

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 332**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/06**

(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2005 E 05789032 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1781210**

54 Título: **Injerto vascular de material compuesto que incluye recubrimiento de agente bioactivo y vaina biodegradable**

30 Prioridad:

**12.07.2004 US 889432**

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

**20.06.2013**

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC LIMITED (100.0%)  
P.O. BOX 1317 SEASTON HOUSE HASTINGS  
CHRIST CHURCH  
BARBADOS, WEST INDIES, BB**

72 Inventor/es:

**MI LYN TAN, SHARON**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 408 332 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

Injerto vascular de material compuesto que incluye recubrimiento de agente bioactivo y vaina biodegradable.

### 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud internacional reivindica el beneficio de la solicitud de EE.UU. nº 10/889.432 presentada el 12 de julio de 2004.

### 10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a dispositivos médicos implantables que inhiben o reducen el crecimiento bacteriano durante su uso en un cuerpo vivo. Más particularmente, la presente invención se refiere a injertos vasculares de material compuesto que incorporan agentes bioactivos para administrar materiales terapéuticos y/o para inhibir o reducir el crecimiento bacteriano durante y tras la introducción del injerto al sitio de implantación en el cuerpo.

### 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Con el fin de reparar o sustituir vasos sanguíneos enfermos o lesionados es muy conocido usar injertos vasculares implantables en las ciencias médicas. Estos injertos vasculares, que son normalmente estructuras tubulares poliméricas, pueden implantarse durante un procedimiento quirúrgico o pueden implantarse interluminalmente en un procedimiento percutáneo.

25 Tales procedimientos médicos que emplean injertos vasculares introducen un objeto extraño en el sistema vascular de un paciente. Por tanto, el riesgo de infección debe tratarse en cualquiera de tal procedimiento.

Se informa que la infección del injerto vascular se produce en de aproximadamente el 1% al 6% de los procedimientos. Más significativamente, las infecciones del injerto vascular están asociadas con una alta tasa de mortalidad de entre el 25% y el 75%. Además, las tasas de morbilidad para las infecciones de los injertos vasculares están en el intervalo de entre el 40% y el 75%. Las infecciones producidas por injertos vasculares también son conocidas por prolongar las estancias hospitalarias, aumentando así enormemente el coste del cuidado médico.

35 Numerosos factores contribuyen al riesgo de infección por injerto vascular. Tales factores incluyen el grado de experiencia del cirujano y el personal de quirófano. La edad del paciente y el grado al que el paciente está inmunodeprimido también son fuertes factores de riesgo con respecto a la inserción del injerto vascular. Otros factores comunes asociados a los riesgos de la infección por injerto vascular incluyen esterilidad de la piel del paciente, además de los materiales que se implantan.

40 Se ha encontrado que el mecanismo de infección para muchos dispositivos implantados se atribuye a la contaminación bacteriana local durante la cirugía. Las bacterias sobre el dispositivo producen un matriz de limo extracelular/biopelícula durante la colonización, que recubre la superficie del polímero. Esta biopelícula protege a las bacterias contra los mecanismos de defensa del paciente. La capa de biopelícula también reduce la penetración de antibióticos.

45 Los agentes infecciosos más comunes son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis*. Estos agentes se han identificado en más del 75% de todas las infecciones vasculares informadas. Tanto *Staphylococcus aureus* como *Pseudomonas aeruginosa* muestran alta virulencia y pueden conducir a signos clínicos de infección tempranos en el periodo posoperatorio (menos de cuatro meses). Es esta virulencia la que conduce a septicemia y es un factor clave en las altas tasas de mortalidad. *Staphylococcus epidermidis* se describe como un tipo de baja virulencia de bacteria. Aparece tarde, que significa que puede presentar signos clínicos de infección hasta cinco años posoperatorio. Se ha mostrado que este tipo de bacteria es responsable de hasta el 60% de todas las infecciones del injerto vascular. Las infecciones de este tipo frecuentemente requieren la escisión total del injerto, desbridamiento de tejido circundante y revascularización mediante una vía sin infectar.

55 Tales organismos de alta virulencia se introducen normalmente en el momento de la implantación. Por ejemplo, algunas de las cepas de *Staphylococcus* (incluyendo *Staphylococcus aureus*) tienen receptores para ligando de tejido tales como moléculas de fibrinógeno que están entre los primeros depósitos observados después de la implantación de un injerto. Esta unión a ligando de tejido proporciona una forma para que las bacterias se protejan de las defensas inmunitarias del huésped, además de antibióticos sistémicos. Las bacterias pueden entonces producir polímeros en forma de un polisacárido que puede conducir a la capa de limo anteriormente mencionada sobre la superficie externa del injerto. En este entorno protector se produce la reproducción bacteriana y se forman colonias dentro de la biopelícula que pueden derramar células a tejidos circundantes (Calligaro, K. y Veith, Frank, Surgery, 1991 V110-No. 5, 805-811). La infección también puede originarse a partir de linfáticos cortados transversalmente, de trombo inter-arterial, o estar presente dentro de la pared arterial.

65 Hay graves complicaciones como resultado de las infecciones del injerto vascular. Por ejemplo, la rotura

anastomótica debida a enzimas proteolíticas que producen los organismos más virulentos puede conducir a una degeneración de la pared arterial adyacente a la anastomosis. Esto puede conducir a una pseudoaneurisma que puede romper y producir inestabilidad hemodinámica. Otra complicación de una infección del injerto vascular puede ser embolias distales estípticas, que pueden conducir a la pérdida de una extremidad, o fistulas aortoentéricas, que son el resultado de una fuga de un injerto que se infecta y que conduce a hemorragia gastrointestinal (Greisler, H., *Infected Vascular Grafts*. Maywood, IL, 33-36).

Deseablemente, sería beneficioso prevenir la adhesión de cualquier bacteria al injerto, o al área inmediata que rodea el injerto en el momento de la implantación. Sería adicionalmente deseable prevenir la formación de biopelícula bacteriana inicial descrita anteriormente estimulando el crecimiento de tejido normal hacia dentro del túnel, y protegiendo el propio implante de la formación de biopelícula.

Se conoce incorporar agentes antimicrobianos en un dispositivo médico. Por ejemplo, la técnica anterior desvela un injerto vascular de PTFEe, conteniendo una proporción sustancial de los intersticios una composición de recubrimiento que incluye: un poliuretano biomédico; poli(ácido láctico), que es un polímero biodegradable; y los agentes antimicrobianos, acetato de clorhexidina y piperacil. La técnica anterior describe adicionalmente un parche para hernia de PTFEe que está impregnado con una composición que incluye sulfadiazina de plata y acetato de clorhexidina y poli(ácido láctico).

Además, se conoce técnica anterior que desvela una prótesis endovascular o prótesis vascular que tienen una capa de recubrimiento biodegradable superior que contiene un fármaco. Se desvela que la capa de recubrimiento incluye un fármaco anticoagulante y, opcionalmente, otros aditivos tales como una sustancia antibiótica.

La técnica anterior describe adicionalmente un implante médico en el que un agente antimicrobiano penetra en las superficies expuestas del implante y se impregna con todo el material del implante. El implante médico puede ser un injerto vascular y el material del implante puede ser politetrafluoroetileno (PTFE). El agente antimicrobiano está seleccionado de antibióticos, antisépticos y desinfectantes.

Además, hay técnica anterior que desvela que la plata, que es un agente antiséptico conocido, puede depositarse sobre la superficie de un sustrato polimérico poroso mediante deposición asistida mediante haces de ión plata antes de llenar los poros de un material polimérico poroso con un material biodegradable biocompatible insoluble. Esta técnica anterior desvela adicionalmente que pueden integrarse antimicrobianos en los poros del sustrato polimérico. El sustrato puede ser un injerto vascular poroso de PTFEe.

También se conoce proporcionar un artículo médico antiinfeccioso que incluye un polímero hidrófilo que tiene masa de cloruro de plata distribuida en su interior. El polímero hidrófilo puede ser un laminado sobre un polímero base. Polímeros hidrófilos preferidos se desvelan como poliuretanos procesables fundidos. El artículo médico puede ser un injerto vascular. Una desventaja de este injerto es que no está formado de PTFEe, que se sabe que tiene propiedades antitrombogénicas naturales. Otra desventaja es que la matriz de poliuretano hidrófila en la que la sal de plata está distribuida no controla por sí misma la liberación de plata en el fluido y tejido corporal circundante en el sitio de implantación del injerto.

