



425292

F.C. 10-12-75

Int. Cl.: A 61 M

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA
A FAVOR DE MEADOX MEDICALS, INC., DE NACIONALIDAD NOR-
TEAMERICANA, RESIDENTES EN 6 Raritan Road, Oakland, -
New Jersey (U.S.A.)

S o b r e

"CATETER NO TROMBOGENICO"

425292

- 2 -



- Con la evolución de polímeros orgánicos altamente inertes, se han realizado muchos intentos para utilizar dispositivos que hacen uso de dichos materiales dentro de cuerpos vivos de mamíferos. Ejemplos particularmente importantes de intentos realizados para utilizar estos polímeros se encuentran en la construcción de válvulas cardíacas y como sustitutivos de vasos sanguíneos defectuosos. Otro ejemplo muy interesante es el que sirve de aislamiento de los hilos o cables utilizados en los marcapasos. A pesar de la inertidad química extremadamente alta de materiales tales como los muchos teflones, el polietileno y el polipropileno, se ha comprobado que estos materiales, eventualmente, o bien son atacados químicamente por los diversos fluidos del cuerpo, o bien causan trombo-
sis. Cuando se utilizan para cánulas intravasculares, pueden producir trombosis, tromboflebitis y la periflebitis a largo plazo, aún cuando estén heparinizados. Estos efectos son particularmente graves en las uniones entre las paredes vasculares naturales y el inserto polimérico.
- 5.-
10.-
15.-
20.-

Es sabido que copolímeros de monómeros ácidos, tales como el ácido acrílico con etileno en proporción adecuada, cuando está parcialmente neutralizado, también en la proporción debida, con iones metálicos, muestran muy poca tendencia a producir trombosis tromboflebitis, periflebitis o fibrosis cuando se colocan dentro de los vasos sanguíneos.

25.-

Una utilización más deseable de estos polímeros sería como sustitutivos vasculares de secciones

30.-

425292

- 3 -



- defectuosas de los vasos sanguíneos. Cuando estos copolímeros se utilizan de esta forma, no se produce ninguno de estos efectos en grado apreciable dentro de la sección polimérica en sí, pero por lo general,
- 5.- hay una formación de trombos en las uniones entre la sección del tubo polimérico y el propio vaso sanguíneo, aumentando de frecuencia y de intensidad con el tiempo de su implantación. Por consiguiente, el empleo de estos copolímeros como secciones vasculares es limitado.
- 10.- Sin embargo, el hecho de que no se producen efectos indeseables bien sea dentro o fuera del propio tubo, indica que estos materiales garantizan un estudio con respecto a otros usos. Un uso particularmente valioso de este tubo podría ser como catéter
- 15.- que sirva para introducir soluciones de alimentos, medicamentos, medios de contraste y dispositivos de detección dentro de vasos sanguíneos seleccionados. Además de la ausencia de toxicidad en las formas indicadas, el material del cual se va a confeccionar el catéter
- 20.- tiene que ser formable, preferentemente por extrusión, ser esterilizable, tener resistencia y flexibilidad adecuadas y tener un coste razonable. Cuando el catéter tiene que permanecer dentro del vaso sanguíneo durante un período de tiempo prolongado (digamos, hasta 3 semanas), tiene que ser resistente a la
- 25.- corrosión por parte de los fluidos corporales; de lo contrario, sería imposible dejar el catéter en su sitio, aun cuando los productos de corrosión estuvieran totalmente libres de toxicidad.
- 30.- Los catéteres consistentes en un copolímero

425292



de un material ácido y etileno, en que el contenido ácido es del orden de entre 9,8% y 19,2% y en que del 29% al 71% de los grupos ácidos presentes están neutralizados bien sea con sodio o con potasio, son relativamente libres de presentar tendencias a causar trombosis, tromboflebitis, periflebitis o fibrosis y son fuertemente resistentes a la corrosión por parte de los fluidos del cuerpo. Estos catéteres pueden colocarse dentro de vasos sanguíneos con el fin de introducir disoluciones de alimentos, medicamentos, medios de contraste y dispositivos de detección durante prolongados períodos de tiempo. Debe tenerse presente que sólo la superficie exterior del catéter tiene que estar esencialmente libre de efectos tóxicos y ser resistentes a la corrosión.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un catéter perfeccionado apropiado para su inserción intravascular, siendo dicho catéter esencialmente libre de presentar tendencia a producir trombosis, tromboflebitis, periflebitis o fibrosis.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un catéter perfeccionado, apropiado para la introducción de disoluciones de alimentos o medicamentos, medios de contraste y dispositivos de detección dentro de los vasos sanguíneos durante períodos de tiempo sustanciales sin producir ninguno de los efectos antes indicados.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un catéter perfeccionado del cual por

425292

- 5.-



lo menos la parte o superficie exterior consiste en un copolímero parcialmente neutralizado de un ácido y etileno, denominándose dicho material "ionómero".

