

402393

24 MAY 1972



Int. Cl. ² : <u>A61M</u>

P.- 50.692

File No 30605-F

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I, P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GULF OIL CORPORATION

entidad norteamericana

con domicilio en 439 Seventh Avenue, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos de América.

por: " UN DISPOSITIVO PERCUTANEO DE IMPLANTACION, PARA LA INYECCION DE MEDICAMENTOS O DROGAS EN UN CUERPO VIVO "

(Clase Internacional A61m)

402393

24



La presente invención se refiere a dispositivos percutáneos en Medicina y, más en particular, a dispositivos percutáneos de implantación perfeccionados, para la inyección de medicamentos.

5 Se hace sentir la necesidad de una implantación percutánea fiable para aquellas circunstancias que exigen la administración prolongada de medicamentos por vía subcutánea, y en particular para las circunstancias en que es conveniente una liberación controlada, uniforme y continua del medicamento.

10 Uno de los requisitos que se exige a tal implantación percutánea es el de que sea capaz de proporcionar un aislamiento hermético a las bacterias en unión con los tejidos circundantes, de modo que la implantación del dispositivo percutáneo no constituya una fuente de origen de infección ni permita de otro modo la entrada de gérmenes patógenos u otra materia extraña no deseada. Otro criterio importante es el de que el dispositivo percutáneo de implantación ha de ser biológicamente compatible con los tejidos vivos en los que se vaya a implantar. En relación con esto, la implantación percutánea no ha de impedir la cicatrización o curación, irritar los tejidos ni estimular una fuerte o prolongada respuesta de rechazo. Además, el dispositivo ha de poder fijarse o retenerse fácilmente en los tejidos circundantes, ha de residir en éstos sin

402393



producir incomodidad, ha de ser fisiológicamente inerte a lo largo de extensos períodos o intervalos de tiempo y ha de ser mecánicamente robusto y fiable, especialmente en relación con las propiedades de superficie.

5 Además, existe una tendencia natural del tejido epitelial a crecer progresivamente desarrollándose hacia abajo y en torno a una implantación percutánea hasta llegar a veces a rodearla por completo, o encapsularla. Al producirse tal encapsulación epitelial, el
10 dispositivo queda simplemente retenido en una bolsa exterior al cuerpo y, por consiguiente, no conserva su naturaleza percutánea prevista. Una implantación así encapsulada tiende a ser expulsada gradualmente de la bolsa que la tiene encapsulada en el cuerpo. Por consiguiente,
15 es criterio adicional el de que la implantación prevenga una encapsulación epitelial.

Es objeto de la presente invención un dispositivo perfeccionado de implantación percutánea.

20 Otro objeto de la presente invención es un dispositivo percutáneo de implantación para la inyección de medicamentos en un cuerpo vivo, que proporcione un aislamiento hermético a las bacterias en unión de los tejidos circundantes, y que resulte adecuado para una implantación prolongada sin que haya irritación ni rechazo por
25 parte de los tejidos. Otro objeto de la invención reside

402393



en una implantación percutánea que se retenga o fije con
facilidad en los tejidos circundantes, impida la encapsula-
ción epitelial debida al crecimiento progresivo del epite-
lio, y dé un alto grado de fiabilidad mecánica y fisioló-
gica. Es objeto adicional del invento una implantación per-
cutánea capaz de proporcionar una liberación controlada,
uniforme y continua de medicamento en un cuerpo vivo.

Estos y otros objetos de la invención se expo-
nen con mayor particularidad en la siguiente descripción
detallada y en los dibujos adjuntos, de los cuales:

- la figura 1 es una vista en perspectiva de un
dispositivo percutáneo de implantación que lleva incorpo-
radas diversas características del presente invento y es-
tá destinado a la administración y liberación controla-
da de medicación;

- la figura 2 es una vista en sección recta
del dispositivo percutáneo de la figura 1, tomada la sec-
ción por la línea 2-2 y que representa el dispositivo des-
pués de la implantación;

- la figura 2A es una ilustración de un elemen-
to del dispositivo percutáneo de las figuras 1 y 2; y

- las figuras 3, 4, 5 y 6 son vistas en sec-
ción recta de otras varias formas de realización del
presente invento.

La presente invención tiende a un dispositivo

402393

24 MAY



percutáneo de implantación particularmente adecuado para la administración subcutánea de medicamentos o drogas a un cuerpo vivo. El dispositivo de implantación comprende un vástago o caña dotada de un pasaje que la atraviesa, 5 una pestaña de estabilización junto a la base de la caña para estabilizar el dispositivo de implantación en los tejidos circundantes, unos medios asociados a dicha caña para prevenir el crecimiento progresivo del epitelio a lo largo de la caña y para retener el dispositivo de im- 10 plantación por crecimiento del epitelio a su través, y unos medios de válvula normalmente cerrados en el pasaje para administrar el medicamento a través del pasaje e impedir que por el mismo entren gérmenes patógenos del exterior u otras materias no deseadas. Es importante que 15 por lo menos una parte de la superficie de la implantación percutánea que vaya a entrar en contacto con los tejidos vivos, y de preferencia la superficie entera de la caña, la pestaña de estabilización y los medios de detención del epitelio, tengan un revestimiento de 20 carbono pirolítico.

Además, la implantación percutánea puede tener medios de reserva o depósito y de liberación de medicamentos, en comunicación con el paso, para retener un depósito de medicamento administrado por los medios 25 de válvula del pasaje y para liberar en el cuerpo, de

402393



manera prefijada, la reserva de medicamento así retenida.

En las figuras 1 y 2 se ilustra un dispositivo percutáneo 10 de implantación destinado a la administración percutánea, controlada, uniforme y continua de un medicamento a un cuerpo vivo. El dispositivo de implantación 10 comprende una caña o vástago 12 con un pasaje 14 que la atraviesa o recorre, una pestaña 26 de estabilización en la base 16 de la caña 12, unos medios 18 de detención del epitelio en torno a la caña 12, y unos medios de válvula 20 en el pasaje 14. Además, se prevén medios 22 de reserva o depósito y de liberación de medicamento, en comunicación con el pasaje 14. En la forma de realización ilustrada en las figuras 1 y 2, la caña 12 es cilíndrica en su forma exterior y está provista de una pestaña superior 24 en uno de sus extremos, y de la pestaña estabilizadora 26 subcutánea en su otro extremo. El pasaje 14 que recorre la caña 12 viene definido por la superficie interior 13 de la caña 12 y es también de forma cilíndrica en general, con el mismo eje 28 de simetría radial que el exterior cilíndrico 30 de la caña. El pasaje 14 generalmente cilíndrico consta, en sí, de una zona cilíndrica superior 32 junto a la extremidad de la caña que tiene la pestaña superior 24, y una zona cilíndrica inferior 34 contigua a la extremidad de la caña que tiene la pestaña estabilizadora subcutánea 26.

