

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 780**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06788084 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1909696**

54 Título: **Materiales de velo autocohesionados de material compuesto**

30 Prioridad:

29.07.2005 US 193086

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

31.03.2015

73 Titular/es:

**GORE ENTERPRISE HOLDINGS, INC. (100.0%)
551 PAPER MILL ROAD, P.O. BOX 9206
NEWARK, DE 19714-9206, US**

72 Inventor/es:

**FARNSWORTH, TED R.;
FLYNN, CHARLES y
WHITE, CHARLES F.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 780 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

Materiales de velo autocohesionados de material compuesto.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a materiales y dispositivos médicos implantables. Más particularmente, la presente invención se refiere a materiales y dispositivos médicos implantables fabricados con materiales poliméricos bioabsorbibles en forma de velos filamentosos autocohesionados, no tejidos que tienen un alto grado de porosidad.

Antecedentes de la invención

10 Se han desarrollado diversos compuestos poliméricos bioabsorbibles para uso en aplicaciones médicas. Los materiales fabricados a partir de estos compuestos pueden usarse para construir dispositivos implantables que no permanecen permanentemente en el cuerpo del receptor de un implante. Los materiales bioabsorbibles son eliminados del cuerpo del receptor de un implante mediante procedimientos fisiológicos inherentes del receptor del implante. Estos procedimientos pueden incluir la simple disolución de todo o parte del compuesto bioabsorbible, hidrólisis de enlaces químicos lábiles en el compuesto bioabsorbible, acción enzimática y/o erosión superficial del material. Los productos de descomposición de estos procedimientos son eliminados habitualmente del receptor del implante a través de la acción de los pulmones, el hígado y/o los riñones. Está reconocido que, en la bibliografía, "biorresorbible", "reabsorbible", "bioabsorbible" y "biodegradable" son términos que frecuentemente se usan de forma intercambiable. "Bioabsorbible" es el término preferido en el presente documento.

15 Los compuestos poliméricos bioabsorbibles se han usado en aplicaciones de cierre y reconstrucción de heridas durante muchas décadas. Las suturas son los ejemplos más notables. También se han producido artículos moldeados, películas, espumas, laminados, materiales tejidos y no tejidos con compuestos poliméricos bioabsorbibles. Composiciones biológicamente activas se han combinado, de forma que puedan liberarse, con algunos de estos compuestos bioabsorbibles.

20 La Patente de Estados Unidos Nº 6.165.217, expedida a Hayes, desvela un material bioabsorbible en forma de un velo autocohesionado no tejido (figuras 1 y 1A, en el presente documento). Un material de velo no tejido autocohesionado es un velo hilado de filamentos continuos hechos de al menos un componente polimérico semicristalino enlazado covalentemente como un copolímero de bloques lineal con o mezclado con uno o más componentes poliméricos semicristalinos o amorfos.

25 Los filamentos continuos se producen seleccionando condiciones de hilado que proporcionan una adherencia a los filamentos emergentes y les permite autocohesionarse como filamentos sólidos a medida que los filamentos son recogidos en un montón aleatorio cohesivo, o velo, sobre una superficie de recogida. Los filamentos hilados se entremezclan entre sí a medida que son recogidos en forma de un velo poroso de filamentos autocohesionados. Los filamentos autocohesionados tienen múltiples puntos de contacto entre sí dentro de velo. Los filamentos autocohesionados se unen en los puntos de contacto sin necesidad de adición necesaria de adhesivos, aglutinantes, adjuntos adhesivos (por ejemplo, disolventes, resinas taquificantes, agentes de ablandamiento) suplementarios, o procesamiento en fundido posterior a la extrusión. Los filamentos autocohesionados del velo no tejido de poliglicolida-carbonato de trimetileno (PGA:TMC) de la realización preferida están entre 20 micrómetros y 50 micrómetros de diámetro. De acuerdo con Hayes, estos velos no tejidos autocohesionados poseen densidades volumétricas (también indicadas como densidades aparentes) que indican que la porosidad porcentual está en un intervalo entre aproximadamente cuarenta (40) y ochenta (80). Si el velo potencialmente semicristalino se preserva en un estado amorfo de cristalinidad limitada, sustancialmente de fases miscibles, homogéneo (desordenado en microfase), termodinámicamente inestable (metaestable), el velo es maleable y puede conformarse o moldearse fácilmente en una forma deseada. Esta forma conformada puede preservarse a continuación a través de su conversión en un estado semicristalino, de fases al menos parcialmente inmiscibles, termodinámicamente estable, más ordenado. Esta irreversible (escasez de completa refusión y reformación de las estructuras de velo formadas) conversión de un estado amorfo prolongado (es decir, estado desordenado de miscibilidad) a un estado semicristalino ordenado es proporcionada típicamente por la movilidad de la cadena presente en el estado gomoso que existe entre la temperatura de fusión y el de la temperatura de transición orden-desorden (T_{tod}), la temperatura por encima de la cual la transición de desorden a orden puede tener lugar. Como alternativa, pueden usarse disolventes, lubricantes o agentes plastificantes, con o sin su combinación con calor, para facilitar movilidad y reorganización de cadena de las cadenas poliméricas constituyentes en un estado más ordenado. La composición química de los filamentos autocohesionados puede seleccionarse de modo que el velo resultante sea implantable y bioabsorbible.

30 35 40 45 50 55 Hayes describe el material de velo no tejido autocohesionado como poseedor de un grado de porosidad variable basado en la densidad de deposición de fibras y cualquier compresión posterior. Hayes también describe la capacidad del velo plano en el estado amorfo inestable maleable que se conformará en una serie de formas virtualmente ilimitada, cuyas formas pueden conservarse mediante posterior cristalización. Sin embargo, Hayes no indica un velo no endurecido de los filamentos autocohesionados que puede servir como un material de velo precursor para procesamiento de estirado adicional para incrementar la porosidad del velo antes del recocado. Hayes

5 tampoco enseña un material de velo no tejido autocohesionado que tiene una población significativa de filamentos continuos con un diámetro en sección transversal de menos de veinte (20) micrómetros. En ausencia de procesamiento adicional de un material de velo precursor de acuerdo con la presente invención, el material de velo no tejido autocohesionado de Hayes no tendría una orientación molecular incrementada en los filamentos autocohesionados del velo suficiente para proporcionar un valor de birrefringencia mayor de 0,050.

10 Un material de velo autocohesionado no tejido que tiene elevada porosidad y pequeño diámetro de los filamentos tendría una resistencia mecánica incrementada proporcionalmente en una o más direcciones. A pesar de la resistencia mecánica incrementada, dicho material de velo autocohesionado no tejido de alta porosidad proporcionaría más elasticidad, flexibilidad, capacidad de drapeado, adaptabilidad, y conformabilidad del tejido que un material de velo fabricado de acuerdo con Hayes.

Para aplicaciones no implantables, un velo autocohesionado no tejido que tiene un alto grado de porosidad podría usarse para sujetar, de forma que puedan liberarse, dispositivos y materiales a un aparato de suministro. Combinar una población de filamentos orientados con un volumen vacío interno incrementado dentro del cual el filamento orientado pueda moverse, imbuiría a dicho material de un grado de elasticidad o resiliencia.

15 Además de éstas y otras mejoras en dicho material de velo, un material de velo bioabsorbible más poroso proporcionaría oportunidades para combinar otros componentes con el velo. Los componentes podrían colocarse sobre superficies de los filamentos. Los componentes también podrían estar colocados dentro de espacios vacíos, o poros, entre los filamentos. Los componentes podrían ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Los componentes, a su vez, podrían contener, de forma que puedan liberarse, sustancias útiles.

20 Existe una necesidad, por lo tanto, de un material de velo polimérico autocohesionado no tejido bioabsorbible que tenga un alto grado de porosidad con resistencia mecánica, elasticidad, flexibilidad, capacidad de drapeado, adaptabilidad, y conformabilidad del tejido incrementadas.

Sumario de la invención

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un artículo implantable de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

30 El artículo implantable comprende materiales de velo poliméricos autocohesionados no tejidos bioabsorbibles que tienen un alto grado de porosidad. Los materiales de velo altamente porosos son mecánicamente resistentes y tienen un alto grado de elasticidad, flexibilidad, capacidad de drapeado, adaptabilidad, y conformabilidad del tejido. En algunas realizaciones, la presente invención muestra propiedades elásticas. La invención es adecuada para uso como producto sanitario implantable o un componente de un producto sanitario. La invención también es adecuada para uso en muchos casos como agente trombóligeno en una zona de hemorragia o formación de aneurisma.

35 Estas propiedades son otorgadas a la presente invención extendiendo, o estirando de forma autocohesionada, un material de velo precursor, autocohesionado, no recocido en al menos una dirección a una velocidad y relación de estirado particulares en condiciones definidas. Al estirado le sigue preferentemente termoendurecimiento y refrigeración con restricción completa o parcial.

40 Los materiales de velo precursores autocohesionados tienen filamentos sujetos entre sí en múltiples puntos de contacto (figuras 1 y 1A). Durante el procesamiento, los filamentos se mantienen fijados entre sí por los puntos de contacto autocohesivos. A medida que los filamentos autocohesionados son estirados, los filamentos se alargan y se vuelven más pequeños en diámetro en sección transversal (figuras 2-4A, y 6-7). A medida que los filamentos se vuelven más finos, se forma un espacio vacío incrementado entre los filamentos (Tabla 12). La estructura estirada se "endurece" o recuece a continuación, completa o parcialmente con restricción, para inducir al menos inmiscibilidad de fases parcial y posterior cristalización. Los filamentos más finos y el espacio vacío incrementado generado dentro del material de velo son responsables de muchas de las características mejoradas de la presente invención.

45 Una medida conveniente para cuantificar el espacio vacío de un material de velo poroso es la porosidad porcentual del material de velo terminado. La porosidad porcentual compara la densidad de un compuesto de partida no procesado con la densidad de un material de velo poroso terminado. Los materiales de velo no tejidos de filamentos continuos, autocohesionados, estirados de la presente invención son más del noventa por ciento (90 %) porosos. En la presente invención, la porosidad incrementada otorgada al velo se define como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del velo autocohesivo estirado, ausente la inclusión de cualesquiera cargas u otros componentes añadidos que pueden reducir efectivamente la porosidad disponible.

50 La presente invención puede incluir composiciones adicionales colocadas sobre y/o dentro de los componentes poliméricos del material de velo. También pueden colocarse composiciones adicionales en espacios vacíos, o poros, del material de velo. Las composiciones pueden incluir sustancias útiles contenidas, de forma que puedan liberarse, en ellas. Las composiciones preferidas para colocación en espacios vacíos y superficies de la presente invención son materiales a base de hidrogel.

En una realización, la presente invención es un artículo implantable que comprende filamentos continuos formados en fundido entremezclados para formar un velo poroso en el que dichos filamentos están autocohesionados entre sí en múltiples puntos de contacto, en la que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semicristalino enlazado covalentemente a o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, en el que los filamentos poseen inmiscibilidad de fases del componente polímero de parcial a completa cuando están en un estado cristalino, en el que dicho artículo implantable tiene una porosidad porcentual mayor de noventa en ausencia de componentes adicionales, y en el que dicho artículo implantable está en forma de un tubo hueco.

Éstas y otras características de la presente invención, así como la propia invención, se apreciarán más completamente a partir de los dibujos y la descripción detallada de la invención.

10 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una microfotografía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de un material de velo autocohesionado de la técnica anterior.

La figura 1A es una microfotografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo autocohesionado de la técnica anterior.

15 La figura 2 es una microfotografía electrónica de barrido de 50 aumentos (SEM) de una realización de la presente invención que ha sido estirada en una única dirección.

La figura 2A es una microfotografía electrónica de barrido de 100 aumentos (SEM) de una realización de la presente invención que ha sido estirada en una única dirección y construida a partir de 50 - 50 PGA:TMC.

20 La figura 3 es una microfotografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que ha sido estirada en dos direcciones sustancialmente perpendiculares entre sí.

La figura 4 es una microfotografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que tiene una forma denominada en el presente documento como vellón.

La figura 4A es una microfotografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que ha sido estirada en todas direcciones hacia fuera desde el centro del material.

25 La figura 5 es una ilustración esquemática de un aparato adecuado para producir un material de velo precursor para uso en la presente invención.

La figura 6 es un gráfico que muestra el efecto de diferentes relaciones de estirado respecto al diámetro de los filamentos en el material de velo terminado de la presente invención.

30 La figura 7 es un gráfico que muestra el porcentaje de filamentos que tienen un diámetro menor de veinte (20) micrómetros para una relación de estirado dada.

La figura 8 es un gráfico que muestra la relación de birrefringencia con respecto al diámetro del filamento en un material de velo terminado de la presente invención.

La figura 9 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene al menos un material adicional colocado sobre superficies y en espacios vacíos del material de velo.

35 La figura 9A es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene al menos dos materiales adicionales colocados sobre superficies y en espacios vacíos del material de velo.

La figura 10 es una ilustración de un material de velo de la presente invención sujeto a un material de apósito.

La figura 10A es una ilustración de un material de velo de la presente invención sujeto a un material de apósito y colocado sobre un aparato de grapado.

40 La figura 10B es una ilustración de un material de velo de la presente invención sujeto a un material de apósito y colocado sobre un aparato de grapado.

La figura 11 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en forma de una envuelta anastomótica.

45 La figura 12 es una ilustración de un material de velo de la presente invención colocado entre un segundo material que tiene aberturas en su interior a través de las cuales el material de velo es expuesto. La figura 13 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene forma tubular. (un artículo de acuerdo con la invención).

La figura 14 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene forma cilíndrica.

La figura 15 es una ilustración de un material de velo de la presente invención y un material no bioabsorbible.

50 La figura 16 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en forma tubular con al menos un elemento estructural incluido con él.

La figura 17 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en forma tubular que tiene capacidad de cambiar de dimensión radial y longitudinalmente.

La figura 18 es una ilustración de un ensayo del tiempo de coagulación de sangre completa.

55 La figura 19 es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy alto.

La figura 19A es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy alto y una banda metálica unida a él.

La figura 19B es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy alto con múltiples bandas metálicas unidas a él.

60 La figura 20 es una ilustración del material de velo de la figura 19 colocado dentro de un dispositivo de suministro.

La figura 21 es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de velo autocohesionado estirado

superpuesto sobre un material no bioabsorbible.

La figura 21A es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de velo autocohesionado estirado que tiene una especie bioactiva contenida, de forma que pueda liberarse, en su interior superpuesto sobre un material no bioabsorbible.

5 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a materiales de velo poliméricos, autocohesionados, no tejidos bioabsorbibles que tienen un alto grado de porosidad. El alto grado de porosidad otorga muchas características deseables a la invención. Estas características incluyen elasticidad, flexibilidad, capacidad de drapeado, adaptabilidad y conformabilidad del tejido. Muchos de estos materiales altamente porosos muestran una resistencia mecánica sustancial. Los materiales de velo altamente porosos de la presente invención pueden usarse como productos sanitarios implantables o componentes de los mismos. Cuando están implantados, los materiales de velo bioabsorbibles altamente porosos de la presente invención son eliminados del cuerpo del receptor de un implante mediante procedimientos fisiológicos inherentes del receptor del implante.

Los materiales de velo altamente porosos de la presente invención se fabrican estirando un material de velo precursor no estirado, autocohesionado, no tejido no recocido en una o más direcciones, secuencial o simultáneamente, seguido por recocido de los constituyentes poliméricos del material de velo estirado, con calor y/o disolventes apropiados. El material de velo precursor está hecho de filamentos continuos formados a partir de sistemas poliméricos multicomponentes semicristalinos que, en el momento de la consecución de un estado de equilibrio, poseen cierta evidencia de inmiscibilidad de fases de los componentes poliméricos constituyentes del sistema. Se cree que la capacidad del material de velo precursor de autocohesionarse inicialmente después de la solidificación a partir del fundido es el resultado de una velocidad de cristalización comparativamente reducida. La velocidad de cristalización reducida preserva el estado mixto de fase microcristalina amorfa sustancialmente homogénea del fundido en el velo filamentosamente enfriado rápidamente, solidificado, hasta dicho momento en que puede entrar en contacto físico con otras partes del filamento continuo mantenido en un estado amorfo similar de cristalización limitada. Dado que partes de los filamentos continuos contactan entre sí en múltiples puntos en el material de velo precursor, los filamentos están unidos entre sí en los puntos de contacto en estado solidificado sin necesidad de aglutinantes adhesivos añadidos, adjuntos, o procesamiento en fundido posterior a la extrusión. Se considera que los filamentos continuos o discontinuos conectados de esa manera están "autocohesionados".

Se espera que los sistemas de mezcla y copoliméricos que existen en un estado de miscibilidad completa de componentes en su fase amorfa, ya sea en un estado metaestable o de equilibrio, presenten una única T_g o T_{tod} que tiene lugar a una temperatura que está en función de la composición del sistema y es sustancialmente predecible cuando se utiliza la ecuación de Fox. A la inversa, se espera que los sistemas amorfos multifase completamente inmiscibles presenten T_g distintas que se correlacionen con los análogos homopoliméricos para cada fase inmisible separada. En un sistema parcialmente miscible, algunos constituyentes cristalizables u otros siguen siendo miscibles en la fase amorfa existente debido a razones tales como restricciones estéricas o inclusiones de segmentos. Como resultado, la respectiva T_g se alejaría de la de su análogo homopolimérico no cristalizante hacia una temperatura reflejo de la relación de los constituyentes que existen dentro de la fase amorfa, un valor que podría interpretarse utilizando la ecuación de Fox.

Análogamente, puede esperarse que inclusiones no cristalizantes o amorfas dentro de las regiones cristalinas de dichos sistemas parcialmente miscibles, cuando están presentes en concentraciones suficientes, produzcan un efecto diluyente o coligativo dando como resultado una caída de la temperatura de fusión respecto a la esperada de un análogo homopolimérico cristalizado. Dichos sistemas parcialmente miscibles darían como resultado la caída de la T_f observada mientras que un sistema de fases completamente separadas conservaría una T_f similar a la del análogo homopolimérico.

En la presente invención, el material de velo precursor autocohesionado puede estar suspendido en un estado mixto de fase metaestable no cristalino amorfo sustancialmente homogéneo que permite que el material de velo precursor sea estirado en una o más direcciones, secuencial o simultáneamente, para causar elongación y adelgazamiento de los filamentos autocohesionados. Estirar un material de velo precursor incrementa el espacio vacío entre los filamentos entremezclados en el material de velo. Aunque Hayes describe materiales con una porosidad entre aproximadamente el cuarenta y el ochenta por ciento para un velo autocohesionado terminada fabricada de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos N° 6.165.217, los inventores de la presente invención han descubierto que el material de velo precursor puede tener espacios vacíos que suponen hasta el noventa por ciento (90 %) del volumen total del material. Esta medida se expresa en el presente documento como una porosidad porcentual, o simplemente "porosidad". La porosidad se determina tal como se describe en el ejemplo 3, en el presente documento. Los materiales de velo terminados de la presente invención tienen valores de porosidad mayores del noventa por ciento (90 %) (tabla 12).

