

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 247**

51 Int. Cl.:

A61L 29/04 (2006.01)

A61L 29/10 (2006.01)

A61L 29/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/US2014/026182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14151657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14770578 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 2968682**

54 Título: **Catéteres resistentes al alcohol y usos de los mismos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361793116 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.04.2020

73 Titular/es:

BARD ACCESS SYSTEMS, INC. (100.0%)
605 North 5600 West
Salt Lake City, UT 84116, US

72 Inventor/es:

MUSE, JAY A.;
SESSION, TRAVIS;
DRAPER, MATT y
PATTERSON, RYAN

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 754 247 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 resistentes al alcohol y usos de los mismos

Campo técnico

- 5 [0001] La presente descripción se refiere generalmente a polímeros resistentes al alcohol para usar en aplicaciones médicas. Más específicamente, la presente descripción se refiere a policarbonato uretanos aromáticos resistentes al alcohol para usar en catéteres.

Descripción del estado de la técnica

- [0002] La EP2248542 describe un catéter vascular que comprende un cuerpo del catéter que tiene una o más luces. El cuerpo del catéter comprende un poliuretano policarbonato y oxiclورو de bismuto.
- 10 [0003] La US2007/007437, un catéter que incluye un tubo de catéter de luz múltiple, un cono unido al tubo del catéter y una primera pierna de extensión y una segunda pierna de extensión unida al cono.
- [0004] La WO2008/024514 describe un dispositivo de acceso venoso central que comprende un cuerpo del catéter extruido con una o más luces, donde dicho cuerpo del catéter comprende un policarbonato poliuretano que tiene un peso molecular medio en peso de más de 90.000.

15 Descripción de las figuras

[0005]

- La figura 1 es una representación de un catéter de línea central periféricamente insertado (PICC) según ciertas formas de realización de la divulgación.
- 20 La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto por hora del alcohol en la presión de rotura de una forma de realización de un catéter producido como se describe aquí.
- La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto diario del alcohol en la presión de rotura de una forma de realización de un catéter producido como se describe aquí.
- La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto de alcohol en el módulo de elasticidad de algunas formas de realización de formulaciones de policarbonato uretano aromático resistente al alcohol como se describe aquí.
- 25 La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto del alcohol en la resistencia a la tracción, en libras de fuerza (lbf), de algunas formas de realización de formulaciones de policarbonato uretano aromático resistente al alcohol como se describe aquí.

Descripción detallada

1. Definiciones

- 30 [0006] Como se utiliza en la presente, "catéter médico" o "catéter" se refiere a un dispositivo médico que incluye un cuerpo flexible, que contiene una o más luces que se puede insertar en un sujeto para la introducción de material (por ejemplo, fluidos, nutrientes, medicamentos, productos sanguíneos, etc.), la monitorización del sujeto (por ejemplo, presión, temperatura, fluido); y más eliminación de material (por ejemplo, líquidos biológicos), o cualquier combinación
- 35 accesorios, un cono de conexión sobremoldeado, etcétera. Un catéter también puede tener varias características de punta y cuerpo que incluyen orificios, divisiones, estrechamientos, puntas o salientes sobremoldeados, etcétera. Un catéter también puede tener varias características de punta y cuerpo que incluyen orificios, divisiones, estrechamientos, puntas o salientes sobremoldeados, etcétera.
- 40 [0007] Como se utiliza en la presente, "dispositivo de acceso venoso" se refiere a un dispositivo que proporciona acceso a la circulación venosa, típicamente el sistema de circulación venosa central. Esto incluye, pero no está limitado a, catéteres venosos centrales, catéteres venosos periféricamente insertados, líneas medias, catéteres con reservorio y catéteres de diálisis. Los dispositivos de acceso venoso pueden permanecer en su lugar de días a años. La construcción

típica de un catéter de acceso venoso incluye un cuerpo flexible con una o múltiples luces con varias puntas, divisiones, estrechamientos, etcétera, que se conecta mediante un cono de conexión a tubos de extensión con ajuste Luer para la fijación a otros dispositivos.

5 [0008] Como se utiliza en la presente, "catéter venoso central" se refiere a un catéter con su punta colocada directamente en el sistema de circulación venosa central. Estos incluyen cualquier dispositivo, ya sea implantado completamente o implantado parcialmente, que administre medicación a las partes centrales del corazón, como la vena cava.

10 [0009] Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un dispositivo" puede incluir uno o más de tales dispositivos, la referencia a "un diol" puede incluir la referencia a uno o más dioles, y la referencia a "un policarbonato uretano aromático" puede incluir la referencia a uno o más de tales compuestos.

[0010] Como se utiliza en la presente, "enlace de uretano" se refiere a la fracción -HN-(C=O)O- a lo largo del esqueleto de un polímero.

15 [0011] Como se utiliza en la presente, "enlace de carbonato" se refiere a la fracción -O(C=O)O- a lo largo del esqueleto de un polímero.

20 [0012] Como se utiliza en la presente, se pueden presentar una pluralidad de artículos, elementos estructurales, elementos constitutivos y/o materiales en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas deberían interpretarse como si cada miembro de la lista se identificara individualmente como un miembro separado y único. Así, ningún miembro individual de tal lista debería interpretarse como un equivalente de hecho de cualquier otro miembro de la misma lista solamente en función de su presentación en un grupo común sin indicaciones de lo contrario.

25 [0013] Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos se pueden expresar o presentar aquí en un formato de rangos. Debe entenderse que tal formato de rangos se usa meramente por conveniencia y brevedad y por tanto debería interpretarse de manera flexible para incluir no solo los valores numéricos explícitamente enumerados como los límites del rango, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subrangos encerrados dentro de ese rango como si cada valor numérico y subrango fuera explícitamente enumerado. Como un ejemplo, un rango numérico de "aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras" debería interpretarse para incluir no solo los valores explícitamente enumerados de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras, sino incluir también valores individuales y subrangos en el rango indicado. Así, incluidos en este rango numérico están los valores individuales tales como 2, 3,5 y 4 y los subrangos tales como de 1-3, de 2-4 y de 3-5, etc.

[0014] Este mismo principio se aplica a los rangos que enumeran solo un valor numérico. Por ejemplo, una escala de valores designada como menos de 5, incluye los rangos menos de 4 y menos de 3. Además, tal interpretación debería aplicarse independientemente de la amplitud del rango o las características que se están describiendo.

II. Catéteres resistentes al alcohol

35 [0015] En la práctica médica actual, es comúnmente necesario introducir un catéter en el sistema de circulación venosa central para varios fines. Por ejemplo, se pueden introducir catéteres con los fines de administrar fluidos, nutrición, sangre, soluciones de glucosa, medicamentos, agentes de diagnóstico, etcétera, a la vasculatura. También se pueden introducir catéteres con los fines de extraer sangre de la vasculatura, por ejemplo, para tratar la sangre, para llevar a cabo diagnósticos en la sangre, etcétera. En el proceso de realización de tales tareas médicamente necesarias, un catéter central puede ser colonizado con microbios, tales como bacterias y hongos, que pueden dañar al paciente. Adicionalmente, en el caso de la administración de nutrición, el catéter puede ocluirse con lípidos.