402393



La zona superior 32 del pasaje 14 es de mayor diámetro que la zona inferior 34. La transición en el pasaje 14 entre la zona superior 32 y la zona inferior 34 es discontinuamente brusca y, por consiguiente, presenta un saliente 36 anular o de forma de arandela que se halla en un plano ortogonal al eje geométrico 28 del pasaje y que tiene, en sus circunferencias interior y exterior 38 y 40, los respectivos extremos terminales interiores 38 y 40 de las zonas inferior y superior, 34 y 32, del pasaje 14.

La extremidad exterior 42 de la zona superior 32 del pasaje 14 está provista de unos medios de conexión 44, tales como los hilos de rosca 46 ilustrados, para conectar un dispositivo inyector de medicamento a la implantación percutánea 10.

El objeto de los medios de conexión 44 y del saliente 36 en el pasaje 14 se explicará más adelante con mayor detalle.

La caña 12 atravesada o recorrida por el pasaje 14, la pestaña superior 24 y la pestaña de estabilización subcutánea 26 están hechas todas en una sola unidad, a base de un sustrato 48 provisto después de un revestimiento de carbono pirolítico 50 en toda la superficie de la unidad. También se describirán más adelante con mayor detalle los materiales adecuados para el sustrato

402393



48, y las propiedades y formación del depósito de carbono pirolítico que constituye el revestimiento.

5 En torno a la caña 12 están los medios de detención 18 del epitelio que, en la forma de realización ilustrada en las figuras 1 y 2, comprenden un collar 52 hecho de tela metálica 54 o una chapa metálica perforada equivalente, de una aleación de 50% de molibdeno y 50% de renio. La tela metálica 54 del collar, que aparece con mayor detalle en la figura 2A, tiene una pestaña o ala plana 56 roma, en su circunferencia exterior 57, para evitar daños a los tejidos, y un borde interior 58. El alambre o hilo de la tela metálica tiene un diámetro que va de alrededor de 0,02 mm a aproximadamente 0,5 mm, y preferiblemente de alrededor de 0,05 mm a aproximadamente 15 0,1 mm. La abertura o separación entre hilos es suficiente para impedir que se cierre durante la operación de recubrir de carbono pirolítico. La abertura o separación entre los hilos, después de recubrir, ha de ser lo bastante grande para permitir el crecimiento o desarrollo del 20 tejido epitelial a su través, pero no tan grande que permita el crecimiento progresivo del tejido epitelial por la caña abajo, del dispositivo de implantación. La distancia máxima de separación entre hilos después del revestimiento es de 3,2 mm, y la mínima es de alrededor de 25 0,05 mm. De preferencia, la separación es aproximadamente

402393

24



de 1 mm. La tela metálica 54 se coloca en torno a la parte de caña 12 correspondiente al substrato 48, antes de depositar sobre ella el revestimiento de carbono pirolítico, de modo que el borde interior 58 se aloje en una garganta 60 circunferencialmente practicada en torno a la caña del substrato.

Como se ilustra en la figura 2A, la tela metálica 54 del collar 52 está abierta o partida para facilitar la colocación en torno a la caña del substrato; y después de esta colocación, la tela metálica 54 puede sujetarse en posición en la garganta 60 de una manera adecuada cualquiera, tal como por medio de un alambre (no representado), hasta que se deposite el revestimiento 50 de carbono pirolítico sobre el substrato 48 que incluye la tela metálica 54. Naturalmente, la formación de depósito del revestimiento de carbono pirolítico sirve para fijar permanentemente la tela metálica 54 a la implantación percutánea 10.

Como más arriba se ha hecho constar, en comunicación con el pasaje 14, en la extremidad de éste contigua a la pestaña de estabilización 26, se prevén unos medios de reserva y de liberación 22 de medicamento. En la forma de ejecución ilustrada, los medios de reserva y liberación 22 comprenden una membrana porosa 62 elegida de modo que proporcione las características medicinales

402393

24



de liberación deseadas para el curso de tratamiento se-
leccionado y para el tipo de medicamento o droga a admi-
nistrar por medio del dispositivo percutáneo 10. En gene-
ral, la membrana 62 se elegirá de modo que proporcione una
5 liberación controlada, uniforme y continua del medicamen-
to, a una velocidad o con una tasa prefijada.

La membrana porosa 62 es de forma tubular y tie-
ne un diámetro exterior aproximadamente equivalente al diá-
metro interior de la zona inferior 34 del pasaje 14. La
10 extremidad superior 64 de la membrana porosa tubular 62
está abierta, y va fijada, después de depositado el re-
vestimiento 50 de carbono pirlítico, a la zona inferior
34 del pasaje 14. La extremidad inferior (es decir, la
opuesta) 66 de la membrana de forma tubular 62 está ce-
15 rrada, de modo que, al fijarse la extremidad superior 64
de la membrana 62 al pasaje 14, se obtiene un depósito de
reserva 68 para drogas y/o medicamentos junto a la super-
ficie interior 70 de la membrana, y la superficie exterior
71 de la membrana 62 quedará expuesta a los tejidos sub-
20 cutáneos 72 al producirse la implantación percutánea del
dispositivo 10. Por consiguiente, el medicamento conte-
nido en el depósito será liberado a través de la membra-
na e introducido en los tejidos subcutáneos 72 circundan-
tes del cuerpo vivo, de la manera deseada.

25 Como el diámetro interior de la zona inferior

402393

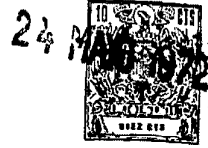


34 del pasaje 14 es aproximadamente igual al diámetro exterior de la membrana 62 de forma de tubo, un método eficaz de fijar la membrana 62 en comunicación con el pasaje 14 es el de introducir y fijar con adhesivo la
5 extremidad abierta 64 de la membrana en la zona inferior 34. A este fin puede emplearse un adhesivo adecuado, tal como un pegamento de silicona.

La propia membrana porosa puede seleccionarse y fabricarse partiendo de un material cualquiera que
10 tenga las propiedades deseadas de liberación de medicamentos, y las propiedades adecuadas respecto a compatibilidad con los tejidos y resistencia a la degradación fisiológica. Por ejemplo, las membranas delgadas y flexibles de nitrato de celulosa y acetato de celulosa son
15 adecuadas para algunas situaciones, y pueden fabricarse fácilmente por métodos de colada en solución. También pueden usarse membranas porosas de otros materiales apropiados.

Los medios de válvula 20 de la forma de realización de las figuras 1 y 2 consisten en un tapón elástico 74 que se halla muy ajustado en el pasaje 14, en un lugar del pasaje situado en general por encima (esto es, hacia la pestaña superior 24) de los medios de depósito y liberación 22 de medicamento, y tal que el saliente
20 25 te 36 y los extremos terminales 38 y 40 de las zonas su-

402393



5 perior e inferior 32 y 34 del pasaje quedan junto a una posición intermedia del tapón 74. Por consiguiente, el tapón 74 asienta contra el saliente 36, a fin de resistir las fuerzas aplicadas al tapón en el sentido de acercarse a la extremidad del pasaje 14 adyacente a la pestaña estabilizadora 26. Además, la superficie superior 76 del tapón 74 se halla por debajo de los hilos de rosca 46 de los medios de conexión 44. El tapón 74 puede estar dispuesto de una manera apropiada cualquiera, tal como por introducción y pegado con adhesivo de un tapón preformado (por ejemplo, de silicona de uso en Medicina), o bien por colada "in situ" de un elastómero tal como un prepolímero elastómero de silicona.

