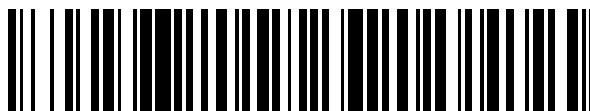


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 302**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/04** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2009 E 09252417 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2179753**

54 Título: **Implante hemostático**

30 Prioridad:

**17.10.2008 US 196543 P**  
**05.10.2009 US 573176**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.01.2015**

73 Titular/es:

**COVIDIEN LP (100.0%)**  
**15 Hampshire Street**  
**Mansfield, MA 02048, US**

72 Inventor/es:

**BENNETT, STEVEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 527 302 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**

Implante hemostático

**Antecedentes**

**Campo técnico**

5 La presente descripción se refiere a implantes y más en particular a implantes hemostáticos que incluyen un sustrato poroso que tiene un primer precursor de hidrogel y un segundo precursor de hidrogel aplicados al mismo.

**Antecedentes de la técnica relacionada**

10 La terapia hemostática in situ se ha centrado principalmente en la transformación de disoluciones precursoras en sólidos dentro del cuerpo de un paciente. Se han conseguido transformaciones mediante una variedad de medios, que incluyen precipitación, polimerización, reticulación, y desolvatación. Sin embargo, existen limitaciones significativas cuando se usan disoluciones para terapia hemostática in situ. Las disoluciones de baja viscosidad pueden fluir hacia fuera y ser eliminadas de un sitio de aplicación antes de que ocurra la transformación y solidificación. Además, la formulación de las disoluciones puede ser compleja, porque la preparación de disoluciones precursoras requiere normalmente reconstitución de los precursores, o descongelación cuando las disoluciones se almacenan congeladas.

15 Por tanto, sería deseable proporcionar terapia hemostática in situ que incluye dispositivos implantables combinados con materiales secos que se activan por la presencia de fluidos fisiológicos acuosos. La combinación de un dispositivo implantable con materiales secos garantiza que la terapia hemostática in situ ocurrirá en el sitio de implantación.

**Compendio**

20 Los aspectos y realizaciones de la presente invención se describen en las reivindicaciones.

25 Los implantes descritos en la presente memoria incluyen un sustrato poroso que tiene un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del sustrato poroso y un segundo precursor de hidrogel aplicado a una segunda porción del sustrato poroso. El segundo precursor de hidrogel se aplica al sustrato poroso como una película. En realizaciones, la primera porción del sustrato que tiene el primer precursor de hidrogel aplicado al mismo se separa espacialmente de la segunda porción del sustrato poroso para evitar que el primer y segundo precursor de hidrogel reaccione uno con otro hasta que el implante se coloque en el sitio de implantación y se exponga a los fluidos fisiológicos de un paciente. La exposición del implante a los fluidos fisiológicos hace que el primer precursor de hidrogel migre desde la primera porción del sustrato poroso hacia la segunda porción del sustrato poroso y reaccione con el segundo precursor de hidrogel. En realizaciones, los presentes implantes muestran no solamente propiedades hemostáticas, sino que muestran además propiedades anti-adherentes en las porciones del sustrato poroso revestido.

35 Se describe también un hemostático para usar in situ en el sitio de sangrado. De acuerdo con lo presente, un implante que tiene un sustrato poroso que tiene un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del sustrato poroso y un segundo precursor de hidrogel aplicado a una segunda porción del sustrato poroso se coloca en contacto con un fluido fisiológico de un paciente. El implante se orienta con la primera porción más cerca del tejido de un paciente que la segunda porción. El implante así orientado se pone entonces en contacto con el tejido del paciente de manera que los fluidos fisiológicos son absorbidos a través del sustrato poroso disolviendo secuencialmente el primer precursor de hidrogel y después el revestimiento del segundo precursor de hidrogel. Una vez disueltos, el primer y segundo precursor de hidrogel reaccionan para formar un material reticulado biocompatible.

**Breve descripción de los dibujos**

40 Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la descripción y, junto con una descripción general de la exposición dada anteriormente y la descripción detallada de las realizaciones dadas más adelante, sirven para explicar los principios de la descripción.

Las Figuras 1A-D muestran esquemáticamente la aplicación del primer y segundo precursor de hidrogel a un sustrato poroso como se describe en al menos una de las realizaciones de la presente descripción;

45 La Figura 2 muestra esquemáticamente una variación de la realización mostrada en las Figuras 1A-1C;

La Figura 3 muestra esquemáticamente otra variación de la realización mostrada en las Figuras 1A-1C;

Las Figuras 4A-C muestran esquemáticamente la aplicación de un primer precursor de hidrogel a un sustrato poroso como se describe en al menos una de las realizaciones de la presente descripción;

50 Las Figuras 5A-C muestran esquemáticamente la aplicación de partículas, que incluyen un segundo precursor de hidrogel, a un sustrato poroso que tiene ya un primer precursor de hidrogel aplicado al mismo como se describe en al menos una de las realizaciones de la presente descripción;

Las Figuras 6A-C muestran esquemáticamente la aplicación de una película, que contiene un segundo precursor de hidrogel, a un sustrato poroso que ya tiene un primer precursor de hidrogel aplicado al mismo como se describe en al menos una de las realizaciones de la presente descripción;

5 Las Figuras 7A-B muestran esquemáticamente la formación simultánea de una espuma que contiene un primer precursor de hidrogel y un sustrato poroso de espuma; y

Las Figuras 8A-C muestran esquemáticamente la aplicación de partículas, que incluyen un segundo precursor de hidrogel, a un sustrato poroso que ya tiene un primer precursor de hidrogel aplicado al mismo como se describe en al menos una de las realizaciones de la presente descripción;

10 Las Figuras 9A-C muestran esquemáticamente la aplicación de una película, que contiene un segundo precursor de hidrogel, a un sustrato poroso que ya tiene un primer precursor de hidrogel aplicado al mismo como se describe en al menos una de las realizaciones de la presente descripción;

15 La Figura 10 muestra esquemáticamente un sustrato poroso fibroso de punto, que tiene partículas que incluyen un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del mismo y una película que contiene un segundo precursor de hidrogel aplicado a la segunda porción del mismo, como se describe en al menos una de las reivindicaciones de la presente descripción;

La Figura 11 muestra esquemáticamente un sustrato poroso fibroso de punto, que tiene un revestimiento que incluye un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del mismo y una película que contiene un segundo precursor de hidrogel aplicado a la segunda porción del mismo, como se describe en al menos una de las reivindicaciones de la presente descripción; y

20 La Figura 12 muestra esquemáticamente un sustrato poroso fibroso no tejido, que tiene partículas que incluyen un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del mismo y una película que contiene un segundo precursor de hidrogel aplicado a la segunda porción del mismo, como se describe en al menos una de las reivindicaciones de la presente descripción.

#### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

25 Los implantes hemostáticos de acuerdo con la presente descripción incluyen un sustrato poroso que tiene un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del sustrato poroso y un segundo precursor de hidrogel aplicado a una segunda porción del sustrato poroso. Durante el uso, el implante se orienta con más cerca del tejido la porción a la que el primer precursor de hidrogel se aplica, y más lejos del tejido la porción que tiene el segundo precursor de hidrogel aplicado al mismo. En realizaciones, la primera y segunda porción se pueden distinguir una de otra por la  
30 adición de colorantes de contraste, textura de la superficie, coloración u otras indicaciones visuales. Al entrar en contacto con el tejido, tal como por ejemplo tejido lesionado, el implante absorberá fluido fisiológico y el primer hidrogel se disolverá por el fluido. A medida que el fluido se absorbe en el implante y migra a través del mismo, llevará consigo a través del implante el primer precursor de hidrogel disuelto. Finalmente el fluido migrará a través del implante suficientemente para llegar a la segunda porción a la que se aplica el segundo precursor de hidrogel,  
35 disolviendo de ese modo el segundo precursor de hidrogel. El primer y segundo precursor de hidrogel reaccionarán entonces para formar un material reticulado biocompatible, ayudando así a la hemostasia. En algunas realizaciones, el material reticulado biocompatible producido por reacción del primer y segundo precursor de hidrogel no solamente proporciona propiedades hemostáticas, sino que también proporciona el implante con propiedades anti-adherentes.

40 El sustrato poroso del implante tiene aberturas o poros en al menos una parte de una superficie del mismo. Los poros se pueden formar en el sustrato ya sea antes o después de la implantación. Como se describe con más detalle más adelante, los materiales adecuados para formar el sustrato poroso incluyen, pero no se limitan a estructuras fibrosas (p. ej., estructuras de punto, estructuras tejidas, estructuras no tejidas, etc.) y/o espumas (p. ej., espumas de células abiertas o cerradas). En realizaciones, los poros pueden ser en número y tamaño suficientes como para interconectarse a través de todo el espesor del sustrato poroso. Telas tejidas, tejidos de punto y espuma de células  
45 abiertas son ejemplos ilustrativos de estructuras en las que los poros pueden ser en número y tamaño suficientes como para interconectarse a través de todo el espesor del sustrato poroso. Espuma de células cerradas o materiales no tejidos fusionados son ejemplos ilustrativos de estructuras en las que los poros no pueden interconectarse a través de todo el espesor del sustrato poroso. Los poros del sustrato poroso de espuma pueden extenderse a través de todo el espesor del sustrato poroso. En otras realizaciones más, los poros no se extienden a través de todo el espesor del sustrato poroso, sino más bien están presentes en una parte de su espesor. En realizaciones, las aberturas o poros se encuentran en una parte de la superficie del sustrato poroso, con otras partes del sustrato poroso que tienen una  
50 textura no porosa. En otras realizaciones, los poros se pueden formar tras la implantación in situ. La formación de poros in situ se puede realizar usando cualquier método adecuado. Algunos ejemplos no limitantes incluyen el uso de litografía de contacto, sistemas de polimerización radical viviente (LRPP) y lixiviación de sales. Leyendo la presente descripción los expertos en la técnica contemplarán otros patrones y configuraciones de distribución de poros para el sustrato poroso.  
55

Cuando el sustrato poroso es fibroso, las fibras pueden ser filamentos o hilos adecuados para tejedura de punto o tejedura o pueden ser fibras cortadas, tales como las usadas frecuentemente para preparar materiales no tejidos.