45 [0016] Un método de reducción o eliminación de dichos microbios o dicha oclusión lipídica es a través de la exposición directa y prolongada del dispositivo de acceso central a un alcohol, tal como el etanol. A un tal método de exponer el catéter central a alcohol se refieren los clínicos como un sellado con alcohol. El sellado con alcohol de un catéter central se refiere generalmente a técnicas o procedimientos donde el alcohol se introduce en la luz del catéter y se mantiene en la luz durante un periodo de tiempo mayor de 10 minutos con una concentración de etanol de entre el 25% y el

100%, con el fin de desinfectar o eliminar una oclusión lipídica. A la práctica del sellado con alcohol, o la aplicación interna o externa de alcohol líquido, se hace referencia como exposición directa y prolongada.

5 [0017] Los catéteres de silicona se usan generalmente como catéteres centrales cuando habrá exposición directa y prolongada a alcohol. Es bien conocido por los clínicos y los fabricantes que la exposición directa y prolongada a alcohol puede afectar negativamente a las propiedades materiales de los catéteres de poliuretano. Cuando no se usa la exposición directa y prolongada a alcohol, los catéteres de poliuretano son a menudo usados por clínicos sobre los catéteres de silicona para una mayor durabilidad, particularmente en las aplicaciones de inyección automáticas que requieren altas velocidades de flujo y altas presiones asociadas.

10 [0018] La exposición directa y prolongada de alcohol a dispositivos de acceso central fabricados con poliuretanos tales como Tecoflex, Quadrathane, Quadraflex, Tecothane, Pellethane, Chronoflex y similares, resulta en la pérdida del estándar actual de rendimiento, tal como la rotura durante la inyección automática o fugas debidas a doblamientos cíclicos. Esta pérdida de rendimiento está directamente relacionada con la degradación relacionada con el alcohol de las propiedades mecánicas tales como un mayor hinchamiento, una menor resistencia a las grietas de tensión y la pérdida de determinadas propiedades mecánicas tales como la dureza, el módulo y la fuerza. Por consiguiente, los
15 fabricantes de catéteres venosos centrales, en algunos casos, desaprueban explícitamente el uso de una exposición directa y prolongada a alcohol con sus catéteres.

20 [0019] Los cuerpos de los catéteres para catéteres venosos centrales están hechos típicamente de polímeros. Los polímeros adecuados son aquellos que son biocompatibles, que se pueden formar en tubos y que son suficientemente flexibles para ser dirigidos a través de la vasculatura sin causar traumatismos al paciente. Cuando se forman en tubos, el polímero elegido debería proporcionar también una fuerza suficiente para asegurar que la luz no colapsa en la vasculatura, y debería resistir la flexión repetida. Polímeros a base de silicona y poliuretano se emplean comúnmente para cumplir con estos criterios, sin embargo, se pueden preferir catéteres de poliuretano porque son más fuertes.

25 [0020] Además, los cuerpos y accesorios de los catéteres pueden estar hechos de polímeros biocompatibles flexibles que les permiten ser insertados en el cuerpo y la vasculatura causando un traumatismo mínimo al paciente. Generalmente puede requerirse que estos materiales proporcionen resistencia química, flexibilidad, biocompatibilidad, blandura, fuerza, resistencia a la rotura, radiopacidad y durabilidad. En tales formas de realización, algunos catéteres se pueden formar de poliuretanos termoplásticos. Los poliuretanos termoplásticos pueden procesarse en estado fundido y se pueden extruir y/o moldear usando un procesamiento por calor, mientras que los poliuretanos termoendurecibles pueden moldearse por colada.

30 [0021] En algunos casos, los poliuretanos termoplásticos, incluyendo los policarbonato poliuretanos alifáticos y aromáticos, pueden estar sujetos a hinchamiento en las presencias de alcohol, agua y solventes polares fuertes. Por ejemplo, los uretanos y los catéteres venosos centrales resultantes, cuando se exponen a estos agentes, se pueden ablandar, hinchar y perder sus propiedades mecánicas, tales como el módulo de elasticidad y la resistencia a la tracción. Este efecto también se puede acelerar a las temperaturas corporales. La pérdida de estas propiedades mecánicas
35 resultante puede causar fallos del catéter venoso central que incluyen, pero de forma no limitativa, inestabilidad de la punta, malposición de la punta, roturas durante la inyección automática, colapso de la luz durante la aspiración de fluidos, fallos de fatiga cíclica por una flexión repetida, y fugas en el cono de conexión de las piernas de extensión o el cuerpo del catéter. Por consiguiente, en muchas aplicaciones, se requiere a los fabricantes de dispositivos médicos que diseñen factores de seguridad, especifiquen las condiciones bajo las que pueden usarse los catéteres venosos centrales
40 de poliuretano y desaprueben el uso de alcohol y otros materiales con los catéteres para evitar estos fallos.

45 [0022] La presente descripción se refiere a polímeros de policarbonato uretano aromático resistente al alcohol. También se describen aquí catéteres resistentes al alcohol que comprenden los polímeros de policarbonato uretano aromático resistentes al alcohol que aquí se describen. El policarbonato uretano aromático resistente al alcohol se forma haciendo reaccionar al menos los monómeros siguientes: un poliisocianato, un polioli y un reactivo de extensión de cadena. Los monómeros proporcionan un policarbonato uretano aromático que tiene un hinchamiento reducido, una resistencia a las grietas de tensión mejorada y/o una retención superior de determinadas propiedades mecánicas tales como dureza, módulo y fuerza, tras la exposición a alcohol. Los monómeros proporcionan un policarbonato uretano aromático que tiene una pluralidad de enlaces de uretano y una pluralidad de enlaces de carbonato y donde el policarbonato aromático (con respecto a ciertos poliuretanos tales como Tecoflex, Quadrathane, Quadraflex, Tecothane, Pellethane, Chronoflex y similares) presenta un hinchamiento reducido, una resistencia a las grietas de tensión mejorada y/o una retención
50 superior de determinadas propiedades mecánicas tales como dureza, módulo y fuerza, tras la exposición a alcohol.

[0023] Los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen comprenden un policarbonato uretano aromático resistente al alcohol formado haciendo reaccionar un poliisocianato, un poliol y un reactivo de extensión de cadena. En tales formas de realización, el poliisocianato puede ser uno o más diisocianatos aromáticos seleccionados de al menos uno de 4,4'-bisdifenildiisocianato de metileno (MDI), diisocianato de p-tetrametilxileno, diisocianato de m-tetrametilxileno, diisocianato de bitolileno, diisocianato de tolueno, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de isoforona, diisocianato de 1,5-naftaleno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de metilen-bis ciclohexilo, e isómeros y o mezclas derivadas.

[0024] Los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen comprenden un policarbonato uretano aromático resistente al alcohol formado haciendo reaccionar un poliisocianato, un poliol y un reactivo de extensión de cadena donde el poliol es un poliol policarbonato. En tales formas de realización, el poliol puede ser un poliol policarbonato que tiene una fórmula $\text{HO}[-\text{R1}-\text{O}(\text{CO})\text{O}]_n\text{H}$ donde R1 es un grupo alquilo de entre 4 a 20 unidades de metileno, de manera que más del 99% de los grupos R1 tienen la misma estructura química; y n está entre 1 y 35. El poliol es un poliol policarbonato que comprende un peso molecular medio en peso de entre 1000 a 3000 g/mol. En formas de realización de la presente invención, el poliol es un poliol policarbonato que comprende un peso molecular medio en peso de entre 1500 a 2500 g/mol. Todavía en otras formas de realización de este tipo, el poliol puede ser un poliol policarbonato que incluye un diol que comprende grupos de carbonato alternos y cadenas alifáticas lineales con de 4 a 20 unidades de metileno. En otras formas de realización de este tipo, el poliol puede ser un poliol policarbonato que incluye carbonato de polihexanodiol. Todavía en otras tales formas de realización, el poliol puede ser un poliol policarbonato que está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso del policarbonato uretano aromático.

