hecha de un poliuretano de termoplástico basado en el polieter alifático, y la capa interna 62 del manguito 60 puede estar hecha de un poliuretano distinto. Los poliuretanos termoplásticos basados en el policarbonato alifático que pueden utilizarse para realizar el manguito 60 están formulados para absorber un contenido de agua de aproximadamente el 0,3% al 1% del peso de la resina seca. A modo de ejemplo, los poliuretanos termoplásticos basados en el polieter alifático que pueden usarse para realizar el manguito 60 están formulados para absorber un contenido de agua de aproximadamente el 20% al 100% o incluso más del peso de la resina seca.

Durante el uso del catéter, el agente antimicrobiano soluble en agua, contenido en la capa exterior 64 del manguito 60 está expuesto a los líquidos, tal como los fluidos corporales. Esta exposición a los líquidos provoca que el agente antimicrobiano soluble en el agua esté liberado de la capa 64 exterior, dando lugar a la formación de vacíos en la capa exterior 64. El material hidrofilito de la capa exterior 64 del manguito 60 absorbe humedad al exponerse a los líquidos. Preferiblemente, la capa interna 62 del manguito 60 tiene un grosor suficiente ( y resistencia) con respecto al grosor de la capa exterior 64 para reducir el hinchazón y el anclaje de la capa exterior 64 ( y por tanto para reducir un incremento en el diámetro exterior y la longitud del manguito 60) cuando la capa exterior 64 absorba la humedad. Preferiblemente, el grosor de la capa interna 62 es mayor que el grosor de la capa externa 64. Más preferiblemente, el grosor de la capa interna 62 del manguito 60 es al menos de tres veces el grosor de la capa exterior 64 (por ejemplo, al menos de tres veces, cuatro veces, seis veces, o más) para reducir el hinchazón de la capa exterior 64 al exponerse a la humedad. El grosor relativo de la capa interna 62 y la capa externa 64 del manguito 60 variarán de acuerdo con la dimensión del catéter y su construcción.

El manguito 60 puede tener cualquier longitud adecuada en el catéter 10. Tal como se ha descrito anteriormente, el manguito preferiblemente es no coextensivo con el cuerpo tubular 12. Por ejemplo, el manguito 60 puede tener una longitud de aproximadamente 50 mm. El manguito 60 puede tener típicamente un diámetro exterior de aproximadamente 5 mm.

El manguito 60 está unido a la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12 para fijar el manguito 60 en posición en el catete 10. Cualquiera de los métodos bien conocidos de los materiales poliméricos de unión pueden utilizarse. En una realización a modo de ejemplo, el manguito 60 está unido por medio de adhesivo a la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12. Preferiblemente, al menos el extremo proximal 66 y el extremo 68 distal del manguito 60 están unidos por un adhesivo a la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12. En una realización a modo de ejemplo, substancialmente una superficie interna completa de la capa interior 62 del manguito 60 está unida por adhesivo a la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12. El adhesivo puede aplicarse para fijar el manguito 60 a la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12 por medio de cualquier técnica adecuada. En una realización a modo de ejemplo, el manguito 60 está unido en forma adhesiva a la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12 con una junta estanca a los líquidos entre al menos el extremo proximal 66 y el extremo distal 68 del manguito 60 y la superficie exterior 44.

El agente antimicrobiano soluble en agua, está contenido en la capa exterior 64 del manguito 60 en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto deseado antimicrobiano. En una realización a modo de ejemplo, la capa exterior 64 del manguito 60 contiene aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 20% en peso del agente

antimicrobiano soluble en el agua, preferiblemente en torno al 10% en peso al 20% en peso, y mas preferiblemente del 15% en peso al 20% en peso del agente antimicrobiano soluble en agua.

5 El agente antimicrobiano soluble en agua se encuentra preferiblemente en la forma de partículas. Las partículas pueden tener cualquier forma adecuada, tal como una forma poligonal, esférica, irregular, fibrosa, o bien una combinación de tales formas distintas de partículas. El agente antimicrobiano soluble en agua en la capa exterior 64 del manguito 60 puede tener cualquier dimensión adecuada de las partículas. En general, las partículas pequeñas disuelven más rápido que las partículas grandes. En consecuencia, la dimensión de la partícula del agente antimicrobiano puede seleccionarse para proporcionar una velocidad de disolución deseada. E una realización a modo de ejemplo, el agente antimicrobiano soluble en el agua tiene una dimensión de la partícula de aproximadamente 0,001 micras hasta aproximadamente 100 micras, preferiblemente de 0,1 micras a 50 micras aproximadamente, mas preferible de 4  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ , tal como desde 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$  aproximadamente.

15 Preferiblemente, el agente antimicrobiano soluble en agua comprende un metal antimicrobiano. El agente antimicrobiano soluble en agua puede suministrar un catión de metal antimicrobiano. El metal antimicrobiano está substancialmente incorporado por un cristal soluble en agua. Tal como se utiliza aquí, el término "cristal soluble en agua" se refiere a cualquier cristal soluble en agua o un material similar al cristal que puede utilizarse para incorporar un agente antimicrobiano y es substancialmente soluble en su totalidad en un líquido acuoso. Los ejemplos de los materiales de cristal solubles en agua que pueden utilizarse en las realizaciones de los catéteres están descritos en las patentes de los EE.UU. números 5470585, WO-A-98/54104, WO-A-99/62834 y WO-A-99/62835 (asignada a Giltech Limited), cuya exposición completa se incorpora aquí como referencia.