5 Cuando el sustrato poroso es fibroso, el sustrato poroso puede formarse usando cualquier método adecuado para formar estructuras fibrosas, que incluyen, pero no se limitan a tejedura de punto, tejedura, técnicas no tejidas, hilatura en húmedo, electro-hilado, extrusión, co-extrusión, y similares. Las técnicas adecuadas para fabricar estructuras fibrosas están dentro del alcance de los expertos en la técnica. En realizaciones, el textil tiene una estructura tridimensional, tal como los textiles descritos en los Nos. de patente de U.S. 7.021.086 y 6.443.964.

El sustrato poroso está hecho de fibras de celulosa oxidada. Tales materiales se conocen e incluyen materiales hemostáticos de celulosa oxidada disponibles comercialmente bajo el nombre comercial SURGICEL®. Los métodos para preparar materiales hemostáticos de celulosa oxidada son conocidos por los expertos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en los Nos. de patente de U.S. 3.364.200; 4.626.253; 5.484.913; y 6.500.777.

10 Cuando el sustrato poroso es una espuma, el sustrato poroso se puede formar usando cualquier método adecuado para formar una espuma o esponja que incluye, pero no se limita a liofilización o secado por congelación de una composición. La espuma puede ser reticulada o no reticulada, y puede incluir enlaces covalentes o iónicos. Las técnicas adecuadas para preparar espumas están dentro del alcance de los expertos en la técnica.

15 El sustrato poroso puede ser de al menos 0,1 cm de espesor, desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1,5 cm de espesor en realizaciones. El tamaño de los poros en el sustrato poroso puede ser de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  en realizaciones. Se prevé que los poros del sustrato pueden estar dispuestos en cualquier forma en el sustrato. Por ejemplo, los poros pueden estar configurados de una manera aleatoria o uniforme. En algunas realizaciones, los poros se pueden formar con el uso de alginato de cobre para crear un sustrato poroso en forma de panal. Aún en otras realizaciones, los poros pueden estar configurados para crear un gradiente en el sustrato poroso. El gradiente puede mejorar aún más la capacidad de los sustratos porosos para absorber el fluido fisiológico y dirigir la migración del fluido fisiológico que lleva el primer precursor de hidrogel hacia el segundo precursor de hidrogel.

20 El sustrato poroso tiene un primer precursor de hidrogel aplicado al mismo y un segundo precursor de hidrogel aplicado al mismo. Las expresiones "primer precursor de hidrogel" y "segundo precursor de hidrogel" significan cada una un polímero, polímero funcional, macromolécula, molécula pequeña, o reticulante que puede participar en una reacción para formar una red de moléculas reticuladas, p. ej., un hidrogel.

25 En realizaciones, al menos uno de los precursores de hidrogel primero o segundo es una molécula pequeña de aproximadamente 1000 Da o menos, y se denomina "reticulante". El reticulante tiene preferiblemente una solubilidad de al menos 1 g/100 mL en una disolución acuosa. Una molécula reticulada se puede reticular a través de un enlace iónico o covalente, una fuerza física, u otra atracción.

30 En realizaciones, al menos uno de los precursores de hidrogel primero o segundo es una macromolécula, y se conoce como "polímero funcional". La macromolécula, cuando se hace reaccionar en combinación con un reticulante, es preferiblemente al menos cinco a cincuenta veces mayor en peso molecular que la molécula pequeña del reticulante y puede ser menor que aproximadamente 60.000 Da. En realizaciones, se usa una macromolécula que es de siete a treinta veces mayor en peso molecular que el reticulante, y en realizaciones se usa una macromolécula que es aproximadamente de diez a veinte veces la diferencia en peso. Además, un peso molecular macromoleculare de 5.000 a 50.000 es útil. El término polímero, como se usa en la presente memoria, significa una molécula formada por al menos tres grupos repetitivos.

35 Cada uno de los precursores de hidrogel primero y segundo es multifuncional, lo que significa que comprende dos o más grupos funcionales electrófilos o nucleófilos, de tal manera que, por ejemplo, un grupo funcional nucleófilo en el primer precursor de hidrogel puede reaccionar con un grupo funcional electrófilo en el segundo precursor de hidrogel para formar un enlace covalente. Al menos uno de los precursores de hidrogel primero o segundo incluye más de dos grupos funcionales, de manera que, como resultado de reacciones electrófilas-nucleófilas, los precursores se combinan para formar productos poliméricos reticulados. Tales reacciones se conocen como "reacciones de reticulación".

40 En realizaciones, cada uno de los precursores de hidrogel primero y segundo incluye solamente una categoría de grupos funcionales, ya sea solo grupos funcionales nucleófilos o solamente grupos funcionales electrófilos, siempre y cuando ambos precursores nucleófilos y electrófilos se usen en la reacción de reticulación. Así, por ejemplo, si el primer precursor de hidrogel tiene grupos funcionales nucleófilos tales como aminas, el segundo precursor de hidrogel puede tener grupos funcionales electrófilos tales como N-hidroxisuccinimidias. Por otra parte, si el primer precursor de hidrogel tiene grupos funcionales electrófilos tales como sulfosuccinimidias, entonces el segundo precursor de hidrogel puede tener grupos funcionales nucleófilos tales como aminas o tioles. Por tanto, se pueden usar polímeros funcionales tales como proteínas, poli(alilamina) ácido estireno-sulfónico, o poli(etilenglicol) ("PEG") di- o multifuncional terminado en amina.

45 Los precursores de hidrogel primero y segundo pueden tener núcleos biológicamente inertes y solubles en agua. Cuando el núcleo es una región polimérica que es soluble en agua, los polímeros preferidos que se pueden usar incluyen: poliéter, por ejemplo óxidos de polialquileno tales como poli(etilenglicol) ("PEG"), poli(óxido de etileno) ("PEO"), poli(óxido de etileno)-co-poli(óxido de propileno) ("PPO"), copolímeros de bloques de co-poli(óxido de etileno)

o al azar, y poli(alcohol vinílico) ("PVA"), poli(vinilpirrolidina) ("PVP"); poliaminoácidos; polisacáridos, tales como dextrano, quitosano, alginatos, carboximetilcelulosa, celulosa oxidada, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido hialurónico; y proteínas tales como albúmina, colágeno, caseína, y gelatina. Los poliéteres y más en particular poli(oxialquilenos) o poli(etilenglicol) o polietilenglicol son especialmente útiles. Cuando el núcleo es por naturaleza molécula pequeña, se puede usar cualquier variedad de funcionalidades hidrófilas para hacer solubles en agua al primer y segundo precursor de hidrogel. Por ejemplo, se pueden usar grupos funcionales como hidroxilo, amina, sulfonato y carboxilato, que son solubles en agua, para hacer al precursor soluble en agua. Además, el éster de N-hidroxisuccinimida ("NHS") de ácido subárico es insoluble en agua, pero añadiendo un grupo sulfonato al anillo de succinimida el éster NHS del ácido subárico se puede hacer soluble en agua, sin afectar su reactividad frente a los grupos amino.

Si se desea que el polímero reticulado biocompatible, resultante de la reacción del primer y segundo precursor de hidrogel, sea biodegradable o absorbible, uno o más del primer y segundo precursor de hidrogel pueden tener enlaces biodegradables entre los grupos funcionales. El enlace biodegradable opcionalmente puede servir también como el núcleo soluble en agua de uno o más de los precursores. Alternativamente, o además, los grupos funcionales del primer y segundo precursor de hidrogel se pueden elegir de tal manera que el producto de la reacción entre ellos dé como resultado un enlace biodegradable. Para cada planteamiento, se pueden elegir enlaces biodegradables de tal manera que el resultante polímero reticulado biocompatible biodegradable se degradará, disolverá o será absorbido en un periodo de tiempo deseado. Preferiblemente, se seleccionan enlaces biodegradables que se degradan bajo condiciones fisiológicas en productos no tóxicos.

Los enlaces biodegradables pueden ser quelatos o químicamente o enzimáticamente hidrolizables o absorbibles. Los enlaces biodegradables químicamente hidrolizables ilustrativos incluyen polímeros, copolímeros y oligómeros de glicólido, dl-lactida, l-lactida, caprolactona, dioxanona, y carbonato de trimetileno. Los enlaces biodegradables químicamente hidrolizables ilustrativos incluyen enlaces peptídicos escindibles por metaloproteinasas y colagenasas. Enlaces biodegradables ilustrativos adicionales incluyen polímeros y copolímeros de polihidroxiácidos, poliotocarbonatos, polianhídridos, polilactonas, poliaminoácidos, policarbonatos, polisacáridos y polifosfonatos.

En realizaciones, el enlace biodegradable puede contener enlaces éster. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ésteres de ácido succínico, ácido glutárico, ácido propiónico, ácido adípico, o aminoácidos, así como carboximetilésteres.

En realizaciones, un polímero nucleófilo multifuncional tal como trilisina se puede usar como un primer precursor de hidrogel, y un polímero electrófilo multifuncional tal como un PEG multi-brazo funcionalizado con múltiples grupos NHS se puede usar como un segundo precursor de hidrogel. El PEG multi-brazo funcionalizado con múltiples grupos NHS puede tener, por ejemplo, cuatro, seis u ocho brazos y tener un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 25.000. Muchos otros ejemplos de los precursores primero y segundo adecuados se describen en los Nos. de patente de U.S. 6.152.943; 6.165.201; 6.179.862; 6.514.534; 6.566.406; 6.605.294; 6.673.093; 6.703.047; 6.818.018; 7.009.034; y 7.347.850.

