

353042

46



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, NORTH

CHICAGO, ILLINOIS, Estados Unidos

ENUNCIADO: "UN METODO PARA PREPARAR UN MATERIAL

SUBSTANCIALMENTE ATROMBOGENO"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 639,043 del 17-5-1967



1

Es un hecho conocido que poniendo la sangre en contacto con superficies extrañas o no biológicas se provoca una serie de reacciones bioquímicas que conducen a la formación de trombos o coágulos sanguíneos. Hay, desde luego, muchos tipos de defectos mecánicos que ocurren en los organismos de los animales de sangre caliente, y que pueden tratarse convenientemente por implantación de piezas sintéticas. Pero los materiales que se usan para preparar estos dispositivos son trombógenos generalmente, y por lo tanto de escaso valor ya que la pieza implantada hay que tratarla periódicamente con los anticoagulantes para impedir la formación de coágulos de sangre. Esto no solo constituye una dificultad mecánica pero también presenta un aspecto peligroso de dichos dispositivos, especialmente cuando se trata de una válvula del corazón o un injerto artificial de aorta.

5

10

15

20

25

30

Se han hecho varios intentos para encontrar un material adecuado desprovisto de propiedades trombógenas una vez implantado en el tejido vivo y en contacto con la sangre y que mostrase, al mismo tiempo, otras propiedades que se requieren del dispositivo de acuerdo con el fin a que está destinado, como por ejemplo la no toxicidad, flexibilidad, no irritabilidad y esterilización, entre otras. El caucho, los plásticos y otras sustancias poliméricas, aunque reúnen propiedades deseables, exhiben características trombógenas en conjunto, y por lo tanto, no son muy propicias como materiales de injerto, especialmente para periodos de tiempo prolongados. Recientemente, se han ido revisando varios plásticos y materiales de goma con un anticoagulante de manera que la sangre que entra en contacto -



1 con este material toca solamente la capa superficial cons-
tituida por el anticoagulante, evitándose así la formación
de coágulos. Esta técnica de revestimiento se lleva a cabo
cubriendo primero el material con una capa de grafito y -
5 tratándolo después con una sal de amonio cuaternaria, como
cloruro de benzalconio. La sal de amonio cuaternaria es ca-
paz de actuar como agente fijador del componente anticoagu-
lante. Aunque este material mostró ciertas características
atrombógenas, quedan todavía algunos inconvenientes. Por
10 ejemplo, este material revestido carece de flexibilidad, ha-
ciéndose difícil de fabricar en las formas deseadas y ne-
cesarias. Además, la circulación sanguínea sobre la super-
ficie revestida quita, eventualmente, la cubierta anticoagu-
lante exponiendo la capa inferior a la sangre y dando así
15 lugar a las formaciones de coágulos.

El objeto de esta invención es proporcionar un ma-
terial que exhiba un carácter atrombógeno en alto grado du-
rante períodos de tiempo prolongados cuando esté en contacto
con la sangre de los animales de sangre caliente, y que al
20 mismo tiempo sea bastante flexible para permitir la modela-
ción de varios dispositivos protésicos sin afectar las pro-
piedades atrombógenas del material.

El objeto de esta invención se consigue preparan-
do un material de resina polimérica que contiene un anti-
25 coagulante en el y disperso por toda la resina base. Se em-
plea una cantidad suficiente del anticoagulante para im-
pregnar bien la superficie de la resina polimérica con an-
ticoagulante, obteniéndose así una superficie atrombógena
en la forma final del dispositivo moldeado con este mate-
30 rial.

16 MAY 1960



1 Generalmente, la resina base se presenta en forma
de un polvo seco. Si es necesario añadir a la resina otros
ingredientes como, por ejemplo, agentes lubricantes, esta-
bilizadores, plastificantes u otros similares, estos com-
5 ponentes se añaden a la resina, y el conjunto se mezcla a
fondo en seco. El anticoagulante también se presenta en for-
ma de un polvo fino y se añade a la mezcla que contiene re-
sina. Ambos componentes se mezclan en seco para permitir
el encapsulado del anticoagulante dentro de la resina base.
10 La composición obtenida esta entonces en condiciones de -
someterse a presión o moldear de otra manera para obtener
el dispositivo de aplicación médica deseado.