[0025] En formas de realización adicionales, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden comprender un policarbonato uretano aromático resistente al alcohol formado haciendo reaccionar un poliisocianato, un poliol y un reactivo de extensión de cadena, donde el reactivo de extensión de cadena es cualquier compuesto capaz de polimerizar con el poliisocianato de manera que el reactivo de extensión de cadena reside en el segmento duro del poliuretano. En algunas formas de realización, el reactivo de extensión de cadena puede ser un compuesto con un peso molecular inferior a 500 g/mol. En otras formas de realización, el reactivo de extensión de cadena se puede seleccionar de al menos uno de los siguientes: polioles, etilenglicol, dietilenglicol, neopentilglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-propanodiol, 2-etil-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol, glicerol, 1,4-butanodiol, hidroquinona bis(2-hidroxietil)éter, ciclohexano dimetilol, trimetilolpropano, pentanodiol, hexanodiol, heptanodiol, octanodiol, nonanodiol, decanodiol, undecanodiol, dodecanodiol, y sus mezclas derivadas.

Aunque un número de poliuretanos aromáticos se pueden utilizar en la preparación de un polímero conforme a la presente descripción, en algunas formas de realización, el reactivo de extensión de cadena comprende dioles con de 4 a 14 átomos de carbono, de 10 a 14 átomos de carbono o 12 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos. En formas de realización particulares, el reactivo de extensión de cadena puede comprender dioles con entre 4 y 20 átomos de carbono. En determinadas formas de realización, el reactivo de extensión de cadena puede comprender dioles con 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 átomos de carbono. En todavía otras formas de realización, el reactivo de extensión de cadena puede estar presente en el policarbonato uretano aromático en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 45 % en peso. Todavía en otras formas de realización, el reactivo de extensión de cadena puede estar presente en el policarbonato uretano aromático en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso. En formas de realización adicionales, el reactivo de extensión de cadena puede estar presente en el policarbonato uretano aromático en una cantidad de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 45 % en peso.

[0026] En formas de realización adicionales, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden comprender un policarbonato uretano aromático resistente al alcohol que tiene uno o más radiopacificantes. Generalmente, los radiopacificantes son productos de relleno densos añadidos a los polímeros para permitir que los dispositivos médicos resultantes, incluidos los cuerpos de catéteres, por ejemplo, se vean bajo radiografía cuando están en el cuerpo. Los radiopacificantes usados en los polímeros médicos pueden incluir sulfato de bario (BaSO_4), metales de tungsteno, metales de bismuto y especies relacionadas (por ejemplo, óxido de bismuto, oxocloruro de bismuto, subcarbonato de bismuto, etc.), platino, paladio y oro. La cantidad de relleno radiopaco añadida a un polímero puede variar de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 65 % en peso. En algunos casos, la adición de cantidades más altas de producto de relleno y/o productos de relleno más densos pueden aumentar la radiopacidad del cuerpo del catéter médico resultante, pero también puede deteriorar las propiedades mecánicas del material (alargamiento, resistencia a la tracción, resistencia a la rotura, biocompatibilidad, módulo y resistencia química, por ejemplo). Así, la cantidad de producto de relleno añadida a un material de catéter puede ser dependiente de los requisitos de la aplicación particular del material. Por ejemplo, en catéteres de diámetro pequeño y de paredes finas – que pueden volverse difíciles de ver bajo radiografía– la cantidad apropiada de producto de relleno puede depender mucho de los parámetros del dispositivo, así como del uso previsto del dispositivo.

[0027] En el caso de los poliuretanos termoplásticos, se puede usar sulfato de bario en los PICC. Sin embargo, el sulfato de bario puede no proporcionar una radiopacidad adecuada en catéteres pequeños de pared fina sin afectar negativamente el rendimiento del catéter. Por ejemplo, en pequeños cuerpos de PICC de alta presión, donde la velocidad de flujo del catéter y la resistencia a la rotura son requisitos del rendimiento potenciales, el sulfato de bario puede no proporcionar radiopacidad suficiente sin comprometer las propiedades del dispositivo. En algunas aplicaciones, los metales de bismuto y las especies relacionadas muestran una radiopacidad mejorada cuando se comparan con un porcentaje en peso similar de sulfato de bario debido a sus densidades más altas. Históricamente, los metales de bismuto no se han usado en poliuretanos termoplásticos debido a la degradación polimérica, la pobre estabilidad a la radiación UV, el color y la decoloración relacionada con el calor.

[0028] En algunas formas de realización de la presente descripción, sin embargo, una calidad seleccionada de una especie de bismuto (por ejemplo, óxido de bismuto, etc.) y los presentes uretanos policarbonatos pueden no presentar problemas con la estabilidad térmica, la estabilidad a la radiación UV y la compatibilidad polimérica. Sobre todo, en algunas aplicaciones, tal combinación puede proporcionar también una radiopacidad superior sin un impacto negativo sustancial en el alargamiento, la resistencia a la tracción y la resistencia química del cuerpo del catéter. En otras palabras, se puede utilizar un uretano termoplástico aromático con un radiopacificante de una especie de bismuto (por ejemplo, óxido de bismuto, etc.) para producir, por ejemplo, un catéter con propiedades particulares para cuerpos de catéteres médicos como se describe aquí.

[0029] Aquí se describen dispositivos médicos, incluidos catéteres venosos centrales, que se pueden formular para resistir los efectos perjudiciales de solventes y productos químicos sobre las propiedades mecánicas generales, permitiendo así que estos materiales se usen en presencia de alcohol, así como permitiendo la construcción de catéteres venosos centrales más pequeños y más flexibles. Los métodos específicos para la fabricación de tales dispositivos médicos pueden incluir la preparación de los policarbonato uretanos aromáticos como se detalla aquí y la formación en un dispositivo deseado.

[0030] También aquí se describen dispositivos médicos que pueden contener una mezcla de policarbonato uretanos aromáticos tales como uno o más policarbonato uretanos aromáticos resistentes al alcohol como se describe aquí. Además, los policarbonato uretanos aromáticos resistentes al alcohol descritos aquí se pueden usar en una serie de aplicaciones médicas. En una forma de realización, por ejemplo, un dispositivo o instrumento médico se puede recubrir o fabricar, completamente o en parte, con los policarbonato uretanos aromáticos resistentes al alcohol descritos aquí.