El primer precursor de hidrogel se aplica a una primera porción del sustrato poroso y un segundo precursor de hidrogel se aplica a una segunda porción del sustrato poroso. Por ejemplo, los precursores se pueden aplicar en forma seca, tal como material en partículas o en estado sólido o semi-sólido tal como una película, o espuma. El segundo precursor de hidrogel se aplica al sustrato poroso como una película. En realizaciones, la primera porción del sustrato que tiene el primer precursor de hidrogel aplicado a la misma se separa espacialmente de la segunda porción del sustrato poroso que tiene el segundo precursor de hidrogel aplicado a la misma. El tener los precursores de hidrogel primero y segundo separados espacialmente uno del otro les impide reaccionar uno con el otro hasta que el implante se coloca en el sitio de implantación y se expone a los fluidos fisiológicos del paciente.

El primer precursor de hidrogel se puede aplicar al sustrato poroso usando cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a pulverización, brocha, inmersión, vertido, laminado, etc. En realizaciones, el primer precursor de hidrogel se puede incorporar en el sustrato poroso antes de formar el sustrato poroso. En otras realizaciones, el primer precursor de hidrogel se puede situar en los poros del sustrato poroso o sobre una superficie del sustrato poroso tras la formación del sustrato poroso. Aún en otras realizaciones, el sustrato poroso puede ser calandrado antes de la aplicación del primer precursor de hidrogel permitiendo así al primer precursor penetrar en las aberturas del sustrato que se crearon por el procedimiento de calandrado. Aún en otras realizaciones, el primer precursor de hidrogel se puede aplicar al sustrato poroso en disolución seguido por evaporación o liofilización del disolvente.

Del mismo modo el segundo precursor de hidrogel se puede aplicar al sustrato poroso usando cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a pulverización, brocha, inmersión, vertido, laminado, etc. El segundo precursor de hidrogel se aplica como un revestimiento sobre el sustrato en cualquier concentración, dimensión y configuración capaz de formar un implante hemostático. El revestimiento puede formar una capa no porosa o una capa porosa. En realizaciones, el segundo precursor de hidrogel se puede aplicar al sustrato poroso como una película que se lamina sobre al menos un lado del sustrato.

El espesor de la película puede ser suficiente para permitir que solo partes del precursor de hidrogel reaccionen con el otro precursor de hidrogel antes de que el implante selle una herida. En tales realizaciones, la película restante de hidrogel sin reaccionar puede actuar como una capa barrera entre la herida y el tejido circundante para evitar la formación de adherencias. En la formación del implante de hidrogel, los precursores pueden también impartir a los fluidos fisiológicos ciertas propiedades, tales como anti-adherencia. El hidrogel de fluido fisiológico puede también actuar como una capa barrera entre la herida y el tejido circundante para evitar la formación de adherencias. En realizaciones, el sustrato poroso puede contener además materiales no reactivos que se conocen por reducir o evitar adherencias, tales como ácido hialurónico o similares. En tales realizaciones, los materiales no reactivos pueden evitar la formación de adherencias después de interactuar el primer y segundo precursor de hidrogel.

Además de proporcionar hemostasia, los implantes se pueden usar además para liberar un agente bioactivo. Por tanto, en algunas realizaciones, al menos un agente bioactivo se puede combinar con el primer precursor de hidrogel o el segundo precursor de hidrogel y/o se puede aplicar por separado al sustrato poroso. Los agentes se pueden mezclar libremente con los precursores o pueden estar ligados a los precursores a través de cualquier variedad de enlaces químicos. En estas realizaciones, el presente implante puede también servir como un vehículo para administración del agente bioactivo. La expresión "agente bioactivo", como se usa en la presente memoria, se usa en su sentido más amplio e incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias que tienen uso clínico. En consecuencia, los agentes bioactivos pueden tener o no tener actividad farmacológica per se, por ejemplo, un colorante, o fragancia. Alternativamente, un agente bioactivo podría ser cualquier agente que proporciona un efecto terapéutico o profiláctico, un compuesto que afecta o participa en el crecimiento tisular, crecimiento celular, diferenciación celular, un compuesto anti-adherente, un compuesto que puede ser capaz de invocar una acción biológica tal como una respuesta inmune, o podría jugar cualquier otro papel en uno o más procesos biológicos. Se contempla que el agente bioactivo se puede aplicar al presente implante en cualquier forma adecuada de material, p. ej., películas, polvos, líquidos, geles y similares.

Los ejemplos de clases de agentes bioactivos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción incluyen anti-adherentes, agentes antimicrobianos, analgésicos, antipiréticos, anestésicos, antiepilépticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, fármacos cardiovasculares, agentes de diagnóstico, simpaticomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueadores neuronales adrenérgicos, antineoplásicos, agentes inmunogénicos, inmunosupresores, fármacos gastrointestinales, diuréticos, esteroides, lípidos, lipopolisacáridos, polisacáridos, fármacos de activación de plaquetas, factores de coagulación y enzimas. También se pretende que las combinaciones de agentes bioactivos puedan usarse.

Se pueden usar agentes anti-adherentes para evitar que se formen adherencias entre el dispositivo médico implantable y los tejidos circundantes frente al tejido diana. Además, se pueden usar agentes anti-adherentes para evitar que se formen adherencias entre el dispositivo médico implantable revestido y el material de embalaje. Algunos ejemplos de estos agentes incluyen, pero no se limitan a polímeros hidrófilos tales como poli(vinilpirrolidona), carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, poli(óxido de etileno), alcoholes polivinílicos, y sus combinaciones.

Agentes antimicrobianos adecuados que se pueden incluir como agente bioactivo en el revestimiento bioactivo de la presente descripción incluyen triclosán, conocido también como 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil-éter, clorhexidina y sus sales, que incluyen acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreuro de clorhexidina, y sulfato de clorhexidina, plata y sus sales, que incluyen acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, citrato de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata, y sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, aminoglicósidos, tales como tobramicina y gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, quinolonas tales como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacina, penicilinas tales como oxacilina y piperacil, nonoxinol 9, ácido fusídico, cefalosporinas, y sus combinaciones. Además, proteínas y péptidos antimicrobianos tales como lactoferrina bovina y la lactoferrina B se pueden incluir como agente bioactivo en el revestimiento bioactivo de la presente descripción.

Otros agentes bioactivos que se pueden incluir como agente bioactivo en la composición de revestimiento aplicada de acuerdo con la presente descripción incluyen: anestésicos locales; agentes de antifertilidad no esteroideos; agentes parasimpaticomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes; descongestivos; hipnóticos sedantes; esteroides; sulfonamidas; agentes simpaticomiméticos; vacunas; vitaminas; antimaláricos; agentes anti-migraña; agentes anti-Parkinson, tales como L-dopa; antiespasmódicos; agentes anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina); antitusivos; broncodilatadores; agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; narcóticos tales como codeína, dihidrocodeinona, meperidina, morfina y similares; no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno y similares; antagonistas de los receptores opioides, tales como naltrexona y naloxona; agentes anticancerosos; anticonvulsivos; antieméticos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y fármacos citotóxicos; agentes quimioterapéuticos, estrógenos; antibacterianos; antibióticos; antifúngicos; antivirales; anticoagulantes; anticonvulsivos; antidepresivos; antihistamínicos; y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes bioactivos adecuados que se pueden incluir en la composición de revestimiento incluyen virus y células, péptidos, polipéptidos y proteínas, análogos, muteínas, y fragmentos activos de los mismos, tales

5 como inmunoglobulinas, anticuerpos, citoquinas (p. ej., linfoquinas, monoquinas, quimioquinas), factores de coagulación sanguínea, factores hematopoyéticos, interleuquinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones ( $\beta$ -IFN, ( $\alpha$ -IFN y  $\gamma$ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (p. ej., GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, agentes antitumorales y supresores tumorales, proteínas sanguíneas, fibrina, trombina, 10 fibrinógeno, trombina sintética, fibrina sintética, fibrinógeno sintético, gonadotropinas (p. ej., FSH, LH, CG, etc.), hormonas y análogos de hormonas (p. ej., hormona del crecimiento), vacunas (p. ej., antígenos tumorales, bacterianos y virales); somatostatina; antígenos; factores de coagulación de la sangre; factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento análogo a la insulina); proteínas morfogenéticas óseas, TGF- $\beta$ , inhibidores proteicos, antagonistas proteicos, y agonistas proteicos; ácidos nucleicos, tales como moléculas antisentido, ADN, ARN, ARNi; oligonucleótidos; polinucleótidos; y ribozimas.

15 Volviendo ahora a las Figuras 1A – D, se muestra una secuencia en donde un primer precursor de hidrogel se aplica dentro de los poros de un sustrato poroso y un segundo precursor de hidrogel se aplica a una segunda porción del sustrato poroso. En la Fig. 1A, el sustrato poroso 20 es una espuma que tiene una pluralidad de poros 25 definida en el mismo. La disolución 35, que incluye un primer precursor de hidrogel disuelto en un disolvente, se almacena en el recipiente 19. Se recurre al sustrato poroso 20 y se sumerge completamente dentro de la disolución 35. Tras retirarlo, el implante se seca separando el disolvente de la disolución 35 y se depositan las partículas que incluyen el primer precursor de hidrogel 30 dentro de los poros 25 del sustrato 20, como se muestra en la Fig. 1B.

20 En la Fig. 1C, el sustrato poroso 20 que contiene el primer precursor de hidrogel se pone en contacto con una masa fundida 45 del segundo precursor de hidrogel. Tras enfriar, la masa fundida 45 del segundo precursor de hidrogel se solidificará para formar una película 40 sobre al menos una porción del sustrato 20. Tras la aplicación de la película 40 del segundo precursor, el implante se puede recortar a cualquier tamaño y forma deseados. El implante 10 de la Fig. 1D se muestra con un primer precursor de hidrogel en forma de partículas 30 aplicadas a una primera porción 22 del sustrato poroso 20 y un segundo precursor de hidrogel en forma de una película 40 aplicada a una segunda porción 24 del sustrato poroso 20.