Además, hay técnica anterior que describe un dispositivo médico implantable que puede incluir una estructura de prótesis endovascular, una capa de material bioactivo posicionada sobre una superficie de la estructura de la prótesis endovascular y una capa polimérica porosa para la liberación controlada de un material bioactivo que está posicionado sobre la capa de material bioactivo. Se describe que el espesor de la capa polimérica porosa proporciona esta liberación controlada. El dispositivo médico puede incluir adicionalmente otra capa de recubrimiento polimérica entre la estructura de la prótesis endovascular y la capa de material bioactivo. Esta capa de recubrimiento polimérica se desvela como que está preferentemente formada del mismo polímero que la capa polimérica porosa. La plata puede incluirse como metal base de la prótesis endovascular o como un recubrimiento sobre el metal base de la prótesis endovascular. Alternativamente, la plata puede estar en la capa bioactiva o puede estar posicionada sobre o impregnada en la matriz superficial de la capa polimérica porosa. Pueden usarse polímeros de politetrafluoroetileno y polímeros bioabsorbibles. Una desventaja de este dispositivo es que no está diseñado para lograr el rápido crecimiento de tejido hacia dentro del túnel para disuadir la formación de biopelícula bacteriana inicial.

Adicionalmente, la técnica anterior describe un injerto vascular antimicrobiano hecho de una tela antimicrobiana porosa formada por fibras que están dispuestas transversalmente entre sí, y que define poros entre las fibras. Las fibras pueden ser de PTFEe. Las partículas cerámicas están unidas al material de tela, incluyendo las partículas cationes metálicos antimicrobianos sobre las mismas, que puede ser iones plata. Las partículas cerámicas están exteriormente expuestas y pueden unirse al injerto por un material de recubrimiento polimérico, que puede ser un polímero biodegradable. Una desventaja de este dispositivo es que la capa de recubrimiento biodegradable no proporciona suficiente rigidez durante la implantación para una capa de injerto externa.

Otro ejemplo de injerto vascular conocido se desvela en la solicitud de patente PCT n° WO 02/056790 A2.

5 Existe la necesidad de injertos vasculares antimicrobianos adicionales. En particular, existe la necesidad de injertos vasculares de múltiples capas que incorporen agentes antimicrobianos y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o de diagnóstico que puedan liberarse controlablemente tras la implantación de materiales biodegradables en el injerto para suprimir la infección y para prevenir la formación de biopelícula. También se desearía proporcionar tales injertos con suficiente rigidez en la capa externa puesta en contacto con el tejido y con buena comunicación celular entre la sangre y el tejido de perinjerto en la capa luminal.

### **RESUMEN DE LA INVENCION**

10 La presente invención proporciona un injerto vascular de material compuesto que tiene un agente bioactivo incorporado en su interior. El injerto incluye un miembro de injerto tubular poroso flexible que puede ser un tubo y/o un textil de PTFEe. El miembro de injerto tubular poroso puede cubrirse con una o más capas de recubrimiento de agente bioactivo biodegradables. Deseablemente, la capa de recubrimiento de agente bioactivo incluye un agente antimicrobiano. El injerto incluye adicionalmente una vaina biodegradable dispuesta sobre la una o más capas de recubrimiento de agente bioactivo. La vaina tiene una rigidez superior a la del miembro de injerto tubular flexible; y es biodegradable para exponer la capa de recubrimiento de agente bioactivo de manera que se restablezca la flexibilidad del miembro de injerto tubular. La vaina incluye opcionalmente un agente bioactivo, tal como un agente antimicrobiano.

20 La presente invención también proporciona un procedimiento para formar un injerto vascular de material compuesto que incorpora agentes bioactivos en su interior. El procedimiento puede incluir las etapas de proporcionar un miembro de injerto tubular flexible poroso; y aplicar un material de recubrimiento biodegradable que tiene al menos un agente bioactivo incorporado en su interior al miembro de injerto de manera que se forme una o más capas de recubrimiento de agente bioactivo biodegradables superiores. Entonces, una vaina biodegradable, que opcionalmente incluye un agente bioactivo, se dispone sobre la una o más capas de recubrimiento de agente bioactivo que recubren el miembro de injerto.

### **BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

30 La Figura 1A es una representación en seccional transversal longitudinal esquemática de una realización del injerto vascular de la presente invención, en la que el injerto incluye una única capa de recubrimiento de agente bioactivo.

35 La Figura 1B es una representación en seccional transversal longitudinal esquemática de otra realización del injerto vascular de la presente invención, en la que el injerto incluye múltiples capas de recubrimiento de agente bioactivo.

40 La Figura 2 es una representación en seccional transversal longitudinal esquemática de todavía otra realización del injerto vascular de la presente invención, en la que la vaina biodegradable del injerto de material compuesto incluye agentes bioactivos en su interior.

La Figura 3 es una vista en perspectiva de un injerto vascular tubular según la presente invención.

45 La Figura 4 es una sección transversal que muestra una realización de un material compuesto de prótesis endovascular/injerto de la presente invención en la que el miembro de injerto tubular poroso interno es un tubo de PTFEe.

50 La Figura 5 es una vista en perspectiva de un miembro de injerto tubular textil útil en el injerto de material compuesto de la presente invención.

La Figura 6 es un esquema que muestra un patrón de ligamento convencional útil para el miembro de injerto tubular textil en la Figura 5.

55 La Figura 7 es una perspectiva que muestra una vaina biodegradable en configuración tubular útil en el injerto de material compuesto de la presente invención.

La Figura 8 es una perspectiva que muestra una vaina biodegradable en configuración similar a lámina útil en el injerto de material compuesto de la presente invención.

### **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

60 En realizaciones preferidas de la presente invención, el dispositivo de material compuesto implantable es una estructura tubular de múltiples capas que es particularmente apta para uso como injerto vascular. La prótesis incluye preferentemente al menos un miembro de injerto tubular flexible poroso hecho de un textil y/o PTFEe. Además, la prótesis incluye preferentemente una o más capas de recubrimiento biodegradables dispuestas sobre el miembro de injerto y diseñadas para regular la administración de un agente antimicrobiano asociado a la misma al sitio de

implantación. La prótesis también incluye una vaina biodegradable dispuesta sobre la una o más capas de recubrimiento que recubren el miembro de injerto.

La Figura 1A muestra el injerto 10 vascular de la presente invención. Como se observa anteriormente, la presente invención toma la realización preferida de un injerto tubular que tiene una estructura de material compuesto. Las capas mostradas en la Figura 1 representan los miembros tubulares que forman la estructura de material compuesto. Sin embargo, puede apreciarse que la presente invención también contempla otras estructuras protésicas de múltiples capas implantables tales como parches vasculares, filtros para sangre, envolturas de película para dispositivos implantables tales como prótesis endovasculares, tejidos de reparación de hernia y tapones y otros dispositivos tales en los que pueden emplearse tales estructuras. Como se muestra en la Figura 1A, el dispositivo 10 de material compuesto de la presente invención incluye un miembro 12 de injerto vascular flexible tubular, que es poroso y está hecho de un textil y/o PTFEe. Una capa 14 de recubrimiento de agente bioactivo biodegradable cubre el miembro 12 de injerto. La capa 14 de recubrimiento biodegradable permite la liberación controlada de agentes 16 bioactivos asociados a la capa 14 de recubrimiento a su través. Estos agentes 16 bioactivos están preferentemente distribuidos sustancialmente uniformemente por toda la masa de la capa 14 de recubrimiento de agente bioactivo, como se describirá en mayor detalle más adelante. Los agentes 16 bioactivos incluyen deseablemente agentes antimicrobianos. El dispositivo 10 de la presente invención incluye adicionalmente una vaina 18 biodegradable, que tiene una rigidez superior a la del miembro 12 de injerto flexible. Después de la implantación, la vaina 18 se biodegrada tras la exposición a la sangre y/u otros fluidos fisiológicos. Esta biodegradación de la vaina 18 disminuye la rigidez del injerto, de manera que restablece la flexibilidad del miembro 12 de injerto tubular. Una vez se ha degradado la vaina, expone la capa 14 de recubrimiento de agente bioactivo. Deseablemente, los agentes antimicrobianos están posicionados sobre o incorporados dentro de la capa 14 de recubrimiento para reducir la infección después de la implantación. La vaina 18 puede estar en una configuración tubular y disponerse sobre el miembro 12 de injerto o puede estar en una configuración similar a lámina, y envuelta sobre el miembro 12 de injerto tubular, como se describe adicionalmente más adelante. La vaina 18 biodegradable es deseablemente flexible y de naturaleza ligeramente elástica para permitir que se coloque sobre la parte superior o se envuelva sobre el injerto 12 vascular.