15 El tapón elastómero 74 está provisto de un pasaje 78 "latente" o accionable por presión, que lo atraviesa recorriéndolo en general a lo largo del eje 28 del pasaje 14. El pasaje 78 está construido de manera que, a causa de la naturaleza elastómera del tapón 74 y/o del estado de compresión transversal del tapón en el pasaje 14, el pasaje está normalmente cerrado y, por consiguiente, el tapón no permitirá que pasen materiales de ningún género por el pasaje, en uno u otro sentido. Ahora bien, al aplicarse un medicamento fluido
20 a una presión prefijada, en la superficie superior 76 del
25

402393



5 tapón o bien por medio de un dispositivo adecuado de inyección que tenga una punta de aguja roma para su introducción parcial en el pasaje, el pasaje "latente" 78 se abre permitiendo el paso del medicamento a través del tapón y su entrada en el depósito cerrado 68 de reserva de medicamento, definido por la superficie inferior 80 del tapón 74 y por la superficie interior 70 de la membrana 62.

10 El dispositivo percutáneo 10 se implanta por medio de cualquier procedimiento quirúrgico adecuado. En general, se hace una incisión vertical que atraviese la piel en el lugar deseado para la implantación. La incisión es de una longitud suficiente para permitir la entrada de canto de la pestaña estabilizadora 26, y de
15 una profundidad suficiente para dar acomodo a los medios de depósito y liberación 22 del medicamento y para colocar los medios 18 de detención del epitelio por debajo de la superficie de la piel: A continuación se hace en los tejidos subcutáneos una incisión horizontal, para acomodar
20 dar la pestaña estabilizadora 26, y se introduce el dispositivo percutáneo con la pestaña superior 24 hacia fuera, de modo que la superficie inferior 82 de la pestaña superior quede junto a la superficie de la piel 84. Como alternativa y por razones higiénicas, la pestaña superior puede extenderse un poco por encima de la
25

402393



superficie de la piel. A continuación se cierra la incisión horizontal. Un método conveniente para ello implica las acciones de hacer avanzar el dispositivo percutáneo 10 de modo que la caña 12 quede junto a uno de los extremos de la incisión, y suturar la parte restante de la incisión por su otro extremo.

En la cicatrización, el epitelio 86 crece en torno a la caña 12 y por ésta hacia abajo hasta encontrar la tela metálica 54 recubierta de carbono pirolítico, del collar 52. El epitelio rodea los hilos individuales, recubiertos de carbono pirolítico, del collar 52 de tela metálica, forma un aislamiento hermético a las bacterias y detiene su crecimiento o desarrollo hacia abajo que, de continuar, encapsularía al dispositivo percutáneo 10. Además, esta interacción del collar 52 con el crecimiento del epitelio 86 a su través, retiene la implantación e impide que ésta se desgarre y suelte. Además, esta retención o anclaje, en unión de la pestaña estabilizadora 26, da estabilidad a la posición y colocación del dispositivo percutáneo en los tejidos subcutáneos 72. La pestaña superior 24 sirve para proteger el lugar de emplazamiento de la implantación.

Debido a las propiedades fisiológicas y de compatibilidad con los tejidos del revestimiento 50 de carbono pirolítico del dispositivo 10, la cicatrización

402393



es rápida, sin que haya reacción de rechazo apreciable ni inflamación importante de los tejidos, y resultando la implantación percutánea relativamente cómoda para el paciente. Tras la cicatrización, se fija al dispositivo percutáneo 10, utilizando los medios de conexión 44, un dispositivo de inyección de medicamento (no representado). En la forma de realización ilustrada en las figuras 1 y 2, se toma una jeringa u otro dispositivo capaz de dar una cantidad medida de medicamento fluido a una presión prefijada y suficiente para activar el pasaje "latente" 78 del tapón 74, y se atornilla en los hilos de rosca 46 hasta que asiente contra la superficie superior 76 del tapón 74. A continuación se obliga al medicamento a pasar a través del pasaje 78 practicado en el tapón 74 hasta entrar en el depósito de reserva 68, y el medicamento se libera o sale del depósito pasando a los tejidos circundantes 72 de la manera deseada. La pestaña de estabilización y la retención o anclaje en los medios de detención de la encapsulación sirven para estabilizar la colocación del dispositivo de implantación y disipar las fuerzas asociadas a la inyección de fármacos. Tras la administración del medicamento, se destornilla la jeringa u otro dispositivo, que normalmente será sustituido por una tapa (no representada) que proteja y mantenga limpia la superficie superior 76 del tapón 74, entre sucesivas

402393

24



administraciones de medicamento.

Como más arriba se ha hecho notar, los dispositivos percutáneos de implantación están recubiertos de carbono pirolítico. El recubrimiento se dispone depositando carbono sobre un material de substrato apropiado. El carbono pirolítico no sólo es capaz de aumentar apreciablemente la robustez y resistencia al desgaste del dispositivo percutáneo, sino que también es compatible con el tejido circundante a lo largo de prolongados períodos o intervalos de tiempo, una vez implantado a través de la piel de un cuerpo vivo.

Si bien se hace aquí referencia en general al uso de dispositivos percutáneos en un cuerpo humano vivo, se sobrentiende también que los dispositivos percutáneos pueden tener aplicaciones científica o veterinaria en otros animales vivos, domésticos o montaraces.

En general, el revestimiento de carbono pirolítico se aplica a un material de substrato apropiado, configurado para formar parte del dispositivo percutáneo, de tal modo que el carbono pirolítico recubra por lo menos una parte principal o mayoritaria de la superficie de aquél. El espesor del revestimiento de carbono pirolítico ha de ser suficiente para dar la robustez necesaria para el uso a que se destina, y a menudo es conveniente emplear el revestimiento para dar una robustez adicional

402393



al substrato particular que se está recubriendo. Algunos substratos, tales como ciertos tipos de grafito o metales refractarios, pueden requerir revestimientos de carbono pirolítico sólo relativamente delgados, en tanto que otros substratos han de emplear revestimientos más gruesos. En general, el revestimiento ha de ser por lo menos de 10 micras de espesor, y usualmente de por lo menos alrededor de 25 a 50 micras o más grueso. Si se está empleando un substrato relativamente débil como, por ejemplo, uno hecho de grafito artificial en masa, puede ser conveniente aplicar un revestimiento más grueso de carbono pirolítico para reforzar el dispositivo percutáneo compuesto.

Asimismo, aun cuando un revestimiento exterior relativamente puro tiene una robustez o tenacidad estructural adecuada, y se prefiere en general, también pueden emplearse los revestimientos de carbono pirolíticos obtenidos por deposición conjunta de silicio o de algún otro aditamento formante de carburos. Por ejemplo, como se describe con mayor detalle más adelante, puede haber silicio, en proporción de hasta un 20% en peso, disperso en forma de SiC por todo el carbono pirolítico sin perjudicar por ello a su compatibilidad con los tejidos epidérmicos y subcutáneos en los cuales es implantado.