25 El implante 110 de la Fig. 2 se prepara de una manera similar a la mostrada en la secuencia de las Figuras 1A-D, con la excepción de que el sustrato poroso 120 es un material de malla que tiene un primer precursor de hidrogel en forma de partículas 130 y un segundo precursor de hidrogel en forma de una película 140 aplicada al mismo. Se contempla que se puede usar un material no tejido (no mostrado) como sustrato poroso en vez de la espuma mostrada en las Figuras 1A-D o la malla mostrada en la Figura 2.

30 El implante 210 de la Fig. 3 se prepara de una manera similar a la mostrada en la secuencia de las Figuras 1A-D, con la excepción de que el sustrato poroso 220 es un material de malla que tiene un primer precursor de hidrogel en forma de un revestimiento 230 y un segundo precursor de hidrogel en forma de una película 240 aplicada al mismo. El revestimiento 230 del primer precursor de hidrogel se puede formar por inmersión del sustrato poroso 220 en una disolución del primer precursor de hidrogel o en una masa fundida del primer precursor de hidrogel. Alternativamente, 35 el primer precursor de hidrogel se puede combinar con un polímero formador de película antes de la aplicación al sustrato para proporcionar el revestimiento 230. Los expertos en la técnica que lean esta descripción contemplarán otro método y materiales para aplicar al sustrato un revestimiento que contiene el primer precursor de hidrogel.

40 Volviendo ahora a las Figs. 4A-4C, se muestra una secuencia de referencia en donde un primer precursor de hidrogel se aplica a una primera porción de un sustrato poroso. En la Fig. 4A, el sustrato poroso 320 es un material de espuma que tiene una pluralidad de poros 325 definidos en el mismo, que incluye al menos una primera porción 322 y una segunda porción 324. La disolución 335, que incluye un primer precursor de hidrogel disuelto en un disolvente, se almacena en el recipiente 319. El sustrato poroso 320 se coloca sobre la disolución 335 con la primera porción 322 de cara a la disolución 335 y la segunda porción 324 de espaldas a la disolución 335.

45 En la Fig. 4B, la primera porción 322 del sustrato poroso 320 se sumerge parcialmente en la disolución 335 desplazando el sustrato poroso 320 en la dirección de la disolución 335, como se representa por la flecha en la Fig. 4A. Solamente la primera porción 322 del sustrato poroso 320 entra en contacto con la disolución 335 de manera que una cantidad suficiente de disolución 335 se puede aplicar y llenar los poros 325 de la primera porción 322 del sustrato poroso 320. Tras retirarlo el implante se seca, separando el disolvente de la disolución 335 y se depositan las partículas que incluyen el primer precursor de hidrogel 330 en la primera porción 322, como se muestra en la Fig. 4C. 50 Las partículas 330 incluyen el primer precursor de hidrogel en un formato seco y están limitadas espacialmente a la primera porción 322.

55 En las Figs. 5A-5C, se muestra una secuencia de referencia en donde la disolución 345 que contiene un segundo precursor de hidrogel disuelto en un disolvente se aplica a la segunda porción 324 de sustrato poroso 320, en donde las partículas 330 que contienen un primer precursor de hidrogel se han incorporado previamente en la primera porción 322 del sustrato 320 (ver las Figs. 4A-4C). El sustrato poroso 320 se coloca sobre la disolución 345 con la segunda porción 324 de cara a la disolución 345 y la primera porción 322 de espaldas a la disolución 345.

Como se muestra en la Fig. 5B, la segunda porción 324 del sustrato poroso 320 se sumerge parcialmente en la disolución 345 desplazando el sustrato poroso 320 en la dirección de la disolución 345, como se representa por la flecha en la Fig. 5A. Solo la segunda porción 324 del sustrato poroso 320 entra en contacto con la disolución 345 de

manera que una cantidad suficiente de disolución 345 se puede aplicar a la segunda porción 324. Tras retirarlo, el implante se seca para depositar las segundas partículas 40 que incluyen el segundo precursor de hidrogel en la segunda porción 324. Las partículas 340 incluyen el segundo precursor de hidrogel en un formato seco y están limitadas espacialmente a la segunda porción 324. El sustrato poroso 320 de la Fig. 5C se muestra con un primer precursor de hidrogel aplicado a una primera porción del sustrato y un segundo precursor de hidrogel aplicado a una segunda porción del sustrato poroso con la primera porción del sustrato que está separada espacialmente de la segunda porción del sustrato poroso.

En realizaciones alternativas, el primer y segundo precursor de hidrogel se pueden aplicar al implante en diferentes formas. Por ejemplo, en las Figs. 6A-6C el sustrato poroso se muestra incluyendo partículas 430 que incluyen el primer precursor de hidrogel aplicado a la primera porción 422, con la segunda porción 424 de cara a la disolución 445A formadora de película que contiene el segundo precursor de hidrogel que se ha aplicado a un soporte 429.

En la Fig. 6B, la segunda porción 424 del sustrato poroso 420 se pone en contacto con, y/o se sumerge parcialmente en, la disolución 445 formadora de película desplazando el sustrato poroso 420 en la dirección mostrada por la flecha en la Fig. 6A. Solo la segunda porción 424 del sustrato poroso 420 entra en contacto con la disolución 445 formadora de película de manera que una cantidad suficiente de material 445 se puede aplicar a la segunda porción 424. La disolución 445 formadora de película se deja solidificar (con o sin aplicación de calor) para formar una película sobre al menos una porción de la segunda porción 424. El sustrato poroso 420 de la Fig. 6C se muestra con un primer precursor de hidrogel, en forma de partículas aplicadas a una primera porción del sustrato, y un segundo precursor de hidrogel en forma de una película aplicada a una segunda porción del sustrato poroso, con la primera porción del sustrato que está separada espacialmente de la segunda porción del sustrato poroso.

Volviendo ahora a las Figs. 7A-7B, se muestran formados conjuntamente un sustrato poroso de referencia y capa porosa que incluye el primer precursor de hidrogel. En la Fig. 7A, el recipiente 519 incluye la primera disolución 525 destinada a formar el sustrato poroso y una segunda disolución 535 que incluye el primer precursor de hidrogel, en donde las dos disoluciones permanecen sustancialmente como capas separadas. Se liofilizan las dos disoluciones usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica para formar un sustrato poroso como se muestra en la Fig. 7B, que incluye el primer sustrato poroso 520, producido a partir de la primera disolución 525 liofilizada, conectado a una segunda capa porosa 530, producida a partir de la segunda disolución 535 liofilizada. La segunda capa porosa 530 contiene el primer precursor de hidrogel y está unida al primer sustrato poroso 520 a través de la primera porción 522 para formar un implante que tiene dos capas de material poroso.

En las Figs. 8A-8C, se muestra una secuencia de referencia en donde la disolución 545 que contiene un segundo precursor de hidrogel se aplica a la segunda porción 524 de sustrato poroso 520 que tiene ya sustrato poroso 530 que incluye el primer precursor de hidrogel unido al mismo poroso en la primera porción 522. El sustrato poroso 520 se coloca sobre la disolución 545 con la segunda porción 524 de cara a la disolución 545 y la primera porción 522 y segunda capa porosa 530 de espaldas a la disolución 545.

Como se muestra en la Fig. 8B, la segunda porción 524 de sustrato poroso 520 se sumerge parcialmente en la disolución 545 que tiene el primer precursor de hidrogel disuelto en un disolvente desplazando el sustrato poroso 520 en la dirección de la solución 545, como se representa por la flecha en la Fig. 8A. Sólo la segunda porción 524 del sustrato poroso 520 entra en contacto con la disolución 545 de manera que una cantidad suficiente de disolución 545 se puede aplicar a la segunda porción 524. Tras retirarlo, el implante se seca o se deja secar para separar el disolvente y depositar las partículas 540 en la segunda porción 524. Las segundas partículas 540 incluyen el segundo precursor de hidrogel en un formato seco y están limitadas espacialmente a la segunda porción 524. El sustrato poroso 520 de la Fig. 8C se muestra con un primer precursor de hidrogel en forma de espuma aplicada a una primera porción del sustrato, y un segundo precursor de hidrogel en forma de partículas aplicadas a una segunda porción del sustrato poroso, con la primera porción del sustrato que está separada espacialmente de la segunda porción del sustrato poroso.

En una realización alternativa, el sustrato poroso como se muestra en la fig. 7B se puede combinar con un material formador de película que incluye el segundo precursor de hidrogel. Como se muestra en las Figs. 9A-9C, el sustrato poroso 620 incluye una primera porción 622 y una segunda porción 624, en donde una segunda capa porosa 630 que contiene un primer precursor de hidrogel está conectada al sustrato poroso 620 en la primera porción 622. La segunda porción 624 se muestra de cara a la disolución 645 formadora de película aplicada al soporte 629. El material formador de película 645 incluye un segundo precursor de hidrogel y un disolvente.

En la Fig. 9B, la segunda porción 624 del sustrato poroso 620 está en contacto con, y/o se sumerge parcialmente en, la disolución 645 formadora de película desplazando el sustrato poroso 620 en la dirección representada por la flecha en la Fig. 9A. Solo la segunda porción 624 del sustrato poroso 620 entra en contacto con la disolución 645 formadora de película de manera que una cantidad suficiente de material 645 se puede aplicar a la segunda porción 624. La disolución 645 formadora de película se deja que forme una película sobre al menos una porción de la segunda porción 624. El sustrato poroso 620 de la Fig. 9C se muestra con un primer precursor de hidrogel en forma de una espuma aplicada a una primera porción del sustrato, y un segundo precursor de hidrogel en forma de una película aplicada a una segunda porción del sustrato poroso, con la primera porción del sustrato que está separada espacialmente de la segunda porción del sustrato poroso.