5.- Otros objetivos y otras ventajas más de la invención serán, en parte, evidentes y, en parte, aparentes según la memoria descriptiva.

10.- Por consiguiente, la invención comprende un artículo de fabricación que posee las características, propiedades y la relación de elementos que se ejemplificarán en el artículo a partir de ahora descrito, y el alcance de la invención se indicará en las reivindicaciones.

15.- La siguiente descripción, tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, dará una comprensión más completa de la invención.

La fig. 1ª es una vista en planta de un perro en el cual se han introducido catéteres de acuerdo con la presente invención y catéteres comercialmente asequibles; y

20.- La fig. 2ª es un gráfico de barras que muestra la trombogenicidad relativa de los polímeros probados en forma de catéteres.

25.- Las trombogenicidades relativas de las superficies de los polímeros de acuerdo con la presente invención se establecieron introduciendo catótores dentro del flujo venoso de la yugular izquierda o derecha y de las venas femorales de podencos Beagle hembras standard de pura raza. (Fig. 1, números de referencia 11, 12, 13 y 14, respectivamente.)

30.- El objetivo era hallar un material que pudio

425292



- ra utilizarse como catéter de infusión intravenosa o intraarterial de permanencia interior a largo plazo y para cateterización cardíaca. Los catéteres se mantuvieron dentro de la región de implantación durante
- 5.- variantes períodos de tiempo a la terminación de los cuales, el perro fué sacrificado de modo que pudieran examinarse los vasos sanguíneos y los propios catéteres, éstos con respecto a la trombogenicidad. El grado de trombogenicidad se clasificó de 0 a 4, siendo
- 10.- 4 el mas alto. En la Tabla I se indican los diversos materiales probados.

- Los grados de trombogenicidad, flebitis y periflebitis se juzgaron por un médico inmediatamente después de retirar los catéteres de prueba de los
- 15.- animales sometidos a prueba. Se llevó a cabo el número suficiente de pruebas con catéteres en cada uno de los cuatro emplazamientos de dentro de los perros de prueba con el fin de permitir el desarrollo o la revelación de datos estadísticos seguros. Después del
- 20.- exámen de cada catéter al retirarlo del animal sometido a prueba, el catéter fué fotografiado y, después sumergido en formaldehido para conservar cual depósito de trombos en el catéter. Finalmente, cada muestra conservada fué examinada por el director del grupo, -
- 25.- no teniendo hasta este punto ninguna clase de información dicho director y por lo tanto no estando influido por el juicio dado por el valorador anterior.

T A B L A : I

MATERIALES PROBADOS

=====

425292

- 7 -



Núm. de muestra.	Polímero	Rayos gamma irradiados	Heparinizado.	Grado de neutralización.	Origen
1	81% etileno 19% ácido	+	-	60%	---
5.-	acrílico				
2	81% etileno 19% ácido	+	-	0%	---
	acrílico				
3	ácido crotonico	-	-	100%	---
10.-	4 Teflón sulfonado	-	-	0%	---
5	idem	+	-	0%	---
6	idem	+	-	20%	---
7	Etileno	+	+	---	---
8	id	+	-	---	---
15.-	9 Propileno	+	-	---	---
10	---				Sorenson
11	---				Teflón Desere
12	---				Braunula
13	---				Bardic
20.-	14	---			Argyle

25.- NOTA: Las muestras 10 a 14 son catéteres comercialmente asequibles. Los detalles de la preparación no se conocen. El catéter de Braunula está hecho en Alemania.

El complemento total de los resultados de la prueba se valoró estadísticamente y los promedios se muestran en forma de gráfico de barras en la figura 2ª. Es inmediatamente evidente que el catéter más satisfactorio es el confeccionado con el material N° 1. Se trata de un copolímero de áci-

425292

- 8 -



5.- do acrílico-etileno que contiene un 19,22% en peso de ácido acrílico. Asimismo, el 60% del ácido acrílico está neutralizado con sodio. La finalidad de la irradiación gamma es esterilizar el material. El copolímero de ácido acrílico-etileno parcialmente neutralizado retiene su anti-trombogenicidad durante un período de tiempo de, por lo menos, tres semanas, que es el período máximo de tiempo probado.