El estado amorfo prolongado presente en el material de velo precursor durante el procesamiento es alcanzable a través de la selección preferencial y la utilización de al menos mezclas o copolímeros de bloque de fases parcialmente inmiscibles combinados con una velocidad de refrigeración suficientemente rápida que sustancialmente inhibe la separación de microfases tanto completa como parcial, así como la posterior cristalización. Pueden

utilizarse mezclas de polímeros o copolímeros de fases al menos parcialmente inmiscibles, siempre que la mezcla polimérica posea suficiente miscibilidad en fundido para permitir su extrusión en filamentos. La presente invención utiliza preferentemente copolímeros de bloques que pueden describirse como copolímeros dibloque, tribloque o multibloque que poseen al menos componentes segmentados de fases parcialmente inmiscibles cuando están en un estado termodinámicamente estable. La inmiscibilidad de fases en el contexto de copolímeros de bloques pretende referirse a componentes segmentados que, si una parte de una mezcla de los homopolímeros correlacionados, se esperaba que se separaran en fases dentro del fundido.

Más particularmente, la presente invención preferentemente utiliza un sistema copolimérico tribloque ABA sintetizado a través de una polimerización de apertura de anillo de adición secuencial y compuesto por poli(glicolida), también conocido como PGA, y poli(carbonato de trimetileno), también conocido como TMC, para formar un material de velo bioabsorbible no tejido, autocohesionado, estirado, altamente poroso; en el que A comprende entre el 40 y el 85 por ciento en peso del peso total, y en el que B está compuesto por unidades recurrentes de glicolida; y B comprende el resto del peso total y está compuesto por unidades recurrentes de carbonato de trimetileno, siendo dicho material bioabsorbible e implantable. Los materiales de velo precursores preferidos están hechos con copolímeros tribloque de PGA:TMC que tienen relaciones de PGA con respecto a TMC del sesenta y siete por ciento (67 %) al treinta y tres por ciento (33 %) (67:33 - PGA:TMC) y del cincuenta por ciento (50 %) de PGA al cincuenta por ciento (50 %) de TMC (50:50 - PGA:TMC). La viscosidad inherente de estos polímeros a 30 °C en hexafluoroisopropanol (HFIP), puede variar desde un promedio de 0,5 dl/g hasta por encima de 1,5 dl/g, y para uso preferido puede variar de 1,0 dl/g a 1,2 dl/g. El punto de fusión aceptable para este intervalo particular de composiciones copoliméricas tal como se determina a través de la temperatura máxima de fusión por DSC puede variar de aproximadamente 170 °C a 220 °C. La exposición térmica acumulativa a lo largo del tiempo de estos copolímeros, ya sea a partir de extrusión u otro procesamiento, necesita ser minimizada suficientemente para prevenir reacciones de transesterificación que pueden dar como resultado degradación de la estructura de bloque de los copolímeros y sus características de cristalinidad e inmiscibilidad de fases asociadas.

Una vez que un material de velo precursor, de filamentos continuos, autocohesionado se ha preparado tal como se describe en el presente documento, el material de velo es restringido y precalentado por encima de su temperatura de transición orden-desorden (T_{tod}) y por debajo de su temperatura de fusión (T_f) durante un periodo de tiempo suficiente para ablandar el material sin inducir cristalización significativa. El material de velo precursor ablandado se somete a continuación a estirado en una o más direcciones (figuras 2 - 4A). El estirado del material de velo en múltiples direcciones puede realizarse secuencialmente o en una única operación. El material de velo precursor es estirado a una tasa particular y a una relación particular de dimensión inicial con respecto a dimensión final.

En la mayoría de las realizaciones estiradas de manera uniaxial (figura 2 y 2A), el material de velo precursor es estirado a tasas preferentemente del diez al cincuenta por ciento (10 - 50 %) de las dimensiones iniciales del velo precursor por segundo. Para una tasa de estirado dada, un material de velo precursor puede estirarse a una relación entre dos a uno (2:1) y entre once a uno (11:1). Las relaciones preferidas son de cuatro a uno (4:1), cinco a uno (5:1), seis a uno (6:1), siete a uno (7:1), ocho a uno (8:1), nueve a uno (9:1), y diez a uno (10:1). Después del estirado, el material de velo precursor es sometido a una etapa de calentamiento para recocer el material polimérico para inducir separación de fases parcial a completa y posterior cristalización. La etapa de recocido puede realizarse mediante uno de dos procedimientos.

El primer procedimiento de recocido requiere que el velo se mantenga al máximo estirado en condiciones de recocido hasta que el velo está casi o completamente recocido. Las condiciones de recocido preferidas son de 110 °C a 130 °C durante de 0,5 a 3 minutos, aunque podrían usarse las temperaturas por encima de la temperatura de orden-desorden (T_{tod}) y por debajo de la temperatura de fusión (T_f), con los ajustes de tiempo apropiados.

El segundo procedimiento de recocido se denomina en el presente documento como "parcialmente restringido". En el procedimiento, el material de velo autocohesionado estirado se recuece en primer lugar parcialmente mientras se restringe al máximo estirado. La etapa de recocido se completa a continuación con la restricción sobre el material de velo estirado reducida o eliminada. Las condiciones preferidas para este procedimiento son de 70 °C durante 0,5 minutos para la primera etapa (completamente restringida) y 120 °C durante de 1 a 2 minutos para la etapa final (reducida o no restringida).

Una vez recocido, el material de velo autocohesionado altamente poroso se retira del aparato de procesamiento y se prepara para uso como producto sanitario implantable o componente del mismo. La ventaja del procedimiento de recocido parcialmente restringido es que permite que el velo estirado se retraiga, típicamente del diez al sesenta por ciento, sin un incremento del diámetro de la fibra o una reducción de la porosidad (véase por ejemplo, el ejemplo 9, más adelante) dando como resultado un velo más blando. Esta blandura es otorgada por la ondulación de las fibras en el velo, a medida que se retraen durante la etapa de recocido final.

Los materiales de velo autocohesionados estirados altamente porosos de la presente invención pueden combinarse entre sí para formar materiales estratificados o laminados. Opcionalmente, los materiales pueden procesarse adicionalmente con calor, aglutinantes, adhesivos y/o disolventes para unir las capas individuales entre sí. Como alternativa, partes de una o más de las capas pueden permanecer no unidas y separadas para formar un espacio entre las capas.

En algunas realizaciones, materiales de velo autocohesionados estirados altamente porosos pueden fabricarse en forma de una barra, cilindro (figura 14), cuerda, o tubo (figura 13). La forma tubular puede prepararse en una forma "elástica" que puede alargarse y/o aumentar de diámetro (figura 17). Éstas y otras formas pueden adaptarse para uso con una estructura anatómica o procedimiento quirúrgico particular. Por ejemplo, un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso en forma de una lámina puede estar adaptado para colocación alrededor de una unión anastomótica y suturarse o graparse en su lugar (figura 11). En otra realización (figura 10), un material (14) de apósito se combina con una forma "elástica" de la presente invención (12) para realizar una estructura (10) sustancialmente tubular adaptada para facilitar la colocación temporal del componente de apósito sobre un cartucho del aparato de grapado (figuras 10A - 10B). Como alternativa, la presente invención puede servir adicionalmente como componente de apósito.

En otra realización, un material (22) de velo autocohesionado estirado altamente poroso de la presente invención está estratificado, y opcionalmente laminado, a una lámina de material (24) no bioabsorbible. Este material (21) compuesto es particularmente adecuado para uso como sustituto de la dura madre en cirugía craneal (figura 21). Los materiales no bioabsorbibles preferidos son de composición fluoropolimérica, con politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) y/o etilenpropileno fluorado (FEP) siendo los más preferidos. Las sustancias (27) bioactivas pueden colocarse en o sobre el material de velo autocohesionado estirado altamente poroso de la presente invención (figura 21A).

En otras realizaciones (figura 16), los elementos (39) estructurales se combinan con un material (38) de velo autocohesionado estirado altamente poroso para formar una construcción (36) compuesta. Los elementos estructurales pueden estar hechos de materiales no bioabsorbibles y/o bioabsorbibles. Los elementos estructurales pueden colocarse sobre uno o ambos lados del material de velo autocohesionado estirado. Los elementos estructurales también pueden colocarse dentro del material de velo.

Diversos componentes (23) químicos pueden combinarse con los materiales (20) de velo autocohesionados estirados de velo altamente poroso de la presente invención (figura 9). Los componentes químicos pueden colocarse sobre superficies del material polimérico que comprenden el material de velo altamente poroso. Los componentes químicos también pueden colocarse en espacios vacíos, o poros, del material de velo. Las composiciones químicas pueden ser composiciones químicas adecuadamente viscosas, tales como un material de hidrogel. Sustancias (27) biológicamente activas pueden combinarse con el componente químico adicional (figura 9A). Con materiales de hidrogel, por ejemplo, las sustancias biológicamente activas pueden ser liberadas directamente desde el material de hidrogel o liberadas a medida que el material de hidrogel y el material de velo subyacente son bioabsorbidos por el cuerpo del receptor de un implante. Los componentes químicos preferidos son en forma de materiales de hidrogel.

Los materiales de hidrogel adecuados incluyen, aunque sin limitarse a, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, poli(acrilamida), poliglicidol, alcohol poli(vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), acetato de polivinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-acrilamidina), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamidina), ácido poliacrílico, polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, polisulfona, mercaptosilano, aminosilano, hidroxilsilano, polialilamina, poliaminoetilmetacrilato, poliornitina, poliaminoacrilamida, poli(acroleína), acriloxisuccinimida, o sus copolímeros, en solitario o en combinación. Los disolventes adecuados para disolver los polímeros hidrófilos incluyen, aunque sin limitarse a, agua, alcoholes, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano y acetonitrilo, etc.

Opcionalmente, las composiciones pueden estar químicamente alteradas después de combinarse con el material de velo. Estas alteraciones químicas pueden ser grupos químicamente reactivos que interactúan con constituyentes poliméricos del material de velo o con grupos químicamente reactivos sobre las propias composiciones. Las alteraciones químicas a estas composiciones pueden servir como sitios de unión para enlazar químicamente otras composiciones químicas, tales como sustancias (27) biológicamente activas. Estas "sustancias bioactivas" incluyen enzimas, catalizadores orgánicos, ribozimas, organometálicos, proteínas, glucoproteínas, péptidos, poliaminoácidos, anticuerpos, ácidos nucleicos, moléculas esteroideas, antibióticos, antimicóticos, citoquinas, carbohidratos, oleófilos, lípidos, material de la matriz extracelular y/o sus componentes individuales, productos farmacéuticos y terapéuticos. Una sustancia bioactiva de base química preferida es dexametasona. Las células, tales como, células de mamífero, células de reptil, células de anfibio, células de ave, células de insecto, células planctónicas, células de vertebrados e invertebrados marinos no mamíferos, células vegetales, células microbianas, protistas, células manipuladas genéticamente, y orgánulos, tales como mitocondrias, también son sustancias bioactivas. Además, entidades biológicas no celulares, tales como virus, virenos, y priones son consideradas sustancias bioactivas.

Los siguientes ejemplos están incluidos para fines de ilustrar ciertos aspectos de la presente invención y no deben considerarse limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención. Inicialmente, se formó un velo precursor polimérico autocohesionado, no tejido, no recocado. El material de velo precursor se calentó ligeramente y se sometió a estirado en una dirección única, o uniaxial, para incrementar la porosidad del material de velo. El material de velo autocohesionado altamente poroso se fijó a continuación con calor.

El material de velo precursor se formó a partir de un copolímero tribloque segmentado del 67 % de poli(glicolida) y el 33 % de poli(carbonato de trimetileno) (p/p) (67 % PGA:33 % TMC). El copolímero está disponible en forma de resina de United States Surgical (Norwalk, Connecticut, EE.UU.), una parte del grupo Tyco Healthcare Group LP. Este polímero se denomina habitualmente poligliconato e históricamente ha estado disponible de la antigua Davis & Geek (Danbury, Connecticut). Un lote típico de resina de 67 % PGA:33 % TMC fue caracterizado previamente por Hayes en la Patente de Estados Unidos N° 6.165.217, que se incorpora en el presente documento como referencia. El procedimiento de caracterizar el material de resina "67:33 - PGA:TMC" se repite en el presente documento.

Aproximadamente 25 mg del copolímero adquirido se disolvieron en 25 ml de hexafluoroisopropanol (HFIP). La solución diluida producida de este modo tenía una viscosidad inherente (VI) de 1,53 dl/g según se midió con un viscosímetro Cannon-Ubelodde sumergido en un baño de agua ajustado a 30 °C (+/-0,05 °C).

Se colocaron aproximadamente 10 mg del copolímero adquirido en un recipiente para muestras de un calorímetro diferencial de barrido (DSC) de aluminio, se cubrió y se analizó utilizando un DSC 7 Perkin-Elmer equipado con una unidad de refrigeración Intracooler II capaz de proporcionar enfriamiento de muestras a temperaturas de tan solo menos cuarenta grados centígrados (-40 °C). Después de acondicionar previamente la muestra a 180 °C durante 2 minutos, se dejó enfriar la muestra a la velocidad máxima proporcionada por el instrumento (ajuste de -500 °C/min) y se barrió de menos cuarenta grados centígrados (-40 °C) a doscientos cincuenta grados centígrados (250 °C) a una velocidad de barrido de 10 °C/min. Una vez completado este barrido inicial se dejó enfriar inmediatamente la muestra a la velocidad máxima proporcionada por el instrumento (ajuste de -500 °C/min). Se procedió a un segundo barrido similar sobre la misma muestra por el mismo intervalo de temperatura. Una vez completado el barrido y mantenimiento térmico a 250 °C durante 5 minutos, se dejó enfriar de nuevo la muestra a la velocidad máxima proporcionada por el instrumento y se procedió a un tercer barrido.

Se analizó cada barrido para la temperatura de transición vítrea (T_g), temperatura de transición orden-desorden (T_{tod}), temperatura exotérmica de cristalización y temperatura endotérmica de fusión observadas. Los resultados se resumen en la tabla 1.

TABLA 1

	T_g/T_{tod}	T_g/T_{tod}	Temperatura máxima exotérmica	Entalpía exotérmica	Temperatura máxima de fusión	Entalpía de fusión
Calor 1	0,2 °C	0,26 J/g*°C	Ninguna	Ninguna	213,7 °C	44,7 J/g
Calor 2	17,0 °C	0,59 J/g*°C	113,7 °C	-34,2 J/g	211,4 °C	41,2 J/g
Calor 3	17,0 °C	0,51 J/g*°C	121,4 °C	-35,3 J/g	204,2 °C	38,5 J/g

Para preparar la resina copolimérica para procesamiento a un material de velo precursor, aproximadamente 100 gramos del copolímero se calentaron durante una noche al vacío (<40 mm Hg) entre 115 °C y 135 °C. La resina se granuló triturando el copolímero a través de un granulador equipado por un tamiz que tiene agujeros de cuatro (4) mm (Modelo 611-SR, Rapid Granulator, Rockford, Illinois, EE.UU.).

Se obtuvo una extrusora de tornillo de media pulgada (Modelo RCP-0500, Randcastle Extrusion Systems, Inc., Cedar Grove, New Jersey, EE.UU.) con un conjunto de dispositivo de hilado de fibras unido (J. J. Jenkins, Inc., Matthews, NC, EE.UU.). La parte inferior del conjunto de dispositivo de hilado tenía una hilera de siete (7) orificios (véase "dispositivo de hilado" en la figura 5) que consta de aberturas de boquilla de 0,33 mm de diámetro dispuestas en una configuración circular de 2,06 cm de diámetro. El dispositivo de hilado se ajustó a una temperatura de entre 250 °C y 270 °C. La temperatura particular dependía de las características de viscosidad inherente de la resina.

Un brazo ajustable que soportaba un TRANSVECTOR® Modelo 902 de Vortec (Vortec Corporation-Cincinnati, Ohio EE.UU.) se unió al dispositivo de hilado y se situó alineado con la dirección de desplazamiento de una cinta colectora de material textil y por debajo de la base de la hilera (figura 5). La parte superior de la entrada del TRANSVECTOR® se centró por debajo las aberturas de la boquilla a una distancia ajustada "A" (figura 5) de aproximadamente 2,5 a 3,8 cm. El brazo se montó sobre un aparato mecánico que hizo que el TRANSVECTOR® oscilara por el colector de material textil en la misma dirección que una cinta de recogida en movimiento. El brazo oscilaba entre ángulos de aproximadamente cinco (5) grados desplazado del centro a una frecuencia de velocidad de aproximadamente 0,58 ciclos de barrido completo por segundo (aproximadamente 35 ciclos completos por minuto). El TRANSVECTOR® estaba conectado a una fuente de aire presurizado de aproximadamente 0,34 – 0,38 MPa. El aire presurizado estaba a temperatura ambiente (20 - 25 °C), una temperatura que supera la T_{tod} del

polímero. En funcionamiento, el aire presurizado se introdujo y se aceleró dentro del cuello del TRANSVECTOR®. El chorro de aire acelerado extrajo aire adicional en la entrada desde el área de la boquilla de orificios múltiples.

5 El copolímero granulado secado al vacío se introdujo a continuación en la extrusora (101) de tornillo y a través de la cruceta de la hilera (102) tal como se ilustra en la figura 5. El copolímero fundido salía de la hilera en forma de siete (7) filamentos (105) individuales. A medida que los filamentos resultaban influidos por la corriente de aire que entra en la entrada del TRANSVECTOR® (103), los filamentos fueron acelerados a través del TRANSVECTOR® a una velocidad significativamente mayor que sin la entrada de aire. Los filamentos acelerados se acumularon a continuación sobre una cinta (106) colectora de material textil ubicada a una distancia "107" de 66 cm de la salida del TRANSVECTOR® y que se mueve a la velocidad de aproximadamente 20,4 cm/min para formar un material (108) de velo precursor. El incremento de la velocidad de la cinta produjo un material de velo más delgado, mientras que la ralentización de la velocidad del velo produjo un material de velo más grueso.

15 El material de velo precursor autocohesionado, filamentos, no tejido, no estirado, no recocado resultante que se acumulaba sobre la cinta colectora poseía una elasticidad relativamente constante a lo largo de la dirección del movimiento de la cinta y poseía aproximadamente 8,1 cm de "anchura útil". La "anchura útil" se refiere a una parte interna del material de velo precursor que tiene la mayor consistencia a un nivel visual macroscópico, y a un nivel microscópico fino. Las partes del material de velo precursor fuera de la "anchura útil" tienen filamentos que se acumulan de tal manera que el velo global disminuye en altura y densidad relativas en ambos lados de la línea central cuando se observa en línea con la dirección del movimiento de la cinta. Las densidades superficiales descritas en el presente documento se obtuvieron de muestras representativas adquiridas de una región del velo que tiene una "anchura útil".

25 Después de más de 10 segundos de refrigeración a temperatura ambiente, el velo precursor se retiró de la cinta de material textil. Al examinarlo, el material era un velo fibroso cohesivo flexible al tacto, con fibras componentes individuales que no parecían deshilacharse o separarse del velo cuando se someten a manipulación moderada. Los filamentos se entremezclaron y se unieron en puntos de contacto para formar un material de velo precursor no tejido, no estirado, no recocado (es decir mínimamente cristalizado o "no endurecido").