25 El pentóxido fosforoso ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) es un material preferido de formación de cristales para su uso en un cristal soluble en agua a modo de ejemplo del agente antimicrobiano. El cristal soluble en agua puede también incluir otros constituyentes, incluyendo óxidos de metal alcalinos, óxidos de metal de tierras alcalinas, óxidos de lantánido, carbonatos, combinaciones de los mismos y similares, como un modificador de cristal. En una realización a modo de ejemplo, el cristal soluble en agua comprende un pentóxido fosforoso como el principal formador de cristal, y uno o más constituyentes mas, tal como óxido de sodio ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), óxido de calcio ( $\text{CaO}$ ) óxido de potasio ( $\text{K}_2\text{O}$ ), óxido de magnesio ( $\text{MgO}$ ), óxido de cinc ( $\text{ZnO}$ ), combinaciones de los mismos y similares.

30 En una realización a modo de ejemplo, el cristal soluble en agua es un cristal de fosfato, y el agente antimicrobiano soluble en agua comprende una fuente de iones de plata. La fuente de iones de plata puede ventajosamente introducirse durante la fabricación en varias formas, incluyendo por ejemplo el ortofosfato de plata ( $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ).

35 En las realizaciones a modo de ejemplo del agente antimicrobiano soluble en agua que incluye plata, el contenido de plata basado en el peso total del agente antimicrobiano puede estar entre el 0,01% en peso, al 90% en peso, tal como del 0,05% en peso hasta el 80% en peso, aproximadamente el 0,10% en peso al 75% en peso, alrededor del 0,5% en peso al 65% en peso, en torno al 1% en peso al 50% en peso, en torno al 2% en peso al 40% en peso, en torno al 2% en peso al 30% en peso, en torno al 2,5% en peso al 20% en peso o en torno al 3% en peso al 9% en peso.

45 La formulación de la capa exterior 64 del manguito 60 puede opcionalmente contener uno o más pigmentos colorantes para proporcionar a la capa exterior 64 un color deseado en el catéter 10. La formulación puede comprender típicamente en torno al 1% en peso o inferior de los pigmentos de coloreado.

50 El modo de liberación del vidrio es una función del tiempo, de la velocidad y concentración. La velocidad óptima de liberación de los iones de metal en un entorno acuoso puede conseguirse a la medida en la aplicación en particular incluyendo la función específica del metal liberado. En algunos casos, la velocidad requerida de liberación puede ser tal que todo el metal añadido al sistema se libere en un periodo corto de tiempo, por ejemplo, en horas y días, mientras que en otras aplicaciones todo el metal puede ser liberado de forma lenta a una velocidad uniforme substancialmente a través de un periodo más largo de tiempo.

55 En las realizaciones a modo de ejemplo, puede conseguirse un perfil de liberación multietapa mediante el uso de uno o más agentes antimicrobianos solubles en el agua de varias dimensiones, en la capa exterior 64 del manguito 60. Por ejemplo, una realización a modo de ejemplo del manguito 60 que tenga una liberación multietapa que comprenda agentes antimicrobianos solubles en el agua en la forma de partículas que tengan dos o más rangos de dimensiones distintas de las partículas. Cada rango de dimensiones de las partículas proporciona una etapa de liberación distinta. Las partículas en el rango de las dimensiones más pequeñas puede proporcionar una etapa de liberación más rápida inicial, y las partículas en uno o mas rangos de partículas más grandes podrá proporcionar unas etapas de liberación más graduales. En tales realizaciones, la composición, geometría y/o configuración del agente antimicrobiano soluble en el agua contenido en el manguito 60 puede variar en tanto que existan distintos rangos de las dimensiones predeterminadas, para proporcionar múltiples etapas de liberación correspondientes.

65 Tal como se muestra en las figuras 1 a 3, el catéter ilustrado 10 puede comprender un revestimiento opcional 70 conteniendo un agente antitrombogénico. El revestimiento 70 está formado sobre la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12. En una realización a modo de ejemplo, el revestimiento 70 está formado sobre la superficie exterior 44

del cuerpo tubular 12 solo entre el extremo 49 del puño 46 y la punta distal 18. El revestimiento 70 está también formado substancialmente sobre una superficie interna completa del cuerpo tubular 12. En otra realización a modo de ejemplo, un revestimiento que contiene un agente antitrombogénico puede estar formado sobre substancialmente la superficie completa exterior y la superficie interior del catéter.

5 El agente antitrombo génico puede ser cualquier sustancia adecuada que proporcione la función antitrombogénica deseada al aplicarse sobre la superficie exterior 44 del cuerpo tubular 12 . En una realización a modo de ejemplo, la sustancia antitrombogénica es la heparina.

10 En otra realización a modo de ejemplo, el agente antitrombogénico del revestimiento 70 es una composición antitrombogénica / no-trombogénica, es decir, la composición tiene tanto una función antitrombogénica como una función no-trombogénica, que puede disolver los coágulos existentes y prevenir la formación de nuevos coágulos. Una composición adecuada antitrombogénica /no-trombogénica que puede utilizarse para el revestimiento 70 es la composición BIBA-HEPCOAT disponible a través de Biointeractions Ltd Los polímeros adecuados  
15 antitrombogénicos / no-trombogénicos que pueden utilizarse se encuentran descritos en la patente de los EE.UU. número 6096798, cuya exposición completa se incorpora aquí como referencia.