Para uso en formas complejas, y a fin de obtener un máximo de robustez estructural, es conveniente que

402393

24



el recubrimiento de carbono pirolítico en el substrato sea casi isotrópico. Los carbonos anisotrópicos tienden a exfoliarse cuando las formas complejas se enfrían después de depositar el carbono pirolítico a elevadas

5 temperaturas. Así, para recubrir formas complejas (por ejemplo, las que tengan radios de curvatura menores de 6,4 mm), el carbono pirolítico ha de tener un índice o factor de anisotropía de Bacon (un BAF) no mayor de 1,3. Para formas no complejas pueden usarse valores

10 mayores del BAF, hasta de 2,0 aproximadamente, y para formas planas puede emplearse carbono pirolítico que tenga un valor de BAF de hasta alrededor de 20. El BAF es una medida aceptada de orientación preferida en los planos de capas de la estructura cristalina del carbono.

15 Las técnicas de medición y una explicación completa de la escala de medición se exponen en un artículo de G.E. Bacon titulado "Un método para determinar el grado de orientación del grafito", que apareció en la revista Journal of Applied Chemistry, vol. 6, pág. 477 (1956).

20 A los fines de la explicación, es de notar que el índice 1,0 (punto más bajo de la escala de Bacon) significa un carbono perfectamente isotrópico, en tanto que los valores mayores indican grados crecientes de anisotropía.

25

El peso específico del carbono pirolítico

402393

24



5 se considera una característica importante para determi-
nar la tenacidad o robustez adicional que el revestimien-
to de carbono pirolítico dará al substrato. La densidad
es importante además para asegurar la compatibilidad con
los tejidos, y la fiabilidad mecánica del revestimiento.
Se considera que el carbono pirolítico ha de tener por
lo menos un peso específico de alrededor de 1,5 gramos
por centímetro cúbico, y puede llegar hasta un peso es-
pecífico comprendido entre alrededor de 1,9 g/cm³ y unos
10 2,2 gramos/cm³, aproximadamente. De preferencia, el peso
específico será aproximadamente de 1,9 gramos por centí-
metro cúbico.

15 Otra importante característica del revestimien-
to de carbono pirolítico es su altura de cristalitos, o
tamaño aparente de cristalitos. El tamaño aparente de
cristalitos se designa aquí L_c y puede obtenerse directa-
mente utilizando un difractómetro de rayos X. En relación
con esto, se tiene:

20
$$L_c = 0,89 \cdot \lambda / \cos \theta$$

donde

es la longitud de onda en Å (ångstroms),

es la anchura de línea a media altura (002), y

θ es el ángulo de Bragg.

25 Los revestimientos de carbono pirolítico para uso en dis-

402393

24 MAY 1972



positivos percutáneos han de tener un tamaño de cristali-
tos no mayor de unos 200 Å, y preferiblemente comprendido
entre alrededor de 20 y unos 50 Å.

5 Como el material de substrato para el dispositi-
vo protésico irá de preferencia completamente envuelto o
recubierto de carbono pirolítico, la selección del mate-
rial del cual vaya a hacerse el substrato no es de impor-
tancia suma, de por sí. Sin embargo, el material del subs-
trato ha de tener unas propiedades estructurales y de te-
10 nacidad suficientes para resistir con fiabilidad las con-
diciones de uso de la particular aplicación percutánea
para la cual se vaya a emplear. Ahora bien, hay partes
del substrato que pueden o van a quedar expuestas a los
tejidos corporales, como podría suceder, por ejemplo, al
15 pasar de la mecanización a la forma final después de re-
cubierto el perfil básico con carbono pirolítico, y en
ese caso el substrato habría de elegirse de entre mate-
riales relativamente inertes biológicamente, y de prefe-
rencia de grafito artificial.

20 Es muy importante que el material del substrato
sea compatible con el carbono pirolítico, y más en
particular que sea adecuado para su uso en las condi-
ciones de tratamiento para revestirlo con carbono piro-
lítico. Aun cuando es deseable que el material del subs-
trato tenga una tenacidad o robustez estructural sufi-
25

402393



5 ciente para resistir posibles fallos o roturas durante su uso final, pueden emplearse materiales que no posean de por sí una resistencia estructural suficientemente alta, utilizando entonces el carbono pirolítico depositado sobre ellos para dar una resistencia estructural adicional al dispositivo protésico.

10 Como el carbono pirolítico, por definición, se deposita mediante pirólisis de una sustancia que contiene carbono, el substrato se hallará sometido a las temperaturas bastante altas necesarias para la pirólisis. En general son hidrocarburos las sustancias con contenido de carbono que se emplean para la pirólisis, usándose temperaturas de unos 1000°C, por lo menos. Algunos ejemplos de la formación de depósito de carbono pirolítico para producir
15 artículos revestidos, con una mayor estabilidad en condiciones de alta temperatura y radiación neutrónica, se exponen en la patente de EE.UU. 3.298.921. Los procedimientos ilustrados y descritos en esta patente de EE.UU. hacen uso del metano como fuente de suministro de carbono, y utilizan temperaturas comprendidas en general en la gama de unos
20 1200°C a 2300°C. Aun cuando es posible depositar carbono pirolítico de las propiedades convenientes respecto al presente invento, a temperaturas algo menores, mediante el uso de otros hidrocarburos como, por ejemplo, el propano o el
25 butano, se considera en general que los materiales de subs-

402393

24



trato han de permanecer esencialmente inafectados por las
temperaturas de por lo menos alrededor de 1000°C, y de
preferencia por temperaturas aún más altas. Los carbones
pirolíticos depositados con o sin silicio a temperaturas
5 inferiores a unos 1500°C, son particularmente adecuados
para uso en dispositivos percutáneos, porque tales carbo-
nos pirolíticos tienen una compatibilidad con los tejidos
y una fiabilidad mecánica excepcionales.

Como el substrato se recubre a temperaturas rela-
10 tivamente altas y el dispositivo percutáneo se empleará
a temperaturas, por lo general, muy próximas a la del
ambiente, los coeficientes de dilatación térmica del subs-
trato y del carbono pirolítico depositado sobre él han de
estar relativamente próximos entre sí, si se va a depositar
15 el carbono pirolítico directamente sobre el substrato y se
quiere establecer una firme unión entre ellos. Si bien en
la patente de EE.UU. arriba mencionada se incluye una des-
cripción de la manera de depositar una capa de carbono pi-
rolítico intermedia y de baja densidad, cuyo empleo podría
20 proporcionar una mayor libertad de acción para adaptar o
igualar los coeficientes de dilatación térmica, es prefe-
rible depositar el carbono pirolítico directamente sobre
el substrato o sobre una capa densa intermedia de carbono.
Es posible depositar un carbono pirolítico de las caracte-
25 rísticas deseadas, que tenga un coeficiente medio de dila-