[0031] En determinadas formas de realización, un catéter de línea central periféricamente insertado (PICC) puede comprender un policarbonato uretano aromático resistente al alcohol como se describe aquí. Determinadas formas de realización de este tipo pueden incluir un PICC 100 como se muestra en la figura 1. En formas de realización particulares, se puede construir un PICC 100 a partir de un catéter extruido 110 con una o más luces que se adhiere a tubos de pierna de extensión correspondientes 115a, 115b mediante un cono de conexión 120. Los tubos de pierna de extensión 115a, 115b se pueden adherir a conos Luer 116a, 116b que están diseñados para conectar cada una de las piernas de extensión 115a, 115b a un dispositivo médico tal como una jeringa o tubos. En algunas formas de realización, un PICC 100 comprende un cuerpo del catéter de policarbonato aromático resistente al alcohol con un grosor de pared que es de aproximadamente 0,005" (0,013 cm) a aproximadamente 0,021" (0,053 cm) y una longitud desde el cono de conexión 120 hasta el extremo distal de ese es de aproximadamente 30 cm a aproximadamente 60 cm. En otras formas de realización, el PICC 100 comprende un cuerpo del catéter de policarbonato aromático resistente al alcohol con un grosor de pared que es de aproximadamente 0,006" (0,015 cm) a aproximadamente 0,015" (0,038 cm). En otras formas de realización, el grosor de pared, el diámetro exterior y el módulo elástico del material determinan la rigidez del cuerpo del catéter. El grosor de pared, el área de luz y el módulo elástico determinan la presión de uso del catéter durante la inyección automática. El grosor de pared, el diámetro, el módulo elástico y la resistencia a la tracción determinan la presión de rotura del catéter durante la inyección automática o durante una carga hidráulica, tal como una inyección desde una jeringa por un clínico. La exposición prolongada y directa a un solvente polar tal como el alcohol o el agua resulta en una reducción del módulo elástico. El alcohol causa una reducción superior en el módulo elástico que el agua porque es un solvente polar más fuerte que el agua.

[0032] La reducción en el módulo impacta directamente la resistencia a la rotura del catéter según la ecuación siguiente:

$$P_b = CE \frac{t}{r}$$

Allí P_b es la resistencia a la rotura del catéter, C es una constante de proporcionalidad dependiente de las propiedades reológicas del material (típicamente cercana a 0,25), E es el módulo de elasticidad del material, t es el grosor de pared

del tubo y r es el radio del tubo. Por lo tanto, como el módulo se reduce debido al remojo en alcohol o agua, la resistencia a la rotura de los tubos se reduce en proporción a esa reducción. Es por lo tanto deseable que el material no se ablande más allá de un cierto umbral debido al sellado con alcohol.

[0033] En determinadas formas de realización, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen comprenden un cuerpo del catéter extruido que resulta en una rigidez del catéter de aproximadamente menos de $12.000 \text{ mN} \cdot \text{mm}^2$ cuando está seco y aproximadamente mayor de $400 \text{ mN} \cdot \text{mm}^2$ durante o después de la exposición directa y prolongada a alcohol. En algunas formas de realización, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden comprender un cuerpo del catéter extruido que resulta en una rigidez del catéter de aproximadamente menos de $12.000 \text{ mN} \cdot \text{mm}^2$ cuando está seco y aproximadamente mayor de $2.000 \text{ mN} \cdot \text{mm}^2$ durante o después de la exposición directa y prolongada a alcohol. En otras formas de realización, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden tener una rigidez de manera que la reducción de rigidez entre el estado seco y el estado sellado con alcohol es inferior al 60%. En otras formas de realización, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden tener una rigidez de manera que la reducción de rigidez entre el estado seco y el estado sellado con alcohol es inferior al 50%. En formas de realización adicionales, al menos una porción de los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden tener una presión de rotura que excede la presión de uso, sobreviviendo así a la inyección automática después de un sellado con alcohol. En todavía otras formas de realización, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen pueden incluir uno o más cuerpos del catéter donde la proporción de rigidez hidratada a rigidez de sellado con alcohol es inferior a 1,5.

[0034] En algunas formas de realización, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen comprenden una pierna de extensión de policarbonato poliuretano aromático con un grosor de pared que es aproximadamente $0,015'' \pm 0,010''$ ($0,038 \text{ cm} \pm 0,025 \text{ cm}$) y una longitud desde el cono de conexión hasta el extremo distal de aproximadamente 4 cm a 10 cm. En formas de realización particulares, la pierna de extensión está diseñada para no romperse durante la inyección automática. En tales formas de realización, la resistencia a la rotura de la pierna de extensión puede estar por encima de 250 psi (1724 kPa) durante o después de la exposición prolongada a alcohol. En otras formas de realización de este tipo, la resistencia a la rotura de la pierna de extensión puede estar por encima de 250 psi (1724 kPa) después de pinzarse durante o después de la exposición prolongada a alcohol. Todavía en otras formas de realización, la resistencia a la rotura de la pierna de extensión puede estar por encima de 250 psi después de pinzarse durante o después de la exposición prolongada a alcohol de un periodo de 45 días. En formas de realización adicionales, es deseable una proporción de grosor de pared a diámetro de menos de 0,25 de modo que la pierna de extensión permanece flexible.

[0035] En formas de realización particulares, los catéteres resistentes al alcohol que aquí se describen comprenden un cono de conexión de extensión de policarbonato poliuretano aromático. En tales formas de realización, el cono de conexión puede conectar una extensión particular a una luz particular del cuerpo del catéter. El catéter puede tener fugas si se compromete la unión entre el cono de conexión y el cuerpo del catéter o el cono de conexión y los tubos de pierna de extensión, especialmente durante eventos de alta presión tales como durante la inyección automática y la presión hidráulica. Adicionalmente, la integridad del cono de conexión se reduce a medida que el módulo elástico y la resistencia a la tracción del poliuretano del cono de conexión se reduce, tal como ocurre durante la exposición prolongada y directa a alcohol.

[0036] En otras formas de realización, se puede moldear un cono de conexión con un poliuretano aromático rígido con una dureza de durómetro de entre Shore 100A y Shore 80D. En formas de realización específicas, la combinación de formulaciones de poliuretano para el cuerpo y las piernas de extensión del catéter, combinados con un cono de conexión de poliuretano aromático y conectores Luer de poliuretano aromático rígido pueden permitir el rendimiento estándar actual continuado durante y después de la exposición directa y prolongada a alcohol.

Ejemplos

Ejemplo 1: polímeros de policarbonato uretano aromático resistente al alcohol

[0037] Se prepararon muestras de prueba de polímero de policarbonato uretano aromático resistente al alcohol conforme a la tabla 1. Las muestras de prueba se prepararon por un método estándar de moldeo a mano en una sola operación donde 4,4'-bis(difenildisocianato de metileno (MDI), polioli (polihexametilen carbonato (PHMC) diol) y un reactivo de extensión de cadena se pesan en un recipiente de mezclado, se agitan durante 1-3 minutos y se vierten en moldes. Los moldes se polimerizaron luego durante al menos 16 horas a 110°C . Las láminas polimerizadas resultantes se granularon, luego se compusieron en un extrusor de doble husillo. Los gránulos resultantes se moldearon entonces

por inyección en placas de prueba ASTM. Como se muestra en la tabla 1, la dureza Shore A, la resistencia a la tracción (psi) (kPa), el % de deformación en rotura, el módulo secante al 25% (psi) (kPa) y el % de cambio de peso (% cambio peso) se evaluaron para cada una de las muestras de prueba.