Con referencia ahora a la Figura 1B, en un aspecto de la presente invención el recubrimiento de agente bioactivo se aplica al miembro 12 de injerto en múltiples capas de recubrimiento, tales como 14a y 14b. Está perfectamente dentro de la contemplación de la presente invención que las capas 14a y 14b de recubrimiento puedan contener los mismos agentes 16 bioactivos o diferentes. Por ejemplo, como se muestra en la realización en la Fig. 1B, el agente 16a bioactivo en la capa 14a de recubrimiento es un agente antibiótico, mientras que el agente 16b bioactivo en la capa 14b de recubrimiento es un agente antiséptico. Puede apreciarse que estas múltiples capas de recubrimiento pueden aplicarse sobre el miembro 12 de injerto para un efecto antiinfeccioso a largo plazo. La capa de 14a recubrimiento de agente bioactivo se expone después de que la capa 14b de recubrimiento de agente bioactivo se haya degradado. Deseablemente, las capas de recubrimiento de agente bioactivo son ambas biodegradables, además de biorresorbibles.

Refiriéndose ahora a la Figura 2, en otro aspecto de la presente invención, la vaina 18 biodegradable también incluye uno o más agentes bioactivos. En realizaciones deseadas, los agentes bioactivos en la vaina biodegradable incluyen al menos un agente antimicrobiano, de forma que los agentes antimicrobianos sean controlablemente liberados de la vaina biodegradable inmediatamente tras la implantación para reducir la infección después de la implantación. Una vez se biodegrada la vaina y se resorbe deseablemente, la una o más capas 14 de recubrimiento de agente bioactivo se exponen para un efecto antiinfeccioso a largo plazo.

Refiriéndose ahora a la Figura 3, se muestra una realización preferida de un injerto de material compuesto tubular de la presente invención, en la que las capas mostradas en la Figura 1A representan los miembros tubulares en la Figura 3 que forman la estructura de material compuesto. El dispositivo 20 incluye un miembro 22 de injerto tubular poroso interno, que es flexible; y una capa 24 de recubrimiento intermedia dispuesta coaxialmente sobre ésta. La capa 24 intermedia incluye agente 26 bioactivo que está preferentemente distribuido sustancialmente uniformemente por toda la masa de la capa 24 de matriz biodegradable. Un miembro 28 de vaina biodegradable tubular externa se dispone coaxialmente sobre la capa 24 de recubrimiento bioactiva biodegradable. Como se describirá en mayor detalle más adelante, el miembro 22 de injerto tubular flexible poroso puede ser un tubo y/o un textil de PTFEe. Una luz 29 central se extiende por todo el injerto 20 tubular de material compuesto definido adicionalmente por la pared 22a interna del tubo 22 luminal, que permite el paso de la sangre por el injerto 20 una vez el injerto se ha implantado apropiadamente en el sistema vascular.

Está perfectamente dentro de la contemplación de la presente invención que una prótesis endovascular pueda interponerse entre los miembros tubulares del injerto de la presente invención. Con referencia a la Figura 4, se muestra un dispositivo 30 de material compuesto de prótesis endovascular/injerto de la presente invención. El dispositivo 30 incluye el miembro 22 de injerto tubular poroso interno que en la presente figura está representado como un miembro tubular de PTFEe. El dispositivo 30 también incluye al menos una capa 24 de recubrimiento de agente bioactivo biodegradable intermedia dispuesta coaxialmente sobre el miembro 22 de injerto. Como se ha descrito anteriormente, la capa 24 de recubrimiento incluye al menos un agente bioactivo que puede liberarse controlablemente de la matriz biodegradable de la capa 24 de recubrimiento. El dispositivo 30 de material compuesto

incluye adicionalmente un miembro 28 de vaina tubular biodegradable que está dispuesto coaxialmente sobre el miembro 24 tubular. Como se ha descrito anteriormente y como se muestra en la Figura 2, el miembro 28 de vaina también puede incluir agentes bioactivos. En realizaciones deseadas, los agentes bioactivos asociados a la capa 24 de recubrimiento y opcionalmente a la vaina 28 biodegradable incluyen un agente antimicrobiano que puede liberarse controlablemente de la capa 24 de recubrimiento y la vaina 28 dependiendo de la tasa de hidrólisis de los enlaces dentro de estos miembros biodegradables. La luz 29 central se extiende por todo el injerto 30 de material compuesto tubular. Una prótesis 32 endovascular expandible puede interponerse entre el miembro 22 tubular de PTFEe interno y la capa 24 de recubrimiento biodegradable. La prótesis 32 endovascular, que puede asociarse al injerto de la presente invención, se usa para aumentar el soporte del vaso sanguíneo y aumentar la circulación sanguínea por el área de implantación. Se observa que el aumento de la resistencia a la tracción radial en el miembro 28 de vaina externo permite que el injerto soporte, por ejemplo, la expansión radial de la prótesis 32 endovascular, cuando está presente. Con el fin de facilitar el tratamiento de hemodiálisis, un número significativo de pacientes que padecen hipertensión o escaso control glucémico en diabetes tendrán un injerto vascular sintético quirúrgicamente implantado entre los sistemas venoso y arterial. Normalmente, estos injertos se ocluyen con el tiempo. En estos casos, una prótesis endovascular cubierta a través del sitio anastomótico venoso en pacientes con estenosis significativa puede ayudar a prolongar la desobstrucción de estos injertos, que evitaría revisiones quirúrgicas dolorosas y normalmente caras. Por estos motivos, está perfectamente dentro de la contemplación de la presente invención que una prótesis endovascular cubierta con o incorporada dentro del injerto vascular de la presente invención pueda ser útil para acceso AV.

Los agentes bioactivos pueden incluir agentes antimicrobianos. En una realización, los agentes antimicrobianos son agentes antibióticos o antisépticos, o combinaciones de los mismos. Los agentes antibióticos pueden ser del tipo que incluye, pero no se limitan a, ciprofloxacina, vancomicina, minociclina, rifampina y otros agentes similares, además de combinaciones de los mismos.

Agentes antisépticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: agentes de plata, clorhexidina, triclosano, yodo, cloruro de benzalconio y otros agentes similares, además de combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, la plata es un agente antiséptico que se ha mostrado que inhibe *in vitro* el crecimiento bacteriano de varias formas. Por ejemplo, se sabe que la plata puede interrumpir el crecimiento bacteriano interfiriendo con la replicación bacteriana mediante una unión del ADN microbiano, y también mediante el procedimiento de provocar una desnaturalización e inactivación de enzimas metabólicas microbianas cruciales uniéndose a los grupos sulfhidrilo (Tweten, K., J. of Heart Valve Disease 1997, V6, nº 5, 554-561). También se sabe que la plata produce una rotura de las membranas celulares de plaquetas de la sangre. Este aumento en la rotura de plaquetas de la sangre conduce al aumento de la cobertura superficial de los implantes con restos citoesqueléticos de plaquetas. Este procedimiento se ha mostrado que conduce a un estímulo de la formación de un paño más estructurado (estado maduro) alrededor del implante. Esto disuade probablemente la adhesión y formación de la biopelícula producida por bacterias infecciosas debido a un tiempo de crecimiento hacia adentro de tejido más rápido (Goodman, S. y col., 24th Annual Meeting of the Society for Biomateriales, abril de 1998, San Diego, CA; pág. 207).

El agente de plata puede ser un ión de metal plata como yodato de plata, yoduro de plata, nitrato de plata y óxido de plata. Se cree que estos iones plata ejercen sus efectos alterando los sistemas de respiración y de transporte de electrones tras la absorción en células bacterianas o fúngicas. Los iones plata antimicrobianos son útiles para uso *in vivo* debido a que no son sustancialmente absorbidos en el cuerpo, y normalmente no plantean riesgo para el cuerpo.