402393



tación térmica aproximadamente comprendido entre alrededor de 3 y unos $6 \cdot 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$, medido entre 20°C y 1000°C . Por consiguiente, se eligen como substrato los materiales que tengan la mencionada estabilidad a temperaturas elevadas y posean coeficientes de dilatación térmica comprendidos dentro de dicho intervalo general o ligeramente por encima de él: por ejemplo, hasta de aproximadamente $8 \cdot 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$. Entre los ejemplos de materiales adecuados como substratos se incluyen: el grafito artificial, el carburo de boro, el carburo de silicio, los metales refractarios tales como el tántalo, molibdeno, tungsteno y sus aleaciones, y diversos cerámicos como la mullita. Un material preferido como substrato es el grafito policristalino. Un ejemplo de este grafito es el grafito policristalino que se expende en el mercado bajo la denominación comercial de grafito POCO AXF, el cual tiene un peso específico aproximado de 1,9 gramos por centímetro cúbico, un tamaño medio de cristalitas (L_c) de alrededor de 300 \AA y una isotropía de casi 1,0 en la escala de Bacon. Los materiales de substrato cerámicos y metálicos que puedan moldearse o conformarse con facilidad resultan particularmente convenientes, en relación con la producción en serie y por consideraciones de costo. Las fibras y tamices refractarios, en particular los de fibras de metales refractarios, y las chapas metálicas delgadas perforadas resultan particularmente apro-

402393

24



piadas como substratos para los medios de detención de la encapsulación por parte del epitelio.

El revestimiento de carbono pirolítico se aplica al substrato utilizando un aparato adecuado para este fin. De preferencia, se usa un aparato que mantenga al substrato en movimiento mientras se lleva a cabo el procedimiento de recubrir, para asegurarse de que el revestimiento se distribuye uniformemente sobre las superficies deseadas del substrato. Puede emplearse un recubridor de tambor rotatorio o uno de mesa vibratoria. Cuando los substratos a recubrir son lo bastante pequeños para que entren en levitación en una corriente gaseosa que fluya hacia arriba, se prefiere utilizar un aparato recubridor a base de lecho fluidificado. Cuando se empleen substratos más grandes, o se desee modificar el espesor u otras características del revestimiento de carbono pirolítico en diferentes partes del substrato, pueden emplearse distintos métodos de recubrir, tales como el de sostener el substrato en un mandril giratorio o estacionario dentro de un lecho fluidificado grande.

Como se explica con detalle en la mencionada patente de EE.UU., las características del carbono que se deposita pueden hacerse variar, modificando para ello las condiciones en las cuales se realiza la pirólisis. Por ejemplo, en un procedimiento de recubrir en lecho

402393

24



fluidificado, en el cual se use una mezcla de un gas de hidrocarburos, tal como el metano, y un gas inerte como el helio o el argón, los cambios en el tanto por ciento de volumen del gas de hidrocarburo, el caudal total de la corriente gaseosa fluidificante y la temperatura a la cual se realiza la pirólisis, afectan todos a las características del carbono pirolítico que se deposita. El control de estos diversos parámetros de trabajo no sólo permite obtener depósitos de carbono pirolítico de la densidad, el tamaño aparente de cristalitos y la isotropía convenientes, sino que también permite regular el coeficiente de dilatación térmica deseado en el carbono pirolítico depositado. Este control puede usarse también para "graduar" un revestimiento, a fin de obtener una variedad de superficies exteriores. Es posible depositar un recubrimiento de pirocarburo isotrópico tenaz y resistente como base, con un BAF de 1,3 o menos, y, casi al final de la operación de recubrir, modificar gradualmente las condiciones de revestimiento para obtener una capa exterior altamente orientada. Usando este método, es posible lograr convenientemente depósitos de revestimiento adecuados, con superficies exteriores altamente anisotrópicas y, por ejemplo, de unas 25 micras de espesor.

En general, cuando el carbono pirolítico se deposita directamente sobre la superficie del material de

402393

24



substrato, las condiciones de la pirólisis se controlan de modo que el carbono pirolítico depositado tenga un coeficiente de dilatación igualado, dentro de un 25% en más o en menos, al coeficiente de dilatación del material del
5 substrato, y preferiblemente dentro de un 20% en más o en menos, aproximadamente. Como el carbono pirolítico tiene mayor resistencia mecánica cuando está sometido a compresión que cuando lo está a tracción, el coeficiente de dilatación térmica del carbono pirolítico, en el caso más preferible, es aproximadamente igual o menor que
10 el del substrato. En estas condiciones, se establece y mantiene una buena adherencia al substrato durante toda la vida útil de los dispositivos protésicos y, al enfriarse el compuesto de substrato-revestimiento pirolítico, el revestimiento de carbono pirolítico queda so-
15 metido a compresión en las condiciones de uso a que se destina, aproximadamente a la temperatura ambiente.

Como antes se ha indicado, el revestimiento puede ser de carbono pirolítico esencialmente puro, o
20 bien puede contener un aditamento formante de carburo, tal como el silicio que, según se ha visto, refuerza las propiedades mecánicas generales del revestimiento. Puede incluirse el silicio en proporción de hasta alrededor del 20%, basado en el peso total de silicio más carbono pirolítico, sin que ello vaya en menoscabo de las propiedades
25

402393



fisiológicas convenientes del carbono pirolítico; y cuando el silicio se usa como aditamento, se emplea en general en una proporción aproximadamente comprendida entre el 10% y el 20% en peso. También pueden usarse como aditamentos, y en proporciones en peso equivalentes, otros elementos formantes de carburo que no sean tóxicos, tales como el circonio y el titanio. En general, un elemento como éste no se utilizaría en proporción mayor de un 10% atómico, basada en el total de átomos de carbono pirolítico más el elemento.

El aditamento formante de carburo se codeposita con el carbono pirolítico, seleccionando para ello un compuesto volátil del elemento en cuestión y suministrando este compuesto a la región donde se ha de formar el depósito. Usualmente, el carbono pirolítico se deposita partiendo de una mezcla de un gas inerte y un hidrocarburo o similar; y en tal caso, el gas inerte se emplea convenientemente para llevar el compuesto volátil a la región de formación de depósito. Por ejemplo, en un procedimiento de recubrir en lecho fluidificado, la totalidad o una proporción del gas fluidificante puede hacerse pasar por borboteo a través de un baño de metiltriclorosilano o algún otro compuesto líquido volátil adecuado. A la temperatura a la cual tiene lugar la pirólisis y la codeposición, el elemento particular empleado se convierte a la

402393

24



5 forma de carburo, y aparece disperso en esta forma de carburo por todo el producto resultante. Como se ha indicado anteriormente, a una temperatura inferior a aproximadamente 1500°C, la presencia de tal aditamento formante de carburo no modifica apreciablemente la estructura cristalina del carbono pirolítico depositado, respecto a la del que se depositaría en las mismas condiciones de no haber tal aditamento.