Tabla 1

Muestra de prueba n.º	1	2	3
Poliol:			
Descripción	PHMC diol, 2000 g/mol	PHMC diol, 3000 g/mol	PHMC diol, 3000 g/mol
Cantidad (g)	8785	41621,3	10093,8
Temperatura (°C)	80	77	88
Isocianato:			
Descripción	MDI	MDI	MDI
Cantidad (g)	4250	17185,8	3687,6
Temperatura (°C)	55	55	52
Reactivo de extensión de cadena:			
Descripción	1,4-butanodiol	1,4-butanodiol	1,12-dodecanodiol
Cantidad (g)	1059	4730,6	2242,3
Temperatura (°C)	27	27	88
Radiopacificante:			
Descripción	BaSO ₄	BaSO ₄	BaSO ₄
Cantidad (p %g)	20%	30%	30%
Propiedades mecánicas: tras el moldeado			
Dureza ShoreA	[no evaluada]	91	93
Resistencia a la tracción (psi) [kPa]	[no evaluada]	6687 [46105]	3950 [27234]
% deformación en rotura	[no evaluada]	405	473
Módulo secante al 25% (psi) [kPa]		3773 [26013]	3951 [27261]
Propiedades mecánicas: envejecido en EtOH ^a			
Dureza ShoreA	[no evaluada]	81	83
Resistencia a la tracción (psi) [kPa]	[no evaluada]	4369 [30123]	2809 [19367]
% deformación en rotura	[no evaluada]	534	568
Módulo secante al 25% (psi) [kPa]	[no evaluada]	1404 [9680]	1992 [13734]
% cambio peso	[no evaluada]	7,5%	6,3%
a. 46 horas a 37 °C en etanol al 70%			

5 Ejemplo 2: rendimiento de catéteres que comprenden policarbonato uretanos aromáticos resistentes al alcohol.

[0038] Usando los policarbonato uretanos aromáticos enumerados como las muestras de prueba n.º 1-3 en la tabla 1, se fabricaron catéteres según el diseño mostrado en la figura 1 usando un proceso de extrusión de catéteres. Los catéteres de prueba tenían las especificaciones siguientes: material = policarbonato poliuretano aromático; número de lúmenes: 2; longitud = 55 cm; DO = 0,0695 (nominal = 0,068); y área de luz = 0,00088 in² (nominal = 0,00081) (0,00568

cm² (nominal = 0,00522 cm²). El rendimiento de los catéteres se comparó con un catéter de control disponible comercialmente que comprende Carbothane 3595A. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Muestra de prueba usada	Muestra de prueba n.º 1	Muestra de prueba n.º 2	Muestra de prueba n.º 3	Carbothane 3595A
Resultados de la prueba del catéter no expuesto:				
Rigidez (mN*mm ²)	8248	7498	[no evaluada]	4566
Resultados de la prueba del catéter expuesto a alcohol ^a :				
Rigidez (mN*mm ²)	5119	4402	[no evaluada]	1713
Presión de rotura (psi) [kPa]	192 [1324]	210 [1448]	225 [1551]	N/A ^b
a. 46 horas a 37 °C en etanol al 70%				
b. Todas las muestras de Carbothane fallaron durante la inyección automática				

5 [0039] La resistencia a la rotura del catéter se midió antes y después de la exposición directa y prolongada a alcohol al 70% durante hasta 46 horas. Con referencia a la figura 2, se determinó que la presión de rotura del catéter alcanzó un mínimo en aproximadamente 2 horas después del sellado con etanol y luego la rigidez comenzó a aumentar a medida que el etanol se diluía a través de las paredes del catéter y en el baño circundante lleno con agua desionizada. Por lo tanto, solo 2 horas después del sellado con etanol, el catéter alcanzó su resistencia a la rotura mínima aproximada.

10 [0040] La resistencia a la rotura se monitoreó también en el curso de varios días con el catéter sellado continuamente con alcohol, y luego resellado con alcohol solo 2 horas antes de romperse. Como se muestra en la figura 3, la resistencia a la rotura mostró algo de degradación, pero entonces se estabilizó durante 5 días de exposición.

Ejemplo 3: inyección automática de muestras de catéter sellado con alcohol.

[0041] Muestras de catéteres resistentes al alcohol se prepararon usando el policarbonato uretano aromático de la muestra de prueba n.º 3 mostrada en la tabla 1.

15 Grupo A - 10 muestras de catéteres resistentes al alcohol se bloquearon y pinzaron 24 h al día e inyectadas automáticamente durante 10 días seguidos.

Grupo B - 10 muestras selladas y pinzadas 2 h antes de la inyección automática, inyectadas automáticamente durante 10 días seguidos.

20 Grupo C - 5 muestras selladas y pinzadas 2 h antes de la inyección automática, empapadas en solución salina, inyectadas automáticamente durante 5 días seguidos.

[0042] Los resultados se muestran en la tabla 3. Todos los grupos pasaron el análisis de inyección automática hasta 161 psi (1110 kPa) sin romperse y no mostraron ninguna señal de deformación tras la inyección automática.

Tabla 3.

Grupo de muestra	Presión media	Rango	Desviación típica
Grupo A	144,81 psi (998,42 kPa)	132 -161 psi (910-1110 kPa)	5,62 psi (38,75 kPa)
Grupo B	144,21 psi (994,29 kPa)	134-156 psi (924-1076 kPa)	5,64 psi (38,89 kPa)

Grupo C	144,82 psi (998,50 kPa)	137-155 psi (945 -1069 kPa)	4,64 psi (31,99 kPa)
---------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------

Ejemplo 4: fatiga de flexión.

[0043] Los policarbonato uretanos aromáticos, enumerados como muestras de prueba n.º 1-3 en la tabla 1, se usaron para fabricar catéteres según el diseño mostrado en la figura 1 usando un proceso de extrusión de catéteres. Los catéteres se sellaron con alcohol y se doblaron cíclicamente (representando la flexión del brazo en la fosa antecubital) 200.000 veces, y no tuvieron fugas después cuando se expusieron a una presión constante de 45 psi (310 kPa).

Ejemplo 5: durabilidad de la pierna de extensión.

[0044] Las piernas de extensión se extruyeron a partir de policarbonato uretano aromático de dureza de durómetro Shore 95A, con un diámetro de exterior de 0,107" +/- 0,003" (0,212 ± 0,008 cm) y un grosor de pared de: 0,020" +/- 0,002" (0,051 ± 0,005 cm). El ensamblaje del catéter, incluidas las piernas de extensión, se rellenó con solución de alcohol al 70% durante 24 horas. Mientras el ensamblaje del catéter se rellenaba con alcohol, la pierna de extensión se pinzó 1116 veces. El catéter se presurizó a 250 psi (1723 kPa). Las piernas de extensión no se rompieron, y además no se observó ninguna filtración. Por el contrario, las piernas de extensión construidas a partir de poliéter poliuretano aromático se rompieron durante la misma condición de prueba.

Ejemplo 6: efecto del alcohol en el módulo de elasticidad del catéter.