El revestimiento que contiene el agente antitrombogénico o la composición antitrombogénica / no-trombogénica puede formarse sobre la superficie exterior 44 y la superficie interior del cuerpo tubular 12 (o sobre substancialmente la superficie exterior e interior completas del catéter) por medio de cualquier técnica de revestimiento adecuada.

#### EJEMPLOS

25 Ejemplo 1: Preparación de un manguito antimicrobiano que comprenda el mismo poliuretano hidrofílico en las capas interior y exterior.

Se prepara una primera realización a modo de ejemplo de un manguito antimicrobiano para un catéter. El manguito comprende una capa interna hecha a partir de una resina de poliuretano termoplástico alifático (que se describe teniendo una dureza Shore A75 a Shore D72), y una capa exterior de recubrimiento hecha de una formulación que  
30 contiene aproximadamente el 81,4% en peso de una resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático, aproximadamente el 18,5% en peso de un agente antimicrobiano en la forma de un polvo antimicrobiano, y aproximadamente el 1,1% en peso de aditivos de coloreado. El agente antimicrobiano soluble en agua está compuesto por aproximadamente 20,4 molar% Na<sub>2</sub>O, aproximadamente 21,0% molar MgO, aproximadamente el 9,2 molar % Ag<sub>2</sub>O, y aproximadamente 49,4 molar % P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>- Aproximadamente el 90% de las partículas del agente  
35 antimicrobiano soluble en agua tiene una dimensión de partículas inferior a aproximadamente 25 µm.

El manguito antimicrobiano está fabricado por un proceso de coextrusión utilizando un extrusor principal, el cual forma la capa interior, y un coextrusor, el cual forma la capa exterior del manguito. El extrusor principal y el coextrusor suministran el material extruido al mismo troquel para producir la estructura del manguito de dos capas.  
40 Para el manguito, la capa interior tiene un grosor medio igual a aproximadamente tres veces el grosor medio de la capa exterior.

45 Ejemplo 2: Preparación de manguitos antimicrobianos que comprenden distintos poliuretanos hidrofílicos en las capas interior y exterior.

Una segunda realización a modo de ejemplo de un manguito antimicrobiano para un catéter se prepara mediante un proceso de coextrusión tal como se describió anteriormente con respecto al Ejemplo 1. El manguito incluye una capa interior hecha de una resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático y una capa exterior hecha de una formulación que contiene aproximadamente el 85% en peso de una resina de poliuretano termoplástico basado en el polieter alifático (que se describe como que tiene una dureza Shore A 90 a Shore D 60) formulada para absorber un contenido de agua de aproximadamente el 20% del peso de la resina seca; y aproximadamente el 15% en peso del polvo antimicrobiano soluble en agua usado en el Ejemplo 1, que tiene una dimensión media de partículas de aproximadamente 19 µm. Una pluralidad de manguitos se fabrican por coextrusión de la composición de la capa interior por la coextrusión de la composición de la capa interior y la composición de la  
50 capa exterior para formar la construcción del manguito de dos capas. Para los manguitos, la capa interior tiene un grosor nominal de aproximadamente 0,38 mm, y la capa exterior tiene un grosor nominal de aproximadamente 0,13 mm. Los manguitos tienen una longitud de aproximadamente 50 mm.

60 Ejemplo 3: Perfiles de liberación de la plata de los manguitos

Los manguitos de los ejemplos 1 y 2 están sujetos a las pruebas de elusión para evaluar la liberación de plata desde la capa exterior de los manguitos. Los manguitos está colocados en aproximadamente 50 mL de agua des-ionizada a una temperatura de aproximadamente 37°C. La figura 7 muestra el porcentaje del contenido total de plata del manguito que se libera en función del tiempo como una función del tiempo para los manguitos de los ejemplos 1 y 2.  
65 Tal como se muestra en la figura 7, el manguito del ejemplo 2 (hecho utilizando poliuretano termoplástico basado en el polieter alifático para la capa exterior) libera un porcentaje significativamente más alto de la plata total durante el

periodo de la prueba en comparación con el manguito del ejemplo 1 (hecho utilizando una resina termoplástica basada en el policarbonato alifático para la capa exterior) debido a que la capa exterior del manguito del ejemplo 2 es más hidrofílico y por tanto capaz de absorber más agua y de acuerdo para exponer el agente antimicrobiano soluble en agua a un nivel más alto de agua que el poliuretano de la capa exterior del manguito del ejemplo 1.