Los velos precursores producidos de esta manera típicamente poseen valores de viscosidad inherente (VI) y temperaturas máximas exotérmicas de cristalización similares a los descritos en el ejemplo 2 de la Patente de Estados Unidos N° 6.165.217, expedida a Hayes. Partes particularmente pertinentes del ejemplo se reproducen en el presente documento como sigue.

30 Viscosidad inherente

Aproximadamente 29 mg del velo precursor descrito anteriormente se disolvieron en 25 ml de hexafluoroisopropanol (HFIP) para producir una solución diluida. La solución poseía una viscosidad inherente (VI) de 0,97 dl/g cuando se medía usando un viscosímetro Canon-Ubbelohde sumergido en un baño de agua a 30 °C (+/-0,05 °C). Por consiguiente, se observó que la VI había caído durante el procedimiento desde el valor inicial de 1,53 dl/g en el copolímero granulado, a un valor de 0,97 dl/g en el velo precursor.

Propiedades térmicas

40 Se obtuvo una muestra de tamaño apropiado a partir del velo precursor descrito anteriormente para permitir su análisis térmico utilizando un Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) DSC7 de Perkin Elmer. Se llevó a cabo el barrido a 10 °C/minuto y la temperatura del instrumento fue moderada con una unidad de refrigeración Intracooler II. Se llevó a cabo un barrido único entre menos veinte grados centígrados (-20 °C) y 250 °C con los siguientes resultados (TABLA 2).

TABLA 2

	T_g/T_{tod}	Capacidad de T_g/T_{tod}	Temperatura máxima exotérmica	Entalpía exotérmica	Temperatura máxima de fusión	Entalpía de fusión
Calor 1	16,32 °C	0,54 J/g*°C	88,16 °C	-31,68 J/g	209,70 °C	45,49 J/g

45 La temperatura de transición orden-desorden (T_{tod}) presentada en el presente documento tiene lugar en el punto de inflexión entre los diferentes niveles de capacidad térmica tal como se indica mediante una desviación superior a 0,1 julio por gramo-grado Celsius (J/g*°C) en la línea de referencia del barrido. Esta T_{tod} tiene lugar a una temperatura entre las temperaturas de transición vítrea (T_g) de los respectivos homopolímeros y se aproxima más o menos mediante la ecuación de Fox. En este ejemplo particular, la muestra de velo precursor presentaba una transición orden-desorden a aproximadamente 16 °C y una temperatura endotérmica de cristalización que empezaba a aproximadamente 70 °C. Se considera que la cristalinidad de la muestra completa es proporcional al área bajo la temperatura endotérmica de fusión, cuantificada por entalpía en julios/gramo (J/g). Las características generales de un barrido térmico de este velo se pueden observar en la figura 3 de la patente 6.165.217 a la que se hizo referencia anteriormente.

5 Garantizar que el velo no fue expuesto a combinaciones de calor o tiempo que causarían una reducción sustancial de la entalpía de la temperatura exotérmica de cristalización, según lo medido mediante la evaluación mencionada anteriormente con un sistema de DSC basado en compensación de potencia, extremos opuestos de segmentos rectangulares del velo precursor se colocaron a continuación con restricción y se estiraron en una dirección transversal única, o uniaxial (es decir, en una dirección aproximadamente 90 grados respecto a la longitud más larga del velo precursor).

10 Los materiales de velo autocohesionados estirados altamente porosos de la presente invención se fabricaron con una máquina de expansión/estirado transversal equipada con sujeción mediante clavijas y tres zonas de calentamiento eléctrico. Dicha máquina también es conocida como un marco de rama o rame ajustable con la capacidad de expandirse transversalmente por la superficie de una lámina metálica de soporte mientras se mueve en una dirección longitudinal. Debido a la amplia capacidad de ajuste, diversas máquinas capaces de cumplir las funciones descritas en el presente documento están disponibles de numerosos proveedores, uno de los cuales es: Monforts, A Textilmaschinen GmbH & Co KG, Moechengladbach, Alemania.

15 Esta unidad particular estaba equipada con tres (3) pletinas calentadas conjuntas secuenciales que medían 61, 15,2 y 61 cm de longitud, respectivamente. Las pletinas calentadas creaban zonas calentadas a través de las cuales se hizo pasar al material de velo. El borde anterior de una región de estirado-transición de 13 pulgadas (33 cm) de largo comenzaba a 27,9 cm del borde anterior de la primera zona calentada. La velocidad de alimentación inicial era de 30,48 cm por minuto.

20 En la operación de estirado inicial, solamente la tercera, o última aguas abajo, zona de la máquina de estirado se calentaba a una temperatura de 120 °C. Sin embargo, se descubrió fortuitamente que el calor procedente de la tercera zona invadía progresivamente la segunda y primera zonas contiguas de tal manera que el velo precursor se calentaba antes de ser estirado. Entre otras cosas, esto dio como resultado una mejora progresiva de la uniformidad del material de velo altamente poroso final. Los materiales de velo precursores se estiraron a relaciones de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 y 6:1. Los materiales preferidos se formaron cuando la zona uno (1) del aparato de estirado transversal se ajustó a una temperatura de 50 °C y el material de velo precursor se estiró a una relación de 6:1.

25 Después de endurecer térmicamente el velo estirado a una temperatura de aproximadamente 120 °C durante aproximadamente un (1) minuto, se formó un material de velo autocohesionado altamente poroso de la presente invención y se le permitió enfriarse a temperatura ambiente. Se descubrió que cada pedazo de material de la invención era más poroso, flexible, elástico, conforme, y de aspecto uniforme que un velo autocohesivo no tejido similar fabricada sin precalentamiento y estirado del velo similar en un estado no recocido.

30 Secciones rectangulares adicionales de materiales de velo precursores se estiraron a relaciones de 8:1 y 10:1 usando pletinas precalentadas ajustadas a aproximadamente 50 °C, 75 °C, y 125 °C para cada zona calentada sucesiva en el aparato de estirado. Los ajustes de las dos primeras zonas de calor proporcionaban un "precalentamiento" fiable del material de velo precursor. Las temperaturas, por encima de la T_{tod} indicada en la patente 6.165.217, eran suficientes para facilitar la movilidad de las moléculas copoliméricas del material de velo precursor y proporcionan un producto final más coherente. La tercera zona calentada se ajustó a una temperatura que al menos se aproximaba y probablemente superaba la temperatura del máximo de temperatura exotérmica de cristalización (T_{cr}) descrito en la patente 6.165.217, para recocer, o endurecer por calor, el material de velo final.

Ejemplo 2

40 En este ejemplo, se obtuvieron velos precursores producidos usando las diversas velocidades de cinta y relaciones de expansión transversal descritas en el ejemplo 1 para diversas densidades y relaciones de estirado o estirado del velo. Después del procesamiento, se generaron microfotografías electrónicas de barrido (SEM) de áreas representativas de esta realización de la presente invención. Algunas características del velo estirado de la presente invención y los filamentos que constituyen el velo se cuantificaron de la siguiente manera.

45 El diámetro en sección transversal de los filamentos estirados en cada material de velo de la presente invención se determinó examinando visualmente las SEM. En cada SEM, se seleccionaron aleatoriamente cincuenta (50) filamentos estirados y se midió el diámetro de una sección transversal de cada filamento. Los resultados acumulativos de estos diámetros en sección transversal del filamento están contenidos en la tabla 3 y se resumen en las figuras 6 y 7. Las relaciones de estirado se expresan como múltiplos de "X" Por ejemplo, "0X" se refiere a material de velo precursor no estirado. "4X" se refiere a una relación de estirado de 4:1. Las características tabuladas del velo fueron la media, mediana, diámetro máximo y mínimo de la fibra. Además, tanto el número como el porcentaje de las cincuenta (50) fibras que se descubrió que tenían menos de veinte (20) micrómetros de diámetro en sección transversal se tabularon.

Tabla 3

Características dimensionales de la fibra a relaciones de estirado variables						
	0X	4X	5X	6X	8X	10X
Media	31,3	19,3	19,2	20,2	19,0	16,0
Mediana	30,3	18,6	17,6	18,4	18,6	15,0
Recuento de muestra de velo	6	2	2	10	2	2
Recuento de fibras (<20 um)	2,8	32,0	34,0	30,5	35,0	40,5
% <20 um	5,7 %	64,0 %	68,0 %	61,0 %	70,0 %	81,0 %
% >20 um	94,3 %	36,0 %	32,0 %	39,0 %	30,0 %	19,0 %
% >50 um	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %	0,0 %
Mínimo um	17,0	7,6	9,6	10,6	9,7	7,3
Máximo (um)	59,4	37,3	38,9	41,9	38,2	39,1

5 Cuando se evaluaron con este procedimiento, se observó que todos los diámetros en sección transversal de la fibra en el velo precursor no estirado, no recocado (0X) estaban entre diecisiete (17) y cincuenta y nueve (59) micrómetros. Además, más del noventa por ciento (90 %) de las fibras tenían diámetros en sección transversal dentro del intervalo de veinte (20) a cincuenta (50) micrómetros descrito en la patente 6.165.217 a la que se hizo referencia anteriormente. El efecto del estirado sobre el diámetro de la fibra se ve fácilmente a partir de estos datos. Los filamentos de velos precursores no estirados pueden reducirse en diámetro cuando se someten al procedimiento de estirado de la presente invención. La reducción del diámetro de la fibra se observa fácilmente contrastando el número de fibras en un velo no estirado que tiene diámetros por debajo de veinte (20) micrómetros (por ejemplo, 5,7 %) con el número de fibras de velos estirados que tienen diámetros por debajo de veinte (20) micrómetros. El número de fibras con diámetros menores de veinte (20) micrómetros en un material estirado de la presente invención varía entre un promedio del sesenta y cuatro por ciento (64 %) y el ochenta y uno por ciento (81 %). Por consiguiente, el estirado sustancial de un velo precursor causa una reducción significativa del diámetro de la fibra en un número sustancial de las fibras en el material de velo estirado final de la presente invención.

20 Dado que estos velos fueron estirados, o sometidos a tracción, en una única dirección, o manera "uniaxial", es notable a partir de estos mismos datos que del veinte (20) al cuarenta (40) por ciento de las fibras en el velo estirado tienen diámetros mayores de 20 micrómetros. Esta mezcla de diámetros de la fibra en el velo estirado dio como resultado un incremento de la elasticidad global del material de velo. La elasticidad incrementada del material de velo estirado se correlaciona con la reducción de tanto la densidad superficial del velo como la densidad volumétrica. La densidad volumétrica está directamente relacionada con la porosidad. Los materiales de velo de la presente invención tienen una porosidad incrementada en comparación con materiales de velo no estirados similares. El incremento de la porosidad y la reducción de forma correspondiente de la densidad volumétrica maximizan el espacio intersticial dentro de la estructura del velo. Estas características incrementan la oportunidad de infiltración de células huésped en el material de velo. El número y el tipo de células que habitan un material de velo de la presente invención tienen un efecto directo sobre la bioabsorción of el material de velo.

30 Para cuantificar la orientación molecular real otorgada por el procedimiento de estirado de la presente invención, se determinaron valores de birrefringencia para diversos filamentos de velos de la presente invención fabricados con diferentes relaciones de estirado. Se obtuvieron valores de birrefringencia utilizando un microscopio de polarización con capacidad de cuña de cuarzo deslizante tanto con una rejilla óptica y una plataforma giratoria circular (por ejemplo Nikon Optiphot2-POL). Tanto el diámetro en sección transversal del filamento como los valores de birrefringencia se determinaron a partir de un muestreo de filamentos que se aislaron activa o pasivamente a partir de las influencias ópticas del velo circundante.

35 Garantizando que no se producían artefactos por distorsión física durante el aislamiento del filamento, se determinaron valores de diámetro en sección transversal usando microscopía óptica convencional y valores de birrefringencia. Los valores se adquirieron mediante la utilización: de un diagrama de Michel-Levy. Dicho equipo óptico está disponible de diversos proveedores (por ejemplo, Nikon America, Melville, NY). Los diagramas de Michel-Levy también están disponibles de diversos proveedores (por ejemplo, The McCrone Institute (Chicago, IL).

Los valores de birrefringencia obtenidos de este modo se analizaron para una correlación con el diámetro del

filamento. Se descubrió que la relación parecía seguir una función de potencia que podía aproximarse mediante la ecuación:

$$Y = 0,4726 X^{-0,9979}$$

5 con un valor de R2 de 0,8211 (véase la figura 8). Usando esta relación y con referencia a la figura 8, se determinó que podía esperarse que un filamento con un diámetro en sección transversal de veinte (20) micrómetros posea un valor de birrefringencia de aproximadamente 0,024. Por lo tanto, podía esperarse razonablemente que filamentos que tienen diámetros en sección transversal menos de veinte (20) micrómetros posean valores de birrefringencia que superen 0,025.

Ejemplo 3

10 Como resultado de estirar el material descrito en el ejemplo 1, tanto la cantidad de material polimérico por unidad de área (densidad superficial) como la cantidad de material polimérico por unidad de volumen (densidad volumétrica) se redujeron. Un velo precursor (producido a una velocidad de la cinta de 0,67 pies/minuto (20,4 cm/minuto)) se procesó adicionalmente en un horno ajustado a 100 °C durante 25 minutos para recocer, o "termoendurecer" completamente el material de velo.

15 El material de velo precursor autocohesionado, no estirado, no recocado era sustancialmente similar al material de velo desvelado en la patente 6.165.217. Se determinó que una versión termoenducido del material de velo precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 23 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,16 g/cm³. Formas comerciales de este tipo de velo están disponibles de W.L Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, con las marcas comerciales GORE Bioabsorbable SeamGuard y GORE Resolut Adapt LT. Cada uno de estos materiales de velo no estirados tenía una densidad superficial de 9,7 mg/cm² y 8,4 mg/cm², respectivamente. Cada material de velo tenía también una densidad volumétrica de 0,57 g/cm³ y 0,74 g/cm³, respectivamente. Esto correspondía a una porosidad porcentual del cincuenta y seis (56) y el cuarenta y tres (43), respectivamente.

25 Después del estirado uniaxial de un material de velo precursor del ejemplo 1 a una relación de 6:1, se determinó que el material tenía una densidad superficial de aproximadamente 5,3 mg/cm². Esto representa un cambio de la densidad superficial de aproximadamente el setenta y cinco por ciento (75 %). El material de velo precursor no estirado del ejemplo 1 tenía una densidad volumétrica de 0,16 g/cm³. En contraste, el material de velo estirado del ejemplo 1 tenía una densidad volumétrica de 0,083 g/cm³. Esto representa una reducción de la densidad volumétrica de aproximadamente el cincuenta (50) por ciento.

30 Se ha descrito que la densidad relativa del polímero no estirado de densidad completa, al 67 % PGA:33 % TMC (p/p) ($\rho_{polimero}$) es de 1,30 gramos/cm³ (Mukherjee, D, et al; Evaluation Of A Bioabsorbable PGA: TMC Scaffold For Growth Of Chondrocytes, Abstract #12, Proceedings of the Society for Biomaterials, Mayo 2005). Comparando este valor de densidad polimérica descrito con la densidad volumétrica de un material de velo de la presente invención ($\rho_{soporte}$), la porosidad porcentual global en ausencia de componentes adicionales puede determinarse a través de la relación:

$$35 \quad (\rho_{polimero} - \rho_{soporte}) \div \rho_{polimero} \times 100$$

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "porosidad porcentual" o simplemente "porosidad" se define como el espacio vacío provisto dentro de los límites externos del velo autocohesivo estirado, ausente la inclusión de cualquiera cargas u otros componentes añadidos que puedan reducir eficazmente la porosidad disponible.

40 Esta evaluación mostraba que estirar el material de velo precursor del ejemplo 1 incrementaba la porosidad porcentual del material de velo precursor de PGA:TMC del ochenta y ocho por ciento (88 %) en ausencia de componentes adicionales a aproximadamente el noventa y cuatro por ciento (94 %) en ausencia de componentes adicionales. La porosidad porcentual en ausencia de componentes adicionales resultante de tanto la precursora como el velo estirada a 6:1 mencionado anteriormente se proporciona en la tabla 4. La tabla 4 también proporciona un resumen de la densidad superficial, la densidad volumétrica, y la porosidad porcentual del material de velo antes y después del estirado.

Tabla 4

Comparación de propiedades físicas del velo estirado a 6:1			
Observación	Velo precursor a 20,4 cm/minuto	Velo estirado a 6:1	Cambio porcentual (%)
Densidad PGA:TMC = 1,30 g/cm ³			
Densidad superficial (en mg/cm ²)	23	5,3	-77 %
Densidad volumétrica (en g/cm ³)	0,158	0,083	-47 %
Porosidad porcentual en ausencia de componentes adicionales	88 %	94 %	7 %

Ejemplo 4

Este ejemplo describe la generación de datos de esfuerzo-deformación por tracción para materiales de velo estirados de forma uniaxial (relación de estirado de 6:1) de la presente invención. Los materiales de velo se produjeron de acuerdo con el ejemplo 1 con la excepción de que la velocidad de la cinta era de 7,9 cm/s.

- 5 Se cortaron muestras de materiales de velo estirados de la presente invención en formas que tenían una tira central y extremos ensanchados, de forma muy similar a un "hueso para perro". Los especímenes en forma de hueso para perro tenían aproximadamente la mitad del tamaño de los descritos para ASTM D638 Tipo VI (es decir, con una longitud de distancia estrecha de 18 mm y una anchura estrecha de 3 mm). Las pruebas se llevaron a cabo usando un medidor de tracción INSTRON® Modelo No. 5564 equipado con un extensómetro y una célula de carga de 500 Newton. El paquete de software usado para hacer funcionar el medidor era Merlin, Versión 4.42 (Instron Corporation, Norwood, MA). La longitud del calibre era de 15,0 mm. La velocidad de la cruceta (XHR) era de 250 mm/minuto. Se adquirieron datos cada 0,1 segundos.

- 15 La elongación porcentual (%) y el esfuerzo de tracción matricial del velo estirado, según lo medido a partir de especímenes de prueba orientados en su longitud para estar alineados con en la dirección del velo transversal más fuerte, se descubrió que eran del 32,0 % y 60 MPa, respectivamente. La elongación porcentual (%) y el esfuerzo de tracción matricial del velo estirado, según lo medido a partir de especímenes de prueba orientados en su longitud según lo medido en la dirección del velo hacia abajo más débil, se descubrió que era del 84,7 % y 3,4 MPa, respectivamente. Los resultados de esfuerzo de tracción para estos velos de 67:33 - PGA:TMC se resumen en la tabla 5. Para fines comparativos, la caracterización mecánica de un velo más fino de 67:33 - PGA:TMC, tal como se describe en la patente 6.165.217, se incluye en la tabla 5.

- 25 El esfuerzo de tracción matricial se utiliza como un medio para normalizar el esfuerzo de tracción de muestras donde la medición del grosor puede ser problemático, tales como materiales de la presente invención que poseen un alto grado de porosidad y una elasticidad que se deforma fácilmente. A través de la utilización de la densidad superficial del material de prueba y la densidad relativa de su polímero componente, la estrategia de esfuerzo de tracción matricial convierte una dificultad para medir la elasticidad porosa en un grosor equivalente de polímero componente de densidad completa. La reducción es proporcional a la densidad volumétrica del velo dividida por la densidad relativa del polímero componente. Este grosor polimérico equivalente se utilizó a continuación para determinaciones de área de sección transversal en el cálculo del esfuerzo de tracción. Dicho uso de esfuerzo de tracción matricial se ha descrito tanto en el documento US 3.953.566, expedido a Gore, como el US 4.482.516, expedido a Bowman, et al., para utilización en la determinación de la resistencia de materiales de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE).