Refiriéndose de nuevo a la Figura 1A, los agentes 16 bioactivos antisépticos o antibióticos anteriormente mencionados pueden usarse solos o en combinación de dos o más de ellos. Estos agentes 16 pueden posicionarse sobre la capa 14 de recubrimiento o pueden dispersarse por toda la capa 14 de recubrimiento. La cantidad de cada agente 16 bioactivo antimicrobiano o antibiótico usado para posicionarse sobre o para impregnar la capa 14 de recubrimiento varía en cierto grado, pero es al menos de una concentración eficaz para inhibir el crecimiento de organismos bacterianos y fúngicos.

Como se observa anteriormente, en un aspecto de la presente invención, el dispositivo 10 de material compuesto incluye un miembro de injerto de PTFEe como miembro 12 de injerto poroso representado en la Figura 1A. El PTFE presenta biocompatibilidad superior y baja trombogenicidad, que lo hace particularmente útil como material de injerto vascular. Deseablemente, el miembro de injerto de PTFEe es una estructura 22 tubular, como se representa en la Figura 4. El material de PTFEe tiene un estado fibroso, que se define por nodos separados entre sí interconectados por fibrillas alargadas. El espacio entre las superficies de los nodos que es abarcado por las fibrillas se define como la distancia internodal. En la presente invención, la distancia internodal en un miembro de injerto de PTFEe luminal es deseablemente aproximadamente 70 a aproximadamente 90 micrómetros con el fin de lograr el rápido crecimiento de tejido hacia dentro del túnel para disuadir la formación de biopelícula bacteriana inicial. Cuando se usa el término "expandido" para describir PTFE, es decir, PTFEe, está previsto que describa PTFE que ha sido estirado, según técnicas que aumentan la distancia internodal y, concomitantemente, la porosidad. El estiramiento puede hacerse uni-axialmente, bi-axialmente o multi-axialmente. Los nodos se estiran entre sí por las fibrillas estiradas en la dirección de la expansión. Procedimientos de preparación de PTFEe longitudinalmente expandidos

convencionales son muy conocidos en la técnica.

Se contempla adicionalmente que el PTFEe pueda ser una estructura tubular de PTFEe físicamente modificado que tiene propiedades de alargamiento axial y expansión radial potenciadas de hasta el 600% por dimensión lineal. La estructura tubular de PTFEe físicamente modificado puede alargarse o expandirse y luego volver a su estado original sin una fuerza elástica existente en su interior. Detalles adicionales de PTFEe físicamente modificado y procedimientos para la preparación del mismo pueden encontrarse en el título de solicitud de cesión común "Injerto de PTFEe con propiedades de alargamiento axial", solicitud de EE.UU. cedida nº 09/898.418 presentada el 3 de julio de 2001, publicada el 9 de enero de 2003 como la publicación de solicitud de EE.UU. nº 2003-0009210A1.

Como se observa anteriormente, en otro aspecto de la presente invención, el dispositivo 10 de material compuesto incluye un miembro de injerto textil como miembro 12 de injerto poroso en la Figura 1A. Como se describirá en mayor detalle más adelante, puede usarse prácticamente cualquier construcción textil para el injerto 12, que incluye ligamentos, tejedurías de punto, galones, bobinados de filamentos, fibras tejidas y similares. Puede usarse cualquier patrón de ligamento en la materia, que incluye, ligamentos simples, ligamentos esterilla, ligamentos de raso, ligamentos velour y similares. Con referencia a las Figuras 5 y 6, el patrón de ligamento de un miembro textil de injerto 40 tubular mostrado en la Figura 5 incluye hilos de 40a urdimbre que corren a lo largo de la longitud longitudinal (L) del injerto e hilos 40b de relleno que corren alrededor de la circunferencia (C) del injerto, estando los hilos de relleno a aproximadamente 90 grados entre sí con telas que salen de la maquina en la dirección de urdimbre. Una luz 29 central se extiende por todo el miembro 40 de injerto tubular, que permite el paso de la sangre por el injerto vascular de material compuesto de la presente invención una vez se ensambla y está apropiadamente implantado en el sistema vascular.

Cualquier tipo de producto textil puede usarse como hilos para un miembro de injerto textil. De particular utilidad en la formación de un miembro de injerto textil para el dispositivo de material compuesto de la presente invención son materiales sintéticos tales como polímeros sintéticos. Hilos sintéticos adecuados para su uso en el miembro de injerto textil incluyen, pero no se limitan a, poliésteres, que incluyen poliésteres de PET, polipropilenos, polietilenos, poliuretanos y politetrafluoroetilenos. Los hilos pueden ser mono-filamento, multi-filamento, de tipo hilado o combinaciones de los mismos. Los hilos también pueden ser planos, retorcidos o texturizados, y pueden tener propiedades de encogimiento alto, bajo o moderado, o combinaciones de las mismas. Adicionalmente, el tipo de hilo y el denier de hilo pueden seleccionarse para cumplir propiedades específicas deseadas para la prótesis tales como porosidad y flexibilidad. El denier de hilo representa la densidad lineal del hilo (número de masa en gramos dividido entre 9.000 metros de longitud). Por tanto, un hilo con un denier pequeño se correspondería con un hilo muy fino, mientras que un hilo con un denier mayor, por ejemplo, 1.000, se correspondería con un hilo pesado. Los hilos usados para el miembro de injerto textil del dispositivo de la presente invención pueden tener un denier de aproximadamente 20 a aproximadamente 200, preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 100. Deseablemente, los hilos son poliéster tal como poli(tereftalato de etileno) (PET). El poliéster puede encogerse durante un procedimiento de termofijación, que permite que se termofije sobre un mandril para formar una forma generalmente circular.

Después de formar la capa textil de la presente invención, opcionalmente se limpia o se desgasta en una disolución básica de agua caliente. Entonces, el textil se aclara para eliminar cualquier detergente restante, y luego se compacta o se encoge para reducir y controlar en parte la porosidad de la capa textil. La porosidad de un material textil se mide en la escala de Wesolowski y mediante el procedimiento de Wesolowski. En esta prueba, un trozo de prueba textil se grapa plano y se somete a un cabezal de presión de aproximadamente 120 mm de mercurio. Se obtienen lecturas que expresan el número de mm de agua que atraviesa por minuto a través de cada centímetro cuadrado de tela. Un lectura de cero representa impermeabilidad al agua absoluta y un valor de aproximadamente 20.000 representa aproximado a flujo libre de fluido.

La porosidad de la capa textil es frecuentemente aproximadamente 5.000 a aproximadamente 17.000 en la escala de Wesolowski. La capa textil puede compactarse o encogerse en la dirección de columna para obtener la porosidad deseada. Una disolución de componente orgánico, tal como hexafluoroisopropanol o ácido tricloroacético, y un hidrocarburo alifático halogenado, tal como cloruro de metileno, puede usarse para compactar el injerto textil sumergiéndolo en la disolución durante hasta 30 minutos a temperaturas de aproximadamente 15°C a aproximadamente 160°C.

Los hilos de la capa textil pueden ser hilos retorcidos de un cabo o de múltiples cabos. Los hilos retorcidos de múltiples cabos pueden desearse para conferir ciertas propiedades sobre el hilo orientado, tal como mayores resistencias a la tracción para la capa textil.

Otro aspecto del dispositivo de material compuesto de la presente invención se refiere a la capa de recubrimiento de agente bioactivo biodegradable mostrada como capa 14 en la Figura 1A. En una realización, el recubrimiento de agente bioactivo se aplica al miembro de injerto tubular poroso como una o más capas de recubrimiento. Por ejemplo, un material de recubrimiento puede aplicarse (antes de la polimerización) como un líquido a la superficie externa de un miembro de injerto de PTFEe y/o textil por medios tales como inmersión, pulverización o pintura.