[0045] El efecto del alcohol en el módulo de elasticidad del catéter se observó para un catéter que comprendía el policarbonato uretano aromático resistente al alcohol de la muestra de prueba n.º 3 (poliuretano ARC) de la tabla 1 y dos catéteres adicionales que comprendían los disponibles comercialmente Carbothane y Tecoflex. Los resultados mostrados en la figura 4 demuestran que el policarbonato uretano aromático resistente al alcohol aromático de la muestra de prueba n.º 3 muestra un módulo de elasticidad más alto que las formulaciones comerciales tanto para el agua como para el etanol. "Mojado" se refiere a remojar en agua a 37 °C durante un mínimo de 2 horas. "EtOH" se refiere al sellado del dispositivo con una solución de etanol al 70%, sumergiendo luego el cuerpo del catéter en un baño maría a 37°C durante 2 horas.

Ejemplo 7: efecto del alcohol en la resistencia a la tracción del catéter.

[0046] El efecto del alcohol en la resistencia a la tracción del catéter en libras de fuerza (lbf) (1 lbf = 4,45 Newtons (N)) se evaluó para un catéter que comprendía el policarbonato uretano aromático resistente al alcohol de la muestra de prueba n.º 3 (poliuretano ARC) de la tabla 1 y dos catéteres adicionales que comprendían los disponibles comercialmente Carbothane y Tecoflex. Los resultados se muestran en la figura 5 y revelan que el policarbonato uretano aromático resistente al alcohol de la muestra de prueba n.º 3 tiene una resistencia a la tracción media después del sellado con alcohol más alta que las formulaciones comerciales Carbothane y Tecoflex.

Ejemplo 8: resultados de la inyección automática de catéteres después del sellado con etanol.

[0047] La tabla 4 muestra una comparación de los resultados de la inyección automática de diferentes catéteres fabricados con varios poliuretanos y la muestra de prueba n.º 3, después de un sellado con etanol al 70% de 2 horas. La inyección automática se realizó con un contraste 37c de visipaque 320 (11,8 cP), usando las velocidades de flujo especificadas.

Tabla 4

Nombre de la muestra	Material del cuerpo de poliuretano	Configuración	Longitud	Velocidad de flujo	Resultado
Medcomp Pro-PICC CT	Poliéter aromático	5F DL	55 cm	5,0 ml/s	Rotura
Navilyst Xcela PASV	Policarbonato alifático	5F DL	55 cm	4,0 ml/s	Rotura

ES 2 754 247 T3

AngioDynamics Morpheus CT	Polycarbonato alifático	5F DL	65 cm	4,0 ml/s	Rotura
Arrow Pressure Injectable PICC	Poliéter aromático	5F DL	50 cm	4,0 ml/s	Rotura
Cook Spectrum Turbo- JeCT	Poliéter alifático	5F DL	55 cm	5,0 ml/s	Rotura
BARD PowerPICC	Poliéter alifático	5F DL	55 cm	5,0 ml/s	Rotura
Muestra de prueba n.º 3	Polycarbonato aromático	5F DL	55 cm	5,0 ml/s	Pase

REIVINDICACIONES

1. Catéter resistente al alcohol, que comprende:
 - un cuerpo del catéter con al menos una luz y que comprende un policarbonato uretano aromático resistente al alcohol;
 - un cono de conexión de policarbonato uretano aromático; y
 - al menos un tubo de extensión de policarbonato uretano aromático;
 - donde el policarbonato uretano aromático resistente al alcohol se forma haciendo reaccionar al menos lo siguiente: poliisocianato, policarbonato poliol y un reactivo de extensión de cadena; y
 - donde el policarbonato poliol tiene un peso molecular medio en peso de entre 1000 y 3000 g/mol.
2. Catéter resistente al alcohol según la reivindicación 1 donde el cono de conexión comprende además una conexión moldeada externa blanda que rodea una conexión interna dura.
3. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el policarbonato uretano aromático del tubo de extensión es resistente al alcohol.
4. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además al menos un conector Luer resistente al alcohol que comprende un policarbonato uretano aromático.
5. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el tubo de extensión comprende un tubo de extensión sellable con alcohol que se puede pinzar.
6. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el reactivo de extensión de cadena es un diol con entre 4 y 20 átomos de carbono.
7. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde el poliol policarbonato tiene la fórmula siguiente:
 $\text{HO}-[\text{R1}-\text{O}(\text{CO})\text{O}]_n-\text{H}$ donde R1 es un grupo alquilo de entre 4 a 20 unidades de metileno, de manera que más del 99% de los grupos R1 tienen la misma estructura química; y n está entre 1 y 35.
8. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el poliol policarbonato es un diol que comprende grupos de carbonato alternos y cadenas alifáticas lineales con de 4 a 20 unidades de metileno.
9. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el policarbonato uretano aromático comprende además un radiopacificante.
10. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el poliol policarbonato está presente en una cantidad que varía del 30 % en peso al 70 % en peso del policarbonato uretano aromático.
11. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el poliol policarbonato es un carbonato de polihexanodiol.
12. Catéter resistente al alcohol de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el poliisocianato es un diisocianato seleccionado de al menos uno de los siguientes: 4,4'-bisdifenildiisocianato de metileno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de p-tetrametilxileno, diisocianato de m-tetrametilxileno, diisocianato de bitolileno, diisocianato de tolueno, diisocianato de metilen-bis ciclohexilo, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de isoforona, diisocianato de 1,5-naftaleno, e isómeros y/o mezclas derivadas.