Se debe entender que en lugar de una espuma, como se muestra en las Figuras 4 - 9, el sustrato poroso puede ser una estructura fibrosa. Así, en realizaciones, y como se muestra esquemáticamente en las figuras 10 - 12, el sustrato poroso puede ser una estructura fibrosa, es decir, una estructura tejida o no tejida. Los precursores de hidrogel primero y segundo se pueden aplicar a un sustrato poroso, fibroso, utilizando sustancialmente las mismas técnicas descritas anteriormente con respecto a sustrato poroso de espuma 20. En consecuencia, como con los sustratos porosos de espuma descritos anteriormente, en donde el sustrato poroso es fibroso, el primero y/o segundo precursor de hidrogel se pueden aplicar, por ejemplo como partículas depositadas a partir de una disolución, películas no porosas formadas por el secado de una solución formadora de película, o como una espuma aplicada a al menos una porción del sustrato poroso fibroso. Como se muestra en la Fig. 10, por ejemplo, el implante 710 incluye sustrato poroso de punto 720 que incluye una pluralidad de poros 725 definidos en el mismo y que tiene la primera porción 722 y la segunda porción 724. Las partículas 730 que contienen un primer precursor de hidrogel en un formato seco se aplican a la primera porción 722 de una manera sustancialmente similar a la manera mostrada anteriormente con respecto a sustrato poroso 20 de espuma, anteriormente en Figuras 4A-C, por ejemplo. La película 750 que contiene un segundo precursor de hidrogel se aplica a la segunda porción 724 de una manera sustancialmente similar a la manera mostrada anteriormente con respecto al sustrato poroso 720 de espuma, anteriormente en las Figuras 5A-C, por ejemplo. Tras la implantación, la segunda porción 750 se aplica al tejido en necesidad de hemostasia. Al entrar en contacto con el tejido, fluidos fisiológicos penetran en el implante 710 y migran en la dirección representada por la flecha A interactuando así y licuando la película 750 antes de alcanzar a las partículas 730. Se prevé que a medida que los fluidos se absorben hacia la primera porción 722 del sustrato 720, una disolución de la película 750 entrará en contacto con las partículas 730 que también se disolverán por, y se mezclarán con, los fluidos fisiológicos. Esta mezcla activará al primer y segundo precursor y les permitirá interactuar y reticularse para formar un sello ayudando en la función hemostática del implante. En realizaciones, este implante de hidrogel/fluido fisiológico recién formado actuará también como una barrera de adherencia.

Se contempla además que el primer y/o segundo precursor de hidrogel se puede aplicar a partir de una masa fundida que contiene el primer y/o segundo precursor de hidrogel en vez de a partir de una disolución. En la Fig. 11, por ejemplo, el implante 810 incluye un sustrato poroso 820 de punto con la primera porción 822 y la segunda porción 824, en donde la segunda porción 824 incluye de nuevo la película 850 que contiene un segundo precursor de hidrogel. Sin embargo, en esta realización, el primer precursor de hidrogel 830 se aplica como un revestimiento a la primera porción 822 a partir de una masa fundida, no como partículas a partir de una disolución. Como se muestra, la masa fundida 830 reviste esencialmente al menos una porción de las fibras de la primera porción 822 del sustrato 820 mientras que permite a los poros 825 permanecer suficientemente abiertos para permitir la migración de los fluidos a través del sustrato poroso 820. Se debe entender que el revestimiento 830 puede ser discontinuo, dejando porciones 832 del sustrato 820 que pueden no estar revestidas.

Como se ha señalado anteriormente, el sustrato poroso puede ser un sustrato poroso fibroso no tejido. En la Fig. 12, por ejemplo, el implante 910 se muestra como un sustrato poroso no tejido 920 con una primera porción 922 y segunda porción 924 en donde las partículas 930 que incluyen el primer precursor de hidrogel se aplican a la primera porción 922 y una película 940 que incluye el segundo precursor de hidrogel se aplica a la segunda porción 924.

### Ejemplo

Se prepara una disolución saturada de trilisina en tampón borato. La disolución contiene 20,6 miligramos de trilisina por mililitro de disolución. El pH de la disolución es aproximadamente 9,2. Una hoja de celulosa oxidada se sumerge en la disolución y después se fija a un bastidor para el secado. El bastidor se coloca en un horno de vacío. El horno se bombea hasta aproximadamente 6,67 Pa (50 mTorr) y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente tres días para reducir el nivel de humedad a menos del 2% en peso. Un poli(etilenglicol) de ocho brazos funcionalizado con N-hidroxisuccinimida, con un peso molecular de aproximadamente quince mil, se funde a aproximadamente 50°C sobre una placa caliente. La hoja seca de celulosa oxidada que contiene trilisina se coloca en contacto con el componente PEG fundido. Después de enfriar, el componente PEG forma una película sobre un lado del implante.

El producto resultante se recorta a un cuadrado de 5,08 cm por 5,08 cm (2 pulgadas por 2 pulgadas), se seca y se envasa en un recipiente de papel de aluminio.

En el uso, el envase de la hoja de aluminio se abre y el implante se aplica a una herida sangrante con el lado de la película de PEG contra la herida. En varios segundos se produce la hemostasia.

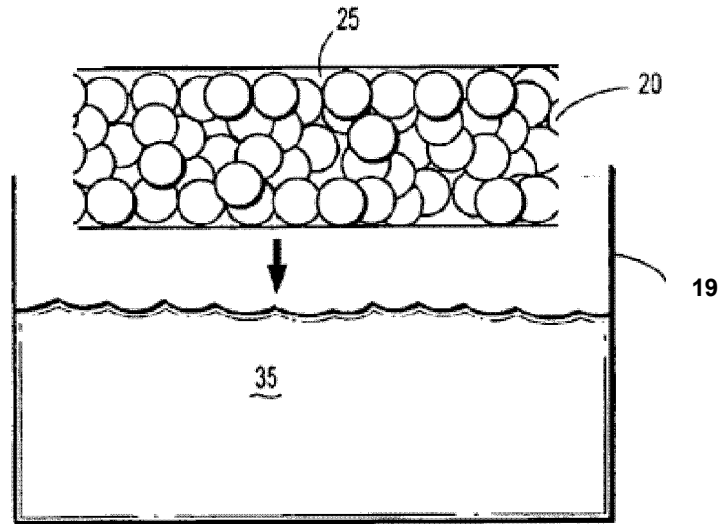
Se entenderá que pueden hacerse diversas modificaciones a las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, se pueden aplicar más de dos precursores al sustrato poroso para formar el implante hemostático. Por tanto, los expertos en la técnica contemplarán otras modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones.

55

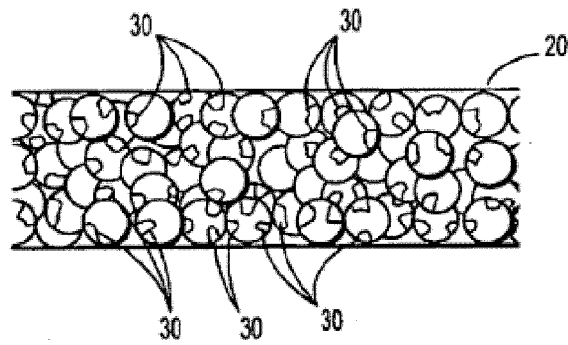
**REIVINDICACIONES**

1. Un implante para usar como un hemostático que comprende un sustrato poroso producido a partir de celulosa oxidada y que tiene un primer precursor de hidrogel dentro de los poros de una primera porción del sustrato poroso y una película que contiene un segundo precursor de hidrogel aplicado a una segunda porción del sustrato poroso.
- 5 2. El implante de la reivindicación 1, en donde el primer precursor de hidrogel comprende partículas.
3. El implante de la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende además un agente bioactivo.
4. El implante según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer precursor de hidrogel es un polímero nucleófilo multifuncional y el segundo precursor de hidrogel es un polímero electrófilo multifuncional.
- 10 5. El implante según la reivindicación 4, en donde el polímero nucleófilo multifuncional es trilisina y el polímero electrófilo multifuncional es un poli(etilenglicol) multi-brazo funcionalizado con múltiples grupos de N-hidroxisuccinimida.
6. El implante según la reivindicación 5, en donde el poli(etilenglicol) multi-brazo funcionalizado con múltiples grupos de N-hidroxisuccinimida tiene cuatro, seis u ocho brazos y tiene un peso molecular de 5.000 a 25.000.
- 15 7. El implante según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los poros están configurados para crear un gradiente en el sustrato poroso.
8. Un método para fabricar un implante hemostático, que comprende:  
 aplicar un primer precursor de hidrogel dentro de los poros de una primera porción de un sustrato poroso producido a partir de celulosa oxidada; y  
 aplicar una película que contiene un segundo precursor de hidrogel al sustrato poroso.
- 20 9. Un método según la reivindicación 8, en donde la aplicación del primer precursor de hidrogel al sustrato poroso comprende:  
 sumergir al menos parcialmente al menos una primera porción del sustrato poroso en una disolución que contiene el primer precursor de hidrogel y un disolvente; y  
 evaporar el disolvente para depositar el primer precursor de hidrogel dentro de los poros del sustrato poroso.
- 25 10. El método según la reivindicación 8 ó reivindicación 9, en donde la aplicación de la película que contiene el segundo precursor de hidrogel al sustrato poroso comprende: poner en contacto el sustrato poroso con una masa fundida que contiene el segundo precursor de hidrogel; y enfriar la masa fundida.
11. El método según la reivindicación 8 ó reivindicación 9, en donde la aplicación de la película que contiene el segundo precursor de hidrogel al sustrato poroso comprende: pulverizar una composición que contiene el segundo precursor de hidrogel sobre el sustrato poroso.
- 30 12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el primer precursor de hidrogel es un polímero nucleófilo multifuncional y el segundo precursor de hidrogel es un polímero electrófilo multifuncional.
13. El método según la reivindicación 12, en donde el polímero nucleófilo multifuncional es trilisina y el polímero electrófilo multifuncional es un poli(etilenglicol) multi-brazo funcionalizado con múltiples grupos de N-hidroxisuccinimida.
- 35 14. El método según la reivindicación 13, en donde el poli(etilenglicol) multi-brazo funcionalizado con múltiples grupos de N-hidroxisuccinimida tiene cuatro, seis u ocho brazos y tiene un peso molecular de 5.000 a 25.000.
15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en donde los poros están configurados para crear un gradiente en el sustrato poroso.