- 30 Para obtener la resistencia a la tracción matricial, el grosor equivalente de un espécimen de tracción se determina dividiendo la densidad superficial de la estructura porosa por la densidad relativa del polímero componente. Este valor se sustituye en lugar del grosor actual del espécimen en la determinación del esfuerzo. De este modo:

- 35 **Grosor equivalente = densidad superficial / densidad relativa del polímero**

- Siempre que tanto la densidad superficial como la densidad relativa del polímero componente se conocen, este valor de grosor equivalente también puede utilizarse para convertir el esfuerzo de tracción de una muestra porosa en un valor de esfuerzo de tracción matricial. En el ejemplo 2 de la patente 6.165.217, tanto el esfuerzo de tracción máximo del material de velo de 67:33 - PGA:TMC se notificó junto con la densidad superficial del espécimen de prueba y se descubrió que eran 4,9 MPa y 28,1 mg/mm², respectivamente.

Por lo tanto, el esfuerzo de tracción matricial puede calcularse de la siguiente manera:

$$\frac{4,9N}{mm^2} \times \frac{mm^2}{[(28,1mg / 100mm^2) / 1,3mg / mm^3] \times 1mm} = 22,7MPa$$

Tabla 5						
n.a. = no adquirido	Tracción				Densidad	
Descripción de la muestra	Fuerza máxima (N)	Esfuerzo máximo (MPa)	Esfuerzo máximo (MPa)	Elongación %	Área (mg/cm ²)	Volumen (g/cm ³)
Velo precursor no estirado	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	44	0,17
Patente de estados Unidos 6.165.217 (ejemplo 2; orientación no especificada)	No proporcionado	4,9 (solución salina)	22,7 (calculado)	No proporcionado	28,1	0,29
Muestra de velo transversal estirada transversalmente a 6:1	14,3	3,6	60	32,0	9,6	0,065
Muestra a lo largo del velo estirada transversalmente a 6:1	1,0	0,34	3,4	84,7	11,5	0,078

5 Tal como puede verse para los datos, se descubrió que el material de velo de la presente invención era altamente anisótropo y poseía una resistencia reducida y elongación significativa en la dirección "a lo largo del velo". A la inversa, la resistencia era la más alta en la dirección de estirado y se descubrió que esfuerzo de tracción matricial transversal al velo era significativamente más elevado que el material de velo no estirado completamente cristalizado descrito en la patente 6.165.217. Este resultado proporcionó evidencias de orientación molecular incrementada de los copolímeros de bloques de PGA:TMC.

Ejemplo 5

10 Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención usando un copolímero tribloque ABA de PGA-TMC que tenía una relación de poli(glicolida) con respecto a poli(carbonato de trimetileno) (p/p) de 50:50.

La síntesis de un lote de resina de 50 % de PGA:50 % de TMC típico se ha descrito previamente en la patente 6.165.217 y se repite en el presente documento de la siguiente manera.

15 Un mezclador Helicone de 4 CV (Design Integrated Technologies, Warrenton, Va., EE.UU.) situado en una habitación limpia de Clase 10.000 y conectado a un sistema de aceite caliente de marca Sterling (Modelo S9016, Sterling, Inc., Milwaukee, Wis, EE.UU.) capaz de mantener temperaturas hasta 230 °C, se calentó previamente para eliminar cualquier residuo polimérico u otros residuos y después se secó al aire cuidadosamente, durante 2 horas, antes de la unión de nuevo de la cubeta del mezclador. El mezclador seco se calentó previamente después a 140 °C, seguido por una purga y después se protegió con un flujo mínimo de nitrógeno anhidro durante el transcurso del experimento. Se abrió un envase de papel de aluminio que contenía 740,7 gramos de carbonato de trimetileno y se introdujo el contenido, seguido por mezclamiento a un ajuste de velocidad de "6,5". Después de 10 minutos, se detuvo la agitación y se añadieron a continuación 2,73 gramos de una combinación de 0,228 gramos de catalizador de SnCl₂·2H₂O y 15,71 gramos de iniciador de dietilenglicol, directamente al TMC fundido. Se recomenzó el mezclado y después de 10 minutos se elevó la temperatura a 160 °C, que después se siguió por un aumento a 180 °C después de 30 minutos. Después de 30 minutos adicionales, se añadieron 75 gramos de monómero de glicolida, seguido por un aumento de la temperatura a 200 °C. Después de 15 minutos se añadieron a continuación 675 gramos de glicolida y el ajuste de temperatura se elevó inmediatamente a 220 °C. Después de 40 minutos, se descargó el producto polimerizado a los 220 °C sobre una superficie de liberación limpia donde solidificó a medida que se dejaba enfriar a temperatura ambiente. El polímero pardo claro que se obtuvo se envasó después en una 20 25 30 bolsa de plástico libre de pirógeno y después se granuló mecánicamente por una malla de 4,0 mm previamente a análisis y procesamiento adicionales.

En la patente 6.165.217, Hayes describió que la viscosidad inherente (VI) de este lote de resina de 50 % de PGA:50 % de TMC particular era de 0,99 dl/g.

35 Un copolímero tribloque 50 % de PGA:50 % de TMC sintetizado tal como se ha descrito se granuló a continuación tal como se ha descrito en el ejemplo 1 y posteriormente se secó al vacío durante al menos 15 horas de 120 °C a 130 °C. Aproximadamente 250 gramos de polímero triturado se colocaron en la extrusora descrita en el ejemplo 1 y se calentaron a una temperatura de la boquilla de aproximadamente 230 °C a 250 °C. Una material de velo precursor continuo aleatorio, de aproximadamente 5,08 cm de anchura, se adquirió a una velocidad de la cinta de aproximadamente 20,4 cm/min. El material de velo precursor era morfológicamente similar al material de velo precursor de 67:33 - PGA:TMC no estirado descrito en el ejemplo 1. Los filamentos individuales formaban uniones cohesivas en puntos de contacto para formar un velo autocohesionado. El diámetro del filamento para los materiales de velo producidos a través de este procedimiento variaba entre veinticinco (25) micrómetros y cuarenta (40) 40

micrómetros. Tal como se indica en la patente 6.165.217, estos materiales de velo típicamente tienen valores de viscosidad inherente de 0,9 dl/g. Los valores de DSC típicos para estos materiales de velo se enumeran en la tabla 6.

Tabla 6

Valores de DSC Típicos para Velo precursor de PGA:TMC (50:50) no endurecido						
	T_g/T_{tod}	Capacidad de T_g/T_{tod}	Temperatura máxima exotérmica	Entalpía exotérmica	Temperatura máxima de fusión	Entalpía de fusión
Calor 1	5 °C	0,5 J/g*°C	110 °C	-33 J/g	203 °C	37 J/g

5 El estirado del material de velo precursor autocohesionado, no tejido, no recocado se llevó a cabo con el mismo equipo y una velocidad de estirado uniaxial tal como se describe en el ejemplo 1 para el material de velo precursor autocohesionado, no tejido, copolimérico tribloque de 67:33 - PGA:TMC. Se procuró que el velo precursor no estirado no fuera expuesto a combinaciones de calor o tiempo que causarían una reducción sustancial de la entalpía de temperatura exotérmica de cristalización antes del estirado.

10 Además de las relaciones de estirado uniaxial descritas en el ejemplo 1, se realizaron relaciones de estirado uniaxial adicionales de 7:1 a 10:1. La temperatura del horno para la zona (1) se ajustó a cuarenta grados centígrados (40 °C) y la zona tres (3) se ajustó a ochenta y cinco grados centígrados (85 °C). El endurecimiento térmico del velo estirado se consiguió después de aproximadamente un (1) minuto en la zona tres (3) a ochenta y cinco grados centígrados (85 °C).

15 Para velos de la presente invención fabricados con un material de partida de copolímero tribloque de 50:50 PGA:TMC, las relaciones de estirado uniaxial de 7:1 a 10:1 producían velos con la mayor flexibilidad y aspecto uniforme.

Ejemplo 6

20 Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención usando múltiples capas de material de velo precursor y estirando el material estratificado secuencialmente en direcciones perpendiculares.

25 Se obtuvo un material de partida disponiendo en capas conjuntamente nueve láminas de material de velo precursor, no estirado, no recocado fabricado de acuerdo con el ejemplo 1. Cada una de las nuevas láminas precursoras se produjo a una velocidad de la cinta de 48 cm/min. Se descubrió que cada lámina precursora tenía una densidad superficial de aproximadamente 9,0 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,27 g/cm³. Por consiguiente, se esperaba que nueva capas de material de lámina precursora tuvieran una densidad superficial de aproximadamente 81 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,27 g/cm³.

30 Las nueve láminas de velo precursor, no estirado, no recocado se orientaron inicialmente de modo que su anchura estuviera generalmente en la misma "dirección de la máquina" que la cinta en movimiento usada para recoger al velo a medida que se formaba. Las láminas estratificadas orientada de forma similar se estiraron transversalmente (es decir, en una dirección aproximadamente 90 grados a partir de la dirección de orientación inicial del velo no recocado) en un horno con cada una de las tres zonas calentadas ajustadas a temperatura ambiente, 50 °C y 120 °C, respectivamente. La relación de estirado era de 6:1 y la velocidad de estirado era de un pie por minuto (30,5 cm/min).

35 El resultado era un artículo de la presente invención que tenía una densidad superficial de 18 mg/cm². Esto representa casi una reducción del setenta y seis (76) por ciento en la densidad superficial desde el material de velo precursor. El artículo tenía una densidad volumétrica de 0,11 g/cm³. Esto representa casi una reducción del sesenta (60) por ciento en densidad volumétrica desde el material de velo precursor (0,27 g/cm³). La porosidad porcentual de este material de velo era de setenta y nueve (79).

40 El porcentaje de elongación del velo precursor y el esfuerzo de tracción matricial del material de velo laminado terminado se midió en la dirección transversal al velo más fuerte y se descubrió que eran el sesenta y cuatro por ciento (64 %) y 48 MPa, respectivamente. Se descubrió que la elongación porcentual y el esfuerzo de tracción matricial del material de velo laminado terminado de la presente invención, según lo medido en la dirección a lo largo del velo más débil, era del ciento treinta y tres por ciento (133 %) y 5,2 MPa, respectivamente. Estos valores son mayores que los observados con el velo distendido de forma uniaxial de capa única del ejemplo 1. El esfuerzo de tracción matricial en la dirección transversal al velo también era superior a los valores de 22,7 MPa descritos en la patente 6.165.217.

45 El material de velo estratificado de este ejemplo poseía una flexibilidad incrementada y aspecto uniforme en comparación con un material de velo estratificado autocohesionado, no tejido, no estirado.

Ejemplo 7

Este ejemplo describe materiales producidos a partir de un primer procedimiento de estirado de velo longitudinal, seguido por un procedimiento de estirado transversal posterior del mismo velo. Este material de velo se denomina en el presente documento como un "velo estirado longitudinal-transversal." Se preparó material de velo precursor autocohesionado, no estirado, no recocado de acuerdo con el ejemplo 1 y se procesó de la siguiente manera para formar un material de la presente invención. El material de velo precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 45 mg/cm².

Cuando se evaluó usando parámetros de DSC tal como se describe en el ejemplo 1, las características térmicas de tanto la resina 67:33 - PGA:TMC utilizada como el velo precursor no recocado utilizado eran los resumidos en la tabla 7.

1 barrido	T _g /T _{tod}	Capacidad de T _g /T _{tod}	Temperatura máxima exotérmica	Entalpía exotérmica	Temperatura máxima de fusión	Entalpía de fusión
Resina	13,5 °C	0,33 J/g*°C	ninguna	ninguna	193 °C	40,5 J/g
Velo	18,4 °C	0,57 J/g*°C	82,9 °C	-30,1 J/g	196 °C	39,5 J/g

Cinco variedades (5) de material de velo estirado de la presente invención se produjeron en este ejemplo en base principalmente a la relación de estirado. Usando una máquina de estirado longitudinal capaz de estirar el velo precursor de longitud adecuada por la superficie de una lámina metálica de soporte con tres zonas calentadas mientras se mueve en una dirección longitudinal entre rodillos de alimentación y captación ajustados a velocidades distintas, cada material de velo precursor, no estirado, no recocado fue estirado en primer lugar longitudinalmente a una relación de 1,5:1 a una temperatura de veinte grados centígrados (20 °C) en una dirección sustancialmente igual a la dirección de la cinta colectora usada para la recuperación del velo precursor no estirado. Esta dirección longitudinal (por ejemplo, dirección del eje x) se denomina en el presente documento la dirección "a lo largo del velo" (DW).

El material de velo autocohesionado, no recocado, estirado longitudinalmente fue transferido a continuación a la máquina de estirado transversal con pletina calentada descrita en el ejemplo 1. Cada uno de estos materiales estirados a lo largo del velo fue estirado posteriormente una segunda vez en una "dirección transversal" (eje y) perpendicular a la dirección del primer procedimiento de estirado longitudinal. Este estirado "en dirección transversal" se denomina en el presente documento estirado "transversal al velo" (CW). La primera muestra (designada "1B") se estiró transversal al velo a una relación de 2:1. La siguiente muestra ("2A") se estiró transversal al velo a una relación de 3:1. Cada muestra restante (2B, 2C y 2D) se estiró transversal al velo a una relación de 3.5:1, 4:1 y 4.5:1, respectivamente. La primera y tercera zonas calentadas en el horno se ajustaron a cincuenta grados centígrados (50 °C) y ciento veinte grados centígrados (120 °C), respectivamente. La temperatura en la zona tres era suficiente para termoendurecer completamente el material de velo estirado final de la presente invención. El material resultante era un velo completamente recocado, tal como se pone de manifiesto mediante las características térmicas presentadas en la tabla 8 que presentaba una extensibilidad DW sustancial.

1 barrido	T _g /T _{tod}	Capacidad de T _g /T _{tod}	Temperatura máxima exotérmica	Entalpía exotérmica	Temperatura máxima de fusión	Entalpía de fusión
1B	11,8 °C	0,39 J/g*°C	ninguna	ninguna	193 °C	38,6 J/g
2A	11,4 °C	0,35 J/g*°C	ninguna	ninguna	192 °C	38,9 J/g
2B	11,6 °C	0,33 J/g*°C	ninguna	ninguna	194 °C	41,0 J/g
2C	11,1 °C	0,30 J/g*°C	ninguna	ninguna	192 °C	38,8 J/g
2D	11,3 °C	0,32 J/g*°C	ninguna	ninguna	192 °C	38,2 J/g

Las propiedades físicas y de esfuerzo-deformación por tracción del velo estirado a (1,5:1) longitudinal - (4,5:1) transversal (2D), junto con un velo precursor completamente endurecido, se resumen en la tabla 9.

Tabla 9					
Propiedades físicas y mecánicas del velo de 67:33 PGA:TMC longitudinal-transversal					
Descripción de la muestra	Tracción			Densidad	
	Fuerza máxima (N)	Esfuerzo máximo (MPa)	Esfuerzo máximo (MPa)	Área (mg/cm ²)	Volumen (g/cm ³)
Velo precursor no estirado	9,0	3,6	16,9	22,5	0,28
Muestra a lo largo del velo 2D - DW (3:2 DW por 5:1 CW)	1,3	2,3	10,3	5,2	
Muestra transversal al velo 2D - DW (3:2 DW por 5:1 CW)	4,8	5,0	23,1	8,4	

Ejemplo 8

5 Este ejemplo describe la formación de dos materiales de velo autocohesionados estirados de la presente invención. Los materiales de velo fueron estirados simultáneamente de forma biaxial en dos direcciones (eje x y eje y) durante el procesamiento.

10 Se fabricó un material de velo precursor no estirado de acuerdo con el ejemplo 1. El aparato TRANSVECTOR® se ajustó a un ángulo de hilera de 8,5 grados y una velocidad de barrido de aproximadamente 0,46 ciclos completos por segundo. El material de velo precursor, no estirado, no recocado resultante tenía una "anchura útil" de 12,7 cm a 15,2 cm con una densidad del velo de cuarenta (40) a cincuenta (50) mg/cm² producida a una velocidad de la cinta de aproximadamente 8 cm/min. El material de velo precursor, no estirado, no recocado no se expuso a combinaciones provisionales de calor o tiempo que causarían una reducción sustancial de la entalpía de temperatura exotérmica de cristalización del velo.

15 Se usó un pantógrafo para estirar biaxialmente el material de velo precursor no recocado para formar un primer material de velo estirado de forma biaxial. Un pantógrafo es una máquina capaz de estirar el material de velo precursor de forma biaxial o de forma uniaxial por una gama de velocidades y temperaturas (por ejemplo, de 50 °C a 300 °C). El pantógrafo usado en este ejemplo era capaz de estirar un pedazo de material de velo precursor desde un pedazo cuadrado de 10 cm x 10 cm a un pedazo de 64 cm x 64 cm. Esto representaba una relación de estirado de 6,1:1 en ambos ejes x e y. Para retener el material de velo precursor mientras se estira, los últimos 1,27 cm de cada brazo en el pantógrafo estaba equipado con una serie de clavijas. Había un total de treinta y dos (32) brazos en el pantógrafo - siete en cada lado, más uno en cada esquina. El pantógrafo también estaba equipado con pletinas bivalvas calentadas, que permitían el control de la temperatura del material de velo precursor durante el procesamiento.

25 El primer material de velo estirado de manera biaxial se fabricó fijando un pedazo cuadrado de 12,7 cm de material de velo precursor, no estirado, no recocado (45 mg/cm²) sobre el marco de clavijas del pantógrafo a un ajuste inicial de 64 cm x 64 cm. Las pletinas bivalvas se ajustaron a cincuenta grados centígrados (50 °C) y se colocaron sobre el velo no recocado durante dos minutos para precalentar el material de velo precursor en por encima de la T_{tod} del polímero antes del estirado. El material de velo precursor precalentado se estiró secuencialmente a una relación de 3,6:1 a lo largo del eje x (a lo largo del velo) y una relación de 6,0:1 a lo largo del eje y (transversal), ambos a una tasa del 20 por ciento por segundo (20 %/s). Una vez completado el procedimiento de estirado, las pletinas se retiraron a partir del material de velo estirado de manera biaxial.

35 Un marco de clavijas, de 30,5 cm de largo por 20,3 cm de ancho, se insertó en el material de velo estirado de manera biaxial de la presente invención para restringir una parte de éste después de que se retiró de las clavijas del pantógrafo. El material de velo estirado de manera biaxial se termoendureció a continuación, mientras estaba restringido en el marco de clavijas de 20,3 cm por 30,48 cm, en un horno ajustado a ciento veinte grados centígrados (120 °C) durante aproximadamente tres (3) minutos. El primer material de velo estirado de manera biaxial resultante se retiró del marco de clavijas y la parte no restringida se eliminó recortando.