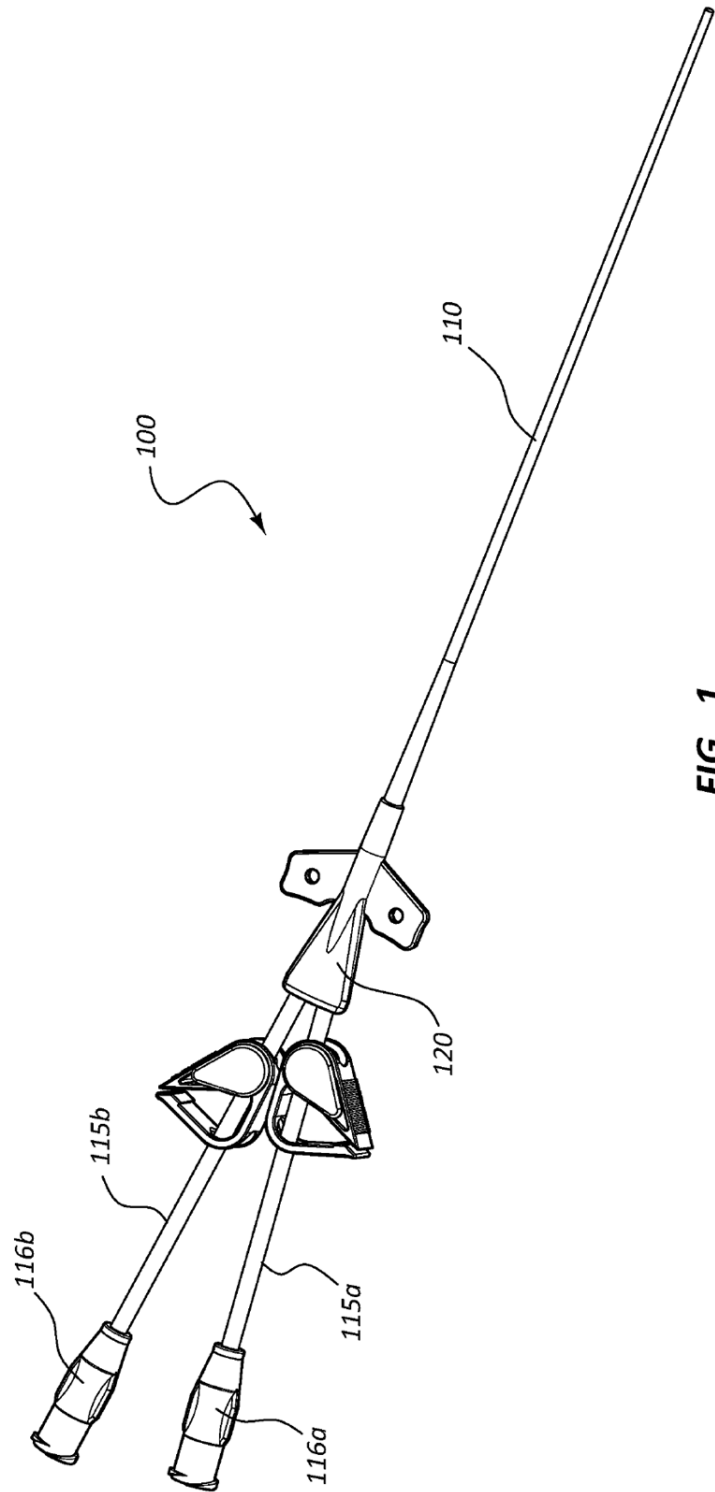


FIG. 1

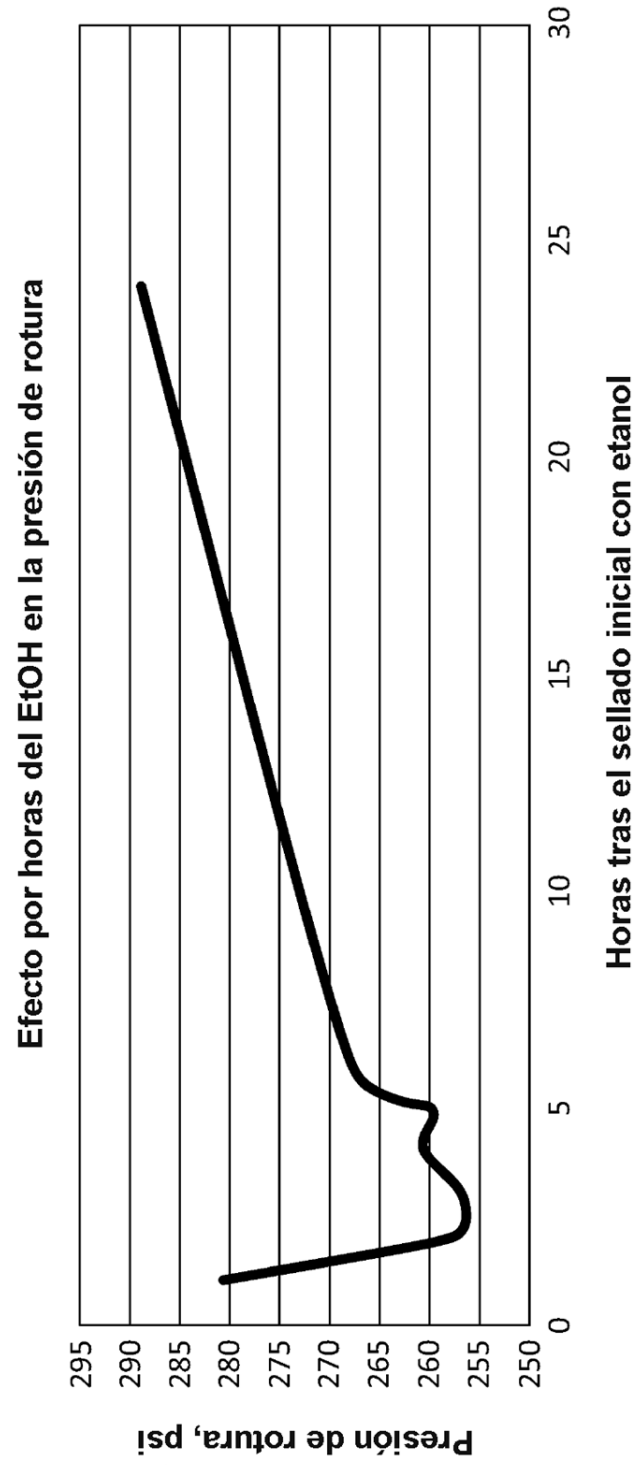


FIG. 2

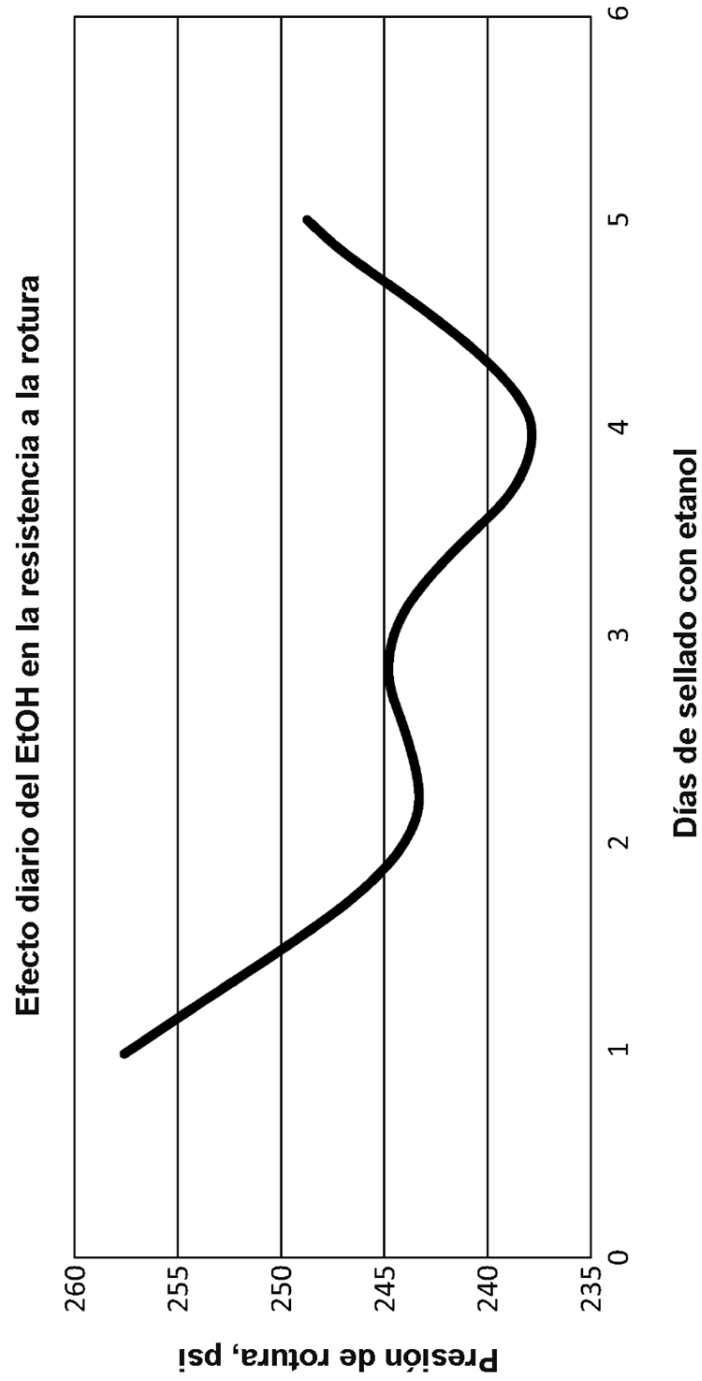