15 Cualquier resina polimérica de grado médico puede
emplearse dentro del alcance de esta invención. Los mate-
riales de este tipo incluyen generalmente plásticos y re-
sinas de goma. Las resinas adecuadas abarcan polietileno,
polipropileno, cloruro de polivinilo, polimetil metacri-
20 lato, poliestireno, nylon, copolímero de cloruro-acetato de
polivinilo y goma de silicona, entre otras. Los polimeros
preferidos incluyen polietileno, polipropileno y cloruro de
polivinilo, constituyendo el cloruro de polivinilo el ma-
terial ideal. Cuando se usa el cloruro de polivinilo, hay
que mezclar varias sustancias con la resina para obtener
un material adecuado. Por ejemplo, un material de cloruro
25 de polivinilo de grado médico adecuado tiene que contener
agentes plastificantes, estabilizadores y lubricantes. Los
plastificantes adecuados incluyen varios ésteres de anhídri-
do ftálico, tales como ftalato dibutílico, ftalato dietíli-
co, ftalato dicitclohexílico, ftalato diisodecílico, y fta-
30 lato dicaprílico, entre otros. Los estabilizadores adecua-



1 dos comprenden, generalmente, compuestos organo-metálicos
a base de sodio, calcio, bario, zinc, magnesio, aluminio,
y titanio, como por ejemplo, estearato de calcio. Un ejem-
plo de agente lubricante incluye, aceite de soja epoxidado.
5 Debe entenderse, desde luego, que estos agentes son conoci-
dos en el arte preparatorio y se usan solamente en relación
con resinas poliméricas que necesitan una estabilización -
de un grado más elevado.

10 La proporción de resina base y el anticoagulante
hay que controlarla para asegurar una dispersión adecuada
del anticoagulante en la resina. El término "dispersión ade-
cuada" significa que una cantidad suficiente del anticoagu-
lante queda encapsulada dentro de la resina polimérica ba-
se de modo que la superficie resulte substancialmente atrom-
15 bógena en contacto con la sangre. Generalmente, el compo-
nente anticoagulante constituye entre 0,1% y 15% de la com-
posición final basado en el peso del producto terminado.
Con esta concentración, se puede conseguir una dispersión
adecuada, obteniéndose una superficie substancialmente atrom-
20 bógena.

Además de estar en concentraciones adecuadas, el
anticoagulante debe ser compuesto de partículas del tamaño
suficientemente pequeño para asegurar la dispersión adecua-
da. Un anticoagulante en forma de polvo micronizado hasta
25 partículas del tamaño de la malla 325, o más pequeñas, re-
sultó adecuado para los fines prácticos de esta invención.
El término "la malla 325" significa una tela metálica que
tiene 325 aberturas por pulgada cuadrada de la tela. Una
partícula del tamaño de la malla 325 o más pequeña se mez-
cla bien con la resina base, permitiendo una encapsulación
30



1 adecuada del anticoagulante sin afectar la moldeabilidad -
del producto terminado.

5 El componente anticoagulante de esta invención pue
de ser cualquier anticoagulante que sea compatible con la
sangre de los animales de sangre caliente. Los anticoagu-
lantes de este tipo incluyen compuestos heparínicos, como
heparina de sodio, compuestos cumarínicos como dicumarina,
y derivados de indandiona, como warfarina. Aunque todos es-
tos anticoagulantes son igualmente eficaces en el aspecto
10 práctico de esta invención, nosotros, por conveniencia, nos
referiremos solo a la heparina de sodio en los ejemplos que
siguen.