10.- Los teflones sulfonados (Núms. 4-6) parecieron dar mejores resultados en forma ácida, sin irradiación gamma (Nº 4). Hubo una prematura formación de trombos en casi todos los tubos de teflón sulfonado, estuvieran sin esterilizar o esterilizados. Hubo poca diferencia si los tubos estaban parcialmente neutralizados con sodio o si se encontraban en su estado natural. 15.- Todos ellos presentaron tendencia a exhibir pequeñas cantidades de deposición superficial bastante pronto que no progresaron necesariamente a un nivel más alto mientras el tiempo transcurría a los 21 días.

20.- Todas las superficies heparinizadas degradadas demostraron presentar características anti-trombogénicas durante períodos de implantación de hasta 2 horas. A las 24 horas, estas superficies comenzaron a recoger cantidades apreciables de trombos y para los siete días estaban esencialmente cubiertas en su totalidad de trombos, generalmente bien organizados.

25.- El catéter "Medicuts" Argyle (Nº 14) se utilizó representando una superficie de control, ya que éste está considerado, por mucho, como uno de los catéteres mejores actualmente asequibles. Este material 30.-

425292

- 9 -



demostró ser relativamente anti trombogénico durante períodos de tiempo de hasta un día. Sin embargo, más allá de este punto, hubo una deposición de trombos casi universal sobre todas las superficies en cuestión.

- 5.- Las pruebas con catéteres fueron suplementadas por pruebas en las que la sangre se hizo pasar a través de tuberías de diversos materiales. En todos los casos, se utilizaron copolímeros ácidos acrílicos-etilénicos parcialmente neutralizados. Se probaron copolímeros con un
- 10.- 19,2%, 14,7% y 9,8% de ácido acrílico en peso. Aunque se halló anti trombogenicidad en copolímeros que sólo tenían un 9,8 por ciento de ácido acrílico, se consiguieron mejores resultados a 19, 2%.

- 15.- Se ha probado una variedad de iones neutralizantes, incluidos el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio. En la anti trombogenicidad decreciente, el orden era: sodio, potasio, calcio y magnesio. Los grados de neutralización oscilaron del 29,0 al 71,0 por
- 20.- ciento. Demostró ser óptima la neutralización a un grado del 60 por ciento con sodio. Los polímeros tratados con magnesio resultaron ser fuertemente trombogénicos y los materiales tratados con calcio, algo menos.

- El copolímero de ácido acrílico-etileno probado es más apropiado desde cualquier punto de vista.
- 25.- Una amplia variedad de monómeros ácidos de bajo peso molecular, cuando se copolimerizan con etileno y se neutralizan parcialmente con Na o K son, también, apropiados como materiales para la confección de catéteres. Además, no se ve ninguna razón aparente por la que un
- 30.- revestimiento de materiales, como el descubierto, sobre

425292



una base de otro material, aun cuando sea trombogénico no sea igualmente efectivo.

5.- Sobre la base de las actividades de investigación a la fecha, los materiales que podrían muy bien comportarse de forma similar son copolímeros de ácido fumárico y anhídrido maléico con etileno, en los que el contenido en peso del ácido oscila del 2 al 20 por ciento y en los que aproximadamente un 60 por ciento de los grupos ácidos (habiéndose convertido el anhídrido maléico en ácido maléico) se neutraliza con sodio o potasio.

10.- Como resulta evidente de los datos presentados, los catéteres que están cargados negativamente en sus superficies exteriores en razón de la ionización, son esencialmente no trombogénicos. Además, la solubilidad de estos copolímeros es extremadamente baja, de modo que no se produce periflebitis ni flebitis.

15.- La neutralización por medio de iones positivos produce cierto efecto en casi todos los niveles de neutralización, pero son lo suficientemente óptimos para cada tipo de ión positivo. Las mediciones electroquímicas indican que se exhibe una antitrombicidad cuando la densidad de carga en la superficie del catéter es aproximadamente de 1 electrón/1000 Å cuadrado. Los iones positivos, el sodio y el potasio son los materiales de elección basados en la evidencia experimental.