La capa de recubrimiento puede estar compuesta por polímeros naturales, naturales modificados o sintéticos, copolímeros, polímeros de bloque, además de combinaciones de los mismos. Se observa que un polímero se nombra generalmente basándose en el monómero a partir del cual se sintetiza. Ejemplos de polímeros biodegradables adecuados o clases de polímeros incluyen fibrina, colágeno, elastina, celulosas, gelatina, vitronectina, fibronectina, laminina, matrices de la membrana basal reconstituidas, almidones, dextranos, alginatos, ácido hialurónico, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polipéptidos, glicosaminoglicanos, sus derivados y mezclas de los mismos. Para tanto ácido glicólico como ácido láctico, un dímero cíclico intermedio se prepara normalmente y se purifica, antes de la polimerización. Estos dímeros intermedios se llaman glicolida y lactida, respectivamente.

Otros polímeros biodegradables útiles o clases de polímero para la capa de recubrimiento de agente bioactivo incluyen los siguientes: polidioxanonas, polioxalatos, poli( $\alpha$ -ésteres), polianhídridos, poliactatos, policaprolactonas, poli(ortoésteres), poliaminoácidos, poliamidas y mezclas y copolímeros de los mismos.

Polímeros biodegradables útiles adicionales para la capa de recubrimiento de agente bioactivo incluyen, estereopolímeros de ácido L- y D-láctico, copolímeros de ácido bis(p-carboxifenoxi)propanoico y ácido sebácico, copolímeros de ácido sebácico, copolímeros de caprolactona, copolímeros de poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico)/polietilenglicol, copolímeros de poliuretano y (poli(ácido láctico), copolímeros de poliuretano y poli(ácido láctico), copolímeros de  $\alpha$ -aminoácidos, copolímeros de  $\alpha$ -aminoácidos y ácido caproico, copolímeros de glutamato de  $\alpha$ -bencilo y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poli(glicoles), polifosfacenos, polihidroxi-alcanoatos y mezclas de los mismos. Se contemplan sistemas binarios y ternarios.

Factores que afectan el rendimiento mecánico de polímeros biodegradables *in vivo* son muy conocidos para el científico en polímeros, e incluyen selección de monómeros, condiciones de procedimiento inicial y la presencia de aditivos. La biodegradación se ha realizado sintetizando polímeros que tienen enlaces inestables en el esqueleto, o enlaces que pueden oxidarse con seguridad o hidrolizarse en el cuerpo. Los grupos funcionales químicos más comunes que tienen esta característica son éteres, ésteres, anhídridos, ortoésteres y amidas.

Como se ha descrito anteriormente, la capa de recubrimiento biodegradable incluye un agente bioactivo. En una realización deseada, el agente bioactivo es un agente antimicrobiano. Por ejemplo, el agente antimicrobiano puede ser un agente antibiótico o antiséptico. Ejemplos de agentes antibióticos y antisépticos adecuados para su uso en la presente invención se proporcionan anteriormente.

El agente bioactivo está deseablemente uniformemente distribuido por toda la masa de la capa de recubrimiento biodegradable y es controlablemente liberado de la capa de recubrimiento biodegradable al sitio de implantación del injerto mediante hidrólisis de enlaces químicos en el polímero biodegradable. También se contempla que un agente bioactivo pueda posicionarse sobre la capa de recubrimiento.

Una disolución de material biodegradable que incluye un monómero (o un dímero cíclico intermedio) sobre el que el polímero biodegradable tiene base puede aplicarse como recubrimiento a la cara externa del miembro de injerto de PTFE y/o textil. Esto puede llevarse a cabo por medios tales como inmersión, pulverización, pintura, etc. Un agente bioactivo puede mezclarse en el material biodegradable húmedo o fluido para formar una mezcla de recubrimiento que luego se aplica al miembro de injerto tubular poroso por un procedimiento de pulverización, por ejemplo. Alternativamente, el agente bioactivo puede aplicarse en forma de polvo al material biodegradable húmedo o fluido después de que el material biodegradable se haya aplicado como un recubrimiento al miembro de injerto tubular poroso, pero antes de su polimerización.

En la preparación de la capa de recubrimiento de agente bioactivo biodegradable puede formarse una disolución o fluido de un material biodegradable biocompatible. Por ejemplo, las proteínas de la matriz extracelular que se usan en el fluido/disolución pueden ser solubles. Sin embargo, algunos materiales pueden ser difíciles de disolver en agua. El colágeno, por ejemplo, se considera insoluble en agua, ya que es gelatina a temperatura ambiente. Para vencer tales dificultades, el colágeno o gelatina pueden formarse preferentemente a un pH ácido, es decir, a un pH inferior a 7 y, preferentemente, a un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. El intervalo de temperatura al que tal fluido/disoluciones se forman está entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 40°C, y preferentemente aproximadamente 30°C - 35°C.

En situaciones en las que el agente bioactivo es insoluble en el material de recubrimiento biodegradable húmedo o fluido, el agente puede subdividirse finamente como moliendo con un mortero y pistilo. El agente bioactivo finamente subdividido puede entonces distribuirse deseablemente sustancialmente uniformemente por toda la masa del material de recubrimiento biodegradable húmedo o fluido antes de que la reticulación o el curado solidifique la capa de recubrimiento.

Está perfectamente dentro de la contemplación de la presente invención que la capa de recubrimiento pueda combinarse con diversos materiales de vehículo, fármaco, de pronóstico o terapéuticos. Por ejemplo, la capa de recubrimiento puede combinarse con cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: agentes antimicrobianos tales como los agentes antibióticos y agentes antisépticos enumerados anteriormente; agentes antitrombogénicos tales como heparina, derivados de heparina, urocinasa y PPACK (dextrofenilalanina prolina, arginina,



clorometilcetona); agentes antiproliferativos (tales como enoxaparina, angiopeptina, o anticuerpos monoclonales que pueden bloquear la proliferación celular de músculo liso, hirudina y ácido acetilsalicílico); agentes antiinflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina); agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimitóticos (tales como paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina e inhibidores de timidina cinasas); agentes anestésicos (tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína); anticoagulantes (tales como D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona, un compuesto que contiene RGD péptido, heparina, compuestos de antitrombina, antagonistas de receptores de plaquetas, anticuerpos de antitrombina, anticuerpos de receptores antiplaquetarios, aspirina, inhibidores de la prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetarios de la garrapata); promotores del crecimiento celular vascular (tales como inhibidores de factores de crecimiento, antagonistas de receptores de factores de crecimiento, activadores de la transcripción y promotores de la traducción); inhibidores del crecimiento celular vascular (tales como inhibidores de factores de crecimiento, antagonistas de receptores de factores de crecimiento, represores de la transcripción, represores de la traducción, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bi-funcionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina); agentes hipocolesterolemiantes; agentes vasodilatadores; y agentes que interfieren con mecanismos endógenos o vasoactivos. Además, las células que pueden sobrevivir dentro del cuerpo y están dispersas dentro de la capa de recubrimiento pueden ser terapéuticamente útiles. Estas células pueden ser por sí mismas terapéuticamente útiles o pueden seleccionarse o manipularse para producir y liberar composiciones terapéuticamente útiles.

En otras realizaciones, agentes bioactivos asociados al dispositivo de material compuesto de la presente invención pueden ser agentes genéticos. Ejemplos de agentes genéticos incluyen ADN, ADN antisentido y ARN antisentido. El ADN que codifica uno de los siguientes puede ser particularmente útil en asociación con un dispositivo implantable según la presente invención: (a) ARN<sub>t</sub> o ARN<sub>r</sub> para sustituir moléculas endógenas defectuosas o deficientes; (b) factores angiogénicos que incluyen factores de crecimiento tales como factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$ , factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento similar a la insulina; (c) inhibidores del ciclo celular; (d) timidina cinasa y otros agentes útiles para interferir con la proliferación celular; y (e) la familia de proteínas morfogénicas óseas. Además, pueden ser útiles moléculas que codifican ADN que pueden inducir un efecto aguas arriba o aguas debajo de una proteína morfogénica ósea.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la vaina biodegradable mostrada como capa 18 en la Figura 1A. En una realización, la vaina biodegradable está compuesta por un material seleccionado de, pero no se limitan a, los siguientes: polilactidas, polianhídridos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poliglicoles, derivados de gelatina y combinaciones de los mismos. La vaina biodegradable puede tener una configuración tubular o similar a lámina para disposición sobre la capa de recubrimiento bioactiva. Por ejemplo, con referencia a la Figura 7 de la presente invención, se muestra una vaina biodegradable en una configuración 50 similar a tubo usada en combinación con un injerto vascular tubular de material compuesto de la presente invención. Específicamente, el tubo 50 puede colocarse sobre la capa de recubrimiento bioactiva que recubre el miembro de injerto tubular flexible poroso.