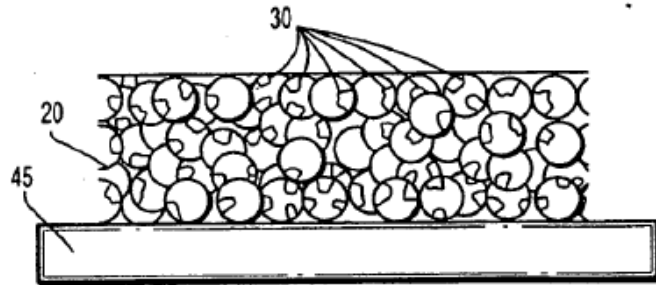
40



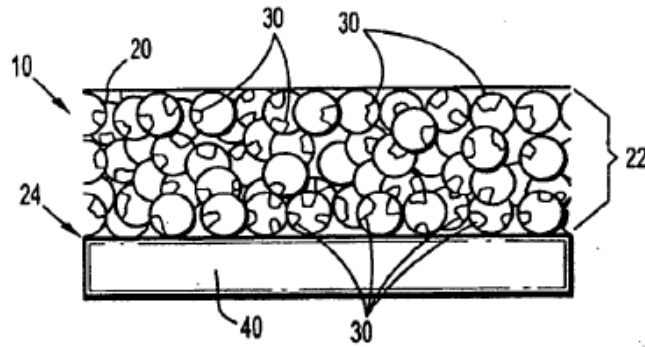
**FIG. 1A**



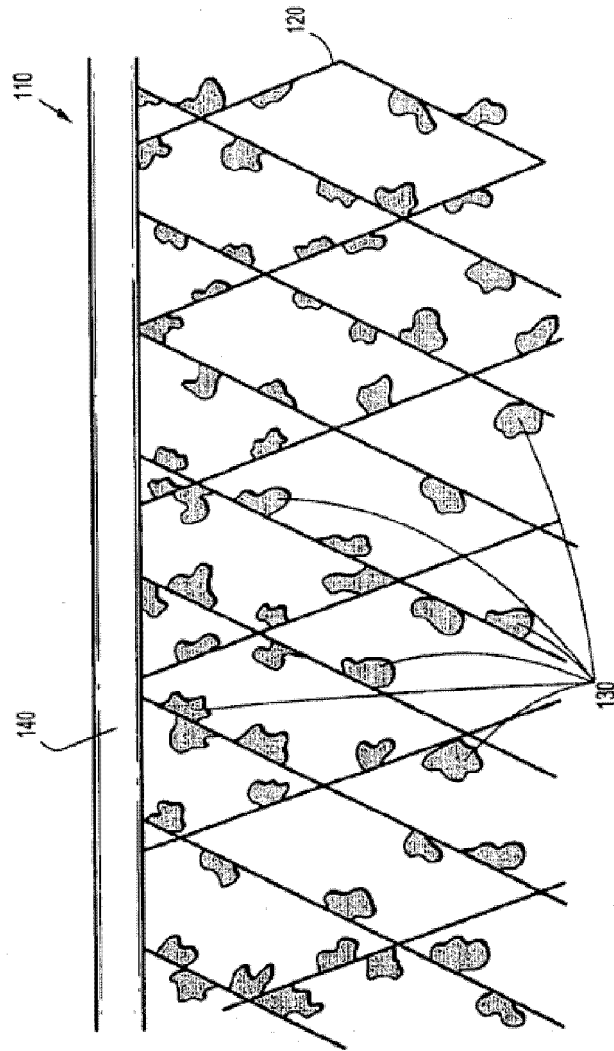
**FIG. 1B**



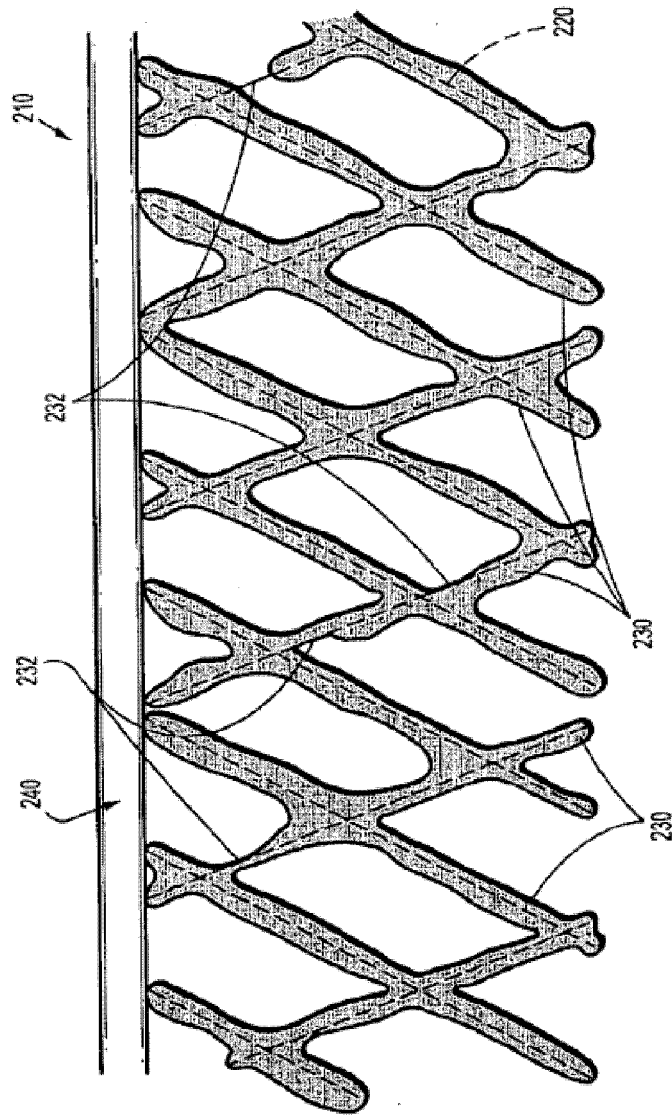
**FIG. 1C**



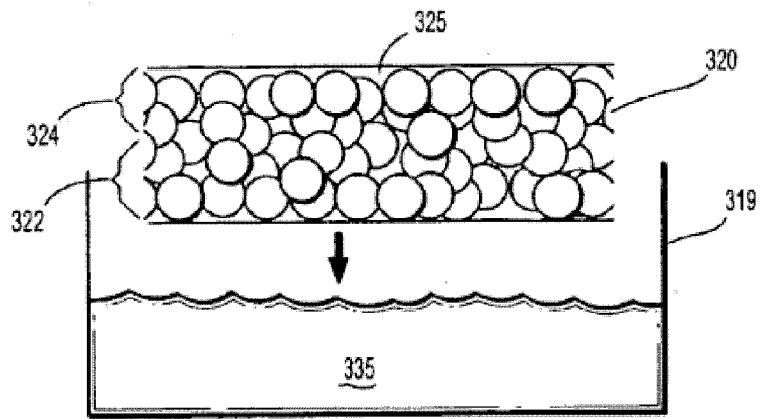
**FIG. 1D**



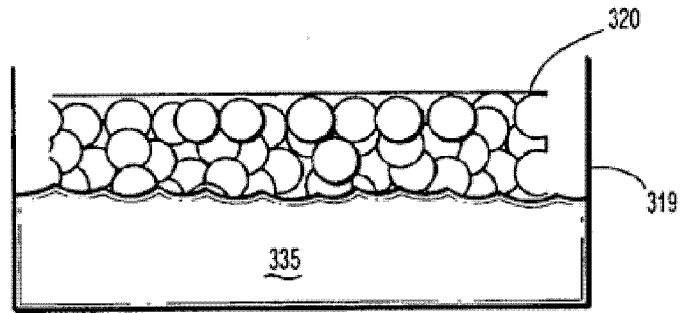
**FIG. 2**



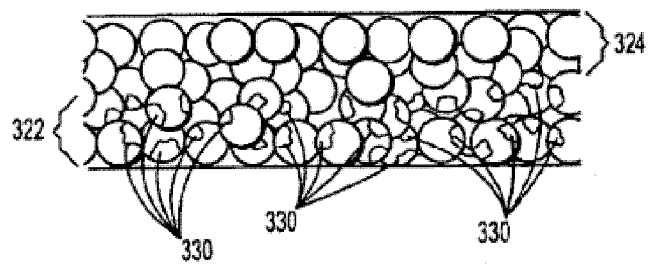
**FIG. 3**



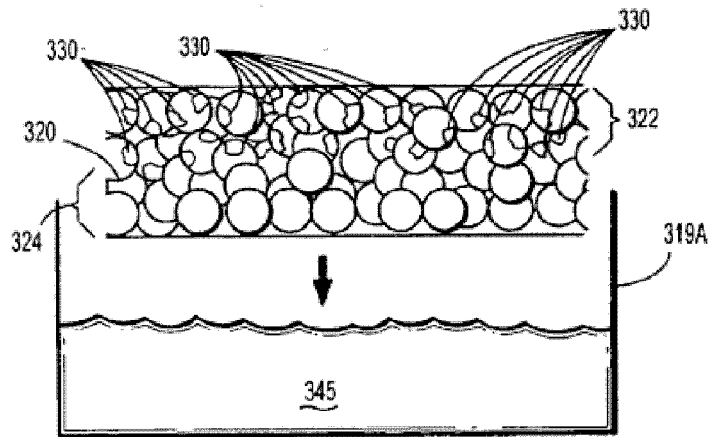
**FIG. 4A**



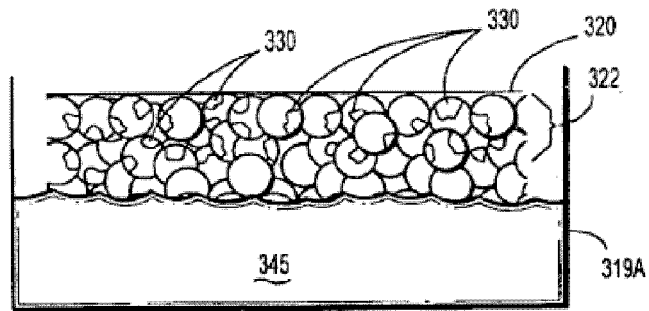