15 En general, este material se prepara mezclando me-
canicamente el polvo anticoagulante con la resina poliméri-
ca que también se presenta en forma de polvo. La mezcla re-
sultante se puede moldear por expulsión a presión o de otra
manera para darle la forma deseada. Cuando se usa el cloru-
ro de polivinilo como resina base, se obtienen mejores re-
sultados mezclando en seco, primero, junto con la resina
20 base y los agentes estabilizadores, plastificantes y lubri-
cantes. Después, se añade a esta mezcla el anticoagulante
pulverizado, y el conjunto se mezcla otra vez en seco. La
mezcla resultante se puede someter al proceso de expulsión
por presión para formar tubos adecuados o puede moldearse
25 de otra manera para obtener el artículo deseado. Los ejem-
plos que se presentan a continuación sirven para ilustrar
algunos aspectos característicos de esta invención y no
deben ser considerados como limitando el alcance de la mis-
ma.

30

EJEMPLO 1



1

Los siguientes ingredientes se mezclan juntos en seco:

5

Cloruro de Polivinilo	.100 gramos
Ftalato Dibutílico	42 "
Estearato de Calcio	2 "
Aceite de Soja Epoxidado	8 "

10

El compuesto resultante se guarda a la temperatura ambiente durante 18 horas. A este compuesto se añaden 8 gramos de heparina de sodio micronizada hasta partículas del tamaño de la malla 325, y el conjunto se mezcla en seco. El compuesto resultante se moldea por expulsión a presión para formar tubos con un diámetro interior de 0,25 cm. y diámetro exterior de 0,325 cm.

EJEMPLO 2

15

A 100 gramos de polietileno pulverizado se añaden 10 gramos de sodio heparinizado. El conjunto se mezcla a fondo en seco y el compuesto resultante se moldea por expulsión a presión para formar tubos de un diámetro interior de 0,25 cm. y diámetro exterior de 0,325 cm., aproximadamente.

20

Empleando el procedimiento del Ejemplo 2 se pueden usar otros plásticos como polipropileno y poliestireno en lugar de polietileno. El carácter atrombógeno de los tubos preparados de acuerdo con esta invención se puede demostrar in vitro usando la sangre recién extraída de un can.

25

EJEMPLO 3

Al tubo preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se le da la forma de U y se fija a la base vertical que gira lateralmente. La sange recién extraída

30

16 MAY



1 de un perro se introduce en el tubo y la base se hace girar lateralmente describiendo un arco de 180°. Después de 10 horas la sangre permanece en estado flúido y no se ven coágulos.

5

EJEMPLO 4

10

El tubo preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 se puede ensayar in vivo usando la vena yugular de un perro. La vena yugular canina se descubre y se secciona de una manera quirúrgica corriente. El tubo del Ejemplo 1 se pone en forma de un asa, y a cada extremo de la vena yugular se ata un extremo del tubo. Entonces se permite que la sangre circule por la vena yugular a través del asa formada con el tubo.

15

Al cabo de una hora, la circulación de sangre es normal y no se encuentra ningún coágulo en el animal.

20

Otros investigadores pueden aplicar esta invención de muy diferentes maneras que pueden ocurrírseles después de leer esta invención. Cualquier uso práctico de la invención se considera cubierto por la misma, siempre y cuando este uso esté dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

25

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30

1.- Un método para preparar un material substancialmente atrombógeno con respecto a la sangre de los animales de sangre caliente, que consiste en mezclar una resina polimérica base pulverizada y un anticoagulante pulverizado, de manera que el anticoagulante quede disperso por toda la resina base.



1

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la resina base es un miembro seleccionado entre el grupo consistente en polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, polimetil metacrilato, poliestireno, nylon, cloruro-acetato de polivinilo y goma de silicona.

5

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anticoagulante es heparina de sodio.

10

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, donde el anticoagulante se encuentra en una cantidad del 0,1% al 15% basada en el peso de la composición final.

15

5.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA PREPARAR UN MATERIAL SUBSTANCIALMENTE ATROMBOGENO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de mayo de 1968

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30