Alternativamente, la vaina biodegradable puede estar en una configuración similar a lámina como se muestra en la Figura 8. La vaina 60 mostrada en la Figura 8 se usa en combinación con un injerto vascular tubular de material compuesto de la presente invención. Específicamente, la vaina 60 puede envolverse alrededor de la capa de recubrimiento bioactiva que recubre el miembro de injerto tubular flexible poroso. La lámina 60 está cosida a lo largo del eje longitudinal.

La vaina proporciona un grado deseado de rigidez inicial al miembro de injerto textil y/o de PTFE tubular flexible durante la implantación. Después de la implantación, la vaina se biodegrada tras la exposición a la sangre y/u otros fluidos fisiológicos. La biodegradación de la vaina disminuye la rigidez del injerto y restablece la flexibilidad del miembro de injerto. Después de degradarse la vaina, expone la capa de recubrimiento de agente bioactivo subyacente que está deseablemente incorporada con agentes antimicrobianos para reducir la infección después de la implantación. En realizaciones en las que están presentes múltiples capas de recubrimiento de agente bioactivo, cada capa de recubrimiento libera controlablemente agentes bioactivos asociados con la misma después de resorberse la capa de recubrimiento que recubre. Esto proporciona un efecto antiinfeccioso a largo plazo.

La vaina biodegradable del injerto de material compuesto de la presente invención puede incluir agentes bioactivos. Por ejemplo, la vaina biodegradable puede incorporarse con agentes antimicrobianos de forma que liberen controlablemente los agentes antimicrobianos inmediatamente tras la implantación.

En una de las realizaciones de la presente invención se contempla que un agente antimicrobiano finamente subdividido seco pueda mezclarse con material húmedo o fluido para formar una mezcla que se usa para impregnar los poros de una vaina biodegradable porosa. Alternativamente se contempla que la presión del aire u otros medios adecuados puedan entonces emplearse para dispersar el agente antimicrobiano sustancialmente uniformemente dentro de los poros rellenos.

En un ejemplo, un agente bioactivo o fármaco puede incorporarse en la vaina del siguiente modo: mezclar en un material fluido usado para preparar la vaina un cristal, material particulado como sal o azúcar que no es soluble en un disolvente usado para formar la vaina; colar la disolución con material particulado en una película o lámina; y entonces aplicar un segundo disolvente, tal como agua, para disolver y eliminar el material particulado, dejando así una vaina porosa. La vaina puede entonces disponerse en una disolución que contiene un agente bioactivo con el fin de llenar los poros. Preferentemente se aplicaría un vacío sobre la vaina para asegurar que el agente bioactivo aplicado a la misma es recibido en los poros.

También se contempla que el agente bioactivo o fármaco pueda encapsularse en micropartículas tales como microesferas, microfibras o microfibrillas, que luego pueden incorporarse en o sobre la vaina. Se conocen diversos procedimientos para encapsular agentes bioactivos o fármacos dentro de micropartículas o microfibras (véase Patrick B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Processes*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1984). En un ejemplo, una microesfera adecuada para incorporación puede tener un diámetro de aproximadamente 10 micrómetros o menos. La microesfera podría estar contenida dentro de la matriz polimérica biodegradable de la vaina. Las micropartículas que contienen el agente bioactivo pueden incorporarse dentro de la vaina posicionándolas adhesivamente sobre el material de vaina o mezclando las micropartículas con un fluido o gel y haciéndolas entrar en la capa de vaina. El fluido o gel mixto con las micropartículas podría ser, por ejemplo, un agente de vehículo diseñado para mejorar la captación celular del agente bioactivo incorporado en la vaina. Además, está perfectamente dentro de la contemplación de la presente invención que agentes de vehículo, que pueden incluir ácido hialurónico, puedan incorporarse dentro de cada una de las realizaciones de la presente invención de forma que se potencie la captación celular del (de los) agente(s) bioactivo(s) asociado(s) al dispositivo.

Las micropartículas pueden tener una pared polimérica que rodea el agente bioactivo o una matriz que contiene el agente bioactivo y agentes de vehículo opcionales que, debido a las posibilidades de variar los espesores de la pared polimérica y de variar las porosidades y permeabilidad adecuadas para contener un agente bioactivo, proporcionan la posibilidad de un mecanismo adicional para controlar la liberación de un agente terapéutico.

Además, las microfibras o microfibrillas, que pueden cargarse con el agente bioactivo por extrusión, pueden disponerse adhesivamente en capas o tejerse en el material de vaina para la liberación de fármaco.

Los agentes bioactivos, que pueden asociarse opcionalmente a la vaina biodegradable del injerto de material compuesto de la presente invención, pueden seleccionarse de fármacos, agentes de pronóstico, agentes de vehículo, agentes terapéuticos y agentes genéticos. Agentes bioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento, sustancias anticoagulantes, inhibidores de la estenosis, agentes tromborresistentes, agentes antibióticos, agentes antitumorales, agentes antiproliferativos, hormonas de crecimiento, agentes antivíricos, agentes antiangiogénicos, agentes angiogénicos, agentes antimitóticos, agentes antiinflamatorios, agentes reguladores del ciclo celular, agentes genéticos, agentes hipocolesterolemiantes, agentes vasodilatadores, agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos, hormonas, sus homólogos, derivados, fragmentos, sales farmacéuticas y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de tales agentes se proporcionan anteriormente.

Como se ha descrito anteriormente, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del injerto vascular de material compuesto inventivo. El procedimiento incluye las etapas de proporcionar un miembro de injerto tubular poroso flexible tal como un miembro de injerto de PTFEe y/o textil; y aplicar un material de recubrimiento biodegradable al miembro de injerto tubular poroso de manera que se forme una o más capas de recubrimiento superiores, en el que el material de recubrimiento biodegradable tiene al menos un agente bioactivo incorporado en su interior. El procedimiento incluye adicionalmente disponer una vaina biodegradable sobre la una o más capas de recubrimiento que recubren el miembro de injerto de PTFEe y/o textil.

Generalmente, las capas textiles tubulares se fabrican en un único tubo largo y se cortan a una longitud predeterminada. Para cortar la capa textil, deseablemente se usaría un láser, que corta y fusiona los extremos simultáneamente. La capa textil se limpia normalmente, deseablemente con dodecilsulfato de sodio, y luego se aclara con agua desionizada. La capa textil puede entonces colocarse sobre un mandril cilíndrico y termofijarse para fijar con precisión el diámetro y para eliminar cualquier pliegue o arruga. Normalmente, la termofijación se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 125°C a aproximadamente 225°C usando un horno de convección durante un tiempo de 20 minutos. Puede usarse cualquier otro medio para el calentamiento.

Alternativamente, el dispositivo de material compuesto de la presente invención puede formarse expandiendo un tubo luminal interno de PTFE de pared fina a un grado de alargamiento relativamente alto, en el orden de aproximadamente entre el 400% y el 2.000% de alargamiento y preferentemente de aproximadamente entre el 700% y el 900%. El tubo luminal interno se expande deseablemente sobre un mandril cilíndrico, tal como un mandril de acero inoxidable a una temperatura de entre temperatura ambiente y 337°C (640°F), preferentemente aproximadamente 260°C (500°F). El tubo luminal se sinteriza completamente preferentemente, pero no necesariamente, después de la expansión. La sinterización se realiza normalmente a una temperatura de entre 337°C (640°F) y 426°C (800°F), preferentemente a aproximadamente 348°C (660°F), y durante un tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y 30 minutos, preferentemente aproximadamente 15 minutos. El tubo luminal resultante

5 formado por este procedimiento presenta deseablemente una IND superior a 40 micrómetros, y en particular entre 40 y 100 micrómetros, lo más deseablemente entre 70 y aproximadamente 90 micrómetros, abarcada por un número moderado de fibrillas. Una estructura microporosa tal es suficientemente grande como para promover la endotelización potenciada de células una vez se establece la circulación sanguínea por el injerto. Tal endotelización de células potencia la desobstrucción a largo plazo del injerto.