40 El primer material de velo estirado de manera biaxial se puso a prueba para peso superficial y grosor. A partir de estas mediciones, se calculó la densidad volumétrica y la porosidad, tal como se enseña en el ejemplo 3. El peso superficial se midió tal como se ha descrito en el ejemplo 1. El grosor se midió mediante el procedimiento en el ejemplo 1, excepto que un portaobjetos de vidrio, de 25 mm x 25 mm x 1 mm de grosor, se colocó sobre la parte superior del velo para distinguir claramente la superficie superior del velo en el comparador óptico. El peso superficial era de 2,61 mg/cm², lo que representa aproximadamente una reducción del noventa y cuatro por ciento (94 %) del peso superficial del material de velo precursor no recocado. El grosor era de 0,44 mm. Estos valores dan una densidad volumétrica de 0,059 g/cm³ y una porosidad porcentual de noventa y cinco (95). Este valor de porosidad porcentual es dos veces mayor en relación de vacíos con respecto a sólidos (volumen de vacío/volumen macizo) que la porosidad más elevada desvelada en la patente 6.165.217.

Un segundo material de velo estirado de manera biaxial se fabricó tal como se ha descrito anteriormente excepto por modificaciones de varios ajustes de parámetros del procedimiento. Para este segundo material de velo estirado, la temperatura de precalentamiento se ajustó a 70 °C y el velo no recocido se precalentó durante aproximadamente 30 segundos. El velo se estiró simultáneamente a una relación de 3,6:1 a lo largo del eje x y una relación de 6,0:1 a lo largo del eje y y a la misma tasa de estirado del treinta por ciento por segundo (30 %/s). El segundo material de velo estirado de manera biaxial se restringió y se termoendureció sobre un marco de clavijas en un horno tal como se ha descrito anteriormente para el primer material de velo estirado.

Las propiedades del segundo material de velo estirado de manera biaxial se midieron tal como se ha descrito para el primer material de velo estirado. El peso superficial era de 3,37 mg/cm² y el grosor era de 0,94 mm. Esto dio un valor de densidad volumétrica y porosidad de 0,036 g/cm³ y el 97 %, respectivamente. La relación de vacío con respecto a sólidos del segundo material de velo estirado de manera biaxial es aproximadamente un 50 % superior a la del primer material de velo estirado de manera biaxial y aproximadamente 3 veces superior a la del desvelado en la patente 6.165.217.

Ejemplo 9

Este ejemplo describe la formación de un material de velo estirado de la presente invención. El material de velo estirado tiene elasticidad y flexibilidad incrementadas y sustancialmente recupera su forma original cuando se retira una fuerza deformante aplicada. Un material de velo estirado de manera biaxial se fabricó de acuerdo con el ejemplo 8 excepto que no se usó un marco de clavijas para restringir el material de velo a medida que era termoendurecido en el horno. En su lugar, el material de velo estirado de manera biaxial se suspendió de forma suelta en el horno desde una rejilla mientras se endurecía. Se observó que el material de velo estirado de manera biaxial se contraía después de la retirada del pantógrafo. El material de velo estirado de manera biaxial se contraía adicionalmente en el horno. El área del material de velo de partida estirado completamente se redujo en aproximadamente el cincuenta por ciento (50 %) con este procedimiento.

El material de velo, estirado de manera biaxial y contraído, altamente poroso resultante era más grueso, más blando, más esponjoso, y más flexible que cualquier material de velo estirado producido de manera similar del ejemplo 8. Además, este material de velo estirado de manera biaxial y contraído recuperaba su forma original cuando se retiraba una fuerza deformante aplicada. Esta propiedad resiliente se descubrió en todas las partes del material de velo estirado de manera biaxial y contraído. El examen microscópico (50 aumentos) del material de velo estirado de manera biaxial y contraído resiliente reveló filamentos autocohesionados altamente curvados del material orientados en todas direcciones, incluyendo el eje z (es decir, perpendicular a los ejes del plano x e y). El diámetro de estas "fibras orientadas en el eje z" era similar a los de las fibras orientadas en el "eje x" y "eje y". El material de velo polimérico, bioabsorbible, autocohesionado, estirado de manera biaxial y contraído, resiliente, altamente poroso resultante de la presente invención poseía características físicas y de manipulación similares a telas denominadas habitual como "vellón".

Las propiedades del material de velo de vellón, estirado de manera biaxial y contraído se determinaron mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 9 y se comparan con el segundo velo estirado de manera biaxial del ejemplo -8 en la tabla 10 a continuación:

TABLA 10

Propiedad	Ejemplo 9	Ejemplo 8
Peso superficial (mg/cm ²)	5,13	3,37
Grosor (mm)	2,11	0,94
Densidad volumétrica (g/cm ³)	0,024	0,036
Porosidad (%) en ausencia de componentes adicionales	98	97
Relación vacío/macizo	49	32

La figura 4 es una microfotografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de estos materiales orientados en múltiples direcciones después del procedimiento de estirado. En un aumento de diez veces (10X), una serie de los filamentos parecían estar orientados en una dirección perpendicular (eje z) con respecto a los otros filamentos orientados a lo largo de los ejes x e y del material. En inspección visual, los artículos más gruesos de la presente invención tenían un aspecto similar al vellón que tenía una altura del pelo profunda, alto grado de elasticidad, y muy alta porosidad porcentual.

Ejemplo 10

Este ejemplo describe la formación de artículos de la presente invención estirando material de velo precursor

radialmente en todas las direcciones simultáneamente. Materiales de velo precursores tanto de capa única como de múltiples capas se estiraron radialmente en este ejemplo. En algunas realizaciones, estos materiales de velo precursores de múltiples capas se volvieron laminados conjuntamente en el material de velo terminado.

- 5 En cada realización, al menos un pedazo de un material de velo precursor de 67:33 - PGA:TMC fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 se cortó en pedazos circulares que tenían un diámetro inicial de 15,24 cm. Realizaciones que utilizan múltiples capas de material de velo precursor se formaron colocando varias capas del material de velo precursor juntas antes de cortar. Para cada realización, el material circular se restringió en un aparato de sujeción capaz de estirar el material de velo precursor en todas direcciones a una velocidad igual dentro un entorno a temperatura controlada.
- 10 En cada realización, ocho abrazaderas se colocaron equidistantes alrededor de la periferia del material de velo precursor particular aproximadamente a 1,27 cm hacia dentro desde el borde del material de velo. Esto reducía efectivamente el diámetro inicial del material de velo precursor de 15,24 cm a 12,7 cm. El material de velo precursor sujeto se precalentó a una temperatura de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para elevar al material de velo precursor por encima de la temperatura de orden-desorden (T_{tod}) del sistema polimérico particular usado para fabricar el material de velo precursor. El material de velo precursor ablandado se estiró a continuación a una
- 15 velocidad de 0,64 cm /segundo hasta que el velo tenía un diámetro de 30,48 cm. El material de cuatro capas se estiró hasta un diámetro final de 35,56 cm a la misma velocidad de estirado. Aunque restringida en la configuración estirada, el material de velo estirado se calentó a 120 °C durante de dos (2) a tres (3) minutos para termoendurecer el material de velo estirado. Los parámetros de las capas, los pesos por área del material de velo precursor, y las relaciones de estirado (diámetro final/diámetro inicial) de cada artículo se enumeran en la tabla 11, a continuación. El
- 20 peso superficial total del material de velo precursor es el producto del peso superficial de la capa precursora y el número de capas. Por ejemplo, el peso superficial del precursor grueso del artículo 10-2 era de aproximadamente 90 mg/cm² (2 capas x 45 mg/cm²). El artículo 10-6 se produjo en un aspecto uniforme, pero no se puso a prueba cuantitativamente. En la tabla también se enumera el peso superficial del velo estirado terminado.

25

TABLA 11

ID del artículo	Capas	Peso superficial de la capa precursora (mg/cm ²)	Relación de estirado	Peso superficial del velo estirado (mg/cm ²)
10-1	1	45	2,8	3,68
10-2	2	45	2,4	9,43
10-3	2	22	2,8	5,87
10-4	2	10	2,8	2,75
10-5	4	10	2,8	5,40
10-6	6	45	2,4	No medido

30

La figura 4A es una microfotografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de un material de velo autocohesionado estirado radialmente de la presente invención. La imagen, que representa filamentos orientados radialmente en múltiples direcciones después del procedimiento de estirado, es de una realización alternativa fabricada a partir de copolímero del 50 % de PGA:50 % de TMC.

Ejemplo 11

35

Este ejemplo proporciona una compilación de valores de porosidad observados en diversas realizaciones de la presente invención. Inicialmente, materiales de velo precursores tal como se ha descrito en el ejemplo 1 se prepararon a velocidades de la cinta de 7,9, 14,0, 20,4 y 48,0 cm/min, se recoció con restricción, y a continuación se evaluaron para densidad volumétrica y porosidad porcentual. Los valores de porosidad porcentual se determinaron controlando la altura del material de velo terminado con un portaobjetos de microscopio de vidrio y un comparador óptico tal como se ha descrito en el ejemplo 8. Los materiales de velo estirados de la presente invención que tienen los valores de porosidad porcentual más elevados se obtuvieron con una velocidad de la cinta de 48,0 cm/min.

40

Muestras de tamaño apropiado de materiales de velo precursores se estiraron transversalmente tal como se ha descrito en el ejemplo 1 o se estiraron de manera biaxial tal como se ha descrito en el ejemplo 8 o 9. El material de velo precursor y varios materiales de velo estirados terminados se evaluaron a continuación para porosidad porcentual promedio. Los resultados de porosidad porcentual y parámetros del procesamiento adjuntos se presentan en la tabla 12. Tal como se ve a partir de la tabla 11, la porosidad porcentual más elevada poseída por el material de

45 velo precursor era del 89.7 %. Por consiguiente, todos los materiales de velo, autocohesionados, estirados de la presente invención tienen valores de porosidad porcentual de al menos el noventa por ciento (90 %).

Tabla 12					
Porosidad de diversas estructuras de velo precursor y estirado					
BS	Velocidad de la cinta (cm/min)	Relación de estirado		Porosidad porcentual en ausencia de componentes adicionales	Procedimiento de fabricación (Nº de ejemplo)
		Eje transversal o y	Eje x		
Precursor	48	n.a.	n.a.	89,7	1
Biaxial	7,9	6:1	3,6:1	97,3	8
Biaxial	20,4	6:1	3,6:1	96,8	8
Biaxial - vellón	7,9	6:1	3,6:1	98,1	9
Uniaxial	7,9	5:1		89,8	1
Uniaxial	7,9	6:1		90,7	1
Uniaxial	7,9	7:1		91,8	1
Uniaxial	13	5:1		92,5	1
Uniaxial	13	6:1		92,7	1
Uniaxial	13	7:1		90,9	1
Uniaxial	14	6:1		94,0	1
Uniaxial	20	4:1		90,7	1
Uniaxial	20	5:1		92,2	1
Uniaxial	20	6:1		93,2	1
Uniaxial	20	8:1		94,4	1
Uniaxial	48	5:1		94,6	1

5 Tal como se observa en la tabla 12, la porosidad porcentual se incrementaba para todas las realizaciones del material de velo estirado de la presente invención cuando se comparaba con materiales de velo precursores fabricados por los inventores de la presente invención para tener una porosidad porcentual lo más alta posible con la tecnología disponible actualmente.

Ejemplo 12

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en forma tubular (figura 13).

10 En este ejemplo, un artículo tubular capaz de estirarse en una dirección radial se formó utilizando una combinación de mandril equipado con medios para extensión longitudinal de un tubo enrollado formado a partir de un velo precursor no endurecido. La composición utilizada está compuesta por una barra o tubo rígido más pequeño ("mandril") que puede estar al menos parcialmente contenido dentro del diámetro interno de un medio circunferencial para fijar los extremos del tubo enrollado. Al menos un extremo del tubo es deslizado a continuación mediante medios manuales o mecánicos a lo largo del eje del mandril para llevar a cabo la relación de expansión longitudinal deseada. Como alternativa, una vez que el tubo está formado y unido a la fijación circunferencial, el mandril puede retirarse y la expansión puede conseguirse mediante extensión por tracción.

15 Se formaron artículos enrollando un tramo de aproximadamente 12,7 cm de un material de velo precursor no recocado (~9 mg/cm²) fabricado tal como se ha descrito en el ejemplo 1 alrededor de tanto un mandril metálico de 0,953 cm de diámetro como una parte de la fijación circunferencial suficiente para permitir la unión física posterior. El enrollamiento se consiguió solapando ligeramente los extremos opuestos para formar una "envoltura de cigarrillo".
 20 Esta etapa se repitió con costuras desplazadas para producir un tubo multiestratificado (es decir, 2 - 10 capas (5 capas preferidas)) de material de velo precursor no recocado.

La unión del tubo a los medios de fijación se consiguió fijando los extremos suprayacentes del tubo contra la cresta circunferencial con un alambre de cobre. La combinación se colocó a continuación en un horno precalentado ajustado a una temperatura de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para ablandar el material polimérico no endurecido. El material ablandado se estiró a continuación longitudinalmente a una relación de aproximadamente 5:1. A esto le siguió la fijación del mandril deslizante en su lugar calentando la combinación a 100 °C durante cinco (5) minutos para endurecer (es decir, recocer o cristalizar completamente) el artículo final.

Esta forma tubular de la presente invención presentaba una capacidad de cambiar desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro más grande cuando se exponía a fuerzas de expansión radial. Se descubrió que el tubo formado en este ejemplo era fácilmente distensible de un primer diámetro a un segundo diámetro aproximadamente dos veces mayor que el primer diámetro.

Ejemplo 13

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en forma tubular que tiene una capacidad de incrementar en diámetro desde un primer diámetro inicial a un segundo diámetro más grande, combinada con una capacidad de cambiar de longitud axial (figura 17).

Como en el ejemplo anterior, este artículo se formó envolviendo como un cigarrillo múltiples capas de velo no recocido alrededor de tanto un mandril metálico de 0,953 cm de diámetro como la fijación circunferencial. La combinación enrollada se colocó a continuación en un horno calentado a una temperatura ajustada de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para ablandar el material polimérico no recocido. El material ablandado se estiró longitudinalmente a continuación a una relación de 5:1, la fijación deslizante se inmovilizó, y la combinación se calentó durante 1 minuto en un horno ajustado a 100 °C. La combinación se retiró y extremos opuestos de la forma tubular ahora estirada se empujaron uno hacia el otro hasta una longitud de aproximadamente la mitad de su distancia de extensión original para compactar el material a lo largo de su longitud de una manera "similar al acordeón". La combinación que contiene este material tubular "corrugado" se calentó a continuación a 130 °C durante cinco (5) minutos para otorgar un endurecimiento completo al artículo final. Una vez completado y retirado el artículo de la fijación, se observó que el artículo retenía la estructura corrugada, evidenciando cristalización parcial en las condiciones de tratamiento de 100 °C.

Además de tener la capacidad sencilla de cambiar de diámetro cuando es expuesto a fuerzas de expansión radial, el artículo descrito en este ejemplo también era capaz de cambiar de longitud. Además, este artículo era más flexible y mostraba mayor resistencia a la ondulación cuando se doblaba en una conformación curvada que el artículo descrito en el ejemplo anterior, más arriba.

Ejemplo 14

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en forma tubular que tiene al menos un componente de armazón incorporado en el artículo (figura 16).

Se construyó una primera forma tubular completamente endurecida de dos capas tal como se ha descrito en el ejemplo 12, se recortó a aproximadamente 10 cm de longitud, y a continuación se dejó sobre el mandril sin solapamiento sobre la fijación circunferencial. Un alambre de cobre de 0,051 cm de diámetro se enrolló a continuación de manera helicoidal alrededor de la superficie externa de la forma tubular con aproximadamente 0,635 cm de separación entre arrollamientos. Una segunda forma tubular hecha de material de velo precursor de aproximadamente 12,7 cm de ancho se enrolló a continuación estrechamente sobre tanto la primera forma tubular con el alambre enrollado como una parte de la fijación circunferencial suficiente para permitir su unión física. La combinación se envolvió a continuación con una película de estilo tubería-cinta de politetrafluoroetileno (ePTFE) sacrificial suprayacente. El estirado longitudinal de la forma tubular se emprendió a continuación tal como se ha descrito anteriormente a una relación de estirado de 5:1 para llevar a cabo la extensión del tubo simultánea con una reducción del diámetro interno de los tubos. Este procedimiento comprimía efectivamente el tubo externo en contacto íntimo con la bobina metálica subyacente y el tubo interno. Esta construcción envuelta se calentó a continuación a 100 °C durante cinco (5) minutos para termoendurecer el artículo. La película de PTFE sacrificial se retiró del artículo terminado.

El artículo producido de este modo era una bobina metálica encajada dentro de capas tanto suprayacentes como subyacentes de un tubo de PGA:TMC autocohesionado, no tejido, estirado flexible. Esta construcción podría servir como un producto sanitario intravascular implantable, tal como una endoprótesis vascular o injerto de endoprótesis.

Ejemplo 15

Este ejemplo describe la formación de un material de velo autocohesionado estirado de la presente invención en forma de una cuerda o barra flexible (figura 14).

En este ejemplo, una forma filamentosa autocohesionada de cuerda o barra flexible estirada se formó tirando longitudinalmente y retorciendo axialmente un tramo (2,54 cm ancho X 25,4 cm largo) de material de velo precursor, no estirado, no recocido (9 mg/cm²) hasta un punto de resistencia táctil. La longitud de material precursor se

extendió aproximadamente 15,25 cm y se retorció aproximadamente diez (10) veces. El material se estiró a continuación a lo largo de su eje longitudinal a una relación de estirado mayor de 2:1. En este ejemplo, el material de velo precursor se retorció y se estiró mediante medios manuales, pero también pueden usarse procedimientos mecánicos.

- 5 El artículo se restringió a continuación en su forma retorcida y se calentó en un horno ajustado a una temperatura de 50 °C durante 1 minuto, se retiró, y a continuación se estiró súbitamente a lo largo de su eje longitudinal hasta una distancia dos veces la de su longitud original. El artículo se restringió a continuación en su forma estirada y a continuación se calentó en un horno ajustado a 100 °C durante 5 minutos para termoendurecer (es decir, recocer o cristalizar completamente) el artículo final.
- 10 El artículo terminado parecía ser una barra o cuerda altamente flexible que parecía visualmente poseer una estructura de poro continuo a través de su sección transversal.

Ejemplo 16

Este ejemplo describe la formación de un material de velo de la presente invención que tiene una muy baja densidad volumétrica y muy alta porosidad porcentual (figura 19).

- 15 Aunque un material de velo estirado poroso de cualquiera de los ejemplos descritos anteriormente es adecuado para uso como material de partida para este material con porosidad porcentual muy elevada, un material de velo fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 a una relación de estirado de 6:1 y una densidad superficial de 40-50 mg/cm² se obtuvo y se usó como el material de velo de partida en este ejemplo.