5

#### Ejemplo 4: Comportamiento del hinchamiento del manguito

Los manguitos de una capa y de dos capas se han comprobado para determinar el comportamiento del hinchamiento de los manguitos en un líquido (agua des-ionizada). Se prepararon una pluralidad de tres construcciones de plata distintas. La primera construcción del manguito es un manguito de una capa extruido hecha de una resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático sin un agente antimicrobiano soluble en agua. El primer manguito tiene un grosor de aproximadamente 0,25 mm. La construcción del segundo manguito es un manguito de una capa extruido hecho de una resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático con un agente antimicrobiano soluble en agua contenido en el manguito. El segundo manguito tiene un grosor de aproximadamente 0,25 mm. El segundo manguito está hecho a partir de una formulación de aproximadamente 85% en peso de la resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático, y aproximadamente el 15% en peso de la composición de polvo antimicrobiano soluble en agua utilizado en el ejemplo 1, con una dimensión de partículas promedio de aproximadamente 19  $\mu\text{m}$ . La construcción del tercer manguito es un manguito de dos capas coextruido, que incluye una capa interna hecha de una resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato sin un agente antimicrobiano alifático soluble en agua, y una capa exterior hecha con una formulación de la misma resina de poliuretano y un agente antimicrobiano. La formulación de la capa exterior del tercer manguito contiene aproximadamente el 85% en peso de la resina de poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático, y aproximadamente el 15% en peso de la composición de polvo antimicrobiano soluble en agua usado en el ejemplo 1, que tiene una dimensión de partículas de aproximadamente 19  $\mu\text{m}$ . En el tercer manguito, la capa interior tiene un grosor de aproximadamente 0,38 mm, y la capa exterior tiene un grosor de aproximadamente 0,13 mm.

10

15

20

25

30

35

40

El primer, segundo y tercer manguitos están colocados en agua des-ionizada, y se analizan con incrementos de un día para determinar la cantidad de hinchamiento (crecimiento) de los manguitos debido a la exposición al agua. El hinchamiento se determina por la comparación de la longitud original y el diámetro exterior de cada manguito para las mismas dimensiones después de la exposición al agua. Tal como se muestra en la figura 8, los primeros manguitos tienen una construcción de una sola capa sin un agente antimicrobiano soluble en agua que mostrara un incremento mínimo en la longitud y un máximo de aproximadamente el 6% de incremento en el diámetro exterior. Los segundos manguitos tienen una construcción de una sola capa con un agente antimicrobiano soluble en agua mostró el incremento porcentual más alto en la longitud y en el diámetro exterior de los manguitos. Los resultados para los segundos manguitos demostraron que la disolución del agente antimicrobiano soluble en agua contenida en el manguito dejaba vacíos en el manguito, lo cual conducía al hinchamiento del manguito. Los terceros manguitos con una construcción de dos capas con un agente antimicrobiano soluble en agua, contenía en la capa exterior un incremento porcentual menor tanto en la longitud como en el diámetro exterior en comparación con los segundos manguitos, lo cual no incluía una capa interna. Los resultados para los terceros manguitos demostraron que la seguridad de la capa que contenía el agente antimicrobiano soluble en agua para una capa subyacente sin el agente antimicrobiano soluble en agua reducía el grado de hinchamiento de los manguitos.

45

Se apreciará por parte de los técnicos especializados en la técnica que la presente invención puede incluirse en otras formas específicas sin desviarse de las características esenciales. Las realizaciones expuestas presentes están consideradas por tanto en todos sus aspectos como ilustrativas y sin restricciones. El alcance de la invención está indicado por las reivindicaciones adjuntas más bien que por la descripción anterior y todos los cambios que proceden dentro del significado y rango y equivalencias de la misma tienen por objeto estar incluidas en dicha invención.

50

**REIVINDICACIONES**

1. Un catéter (10), que comprende:
  - 5 un cuerpo tubular (12) que tiene una superficie exterior (44); y  
un manguito (60) dispuesto sobre solo una porción de la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12), en donde el manguito (60) comprende una capa exterior (64) coextruida sobre una capa interna (62), en donde el catéter (10) comprende un agente antimicrobiano soluble en agua contenido solo en la capa exterior (64) del manguito (60).
  - 10 2. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde la capa exterior (64) del manguito (60) contiene el 5% en peso al 20% en peso del agente antimicrobiano soluble en el agua.
  - 15 3. El catéter (10) de la reivindicación 2, en donde la capa exterior (64) del manguito (60) contiene el 15% en peso al 20% en peso del agente antimicrobiano soluble en el agua.
  - 20 4. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano soluble en el agua tiene una dimensión de las partículas de 4  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ .
  - 25 5. El catéter (10) de la reivindicación 4, en donde el agente antimicrobiano soluble en el agua tiene una dimensión de partículas de 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$ .
  6. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde la capa interior (62) y la capa exterior (64) del manguito (60) comprende el mismo poliuretano hidrofílico.
  7. El catéter (10) de la reivindicación 6, en donde el poliuretano hidrofílico es un poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático, que puede absorber un contenido de agua del 0,3% al 1% del peso de la resina seca.
  8. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde la capa interior (62) y la capa exterior (64) del manguito comprenden distintos poliuretanos hidrofílicos.
  9. El catéter (10) de la reivindicación 8, en donde la capa exterior (64) del manguito (60) comprende un poliuretano termoplástico basado en el polieter alifático que puede absorber un contenido de agua del 20% al 100% del peso de la resina seca.
  - 35 10. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde la capa interior (62) del manguito (60) es más gruesa que la capa exterior (64) del manguito (60).
  - 40 11. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde la capa interna (62) del manguito (60) tiene un grosor que aproximadamente tres veces el grosor de la capa exterior (64) del manguito (60).
  - 45 12. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende un compuesto de metal antimicrobiano.
  - 50 13. El catéter (10) de la reivindicación 12, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende un cristal soluble en agua que incorpora el compuesto de metal antimicrobiano.
  14. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano soluble en el agua comprende un compuesto de plata antimicrobiano en una cantidad de 0,1% en peso al 90% en peso basándose en el peso total del agente antimicrobiano soluble en el agua.
  - 55 15. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano soluble en el agua comprende un pentóxido fosforoso y óxido de plata.
  16. El catéter (10) de la reivindicación 1, que comprende además un agente antimicrobiano no soluble en el agua.
  17. El catéter (10) de la reivindicación 1, que además comprende:
    - 60 un cubo (42) dispuesto sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12);  
un puño de tejido (46) dispuesto sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12); y  
un revestimiento que contiene un agente antitrombogénico dispuesto sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12) solo entre el puño (46) y una punta distal (18) del cuerpo tubular (12) y dispuesta sobre substancialmente una superficie interior completa del cuerpo tubular (12).
    - 65 18. El catéter (10) de la reivindicación 1, que comprende además un revestimiento que contiene un agente antitrombogénico sobre substancialmente una superficie exterior completa y la superficie del catéter.