FIG. 3

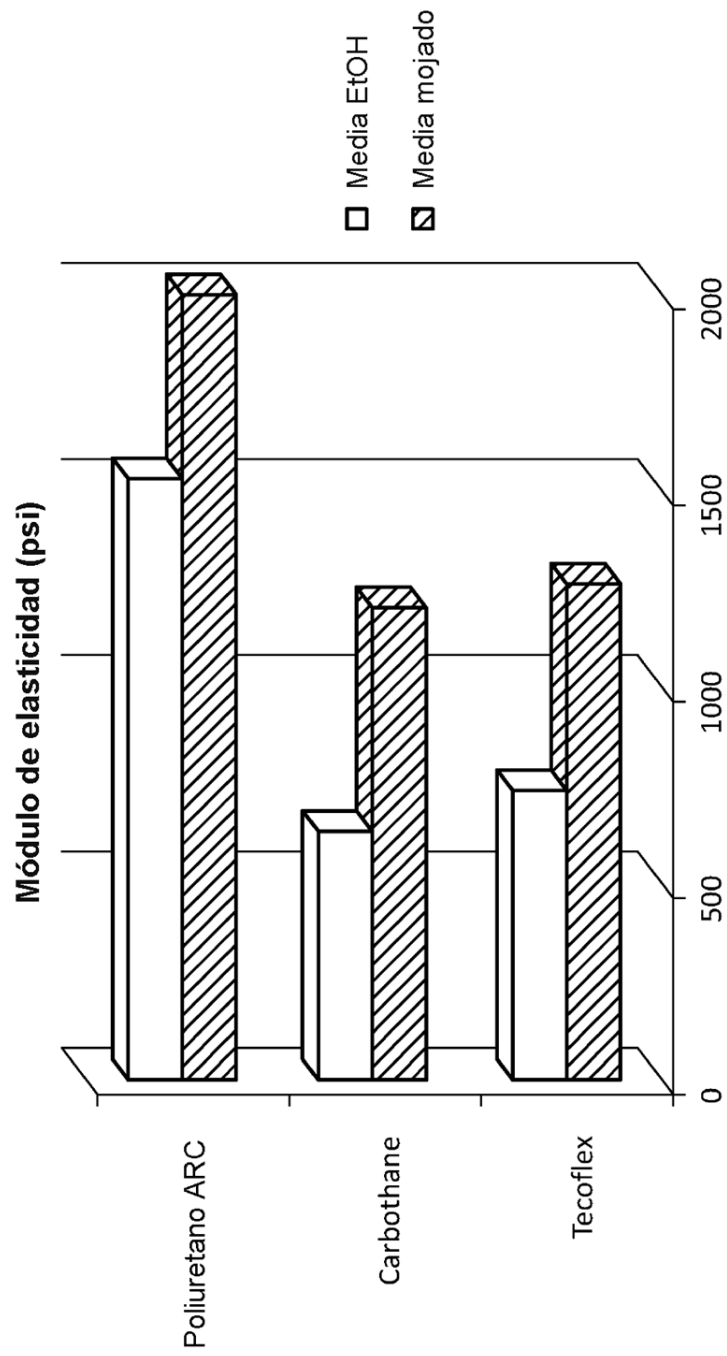


FIG. 4

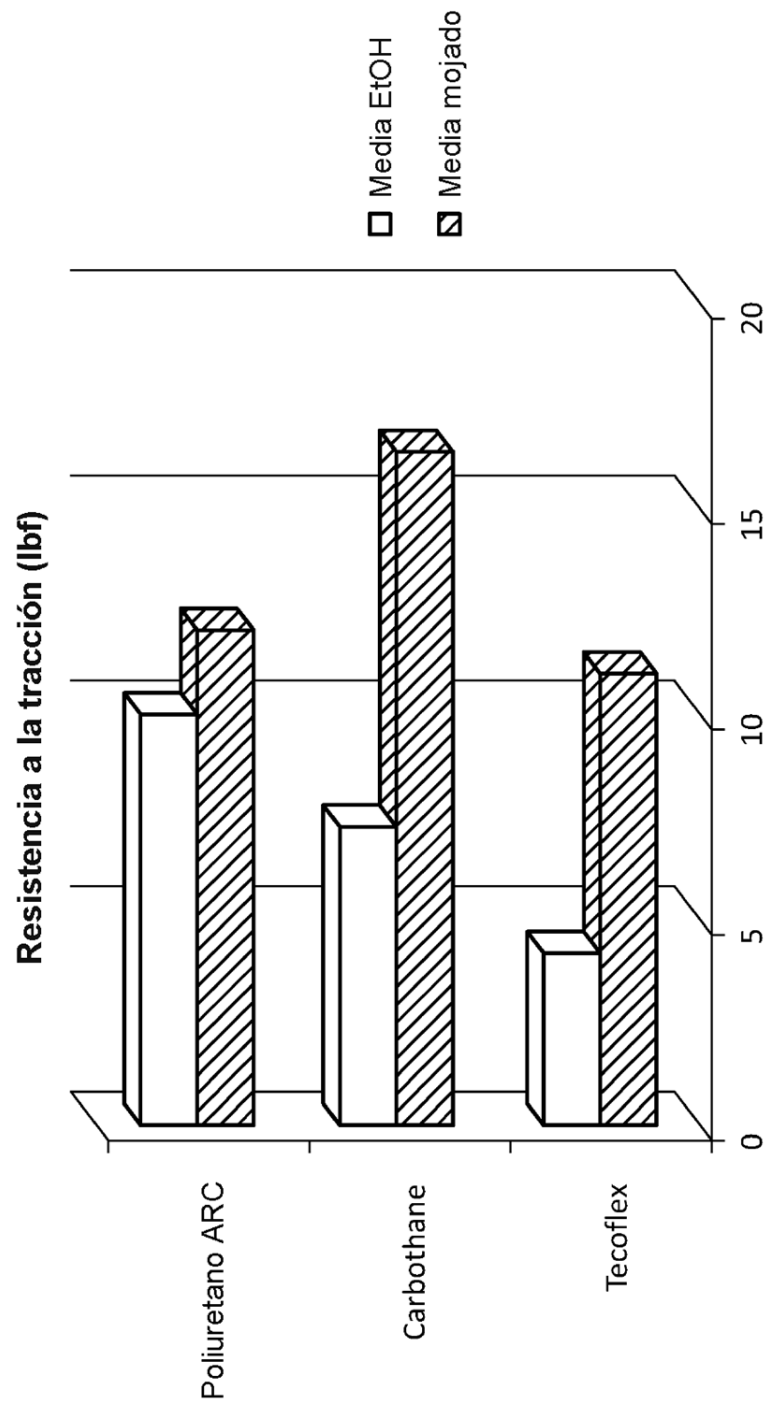


FIG. 5