- 20 El material de velo de partida se sometió a un procedimiento de cardado disponiendo el material de velo plano sobre una placa superficial de granito, restringiendo el material de velo a mano, y raspando repetidamente los filamentos del material de velo de manera aleatoria con un cepillo de alambre. A medida que los filamentos del material de velo se desgastaban, al menos algunos de los filamentos de la manda se acoplaron y se separaron por los alambres del cepillo. A medida que los filamentos se separaron, la porosidad porcentual del material de velo se incrementaba y la densidad volumétrica disminuía. El aspecto visual del material de velo cardado terminado era similar a una "bola de algodón".
- 25

En otra realización, al menos una banda metálica está unida al material de velo (figuras 19A y 19B). Las bandas metálicas pueden servir como marcadores radiopacos para ayudar a visualizar el material de velo durante y después de la implantación.

- 30 Tal como se describe en el ejemplo 17, este material ha demostrado ser trombólgeno y proporcionar hemostasia en diversas circunstancias. Por ejemplo, el material de velo cardado de la presente invención puede detener, o reducir significativamente, la hemorragia en una zona de incisión en un vaso sanguíneo fundamental, tal como una arteria femoral. La hemorragia también puede detenerse o reducirse significativamente en heridas por punción, laceraciones, u otras lesiones traumáticas. El material de velo cardado descrito en este ejemplo también puede usarse para rellenar un aneurisma u ocluir un vaso sanguíneo u otra abertura en el cuerpo del receptor de un implante.
- 35

El material de velo altamente poroso descrito en el presente documento puede combinarse con un sistema de suministro (figura 20), tal como un catéter, para ayudar a la colocación del material de velo en una zona anatómica indirectamente accesible.

- 40 Este material de velo también puede usarse como un componente de un producto sanitario implantable para ayudar a proporcionar una junta impermeable a líquidos para el dispositivo contra una estructura o tejido anatómico.

Ejemplo 17

Este ejemplo describe el uso de un material de velo muy altamente poroso de la presente invención para detener la hemorragia en una arteria del receptor de un implante.

- 45 Usando un modelo porcino doméstico que había sido heparinizado previamente, un catéter de guiado de ocho French (8F) se usó para acceder de forma selectiva a la rama craneal de la arteria renal izquierda. Se realizó un angiograma para obtener imágenes del estado inicial y el alambre guía se retiró. Un catéter guía de 6F que contenía una combinación de un pedazo de aproximadamente 7 mm de diámetro por 20 mm de largo de material de velo fabricado de acuerdo con el ejemplo 16 se introdujo a continuación en la vasculatura del receptor del implante a través de la longitud del catéter de 8F. El material de velo del ejemplo 16 contenía una banda marcadora radiopaca para ayudar a visualizar remotamente la presente invención durante y después de la implantación (figura 20).
- 50

El material de velo marcado del ejemplo 16 se desplegó a continuación en la rama craneal de la arteria renal izquierda mencionada anteriormente a partir del catéter de 6F. Después de la implantación del material de velo marcado en la arteria renal, se observó la oclusión parcial del vaso sanguíneo, mediante el angiograma, en el plazo de treinta segundos. La oclusión completa del vaso sanguíneo se observó a los tres (3) minutos después del

despliegue. Se interpretó que la oclusión era causada por la coagulación de la sangre en el vaso en la zona de implantación, a pesar de la presencia de la heparina.

Se realizó un segundo procedimiento sobre el receptor de este implante para demostrar la capacidad del material de velo del ejemplo 16 de detener el flujo sanguíneo en una zona de incisión arterial. Se creó una laceración femoral con una transacción parcial de la arteria femoral. La arteria se ocluyó proximalmente, así que solamente estaba presente flujo retrógrado. A pesar de esta condición, la hemorragia en la zona de incisión era profusa. A continuación se aplicaron dos pedazos del tamaño de una bola de algodón del material de velo del ejemplo 16 a la arteriotomía y en presión digital durante aproximadamente 30 segundos. Aunque se producía cierta filtración inicial de sangre a través de la bola, la hemorragia se detuvo completamente a los dos minutos.

10 **Ejemplo 18**

Animales porcinos y caninos con tiempos de coagulación activados (ACT) normales usados para otros estudios de permeabilidad vascular aguda se usaron en este ejemplo para un modelo de una lesión de laceración de órganos. Para inducir la laceración de órganos, se realizó una punción de 13 mm de diámetro en el hígado o el bazo del receptor del implante con un trépano modificado. Se dejó sangrar libremente a la punción durante cuarenta y cinco (45) segundos. Aproximadamente 1 gramo del material de velo altamente poroso descrito en el ejemplo 16 se aplicó a mano en la punción con compresión durante un (1) minuto. A continuación se liberó la presión y la herida se evaluó para hemorragia. Si la hemorragia no cesó, se reaplicó presión durante otro minuto y se repitió la evaluación.

Como comparación, un material hemostático basado en quitosana disponible en el mercado (HEMCON; HemCon Inc., Portland, OR) se examinó en el mismo modelo de laceración de órgano. Tanto el material de velo altamente poroso descrito en el ejemplo 16 como el material HEMCON produjeron con éxito hemostasia después de 1 minuto de compresión. La facilidad de manipulación e implantación de la presente invención se consideró superior al producto HEMCON.

Aunque el material de velo del ejemplo 16 está en una forma "similar a una bola de algodón", pueden usarse otras formas del material de velo altamente poroso para hemostasia y otras circunstancias médicas que requieren resultados trombógenos. Estas formas incluyen, aunque sin limitarse a, rollos o fajos del material de velo. La alta compresibilidad de la presente invención permite el empaquetado eficiente de la invención.

Ejemplo 19

Este ejemplo demuestra las propiedades trombógenas de la presente invención a través del uso de una prueba de coagulación sanguínea in vitro comparativa que proporciona resultados expresados en términos de tiempo de coagulación relativo (RCT).

Para determinar un tiempo de coagulación de sangre completa in vitro para muestras de diferentes materiales trombógenos, aproximadamente dos (2) mg de cada material de muestra de prueba se obtuvieron y se colocaron individualmente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno. Los materiales de muestra usados en esta prueba eran materiales de velo porosos fabricados de acuerdo con el ejemplos 1 y 16, y dos materiales hemostáticos disponibles en el mercado, vendaje de quitosana HEMCON® (HemCon Inc., Portland, OR) y perlas polisacarídicas microporosas del agente hemostático HEMABLOCK® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

La figura 18 ilustra las etapas seguidas por la prueba de tiempo de coagulación relativo. En la prueba, se recogió sangre arterial no heparinizada fresca de un cerdo doméstico y se mezcló inmediatamente con citrato sódico a una concentración final de citrato de 0,0105 M.

Un (1) ml de la sangre citrada fresca se añadió a cada tubo de muestra. Para facilitar la cascada de coagulación, 100 µl de cloruro cálcico 0,1 M se añadieron a cada tubo de muestra. Los tubos se taparon inmediatamente y se voltearon 3 veces. A cada intervalo de 30 segundos, los tubos se voltearon durante 1 segundo y se devolvieron a sus posiciones verticales. El tiempo se registró cuando la sangre dejó de fluir en un tubo de muestra. Cada prueba incluía un control positivo (calcio + sangre citrada solamente) y control negativo (sangre citrada solamente). Para cada prueba, el tiempo de coagulación se normalizó con el control de calcio, con el valor más pequeño que indica un tiempo global más corto para coagularse.

Los materiales de velo fabricados de acuerdo tanto con el ejemplo 1 como con el ejemplo 16 reducían cada uno el tiempo de coagulación relativo (RCT) a un valor de aproximadamente 0,7 cuando se comparó con el valor del control de calcio citrado positivo de 1,0. Estos materiales también presentaban resultados superiores a los productos hemostáticos disponibles en el mercado HEMCON, con un RCT observado de forma experimental de 1,0. Con el polvo de agente hemostático HEMABLOCK® se observó un RCT de 0,9.

Ejemplo 20

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención para incluir un segundo material polimérico bioabsorbible (figura 9).

En este ejemplo, un material de velo 6:1 terminado de acuerdo con el ejemplo 1 se obtuvo y se empapó con una película hecha de carboximetilcelulosa (CMC). La CMC utilizada era de la variedad de alta viscosidad (1500-3000 cps al uno por ciento (1 %) a veinticinco grados centígrados (25⁰C)) disponible de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU.), N° de catálogo C-5013. Una película de CMC se formó a partir de una concentración de gel de 8 g de CMC /100 ml de agua destilada (8 % p/v). La película tenía un grosor aproximadamente igual al grosor del material de velo a empapar. La película se produjo haciendo rodar a una perla de gel de CMC al 8 % sobre una placa metálica plana y permitiendo que la película se consolide. La película de gel de CMC se colocó a continuación en contacto con un pedazo de tamaño similar de material de velo del ejemplo 1 y se presionaron de forma táctil conjuntamente entre dos superficies de liberación adecuadas durante aproximadamente un (1) minuto a temperatura ambiente. El material de velo empapado en CMC se secó a continuación al vacío a 40 °C, con una purga ocasional con aire.

Este procedimiento se repitió con una película de gel de CMC colocada sobre ambos lados del material de velo en una relación de "sándwich".

Cuando se humedeció con solución salina, agua o sangre, el material descrito en este ejemplo generaba un gel concentrado que presentaba una adherencia significativa que hacía el velo fácilmente conformable para la topografía de muchas características físicas. Dicha adherencia se reconoció como portadora de potencial para ayudar a un cirujano, intervencionista u otro profesional sanitario a mantener temporalmente la presente invención en una ubicación anatómica, zona de implantación particular o en aproximación a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable. El revestimiento de CMC en forma seca o en gel puede afectar a la velocidad de permeación de diversos fluidos fisiológicos dentro o fuera del material de velo subyacente.

20 **Ejemplo 21**

Este ejemplo describe empapar carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un material de velo 7:1 terminado de acuerdo con el ejemplo 5, más arriba. Para fabricar esta construcción, carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad ("CMC"; Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) se disolvió en agua desionizada a una concentración del cuatro por ciento (4 %) (es decir, 4 g/100 ml) usando un mezclador industrial. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de CMC se empapó en el material de velo terminado (3,8 cm X 10,2 cm) usando un rodillo para rellenar completamente la porosidad del velo. El velo empapado en CMC se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC estirado, autocohesionado, empapado en CMC.

Cuando se humedeció con solución salina, agua o sangre, el material descrito en este ejemplo generaba un gel concentrado que presentaba una adherencia significativa que hacía al velo fácilmente conformable para la topografía de muchas características físicas. Dicha adherencia se reconoció como portadora de potencial para ayudar a un cirujano, intervencionista u otro profesional sanitario a mantener temporalmente la presente invención en una ubicación anatómica, zona de implantación particular o en aproximación a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable.

35 **Ejemplo 22**

Este ejemplo describe empapar carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un velo terminado de acuerdo con el ejemplo 16 y disolver la CMC empapada desde el velo en una solución de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Para fabricar esta construcción, se empapó CMC al 4 % en una muestra de material de velo altamente poroso fabricado de acuerdo con el ejemplo 16 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos. El velo empapado se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC, autocohesionado, de alta porosidad empapado en CMC. El velo empapado en CMC del ejemplo 16 se sumergió a continuación en una solución de PBS. En el momento de la inmersión, la CMC se hinchaba para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado, de alta porosidad, relleno de hidrogel. En el momento de la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, la CMC parecía disolverse en la PBS y eluirse del material de velo.

Ejemplo 23

Este ejemplo describe empapar una carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 16. Para fabricar esta construcción, una solución de CMC al ocho por ciento (8 %) se empapó en una muestra de material de velo altamente poroso fabricada de acuerdo con el ejemplo 16 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El velo empapado se secó a continuación al vacío a 40 °C para producir un material de velo de PGA:TMC, autocohesionado, de alta porosidad empapado en CMC. En el momento de la inmersión en PBS, la CMC se hinchaba para producir un velo relleno de hidrogel. En el momento de la inmersión adicional durante 10 min, la CMC se disolvía y se eluía del material de velo.

55 **Ejemplo 24**

Este ejemplo describe empapar carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21 y reticular la CMC consigo misma en el material de velo. Para fabricar esta construcción,

5 un material terminado de acuerdo con el ejemplo 21 se obtuvo y se sometió a reticulación química, tal como se enseña en la Patente de Estados Unidos N° 3.379.720, expedida a Reid. En este procedimiento, el pH de la solución de CMC al cuatro por ciento (4 %) se ajustó a pH 4 con adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37 %). Una vez que la CMC estaba empapada y secada al aire de acuerdo con el ejemplo 20, el compuesto se colocó en un horno ajustado a cien grados centígrados (100 °C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico y grupos alcohol presentes en la estructura principal química de CMC. El resultado era un material de velo de PGA:TMC estirado, autocohesionado, de alta porosidad con un material de CMC reticulado contenido en su interior.

Ejemplo 25

10 Este ejemplo describe hinchar el material de velo de CMC reticulado del ejemplo 24 en PBS. El material del ejemplo 24 se sumergió en PBS durante varios minutos. En el momento de la inmersión, la CMC se hinchaba para producir un velo relleno de hidrogel. En el momento de la inmersión adicional durante dos (2) días, los grupos químicos reticulados del material de CMC hacían que la CMC fuera retenida dentro del velo. Una vez rellena con un hidrogel reticulado, el material de velo no permitía que el PBS fluyera a su través. El material de velo de esta
15 realización funcionaba efectivamente como barrera a fluidos.

Ejemplo 26

20 Este ejemplo describe empapar alcohol polivinílico (PVA) en espacios intersticiales de un velo 7:1 terminado de acuerdo con el ejemplo 5. Para fabricar esta construcción, alcohol polivinílico (PVA) de calidad USP se obtuvo de Spectrum Chemical Company, (Gardena, CA). El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración del diez por ciento (10 %) (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de PVA se empapó en un material de velo (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del velo altamente poroso. El velo empapado se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado, empapado en PVA.

25 Ejemplo 27

Este ejemplo describe empapar alcohol polivinílico (PVA) en espacios intersticiales de un velo de acuerdo con el ejemplo 26 y disolver el PVA desde el velo en una solución salina tamponada con fosfato (PBS). El material de velo empapado en PVA del ejemplo 26 se sumergió en una solución de PBS. En el momento de la inmersión, el PVA se hinchaba para producir un material de velo de PGA:TMC estirado, autocohesionado, relleno de hidrogel. En el
30 momento de la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, el PVA se disolvía en el PBS y se eluía del material de velo.

Ejemplo 28

Este ejemplo describe reticular un material empapado en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido succínico. Una vez que el PVA se empapó en un material de velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló
35 químicamente con ácido succínico, un ácido dicarboxílico, de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos N° 2.169.250, expedida a Izard, e incorporada en el presente documento como referencia.

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido succínico (Sigma) en la solución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de PVA-ácido succínico se empapó en un material de velo 7:1 (3,8
40 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y grupos alcohol presentes en el PVA.

45 Ejemplo 29

Este ejemplo describe reticular un material empapado en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido cítrico. Una vez que el PVA se empapó en un velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido cítrico, un ácido tricarboxílico, de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos N° 2.169.250,
expedida a Izard.

50 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g por 100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido cítrico (Sigma) en la solución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de PVA-ácido cítrico se empapó en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis
55 horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido

cítrico y grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 30

5 Este ejemplo describe reticular un material empapado en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido aspártico. Una vez que el PVA se empapó en un velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido aspártico, un aminoácido dicarboxílico.

10 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido aspártico (ácido libre, Sigma) en la solución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de PVA-ácido aspártico se empapó en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido aspártico y grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 31

15 Este ejemplo describe reticular un material empapado en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con carboximetilcelulosa (CMC). Una vez que el PVA se empapó en un velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con CMC, un ácido policarboxílico.

20 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió CMC en la solución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. En este procedimiento, el pH de la solución de CMC al uno por ciento (1 %) se ajustó a pH 1,5 con adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37 %). El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de ácido de PVA-CMC se empapó en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico presentes en la CMC y grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 32

30 Este ejemplo describe hinchar el componente de hidrogel de las construcciones de los ejemplos 28 - 31 en PBS. En el momento de la inmersión de cada una de estas construcciones en una solución de PBS, el PVA se hinchaba para producir materiales de velo rellenos de hidrogel de la presente invención. En el momento de la inmersión adicional durante dos (2) días, el PVA estaba intacto en todos los materiales de velo debido a la presencia de las reticulaciones químicas mencionadas anteriormente. Cada material de velo relleno de hidrogel se observó para prevenir el movimiento de PBS por el material de velo.

Ejemplo 33

35 Este ejemplo describe empapar tensioactivo PLURONIC® en espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 5. El tensioactivo PLURONIC® es un copolímero de polietilenglicol y polipropilenglicol, disponible de BASF (Florham Park, NJ). Ciertas calidades del tensioactivo PLURONIC® forman geles cuando se sumergen en fluidos biológicos calientes, tal como la calidad F-127, tal como se enseña en la Patente de Estados Unidos Nº 5.366.735, expedida a Henry. El tensioactivo PLURONIC® de calidad F-127 se disolvió en diclorometano a una concentración de 5 g por 5 ml.

40 La solución de F-127 se empapó en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo empapado se secó a sesenta grados centígrados (60 °C) durante cinco (5) minutos. El material de velo empapado se sumergió en PBS, se precalentó a 37 °C. En el momento de la inmersión, el F-127 se hinchaba para producir un material de velo relleno de hidrogel. En el momento de la inmersión durante 1 día adicional a 37 °C, el F-127 se disolvió y se eluyó del material de velo.

Ejemplo 34

50 Este ejemplo describe la incorporación de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21 (figura 9A). Dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC de alta viscosidad se añadieron a la solución usando un mezclador industrial. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de CMC/dexametasona se empapó en el velo terminado usando un rodillo, y se secó al aire a temperatura ambiente durante 16 h. En el momento de la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona se eluye del hidrogel.

Ejemplo 35

Este ejemplo describe la incorporación, con reticulación física, de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21. Fosfato de dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC de alta viscosidad se añadieron a la solución usando un mezclador industrial. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de CMC/fosfato de dexametasona se empapó en el velo terminado usando un rodillo, y se secó al aire a temperatura ambiente durante 16 h. En el momento de la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que el fosfato de dexametasona se eluye del hidrogel, a una velocidad más lenta que en el ejemplo 34, debido a complejación física ácido/base entre el fosfato de dexametasona básico y la CMC ácida.

Ejemplo 36

Este ejemplo describe la incorporación, con reticulación química, de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 24. Dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC se añadieron a la solución usando un mezclador industrial. El pH de la solución de dexametasona/CMC se ajustó a pH 4 con adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37 %). Una vez que la solución de dexametasona/CMC estaba empapada y secada al aire de acuerdo con el ejemplo 20, el compuesto se colocó en un horno ajustado a cien grados centígrados (100 °C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico y grupos alcohol presentes en la estructura principal química de CMC, y entre grupos de ácido carboxílico presentes en la CMC y grupos alcohol presentes en la dexametasona. En el momento de la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona se eluye del hidrogel, a una velocidad más lenta que en el ejemplo 35, debido a la formación de enlaces éster entre la dexametasona y la CMC.

Ejemplo 37

Este ejemplo describe la incorporación, con reticulación química, de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 28. Dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada.