**FIG. 4B**



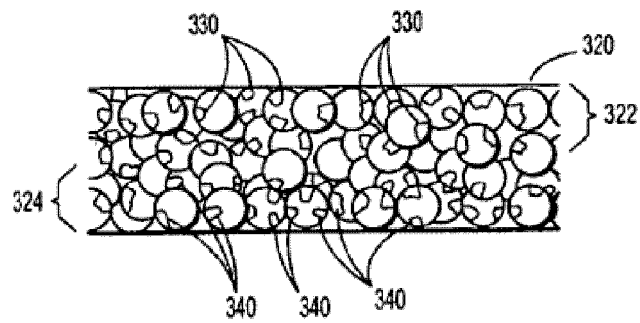
**FIG. 4C**



**FIG. 5A**

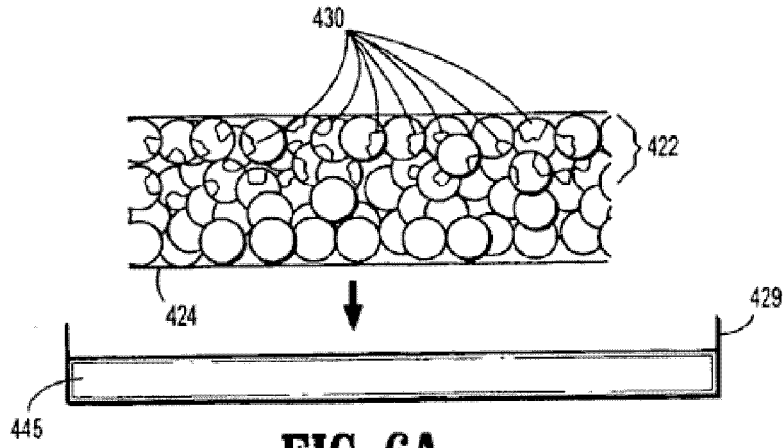


**FIG. 5B**

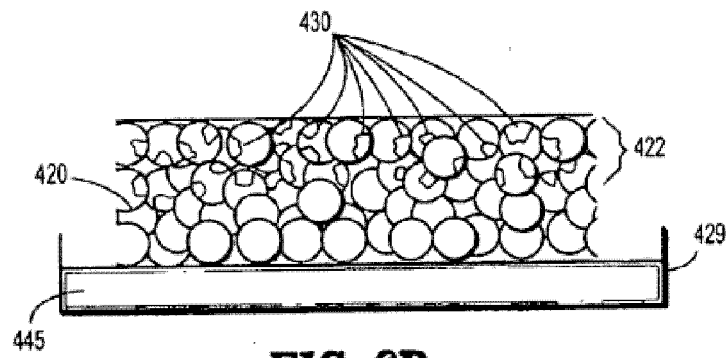


**FIG. 5C**

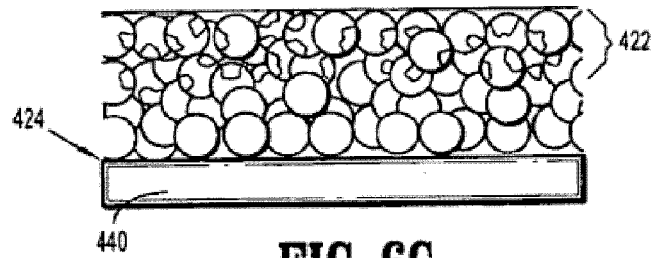




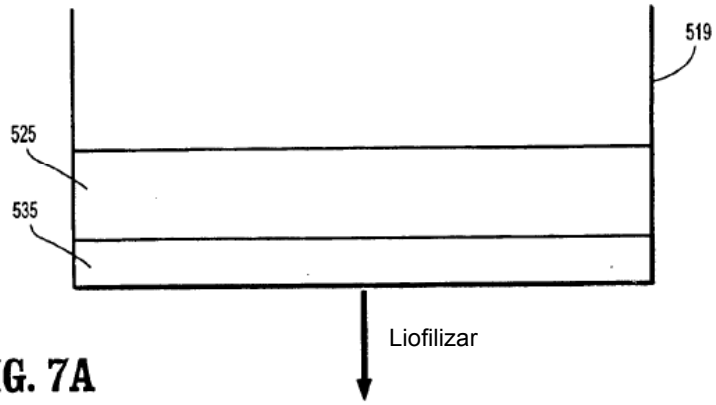
**FIG. 6A**



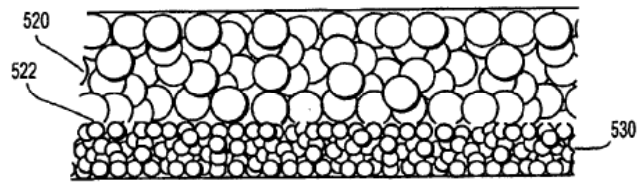
**FIG. 6B**



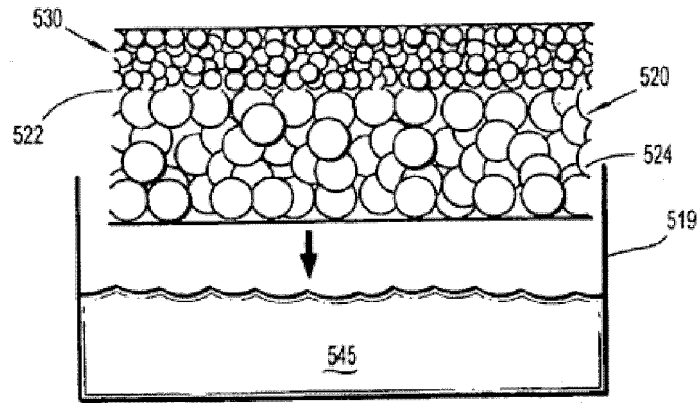
**FIG. 6C**



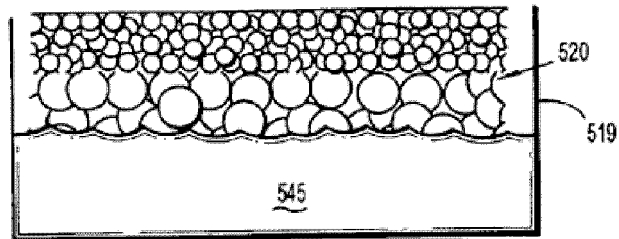