19. El catéter (10) de la reivindicación 18, en donde el agente antitrombogénico es una composición antitrombogénica / no-trombogénica.
- 5 20. El catéter (10) de la reivindicación 17, en donde el agente antitrombogénico es una composición antitrombogénica / no-trombogénica.
21. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el cuerpo tubular (12) comprende múltiples lúmenes (14, 16).
- 10 22. El catéter (10) de la reivindicación 21, en donde el cuerpo tubular (12) comprende dos lúmenes (14, 16) y una punta distal (18) incluyendo unas ranuras (20) formadas en los lados opuestos del cuerpo tubular (12), en donde cada lumen (14, 16) se comunica con una única ranura (20).
- 15 23. El catéter (10) de la reivindicación 1, el cual es un catéter de hemodiálisis.
24. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el manguito (60) está unido en forma adhesiva a la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12).
- 20 25. El catéter (10) de la reivindicación 24, en donde substancialmente una superficie interior completa de la capa interna (62) del manguito (60) está unida a la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12).
- 25 26. El catéter (10) de la reivindicación 24, en donde el manguito (60) comprende un extremo proximal y un extremo distal, y el manguito (60) que está unido en forma adhesiva a la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12) con una junta estanca a los líquidos entre al menos el extremo proximal y el extremo distal del manguito (60) y la superficie exterior (44).
- 30 27. El catéter (10) de la reivindicación 1, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende las primeras partículas que tienen un primer rango de dimensión de las primeras partículas y las segundas partículas que tienen un segundo rango de dimensiones, que es mayor que el primer rango de las dimensiones, en donde las primeras partículas tienen una primera velocidad de liberación y las segundas partículas tienen una segunda velocidad de liberación que es inferior a la primera velocidad de liberación.
- 35 28. Un método de fabricación de un catéter, que comprende la aplicación de un manguito (60) sobre solo una porción de una superficie exterior (44) de un cuerpo tubular (12), en donde el manguito (60) comprende una capa exterior (64) coextruida sobre una capa interior (62), en donde el catéter (10) comprende un agente antimicrobiano soluble en agua, contenido solo en la capa exterior (64) del manguito (60).
- 40 29. El método de la reivindicación 28, en donde la capa interior (62) del manguito (60) es más gruesa que la capa exterior (64) del manguito (60).
- 45 30. El método de la reivindicación 29, en donde la capa interior (62) del manguito (60) tiene un grosor que es aproximadamente de tres veces el grosor de la capa exterior (64) del manguito (60).
- 50 31. El método de la reivindicación 28, en donde:  
la capa interior (62) y la capa exterior (64) del manguito (60) comprenden el mismo poliuretano hidrofílico; y la capa exterior (64) del manguito (60) contiene el 5% en peso al 20% en peso del agente antimicrobiano.
- 55 32. El método de la reivindicación 31, en donde el poliuretano hidrofílico es un poliuretano termoplástico basado en el policarbonato alifático, que puede absorber un contenido de agua de 0,3% al 1% del peso de la resina seca.
- 60 33. El método de la reivindicación 28, en donde:  
la capa interior (62) y la capa exterior (64) del manguito comprenden distintos poliuretanos hidrofílicos; y la capa exterior (64) del manguito que contiene 5% en peso al 20% en peso del agente antimicrobiano.
- 65 34. El método de la reivindicación 33, en donde la capa exterior (64) del manguito comprende un poliuretano termoplástico basado en el polieter alifático, que puede absorber un contenido de agua del 20% al 100% del peso de la resina seca.
35. El método de la reivindicación 28, que además comprende:  
formación de un cubo (42) sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12); y aplicar un puño (46) en crecimiento de tejido (46) sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12) en un punto espaciado distalmente del cubo (42),

en donde el manguito (60) está dispuesto sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12) entre el cubo (42) del puño (46).