Se disolvió PVA en el agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. Ácido succínico (Sigma) también se disolvió en la solución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se retiró por centrifugado. La solución de dexametasona-PVA-ácido succínico se empapó a continuación en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones estéricas entre grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y grupos alcohol presentes en el PVA, y entre grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y grupos alcohol presentes en la dexametasona. De esta manera, la dexametasona se unió químicamente mediante enlaces éster al ácido succínico, que, a su vez, se unió químicamente mediante enlaces éster al PVA. En el momento de la inmersión en PBS, el PVA se hinchaba y se observó que la dexametasona se eluye del hidrogel a una velocidad lenta, debido a la formación de enlaces éster entre la dexametasona y el ácido succínico/PVA.

Ejemplo 38

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención para incluir un material añadido en combinación con un velo bioabsorbible estirado. (Figura 12).

Se cortaron una serie de agujeros (0.5 cm) en dos pedazos rectangulares de película colada de disolvente compuesta por copolímero de 85 % de d,l-PLA-co-15 % de PGA (disponible de Absorbable Polymers, Pelham, Alabama, EE.UU.). Un pedazo rectangular de tamaño similar de material de velo 6:1 terminado de acuerdo con el ejemplo 1 se obtuvo y se colocó entre los dos pedazos del material de la película y estos se presionaron conjuntamente a temperatura elevada y un tiempo suficiente para permitir tanto el ablandamiento como la penetración del copolímero de PLA:PGA en los intersticios del velo del ejemplo. El compuesto laminado resultante poseía áreas donde el material de velo encerrado estaba expuesto regionalmente por los agujeros de la película. Dependiendo de la presión aplicada, la temperatura, y los grosores de la película y el velo utilizados, la porosidad del velo entre las capas de película opuestas puede o no volverse rellena. Como alternativa, la película, con o sin agujeros, puede aplicarse a una única superficie del velo provista. Cuando se exponen a condiciones acuosas a 37 °C, el componente de película otorga una rigidez maleable que facilita la manipulación táctil y el mantenimiento de la construcción de velo en una forma no plana deseada desde antes de la implantación.

La composición del componente o componentes laminados descritos puede seleccionarse entre materiales naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles con propiedades deseables que pueden actuar adicionalmente como portadores para agentes bioactivos, y pueden actuar como alternativa como un medio que proporciona una velocidad de liberación controlada de la sustancia o sustancia bioactivas contenidas. El compuesto laminado descrito puede estar fijado, como alternativa, por diversos medios disponibles a otros materiales naturales o

sintéticos absorbibles o no absorbibles para desencadenar una respuesta biológica (por ejemplo, hemostasia, inflamación), para proporcionar soporte mecánico, y/o como vehículo para el suministro de agentes bioactivos.

Ejemplo 39

5 Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto que comprende un material de la presente invención en combinación con un material de apósito (figura 10). El material de la presente invención ayuda a mantener a el material de apósito en su lugar sobre un aparato de grapado durante un procedimiento quirúrgico (figuras 10A y 10B).

10 Dos materiales de velo autocohesionados estirados a 6:1 porosos terminados de acuerdo con el ejemplo 1 se obtuvieron, se cortaron en formas rectangulares de tamaño similar con un láser de seguimiento de patrones, y se dispusieron en capas conjuntamente para formar una bolsa entre las capas. Un láser de seguimiento de patrones también se usó para cortar un material de apósito bioabsorbible de forma rectangular hecho de un copolímero de bloques de PGA:TMC (67:33 por ciento en peso) obtenido de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El patrón del láser controlaba las dimensiones exactas de los tres pedazos de material de velo. El patrón del láser también proporcionaba cuatro pequeños agujeros de alineamiento en los tres pedazos de material de velo. Los agujeros de alineamiento se usaron para ubicar los pedazos individuales sobre un mandril y ayudar a soldar los materiales de velo entre sí. El mandril tenía una forma de sección transversal cuadrada.

20 Para construir el dispositivo, el pedazo de dos capas de material de velo estirado poroso se enrolló alrededor de tres de los cuatro lados del mandril y se mantuvo en su lugar con clavijas de ubicación colocadas a través de los agujeros cortados con láser. El material de apósito se colocó sobre el cuarto lado del mandril y se mantuvo en su lugar con clavijas de ubicación colocadas a través de los agujeros cortados con láser. Una vez que los pedazos estaban apropiadamente yuxtapuestos, la combinación se insertó sobre un soldador ultrasónico y se formaron soldaduras por compresión en caliente a lo largo de los dos bordes largos de los materiales de velo rectangulares para unir el material de velo estirado poroso al material de apósito. Las soldaduras tenían aproximadamente 0,025 cm de anchura. La forma final de la construcción era de forma generalmente tubular con una sección transversal sustancialmente cuadrada. La soldadura ultrasónica era suficientemente fuerte para mantener al material de apósito sobre el aparato de grapado durante la manipulación del material de apósito, mientras sigue siendo suficientemente frangible para permitir que el material de apósito y el material de velo estirado poroso se separen cuando se aplica una fuerza de tracción al material de velo estirado poroso.

30 Para ayudar a separar el material de apósito del material de velo estirado poroso, un cordel hecho de polietilentereftalato (PET) se unió al material de velo estirado poroso antes del procedimiento de soldadura ultrasónica mencionado anteriormente. Una lengüeta estaba provista en el extremo libre del cordel. Después de la construcción del material compuesto, el cordel unido se enrolló y se almacenó en la bolsa con la lengüeta expuesta.

En una realización similar, se realizaron perforaciones en el material de apósito adyacente a la soldadura ultrasónicas para ayudar a separar el material de apósito del material de velo estirado poroso.

35 Ejemplo 40

Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto que comprende un material de la presente invención en combinación con un material no bioabsorbible (figura 15). En esta realización, el material bioabsorbible ocupa un área distinta del material no bioabsorbible del compuesto. En particular, este material compuesto de la presente invención es útil como dispositivo dental implantable donde la parte no bioabsorbible del dispositivo puede permanecer en el cuerpo del receptor de un implante, mientras la parte bioabsorbible desaparece del cuerpo del receptor del implante en un periodo de tiempo previsible. En esta realización, un segundo dispositivo dental implantable puede colocarse en el área de la presente invención originalmente ocupada por la parte bioabsorbible de la invención.

45 Un material de velo 6:1 terminado de acuerdo con el ejemplo 1 se obtuvo y se cortó en una forma oval de aproximadamente 0,5 cm de ancho X 0,75 cm de largo. Un pedazo rectangular de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) de calidad médica con esquinas redondeadas se obtuvo de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El material de ePTFE era de 0,75 cm de ancho y 1,0 cm de largo. Un agujero se cortó en el ePTFE ligeramente más pequeño que las dimensiones externas del material del ejemplo 1. El material del ejemplo 1 se colocó sobre el agujero y se unió con disolvente en su lugar usando una pequeña cantidad de una solución de PLA:TMC/acetona aplicada a lo largo del borde del agujero suficiente para disolver y hacer fluir a parte del material del ejemplo 1 en la estructura porosa de material de ePTFE. La solución de acetona utilizada estaba compuesta por aproximadamente un 20 % (p/v) de poli(70 % lóctido-co-30 % carbonato de trimetileno), un copolímero disponible en el mercado de Boehringer Ingelheim, (Ingelheim, Alemania y Petersburg, Virginia, EE.UU.). El material compuesto se colocó brevemente en un horno calentado por debajo del punto de fusión del material del ejemplo 1 y a presión reducida para retirar completamente el disolvente de acetona del producto sanitario implantable.

55 El dispositivo de este ejemplo es particularmente adecuado para situaciones médicas que requieren nuevo crecimiento, o regeneración, de tejido en la zona de defecto o lesión. Por ejemplo, en algunas aplicaciones dentales, un espacio se crea o se agranda en un hueso mandibular como parte de un procedimiento de reparación. A menos

que se impida que el tejido gingival circundante crezca hacia dentro en el espacio, el hueso no crecerá de nuevo en el espacio, tal como se desea. El dispositivo de este ejemplo se coloca sobre el espacio en el hueso para impedir que tejidos no deseados crezcan hacia el interior en el espacio, mientras que el nuevo crecimiento del tejido óseo deseado es promovido. Con dispositivos convencionales hechos de ePTFE en solitario, el ePTFE que queda permanentemente en la zona de implantación. En algunas situaciones, puede ser deseable colocar un segundo dispositivo dental implantable, tal como un perno metálico, en el tejido óseo recién recrecido. Proporcionar un material de barrera tisular de ePTFE con un material bioabsorbible de acuerdo con la presente invención permitiría que la parte bioabsorbible del dispositivo desaparezca de la zona de implantación y deje una trayectoria no obstruida a través del material de ePTFE para colocar un segundo implante dental.

10 **Ejemplo 41**

Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto de la presente invención que tiene un componente no bioabsorbible combinado con un componente bioabsorbible (figura 21). En este ejemplo, un material de velo bioabsorbible 6:1 terminado tal como se ha descrito en el ejemplo 1 se une a un material de politetrafluoroetileno expandido poroso para formar una lámina implantable. La lámina puede usarse como recambio, o sustituto, para diversas membranas anatómicas. En particular, estas membranas son útiles como sustitutos de la dura madre y otras membranas del sistema nervioso.

Un material bioabsorbible de acuerdo con el ejemplo 1 se obtuvo y se extendió sobre un material laminar de ePTFE fino que tenía fibrillas delicadas y volúmenes de poro espaciosos. El material de ePTFE se fabricó de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 5.476.589 expedida a Bacino.

20 Las dos láminas de material se unieron con disolvente entre sí usando la solución de PLA:TMC/acetona descrita anteriormente. Una vez unida, la acetona se retiró con calor y al vacío. El resultado era un material laminar compuesto adecuado para uso como producto sanitario implantable.

Ejemplo 42

25 Este ejemplo describe el uso de un material de velo estirado, autocohesionado, poroso de la presente invención como envuelta de soporte externa para una estructura anatómica u órgano (figura 11). La envuelta también puede usarse en una zona anastomótica para minimizar la filtración y las adhesiones de tejido.

30 En este ejemplo, se realizó un estudio de compatibilidad tisular en un grupo de animales. En el estudio, un pedazo de un material de velo estirado, autocohesionado, poroso fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 se cortó en un pedazo rectangular 2cm X 5cm. El material de velo 6:1 estirado de manera uniaxial terminado del ejemplo 1 mostraba una capacidad de alargarse en la dirección más larga del velo (es decir, 10 cm). Un material de control hecho de materiales no bioabsorbibles se obtuvo de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ con la marca comercial PRECLUDE® Dura Substitute (PDS).

35 Se usaron dos zonas en cada colon de ocho (8) conejos New Zealand White para las pruebas. En una zona distal aproximadamente 5 cm del ano, un pedazo de uno de los materiales de prueba se enrolló alrededor del colon. Cinco centímetros más arriba en el colon, más proximal, otro pedazo de material de prueba, diferente del primer pedazo, se enrolló alrededor del colon. Los materiales formaban manguitos alrededor de la serosa del colon y se fijaron en su sitio con suturas de GORE-TEX®.

40 Al final de siete (7) días y treinta (30) días, todos los animales fueron sacrificados y los diversos materiales se recuperaron intactos. El segmento particular del colon envuelto con cualesquiera adhesiones adjuntas se sumergió en formalina tamponada neutra al 10 % para histología en parafina. Las adhesiones a los materiales se valoraron.

45 Tras la evaluación macroscópica y el análisis histológico del material de velo de la presente invención mostraba incorporación del material de velo en la serosa a los siete (7) días. El material de velo de la presente invención estaba bien incorporado a la serosa del colon así como a las adhesiones circundantes el día treinta y uno (31). Se observó que el material de velo de la presente invención estaba altamente vascularizado tanto a los siete (7) como a los treinta y un (31) días. El PDS no estaba incorporado en la serosa a los siete (7) o treinta y un (31) días ni el material se había vascularizado.

El uso de un material de velo de la presente invención en combinación con un revestimiento de un material de barrera a la adhesión bioabsorbible, tal como un biomaterial de alcohol polivinílico (PVA), carboximetilcelulosa o ácido hialurónico parcialmente reticulado, podría ser ventajoso.

50

REIVINDICACIONES

1. Un artículo implantable que comprende filamentos continuos formados en fundido entremezclados para formar un velo poroso en el que dichos filamentos están autocohesionados entre sí en múltiples puntos de contacto, en el que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semicristalino enlazado covalentemente a o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, en el que los filamentos poseen inmiscibilidad de fases del componente polimérico de parcial a completa cuando están en un estado cristalino, en el que dicho velo poroso tiene una porosidad porcentual mayor de noventa en ausencia de componentes adicionales, en el que el velo poroso es un velo estirado de manera uniaxial; y en el que dicho artículo implantable está en forma de un tubo hueco.
2. El artículo implantable de la reivindicación 1, que comprende además un armazón sujeto a dicho tubo hueco.
3. El artículo implantable de la reivindicación 2, en el que dicho armazón es un material metálico.
4. El artículo implantable de la reivindicación 2, en el que dicho armazón está fabricado de un material bioabsorbible.
5. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que la porosidad porcentual es mayor de noventa y uno.
6. El artículo implantable de la reivindicación 5, que comprende además un armazón unido a dicho tubo hueco.
7. El artículo implantable de la reivindicación 6, en el que dicho armazón es un material metálico.
8. El artículo implantable de la reivindicación 7, en el que dicho armazón es un material bioabsorbible.
9. Un artículo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho velo poroso está en forma de un tubo corrugado capaz de aumentar de longitud y de diámetro.
10. El artículo implantable de la reivindicación 9, en el que la porosidad porcentual es mayor de noventa y uno en ausencia de componentes adicionales.
11. El artículo implantable de la reivindicación 1 o 9, en el que el al menos un componente polimérico semicristalino está enlazado covalentemente a al menos un componente polimérico amorfo.
12. El artículo implantable de la reivindicación 11, en el que los componentes comprenden un copolímero de bloques.
13. El artículo implantable de la reivindicación 1 o 9, en el que el al menos un componente polimérico semicristalino está mezclado con el al menos un componente polimérico amorfo.
14. El artículo implantable de la reivindicación 13, en el que al menos uno de los componentes es un copolímero de bloques.
15. El artículo implantable de la reivindicación 1 o 9, en el que al menos un componente polimérico semicristalino tiene un punto de fusión mayor de ochenta grados centígrados (80 °C).
16. El artículo implantable de cualquier reivindicación anterior, en el que del veinte (20) al cuarenta (40) por ciento de los filamentos en el velo poroso tienen un diámetro mayor de veinte (20) micrómetros, y en el que dichos filamentos comprenden un copolímero tribloque que comprende el 67 % p/p de poliglicolida (PGA) y el 33 % p/p de policarbonato de trimetilo (TMC) y en el que la relación de estirado varía entre 4 y 10 veces.
17. El artículo implantable de cualquier reivindicación anterior, en el que el velo poroso puede obtenerse estirando un velo precursor no recocado en una dirección uniaxial, seguido por recocado con restricción completa o parcial.
18. El artículo implantable de cualquier reivindicación anterior, en el que del sesenta y cuatro (64) al ochenta y uno (81) por ciento de los filamentos tienen un diámetro menor de veinte (20) micrómetros, y en el que dichos filamentos comprenden un copolímero tribloque que comprende el 67 % p/p de poliglicolida (PGA) y el 33 % p/p de policarbonato de trimetilo (TMC) y en el que la relación de estirado varía entre 4 y 10 veces.