10 Tras la formación de depósito de carbono pirolítico recubriendo el sustrato, puede ser conveniente modificar física y/o químicamente la superficie de carbono pirolítico así dispuesta. Por ejemplo, los gases absorbidos químicamente, tales como el oxígeno, pueden eliminarse mediante un tratamiento térmico al vacío hasta obtener una
15 superficie menos reactiva y más hidrófuga, tal que pueda facilitar la extracción o retirada de la implantación. Ahora bien, en general, para implantaciones percutáneas que vayan a ir fijadas al tejido, es conveniente reforzar la reactividad de la superficie del carbono pirolítico, por
20 ejemplo, mediante la provisión de grupos de carboxilo, hidroxilo o quinona en la superficie del revestimiento de carbono pirolítico.

25 Por ejemplo, podrían seguirse los procedimientos que a continuación se indican para acrecentar la reactividad química superficial de los revestimientos de carbono

402393²⁴



pirolítico:

5 1) oxidación a unos 700°C en O₂ seco para formar grupos de quinona, o hacer seguir, dicha formación de grupos de quinona, de un tratamiento al vapor en autoclave para formar grupos de hidroquinona;

2) oxidación a unos 300°C en oxígeno seco para formar grupos de COO, igualmente seguida de tratamiento al vapor en autoclave para formar grupos de carboxilo;

10 3) oxidación a unos 500°C para formar grupos tanto de quinona como de COO, igualmente seguida de tratamiento al vapor en autoclave para formar grupos tanto de hidroxilo como de carboxilo; y

15 4) oxidación con oxígeno atómico a la temperatura ambiente hasta formar una capa monomolecular de oxígeno quimisorbido, seguida de tratamiento al vapor en autoclave, si así se desea.

20 El carbono pirolítico dotado de las propiedades físicas mencionadas en lo que antecede se considera particularmente ventajoso para constituir la superficie destinada a una implantación percutánea, a causa de ser fisiológicamente inerte y excepcionalmente compatible con los tejidos vivos. El revestimiento de carbono pirolítico no tiende a irritar los tejidos circundantes, y favorece el establecimiento de una barrera contra los gérmenes patógenos del exterior.

25

24 MAY 1973

402393



5 Así descrita con detalle la forma específica de realización ilustrada en las figuras 1 y 2, se describen acto seguido algunas modificaciones que ilustran aún más la invención. En las figuras 3, 4, 5 y 6 se representan, vistos en sección recta, unos dispositivos percutáneos de implantación que ilustran otras tantas formas concretas de realización de los elementos del presente invento.

10 En la figura 3 se representa un dispositivo percutáneo de implantación 100 que comprende un conjunto unitario 101 dotado de una caña 102 con un pasaje 104 que la atraviesa, una pestaña estabilizadora 106 y una pestaña superior 108. La unidad 101 está hecha de un substrato adecuado y lleva encima un revestimiento 110 de carbono pirolítico. Antes de depositarse el revestimiento de carbono pirolítico, y para obtener unos medios 111 de detención del epitelio, asociados a la caña 102, se fija en la caña 102 una tira doblada 112 de tela metálica refractaria o una chapa metálica perforada de modo equivalente, sujeta por medio de un alambre 114, y se deposita a continuación el revestimiento de carbono pirolítico sobre la unidad 101, la tela metálica 112 y el alambre 114, soldándolos en una sola y robusta estructura. Un tapón elastómero 116 sin perforar, a través del cual puede administrarse un medicamento por medio de una aguja hipodérmica, sirve de medios de válvula en el pasaje; y la membrana flexible microporosa

402393

24



118, fijada junto al pasaje 104 a la cara inferior 120 de la pestaña estabilizadora 106 proporciona, en combinación con el pasaje y el tapón 116, un depósito o reserva 122 desde el cual el medicamento administrado puede liberarse a través de la membrana hasta llegar a los tejidos circundantes.

En la figura 4 se representa un dispositivo percutáneo de implantación 150 similar al de la figura 3; ahora bien, el dispositivo de implantación 150 no tiene pestaña superior, y la superficie superior 152 de la caña 154 queda implantada al ras de la piel y, por consiguiente, no presenta salientes desde el cuerpo, que puedan engancharse en otros objetos o estorbar los movimientos. Además, el dispositivo de implantación 150 está constituido de modo que presenta un depósito de reserva 156 relativamente amplio para el medicamento, y tiene unos medios de detención 158 del epitelio, hechos de un rollo de varias capas de tela metálica refractaria, recubierto de carbono pirolítico.

La figura 5 representa también un dispositivo percutáneo de implantación 180 similar. El dispositivo de implantación 180 no posee medios para liberar lentamente el medicamento administrado, sino que está más bien ideado para la inyección directa del medicamento en un cuerpo vivo. Se prevén unos medios de conexión 182

402393



a bayoneta en la pestaña superior 184, y los medios 186 de detención del epitelio que rodean circunferencialmente la caña 188 están hechos de un substrato tubular de malla de fibras de carbono, recubierto de carbono pirolítico, tal como se ilustra en la figura 3. Los medios de válvula consisten en un tapón de elastómero 190 asegurado en el pasaje 192, tapón que está atravesado por un pasaje 194 activado por presión para impedir la entrada de gérmenes patógenos u otro material indeseable del exterior, pero que permite la administración de un medicamento fluido en las condiciones apropiadas de presión aplicada.

En la figura 6 se ilustra un dispositivo percutáneo de implantación 200, ideado para facilitar su fabricación y aplicación. La caña 202 está hecha de un substrato 208 que lleva encima un revestimiento 210 de carbono pirolítico, y está construida de dos piezas, el cuerpo principal 204 de la caña y una parte en forma de tapa 206. El cuerpo principal 204 de la caña 202 está construido de manera que los medios 212 de detención del epitelio y la pestaña estabilizadora 211 puedan ensamblarse sucesivamente en torno al cuerpo principal 204 de la caña 202, y asegurarse en posición tras dicho ensamble por medio de la tapa 206, por ejemplo, mediante la acción de pegar o atornillar la tapa, o bien por otros medios adecuados, tales como el de un sujetador del tipo de bayoneta.

402393

24



Los medios 212 de detención del epitelio pueden ser de cualquier aglomerado poroso, fisiológicamente inerte y de superficie carbonosa, por el interior y a través del cual crecerá el tejido epitelial, y que de ese modo detendrá el desarrollo progresivo del tejido epitelial hacia abajo y alrededor de la caña. Por ejemplo, los medios 212 de detención del epitelio pueden consistir en una capa anular o de forma de arandela, revestida de carbono pirolítico, hecha de un substrato fibroso de carbono, tal como fieltro o tejido o hilo de carbono; o bien los medios 212 pueden consistir en un anillo de fibras de carbono, tal como el Carbotex fabricado por Carborundum, y tener de preferencia por lo menos un delgadísimo revestimiento de carbono pirolítico. Como variante, los medios 212 de detención del epitelio pueden consistir en un anillo de carbono poroso, tal como el obtenido por pirólisis de una estructura hecha de gránulos de plástico sinterizados, o bien de un grafito poroso, tal como el que se encuentra en el mercado bajo la denominación comercial de POCO, tipo AX, de un peso específico aproximado de 1,0 gramos por centímetro cúbico. En todos los casos, después de recubrir, el anillo de pirocarbono se quita, mediante mecanización o con muela, para obtener acceso a la estructura porosa subyacente.