10 La combinación de tubo de PTFEe y/o textil luminal sobre el mandril se emplea entonces como sustrato sobre el que puede disponerse la capa de recubrimiento bioactiva biodegradable. En particular, la capa de recubrimiento bioactiva biodegradable puede aplicarse como material de recubrimiento fluido sobre la superficie externa del tubo luminal por medios tales como inmersión, pulverización o pintura. El recubrimiento de agente bioactivo puede aplicarse en una única capa o en múltiples capas. Dentro del material de recubrimiento de agente bioactivo está preferentemente sustancialmente uniformemente disperso un agente bioactivo, que puede estar en forma de polvo seco.

15 La vaina biodegradable, que puede estar en forma de un tubo o lámina, se dispone entonces sobre la(s) capa(s) de recubrimiento de agente bioactivo. Por ejemplo, el tubo o lámina pueden corresponderse con una matriz polimérica biodegradable porosa en la que los poros pueden llenarse opcionalmente de un agente bioactivo. El diámetro interior de un miembro de vaina tubular biodegradable está seleccionado de manera que pueda disponerse fácilmente, pero firmemente, sobre el diámetro externo del miembro de injerto recubierto. En una realización, la vaina está reticulada y se une a la capa de recubrimiento de agente bioactivo subyacente. Se contempla adicionalmente que la vaina biodegradable pueda asegurarse al miembro de injerto cubierto usando técnicas que evitarían degradar o dañar los agentes bioactivos en la(s) capa(s) de recubrimiento. Por ejemplo, si los iones de metal plata son los agentes bioactivos, puede ser adecuado sinterizar la estructura de material compuesto formada entre el miembro de injerto tubular recubierto y la vaina tubular usando parámetros similares a aquellos descritos anteriormente.

25 Alternativamente, la vaina biodegradable puede fijarse de forma segura al miembro de injerto cubierto por medio de un agente de unión. El agente de unión puede incluir diversos agentes de unión elastoméricos biocompatibles tales como uretanos, copolímeros de bloques de estireno/isobutileno/estireno (SIBS), siliconas, y combinaciones de los mismos. Una vez se forma la prótesis de material compuesto, una o más capas de tubo elástico, preferentemente silicona, pueden entonces disponerse sobre esta estructura de material compuesto. Ésta mantiene junta la estructura de material compuesto y asegura que se mantenga el contacto completo y la presión adecuada para fines de unión.

30 Aunque la invención se ha descrito en relación con las realizaciones preferidas con varios ejemplos, se entenderá por aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos cambios dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un injerto vascular de material compuesto que comprende:
  - 5 un miembro de injerto tubular flexible poroso (12);  
una capa de recubrimiento de agente bioactivo biodegradable (14) dispuesta sobre dicho miembro de injerto (12); estando dicha capa de recubrimiento (14) provista de al menos un agente bioactivo (16) incorporado en su interior;  
caracterizándose el injerto vascular de material compuesto porque comprende:
    - 10 una vaina biodegradable (18) dispuesta sobre dicha capa de recubrimiento (14), teniendo dicha vaina (18) una rigidez superior a la de dicho miembro de injerto tubular flexible (12); y siendo biodegradable para exponer dicha capa de recubrimiento (14) de manera que se restablezca la flexibilidad de dicho miembro de injerto tubular (12).
- 15 2. El injerto vascular de las reivindicaciones 1, en el que dicho agente bioactivo (16) es un agente antimicrobiano.
3. El injerto vascular de la reivindicación 2, en el que dicho agente antimicrobiano es un agente antibiótico o antiséptico.
- 20 4. El injerto vascular de la reivindicación 3, en el que dicho agente antibiótico está seleccionado del grupo que consiste en ciprofloxacina, vancomicina, minociclina, rifampina, y combinaciones de las mismas.
5. El injerto vascular de la reivindicación 3, en el que el agente antiséptico está seleccionado del grupo que consiste en un agente de plata, clorhexidina, triclosano, yodo, cloruro de benzalconio, y combinaciones de los mismos.
- 25 6. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho miembro de injerto tubular poroso (12) comprende material de PTFEe.
7. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho miembro de injerto tubular poroso (12) comprende un material textil.
- 30 8. El injerto vascular de la reivindicación 7, en el que dicho material textil comprende una construcción seleccionada del grupo que consiste en ligamentos, galones, bobinados de filamentos, fibras tejidas y combinaciones de los mismos.
- 35 9. El injerto vascular de la reivindicación 7, en el que dicho material textil está formado de hilos sintéticos (40a, 40b) seleccionados del grupo que consiste en poliésteres, poliésteres de PET, polipropilenos, polietilenos, poliuretanos, politetrafluoroetilenos y combinaciones de los mismos.
- 40 10. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa de recubrimiento de agente bioactivo biodegradable (14) está compuesta de un polímero natural, natural modificado o sintético.
11. El injerto vascular de la reivindicación 10, en el que dicho polímero está seleccionado del grupo que consiste en fibrina, colágeno, celulosas, gelatina, vitronectina, fibronectina, laminina, matrices de la membrana basal reconstituidas, almidones, dextranos, alginatos, ácido hialurónico, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polipéptidos, glicosaminoglicanos, sus derivados y mezclas de los mismos.
- 45 12. El injerto vascular de la reivindicación 10, en el que dicho polímero está seleccionado del grupo que consiste en polidioxanos, polioxalatos, poli(α-ésteres), polianhídridos, poliacetatos, policaprolactonas, poli(ortoésteres), poliaminoácidos, poliamidas y mezclas y copolímeros de los mismos.
- 50 13. El injerto vascular de la reivindicación 10, en el que dicho polímero está seleccionado del grupo que consiste en estereopolímeros de ácido L- y D-láctico, copolímeros de ácido bis(p-carboxifenoxi)propanoico y ácido sebácico, copolímeros de ácido sebácico, copolímeros de caprolactona, copolímeros de poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico)/polietilenglicol, copolímeros de poliuretano y (poli(ácido láctico), copolímeros de poliuretano y poli(ácido láctico), copolímeros de α-aminoácidos, copolímeros de α-aminoácidos y ácido caproico, copolímeros de glutamato de α-bencilo y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poli(glicoles), polifosfaceno, polihidroxi-alcanoatos y mezclas de los mismos.
- 55 14. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho recubrimiento de agente bioactivo (14) se aplica a dicho miembro de injerto tubular (12).
15. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicho recubrimiento de agente bioactivo se aplica en múltiples capas (14a, 14b).
- 60 65

16. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la vaina biodegradable (18) tiene una configuración tubular o similar a lámina para la disposición sobre dicha capa de recubrimiento de agente bioactivo (14).
- 5 17. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la vaina biodegradable (18) está compuesta de un material seleccionado del grupo que consiste en polilactidas, polianhídridos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poliglicoles, derivados de gelatina, y combinaciones de los mismos.
- 10 18. El injerto vascular de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que la vaina biodegradable (18) incluye al menos un agente antimicrobiano (16).
- 15 19. Un procedimiento de preparación de un injerto vascular según la reivindicación 1 para la administración de un agente antimicrobiano asociado con el mismo a un sitio de implantación de dicho injerto, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 20 proporcionar un miembro de injerto tubular flexible poroso (12);  
aplicar un material de recubrimiento biodegradable a dicho miembro de injerto tubular poroso (12) de manera que se forme una o más capas de recubrimiento de agente bioactivo biodegradables superiores (14, 14a, 14b), teniendo dicho material de recubrimiento biodegradable al menos un agente bioactivo (16) incorporado en su interior; y  
disponer una vaina biodegradable (18) sobre dicha una o más capas de recubrimiento superiores (14, 14a, 14b).
- 25 20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la etapa de disposición incluye proporcionar la vaina (18) en una configuración tubular y disponer dicha vaina (18) sobre las una o más capas de recubrimiento (14, 14a, 14b) que recubren dicho miembro de injerto (12).
- 30 21. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la etapa de disposición incluye proporcionar la vaina (18) en una configuración similar a lámina y envolver la lámina sobre la una o más capas de recubrimiento (14, 14a, 14b) que recubren dicho miembro de injerto (12).
- 35 22. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 que comprende además la etapa de interponer una prótesis endovascular protésica (32) entre dicho miembro de injerto tubular (12) y dicha una o más capas de recubrimiento de agente bioactivo (14, 14a, 14b).
- 40 23. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 que comprende además la etapa de incorporar dicho agente bioactivo (16) en dicho material de recubrimiento biodegradable.
24. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que dicho agente bioactivo (16) es un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en agentes antisépticos, agentes antibióticos y combinaciones de los mismos.