**FIG. 7A**



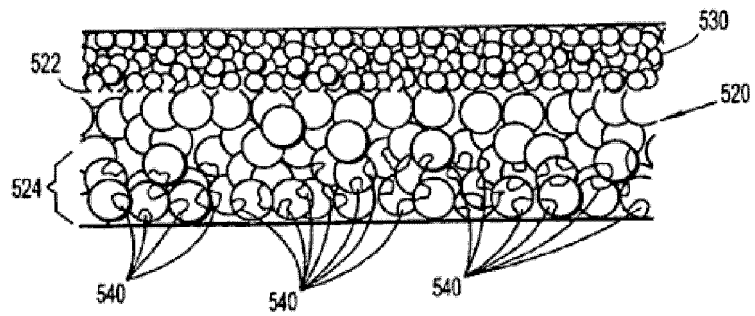
**FIG. 7B**



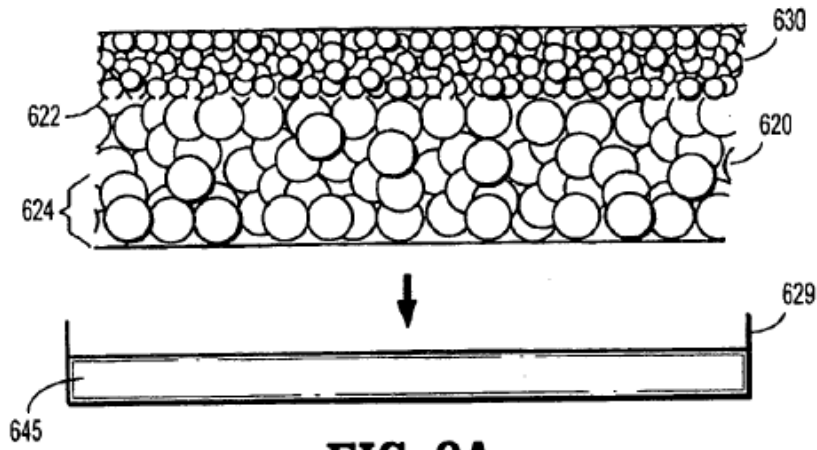
**FIG. 8A**



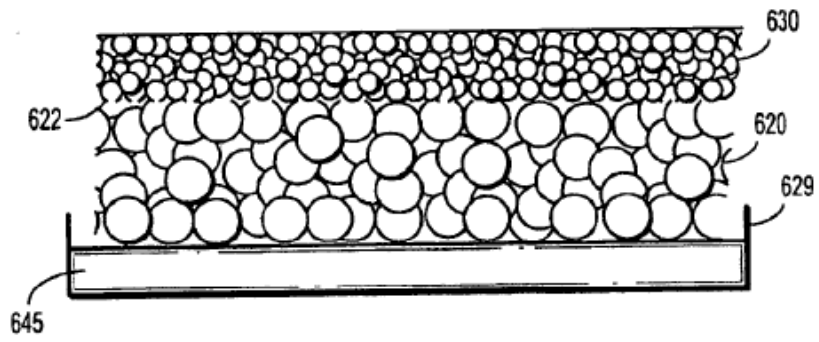
**FIG. 8B**



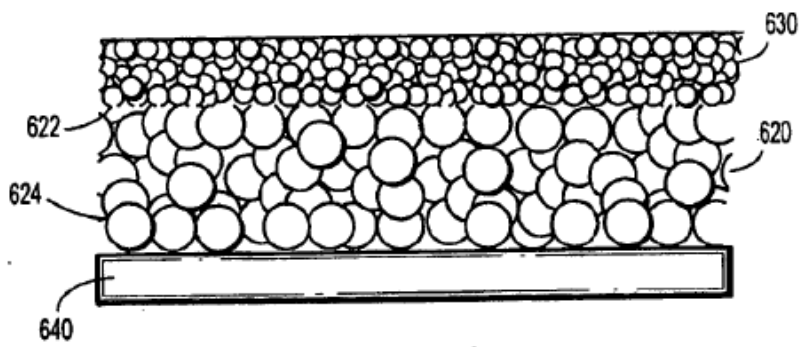
**FIG. 8C**



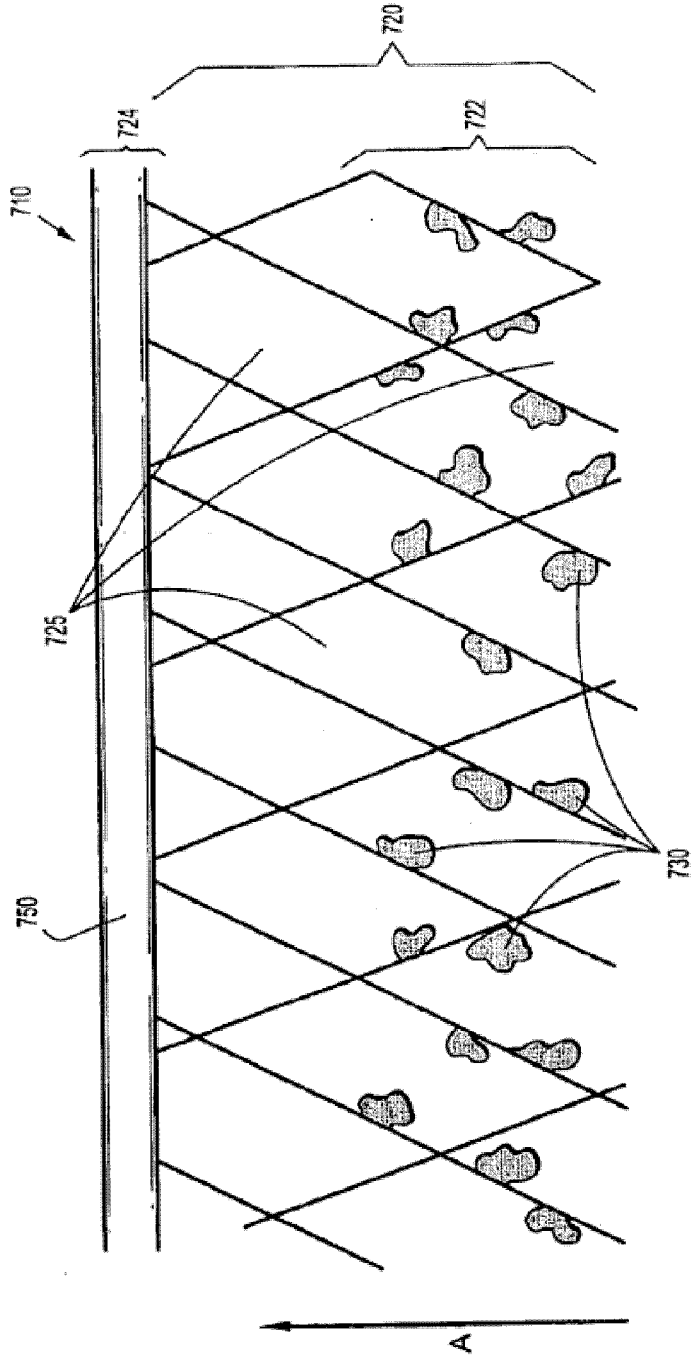
**FIG. 9A**



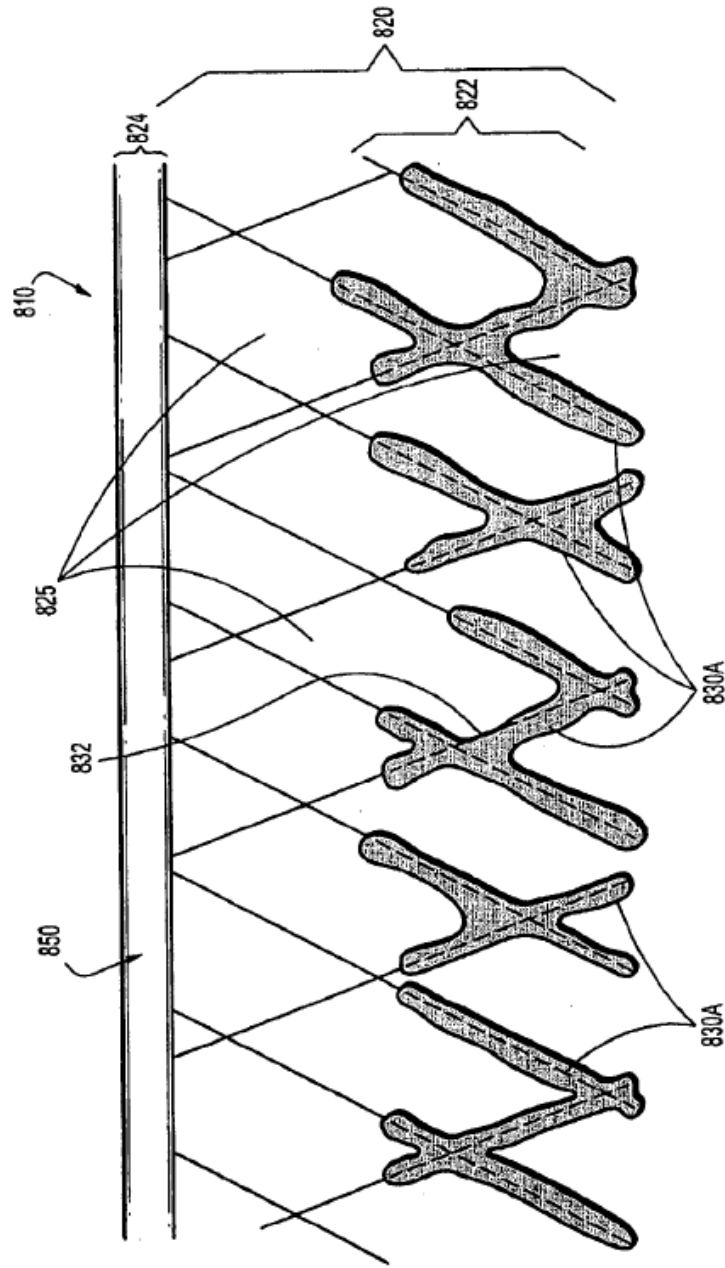
**FIG. 9B**



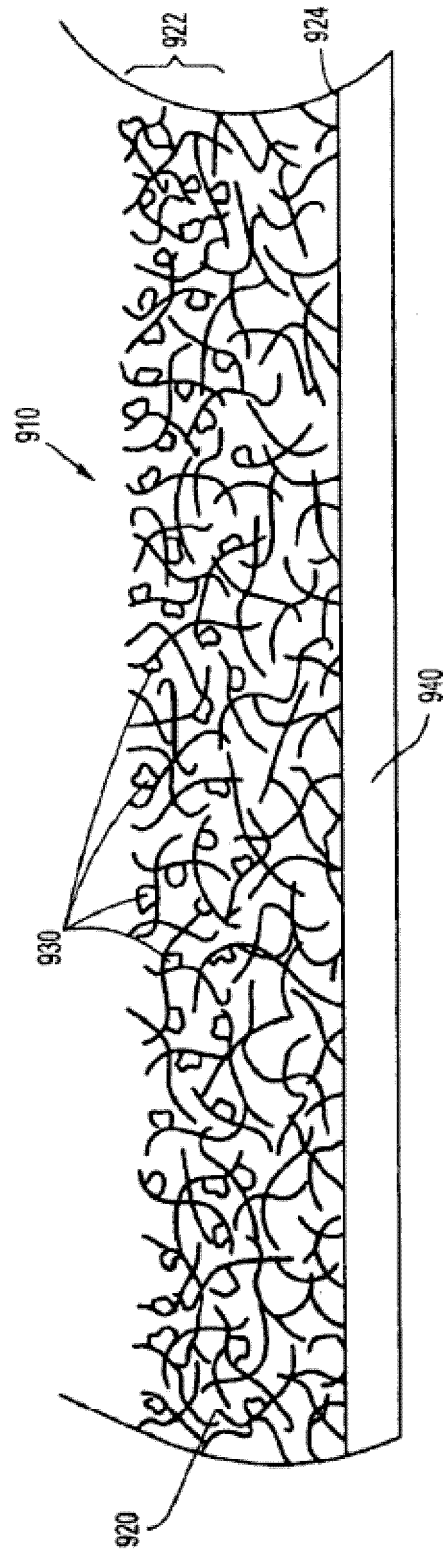
**FIG. 9C**



**FIG. 10**



**FIG. 11**



**FIG. 12**