20.- Un factor crítico es que el catéter, cuando se introduce en un vaso sanguíneo, no tiene que molestar materialmente al flujo de la sangre en su totalidad de otra manera, se producirá trombosis por el catéter

25.-

30.-

425292

- 11 -



sea cual sea su composición, produciéndose la trombosis por la evitación del riego en una zona próxima al catéter mas bien que por la presencia del catéter como cuerpo extraño.

- 5.- El valor de un catéter que no produce efectos secundarios está realzado por la creciente tendencia a mantener los catéteres en posición durante prolongados períodos de tiempo para alimentación o medicación. Aunque las pruebas hasta ahora han sido llevadas a cabo durante un período de tiempo no superior a tres semanas la no trombogenicidad de los materiales de los catéteres aquí descritos pueden considerarse como esencialmente permanente, ya que la reposición de los catéteres a intervalos de tres semanas no presenta una grave dificultad en lo que al paciente o al médico de cabecera se refiere.
- 10.-
- 15.-

- 20.- De este modo, se ve que los objetivos anteriormente mencionados, entre los hechos evidentes de la descripción anterior, se han conseguido eficientemente y, ya que ciertos cambios pueden efectuarse en el artículo indicado sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención, se tiene la intención de que todo el asunto contenido en la descripción anterior y representado en el dibujo adjunto se interpretará como ilustrativo y no en un sentido limitativo.
- 25.-

- 30.- Debe entenderse asimismo que las siguientes reivindicaciones tienen la finalidad de amparar todas las características genéricas y específicas de la invención aquí descrita, y todas las declaraciones del alcance de la invención que, en materia de lenguaje, -



podría decirse que entran dentro.

N O T A

En resumen la presente solicitud, recaerá - sobre las siguientes reivindicaciones:

- 5.- 1ª.- Catéter no trombogénico, especialmente apropiado para la introducción de dispositivos detectores y disoluciones de alimentos, drogas y medios de contraste dentro de las venas y las arterias, caracterizados por no depositar trombos o producir trombosis tromboflebitis, poriflebitis o fibrosis y comprendo -
- 10.- una superficie exterior de un copolímero ácido parcialmente neutralizado con sodio o potasio de modo que la inserción intravascular del catéter dentro de la superficie exterior, se hace negativamente cargada, como resultado del desprendimiento de iones Na^+ o K^+ positivos en el medio ambiente, siendo no trombogénica - dicha superficie negativamente cargada.
- 15.- 2ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el material polimérico es un copolímero de etileno y ácido acrílico.
- 20.- 3ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el material polimérico tiene un contenido de ácido acrílico de aproximadamente 10 a un 20 por ciento en peso, siendo lo - restante etileno copolimerizado.
- 25.- 4ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 3ª, caracterizado porque alrededor del 60 por ciento de los grupos ácidos del material polimérico se neutralizan con un ión metálico elegido del grupo consistente de Na^+ y K^+ .
- 30.-

425292

- 13 -



5.- 5ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el catéter comprende un tubo interior y un tubo exterior en forma de revestimiento sobre el tubo interior, siendo el tubo exterior un material polimérico que está parcialmente neutralizado con uno o más iones seleccionados del grupo consistente en Na^+ y K^+ .

10.- 6ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 5ª, caracterizado porque el tubo exterior contiene aproximadamente del 10 al 20 por ciento de peso de ácido acrílico copolimerizado con etileno, y neutralizado al grado de alrededor un 60 por ciento.

15.- 7ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el catéter es pequeño con relación al vaso sanguíneo en el cual se introduce de modo que no impide sustancialmente el riego sanguíneo en su totalidad.

20.- 8ª.- Catéter no trombogénico, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la densidad de carga sobre la superficie del catéter es de 1 electrón/1000 Å cuadrado.

9ª.- CATETER NO TROMBOGENICO.

25.- Según se describe en la presente memoria descriptiva, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras y enumeradas, acompañando dibujos.