- 5 36. El método de la reivindicación 35, que comprende además la aplicación de un revestimiento que contiene un agente antitrombogénico sobre la superficie exterior (44) del cuerpo tubular (12) solo entre el puño (46) y una punta distal (18) y sobre substancialmente una superficie interna completa del cuerpo tubular (12).
- 10 37. El método de la reivindicación 28, en donde además comprende un revestimiento que contiene un agente antitrombogénico, en donde el revestimiento está sobre substancialmente una superficie exterior completa y una superficie interior del catéter (10).
- 15 38. El método de la reivindicación 37, en donde el agente antitrombogénico es una composición antitrombogénica / no-trombogénica.
39. El método de la reivindicación 36, en donde el agente antitrombogénico es una composición antitrombogénica / no-trombogénica.
- 20 40. El método de la reivindicación 28, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende un compuesto de metal antimicrobiano.
41. El método de la reivindicación 40, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende un cristal soluble en agua que incorpora el compuesto de metal antimicrobiano.
- 25 42. El método de la reivindicación 28, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende un compuesto de plata antimicrobiano en una cantidad de 0,1% en peso al 90% en peso basado en el peso total del agente antimicrobiano soluble en agua.
43. El método de la reivindicación 28, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende pentóxido fosforoso y óxido de plata.
- 30 44. El método de la reivindicación 1, en donde el catéter comprende además un agente antimicrobiano no soluble en agua.
- 35 45. El método de la reivindicación 28, en donde el agente antimicrobiano soluble en agua comprende unas primeras partículas que tienen un primer rango de dimensión y unas segundas partículas que tienen un segundo rango de dimensión, el cual es más grande que el primer rango de dimensión, en donde las primeras partículas tienen una primera velocidad de liberación y en donde las segundas partículas tienen una segunda velocidad de liberación, que es menor que la primera velocidad de liberación.
- 40 46. El método de la reivindicación 28, en donde el cuerpo tubular (12) comprende múltiples lúmenes (14, 16).