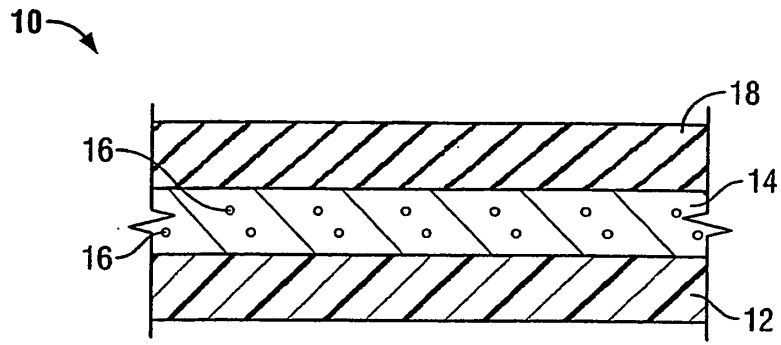


FIG. 1A

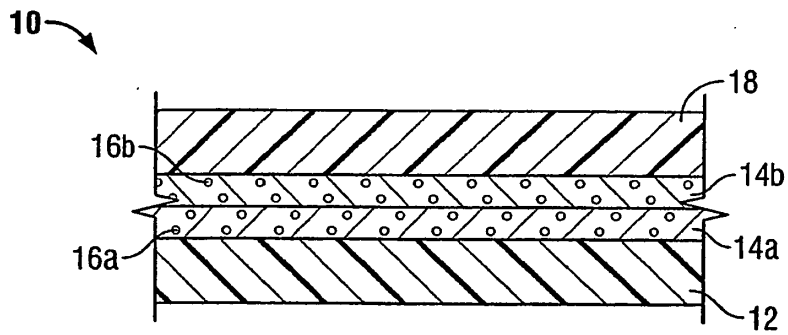


FIG. 1B

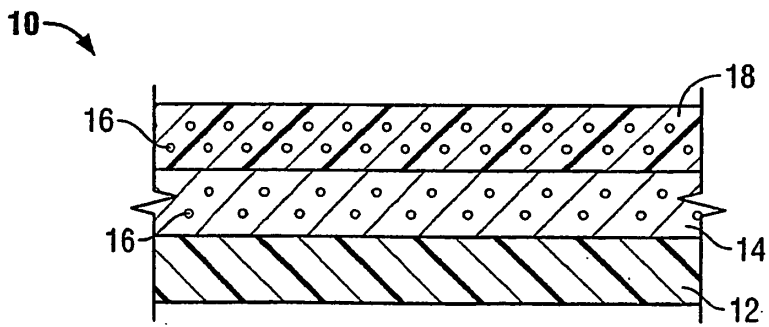


FIG. 2

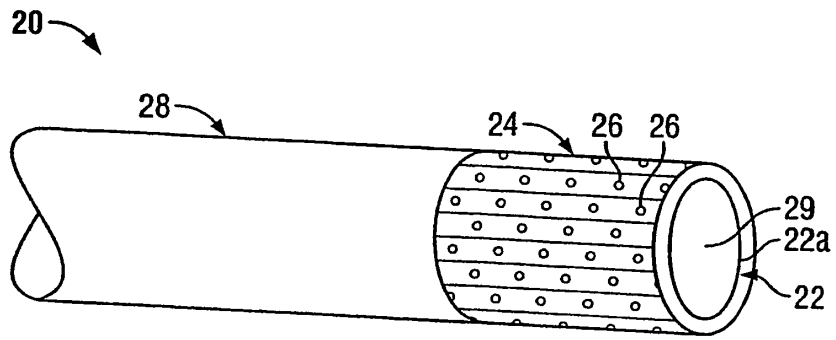


FIG. 3

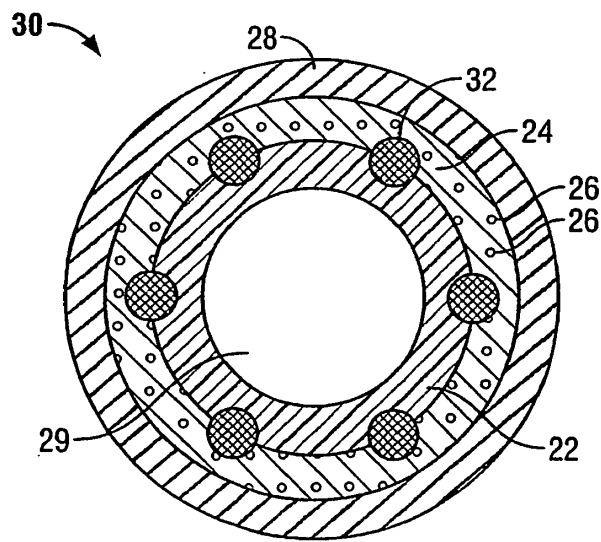


FIG. 4

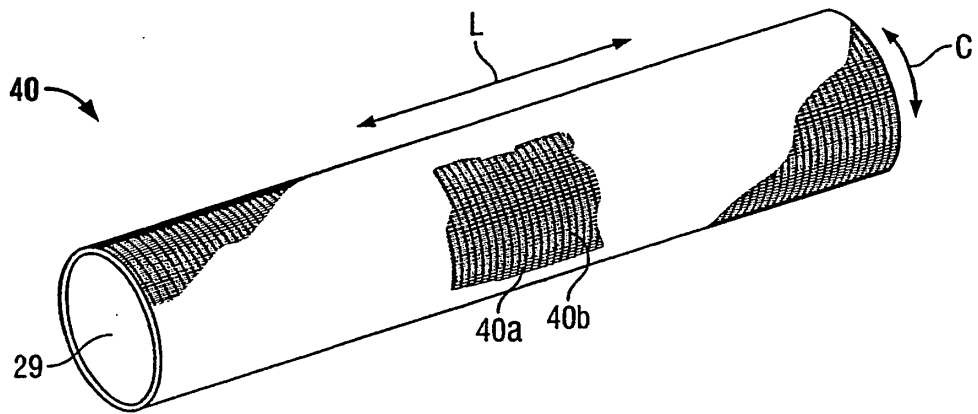


FIG. 5

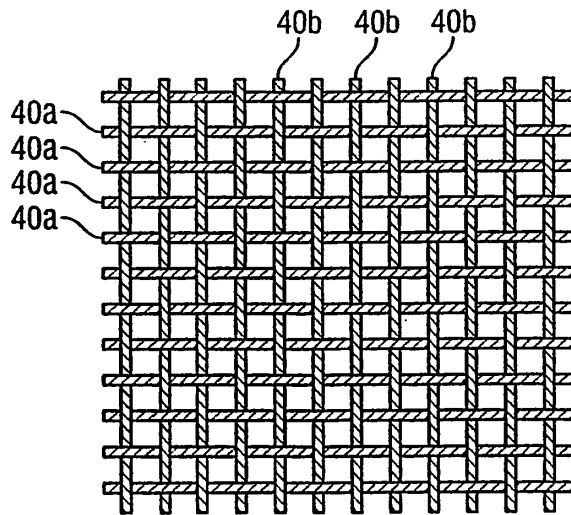


FIG. 6



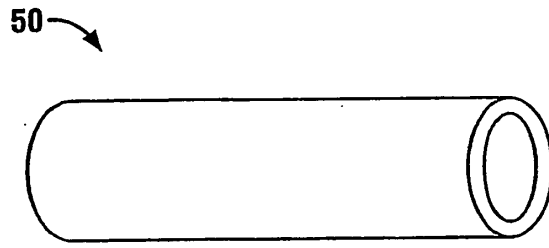


FIG. 7

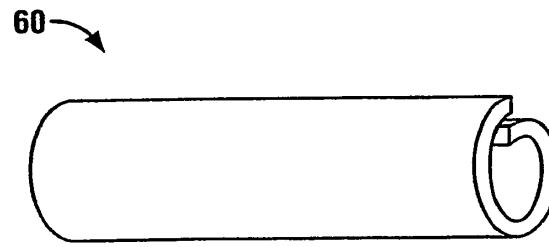


FIG. 8