Madrid, 11 de Abril de 1.974

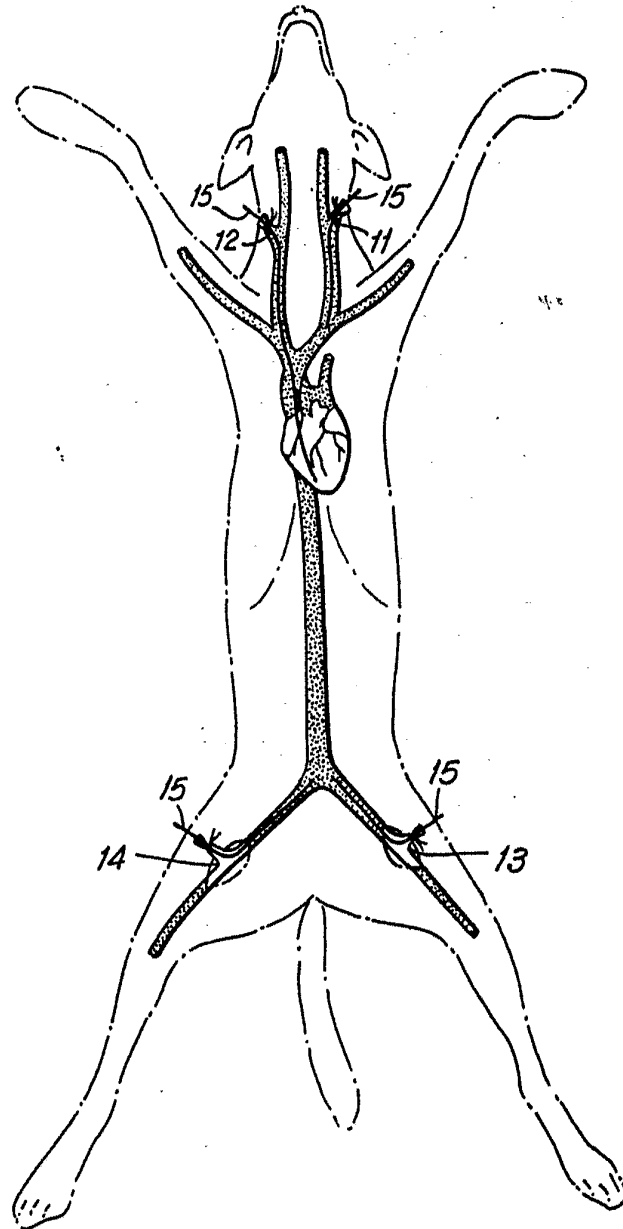
pe

[Handwritten signature]

425292



FIG.1



ESCALA VARIABLE

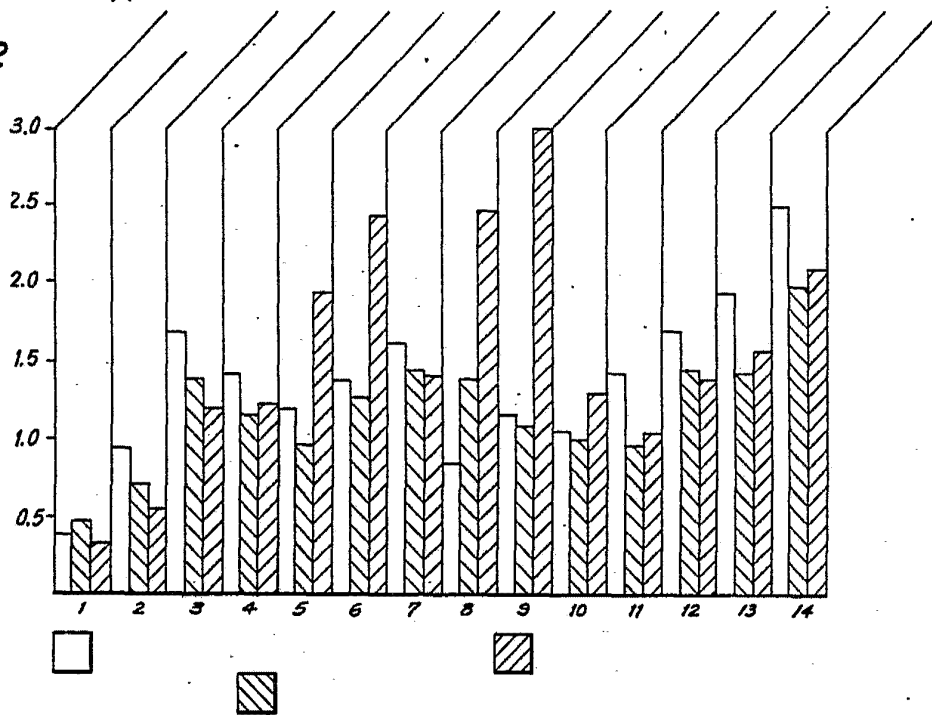
Madrid, ~~de~~ ~~18~~ ~~1974~~

11 ABR 1974

425292



FIG.2



ESCALA VARIABLE
Madrid, ~~de 1 ABR. 1974~~ de 18

**POOR
QUALITY**