La pestaña estabilizadora 211 puede ser un subs-

402393



trato cerámico o grafitico, rígido, recubierto de carbono pirolítico; o bien puede ser de un material más flexible, tal como de fibras de carbono afeltradas (de preferencia, por lo menos con un revestimiento de carbono pirolítico muy delgado); o incluso de un material más flexible, tal como un caucho de silicona de calidad propia para uso en Medicina.

Un método alternativo de construcción es el de ensamblar los medios de detención del epitelio y la pestaña estabilizadora sobre el cuerpo principal del substrato de la caña, y fijarlos con la parte de tapa del substrato, antes de recubrir con carbono pirolítico. La unidad así ensamblada se recubre a continuación con el carbono pirolítico, y este revestimiento de carbono pirolítico se elimina circunferencialmente en una parte de caña hasta dejar al descubierto los medios de detención del epitelio. Los medios de válvula y, si así conviene, los medios de depósito y liberación del medicamento, se montan a continuación, después de depositado el revestimiento de carbono pirolítico.

También se prevé que los dispositivos percutáneos de la presente invención puedan tener varios pasajes, cada uno de ellos dotado de unos medios de válvula normalmente cerrados. Por ejemplo, un dispositivo percutáneo podría tener la caña recorrida por dos pasajes, cada uno de



ellos con unos medios de liberación y reserva de medicamento por separado, respectivamente en comunicación con aquella para la administración de dos medicamentos por separado. O bien, los dos pasajes podrían estar conectados por un solo pasaje con membrana semipermeable, habilitando un conducto en forma de U que podría lavarse más fácilmente para eliminar un medicamento, cuando así se desee, mediante la acción de introducir forzado un fluido de lavado por uno de los pasajes y hacerlo salir por el otro.

5
10 Otras varias formas de realización, además de las descritas, resultarán evidentes para las personas versadas en la materia, a la vista de la presente exposición.

15 En las reivindicaciones que siguen se exponen varias de las características de la invención.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 6 de Mayo de 1.971, con el número 140.869, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

402393

24



N O T A

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10

19.- Un dispositivo percutáneo de implantación, para la inyección de medicamentos o drogas en un cuerpo vivo, caracterizado por una caña dotada de un pasaje que la atraviesa, una pestaña de estabilización junto a la base de dicha caña para estabilizar el dispositivo de implantación en los tejidos circundantes, unos medios asociados a dicha caña para prevenir el crecimiento progresivo de tejido epitelial a lo largo de dicha caña y para retener el dispositivo de implantación al producirse el crecimiento epitelial a su través, y unos medios de válvula normalmente cerrados, en dicho pasaje, para administrar el medicamento por dicho pasaje y prevenir la entrada, a través de dicho pasaje, de gérmenes patógenos exteriores u otras materias no deseadas, teniendo dicha implantación percutánea un recubrimiento de carbono pirolítico por lo menos en una parte de su superficie.

15

20

25

16.5.72

402393

24 MAY 1972



5 2º.- El dispositivo percutáneo de implantación de la reivindicación 1, caracterizado por ser dichos medios de detención del epitelio un aglomerado de revestimiento carbonoso poroso por el interior y a través del cual puede crecer el tejido epitelial.


10 3º.- El dispositivo percutáneo de implantación de la reivindicación 2, caracterizado por ser dichos medios de detención del epitelio una retícula o lámina perforada, recubierta de carbono pirolítico, que rodea a la caña de dicho dispositivo de implantación, y caracterizado por tener dicha caña y dicha pestaña de estabilización un recubrimiento de carbono pirolítico.

15 4º.- El dispositivo percutáneo de implantación de la reivindicación 1, caracterizado por tener dicho dispositivo unos medios de medicación y liberación, en comunicación con dicho pasaje, para retener un depósito de medicamento administrado por dichos medios de válvula y para liberar el medicamento del depósito en los tejidos circundantes de una manera prefijada.

20 5º.- El dispositivo percutáneo de implantación de la reivindicación 4, en el que dichos medios de depósito y liberación se caracterizan por una membrana porosa que va fijada al extremo de dicho pasaje junto a dicha pestaña de estabilización.

25 6º.- El dispositivo percutáneo de implantación

16.5.72



402393



de la reivindicación 5, caracterizado por ser dichos medios de detención del epitelio un aglomerado de revestimiento carbonoso poroso, por el interior y a través del cual puede crecer el tejido epitelial.

5 7º.- El dispositivo percutáneo de implantación de la reivindicación 6, caracterizado por ser dichos medios de detención del epitelio una retícula o lámina perforada, recubierta de carbono pirolítico, que rodea a la caña de dicho dispositivo de implantación, estando dicha caña y dicha pestaña de estabilización provistas de un recubrimiento de carbono pirolítico y siendo dichos medios de válvula un tapón elastómero.

10

8º.- El dispositivo percutáneo de implantación de la reivindicación 7, caracterizado por estar dicho tapón elastómero provisto de un pasaje, accionable por presión, que lo atraviesa.

15

9º.- Un dispositivo percutáneo de implantación, para la inyección de medicamentos o drogas en un cuerpo vivo.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

18.5.72

402393

24 MAYO 1972



Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas
escritas a máquina por una sola cara.