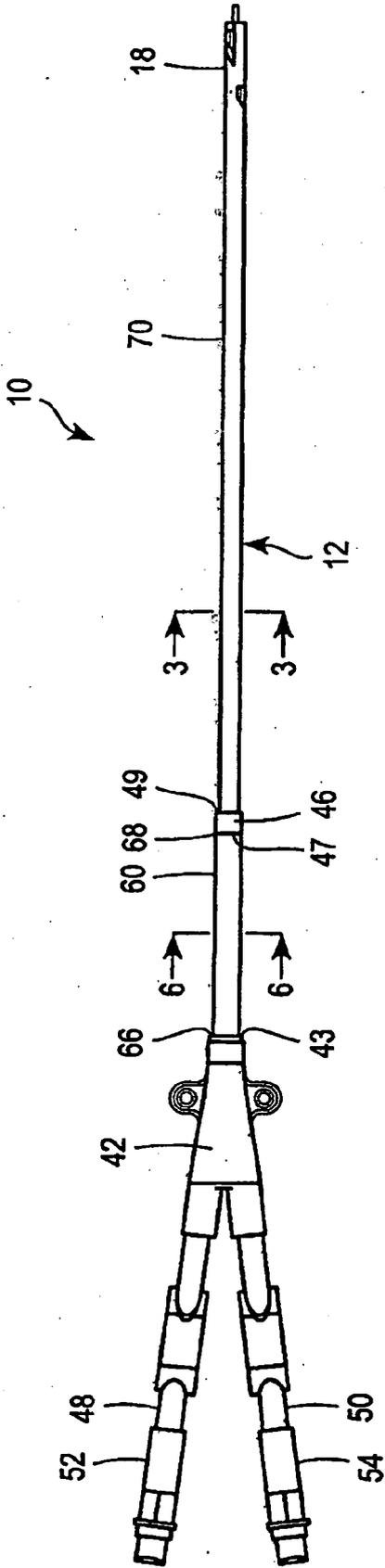


FIG. 1

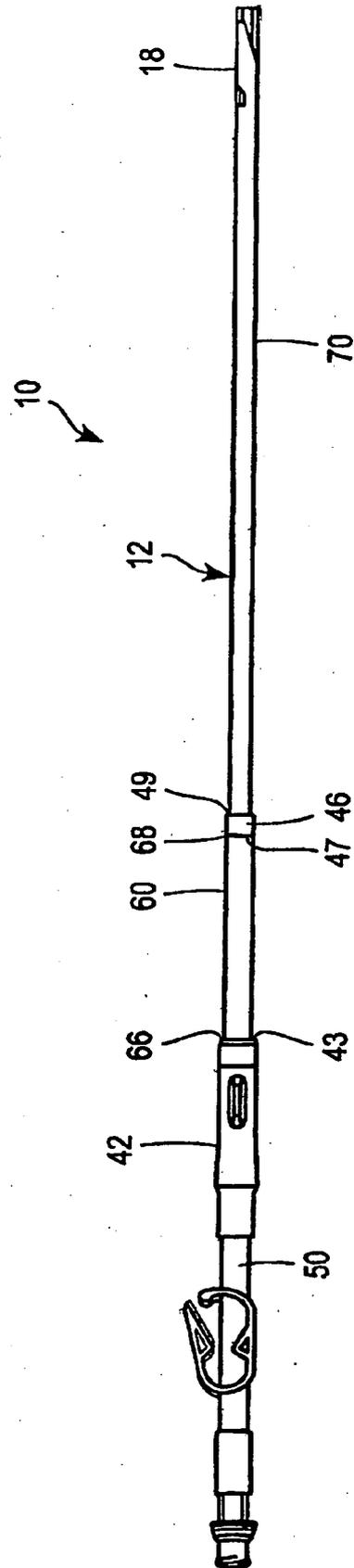


FIG. 2

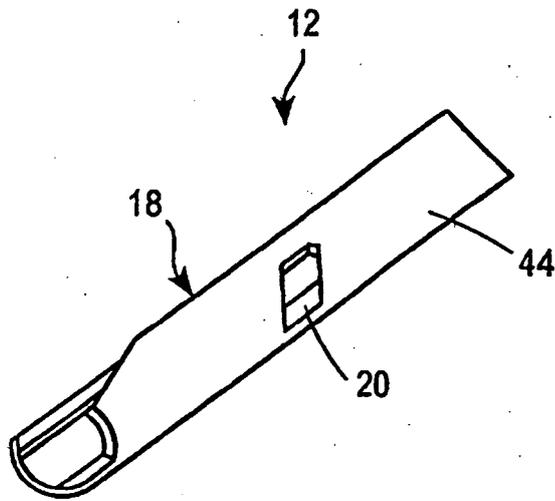


FIG. 4

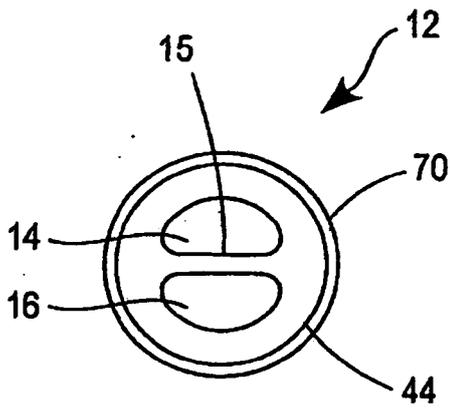


FIG. 3

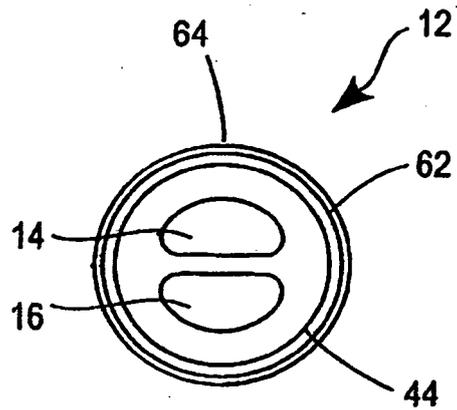


FIG. 6

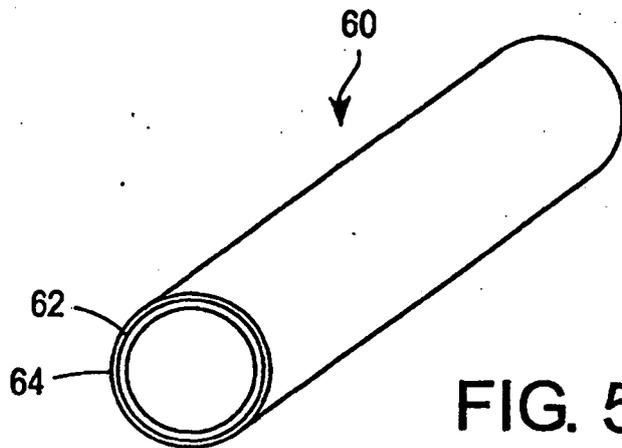


FIG. 5

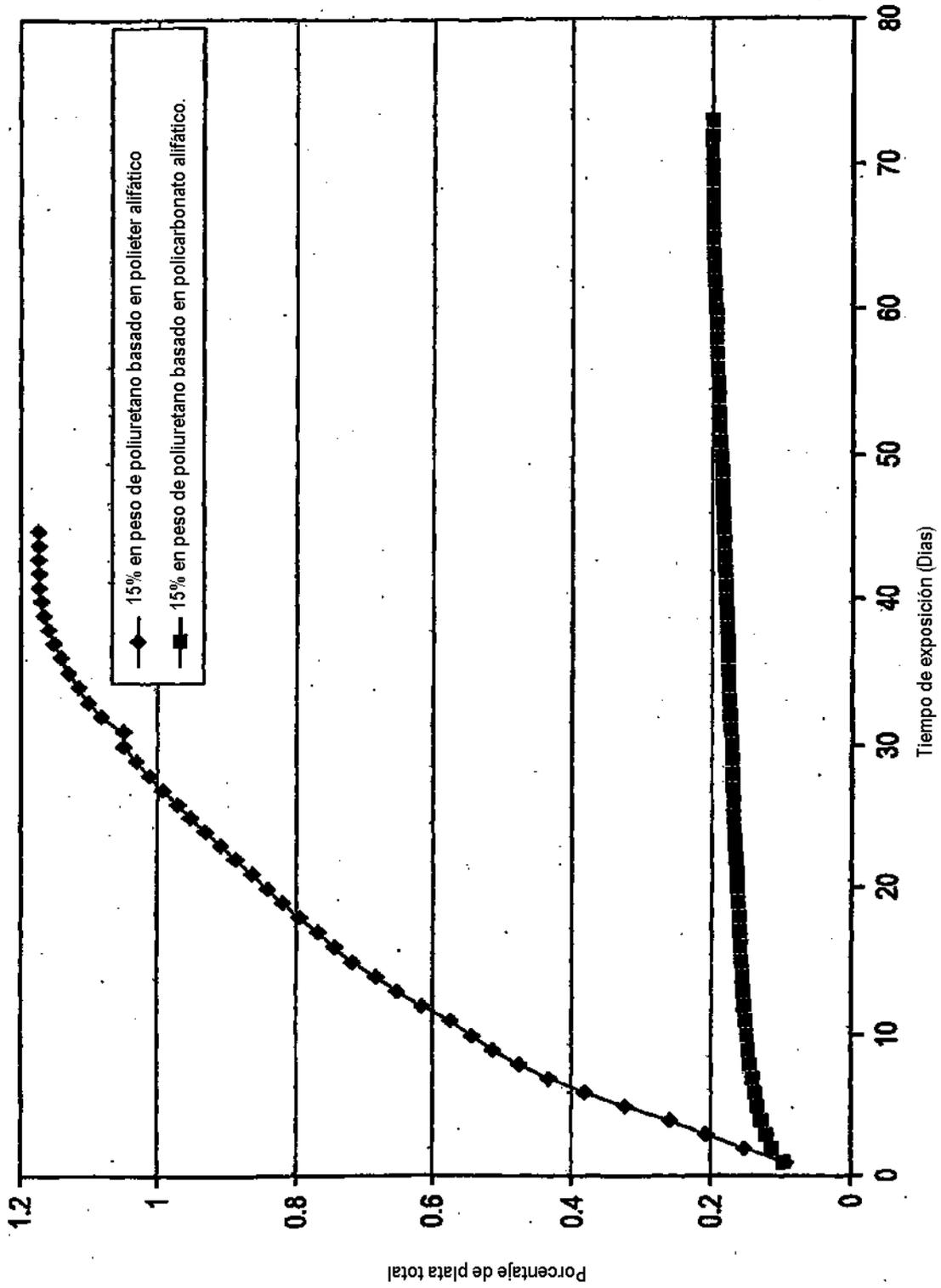


FIG. 7

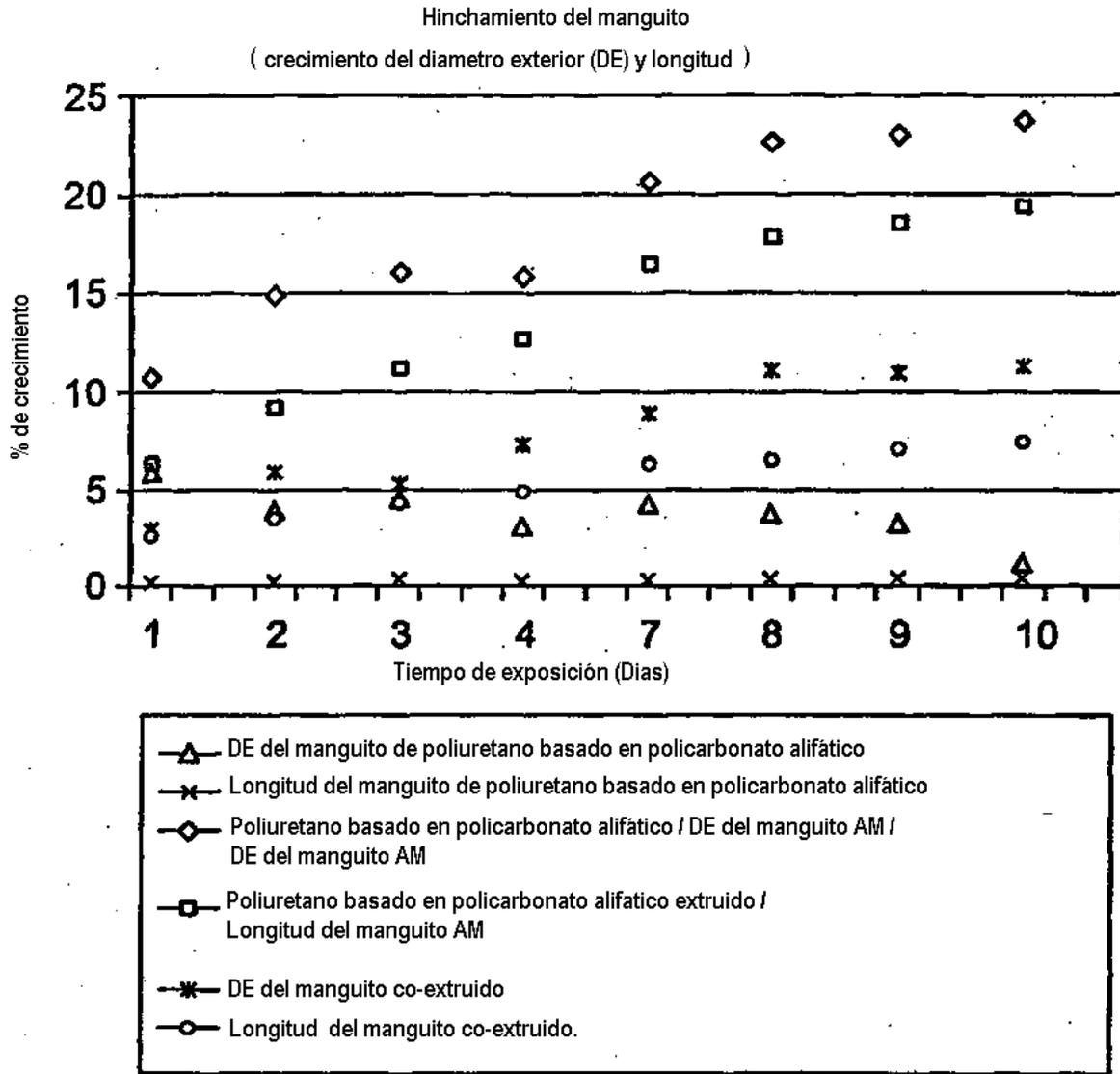


FIG. 8