24 MAYO 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaguru
For Power

16.5.72
MTR.

4023933

24 MAY 1972
24 MAY 1972
U.S. PATENT OFFICE

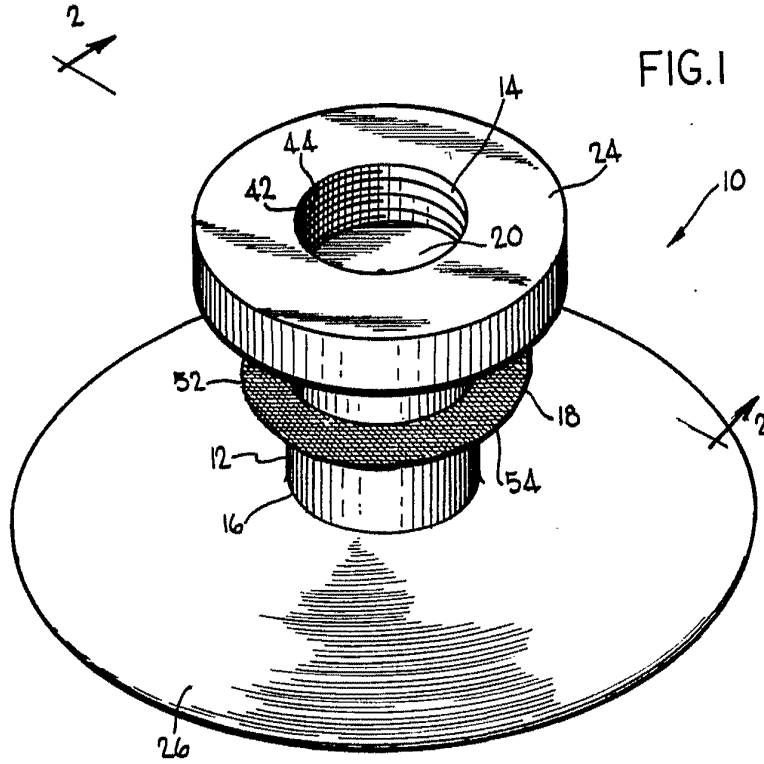


FIG. 1

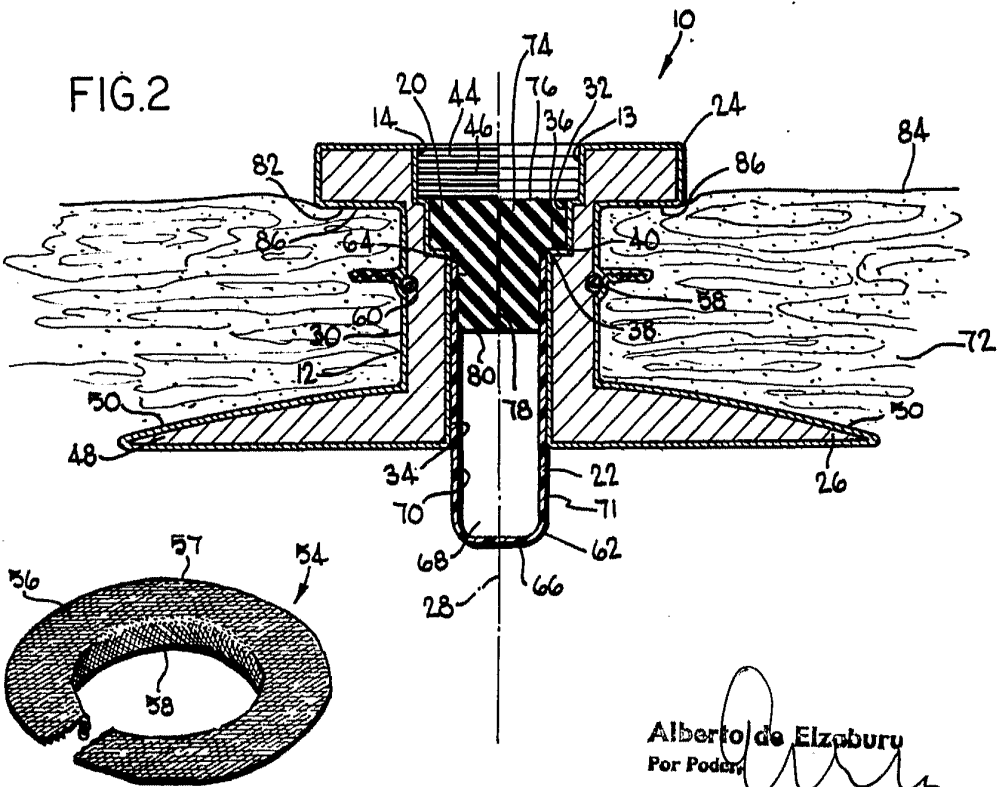


FIG. 2

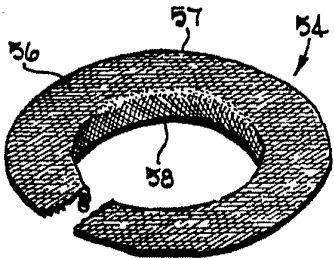


FIG. 2A

Alberto de Elzaburu
Por Poder

Alberto de Elzaburu
Por Poder

402393



FIG.3

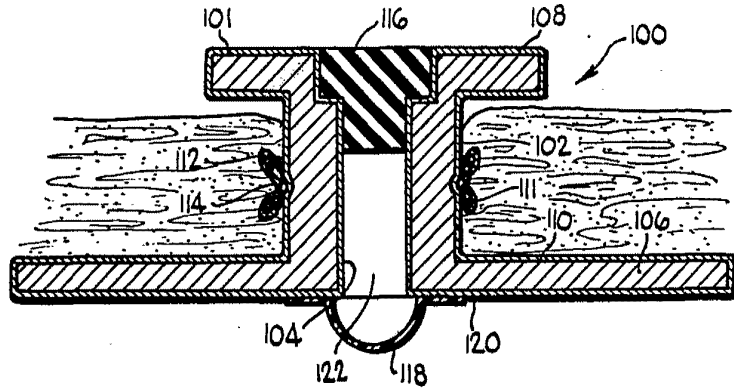


FIG.4

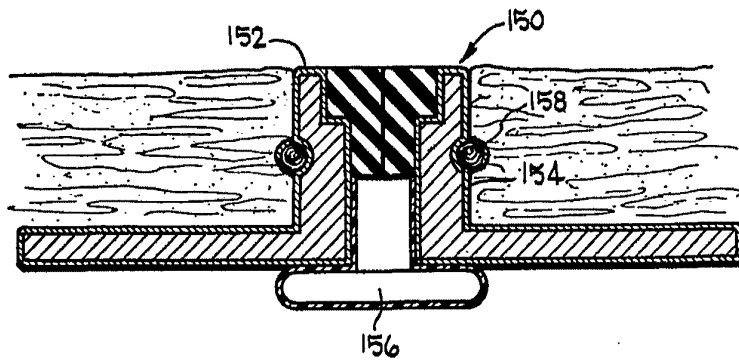


FIG.5

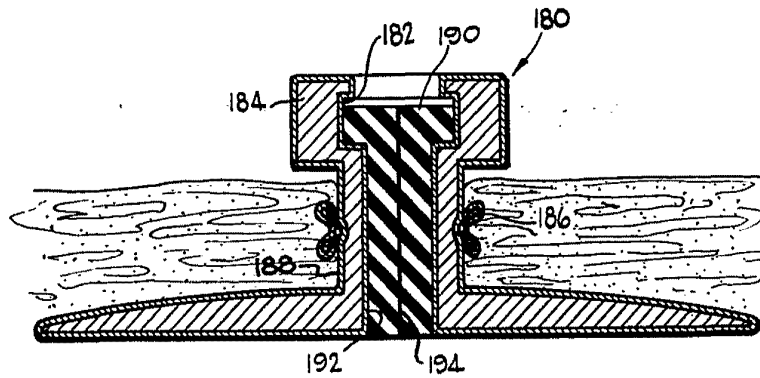
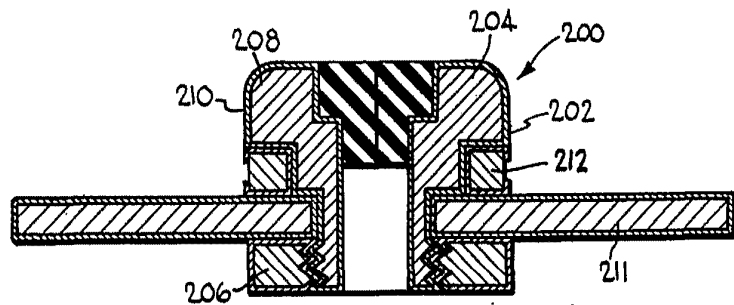


FIG.6



Alberto da Elkobur
For Podar