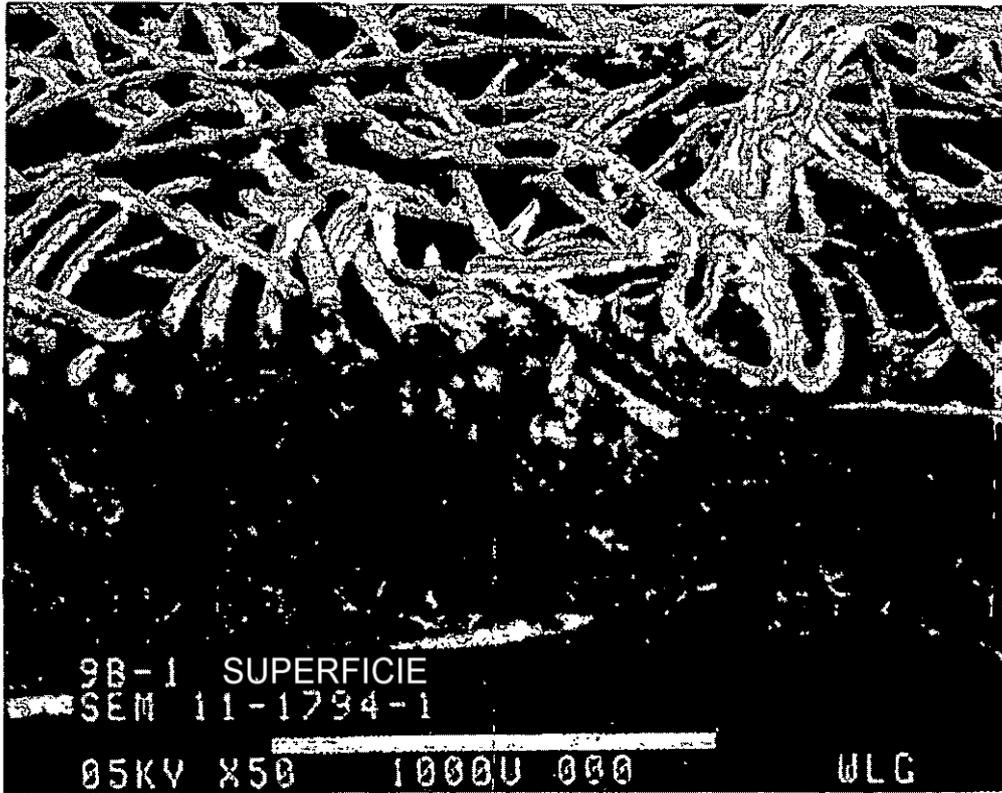


FIG. 1
TÉCNICA ANTERIOR

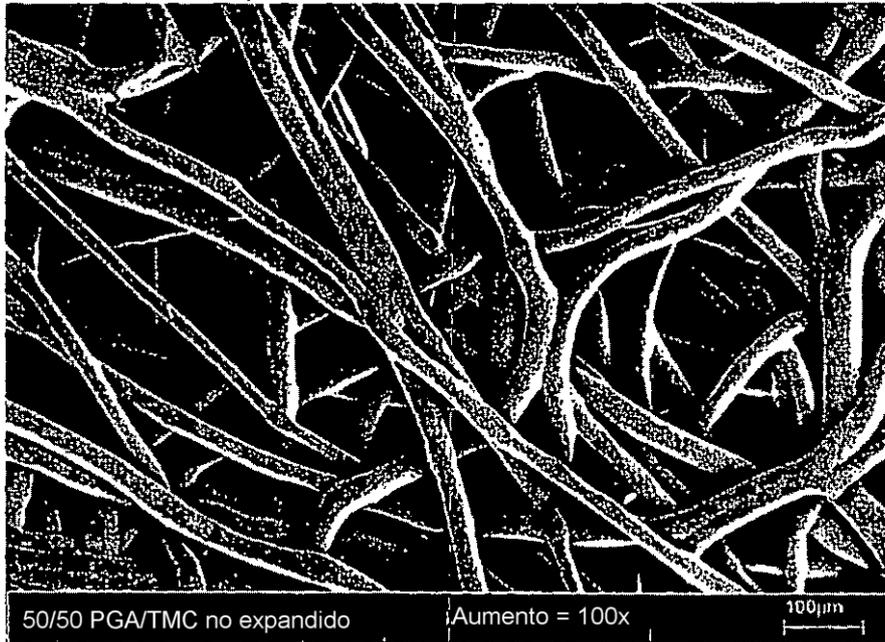


FIG. 1A
TÉCNICA ANTERIOR

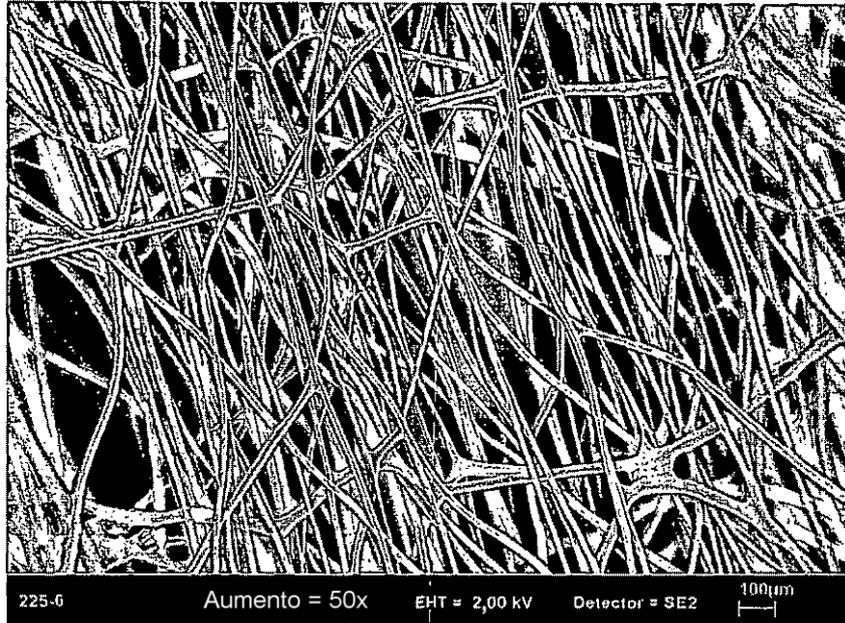


FIG. 2



FIG. 2A

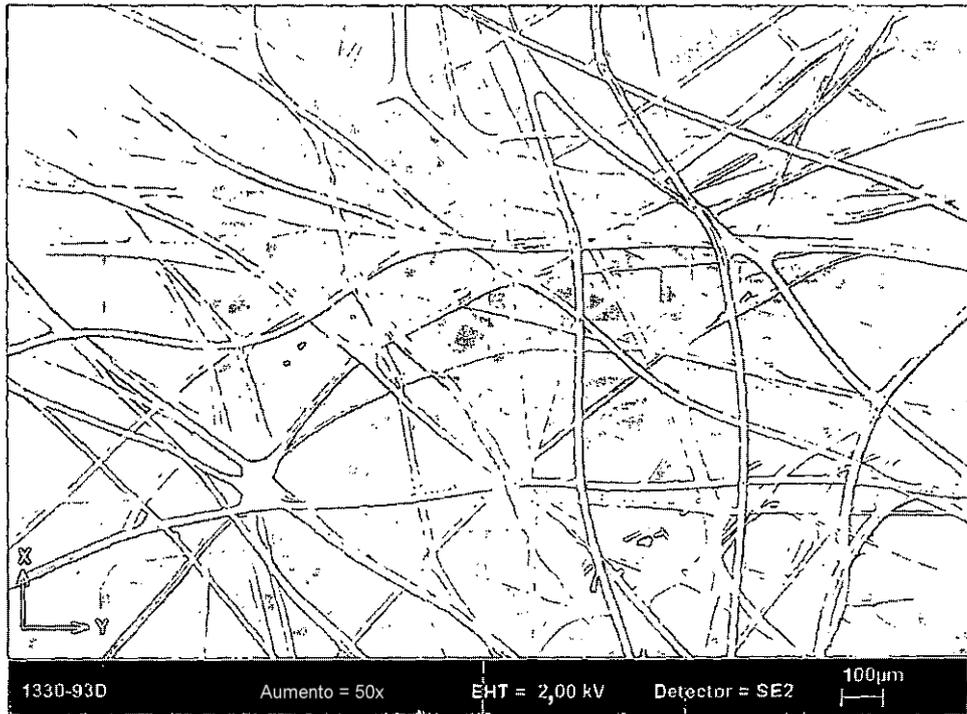


FIG. 3

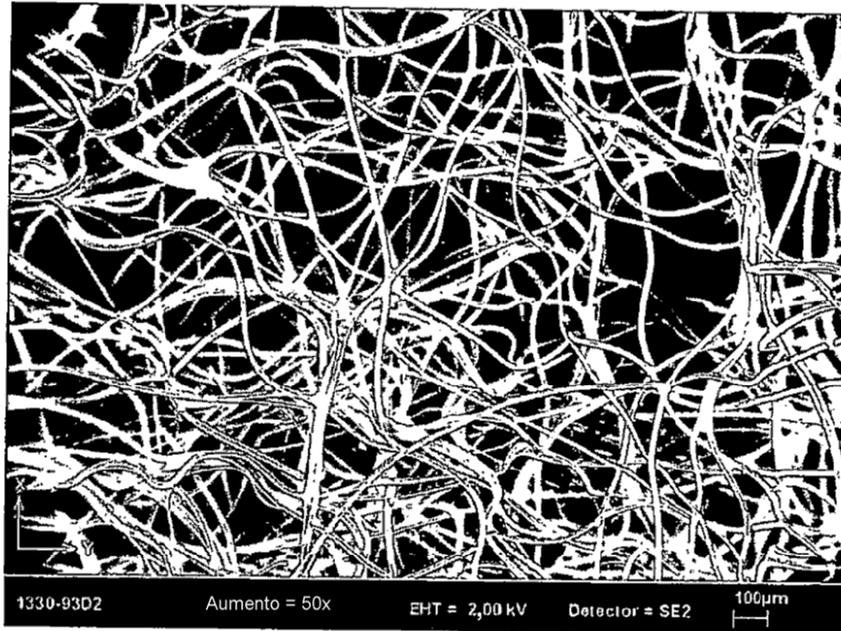


FIG. 4

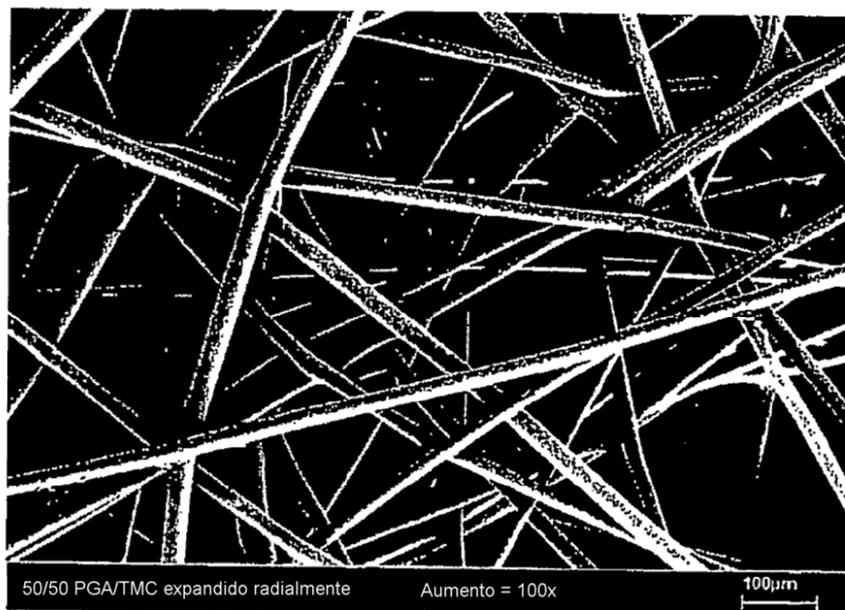


FIG. 4A

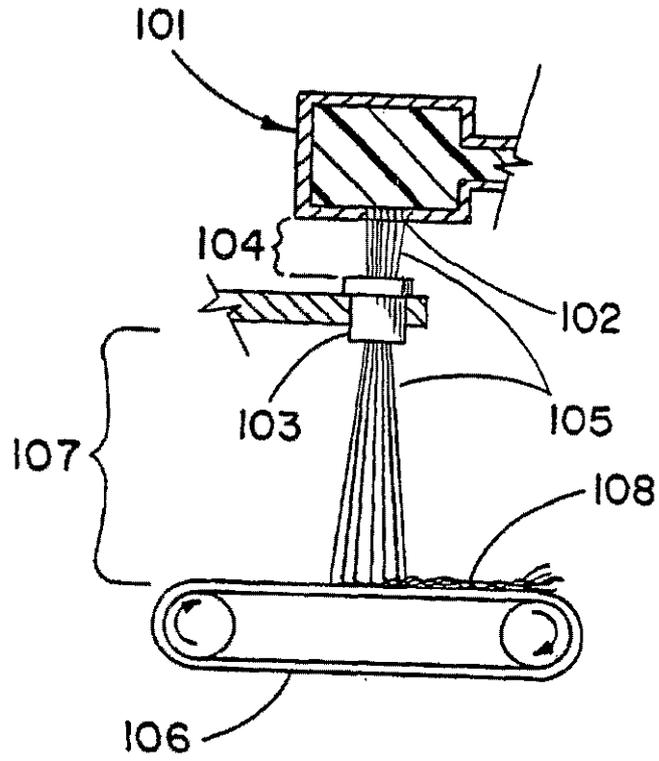


Fig.5

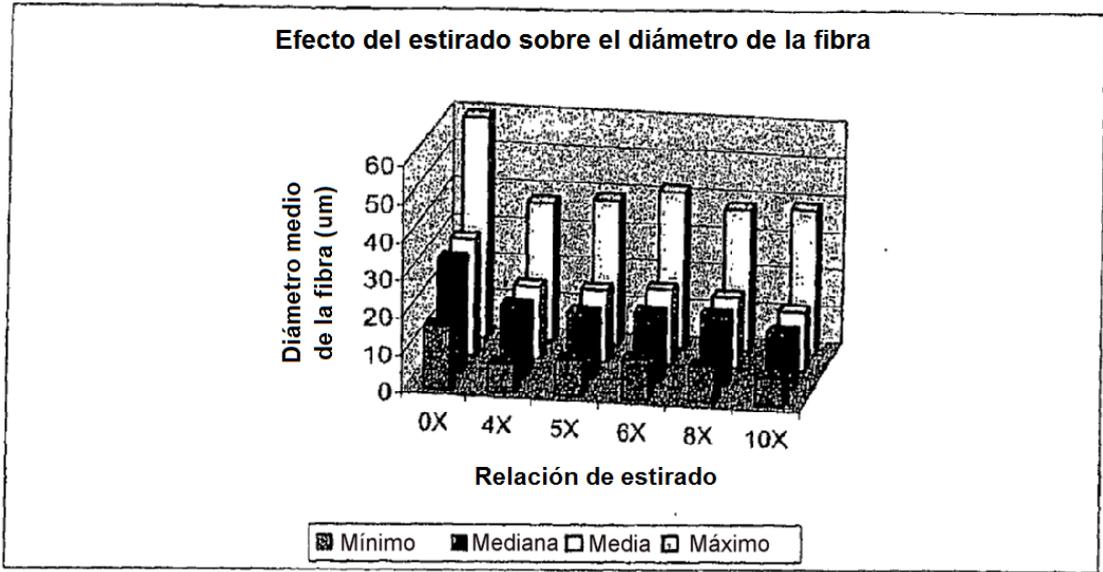


Fig.6

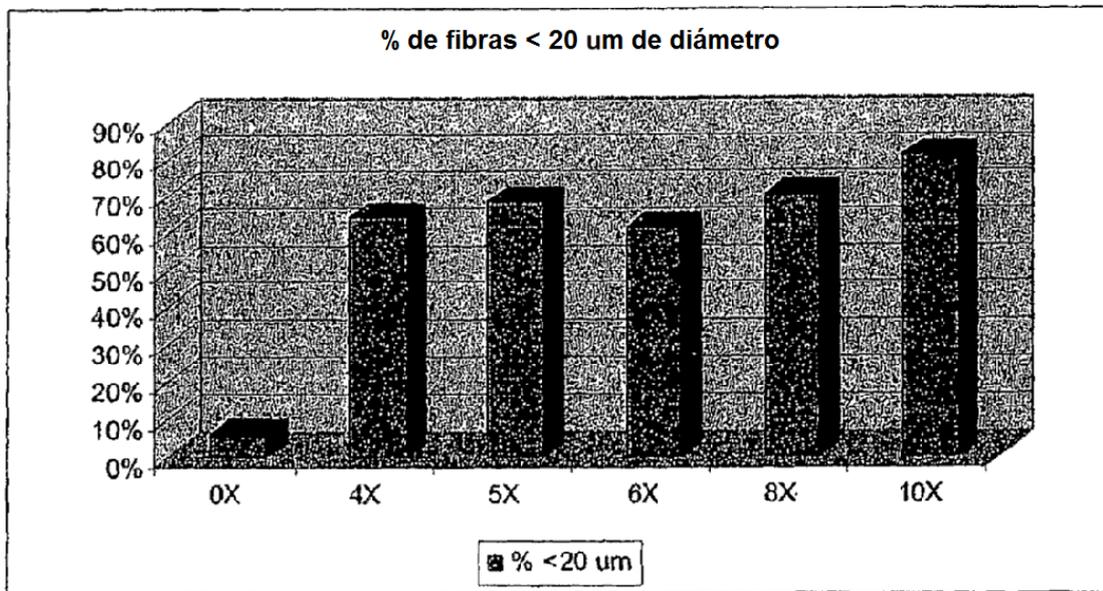


Fig.7

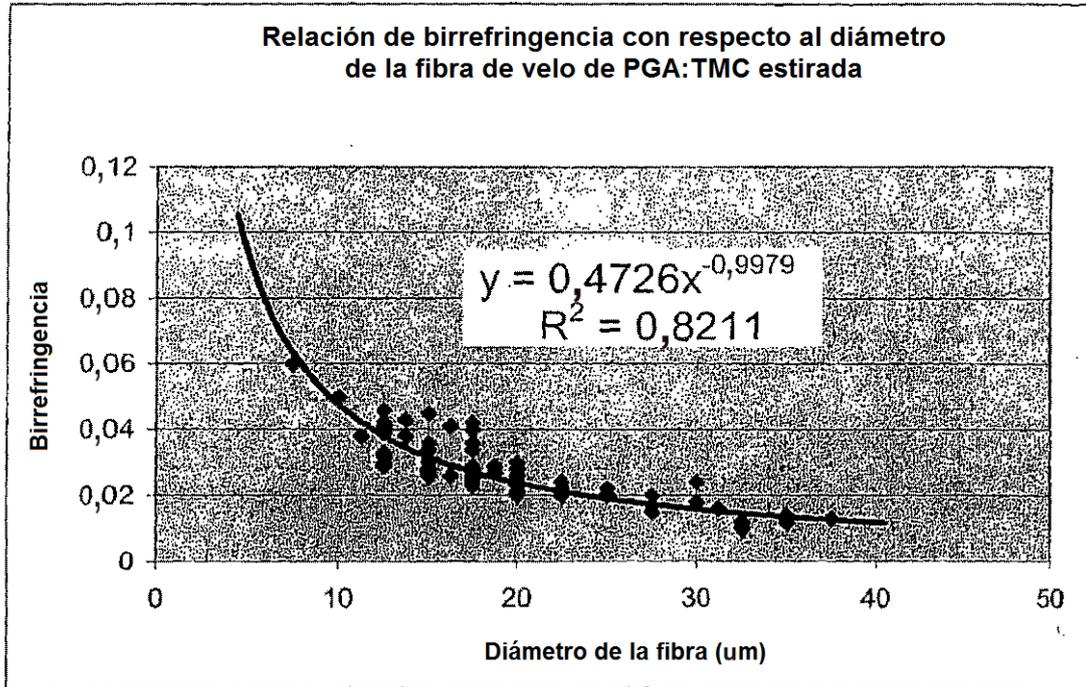


Fig.8

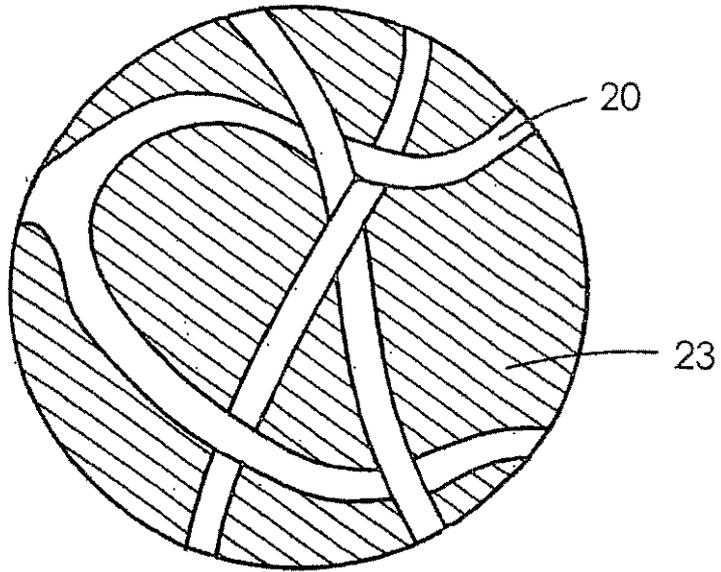


Fig. 9

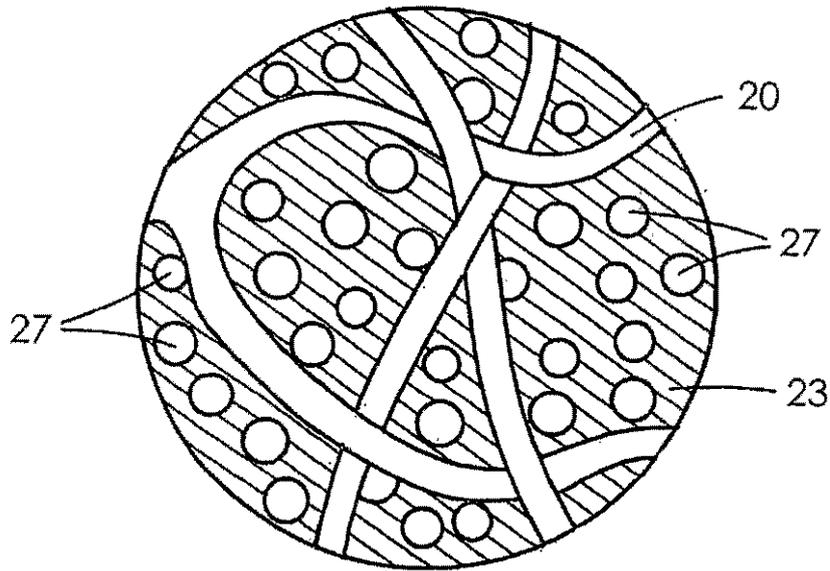


Fig. 9A

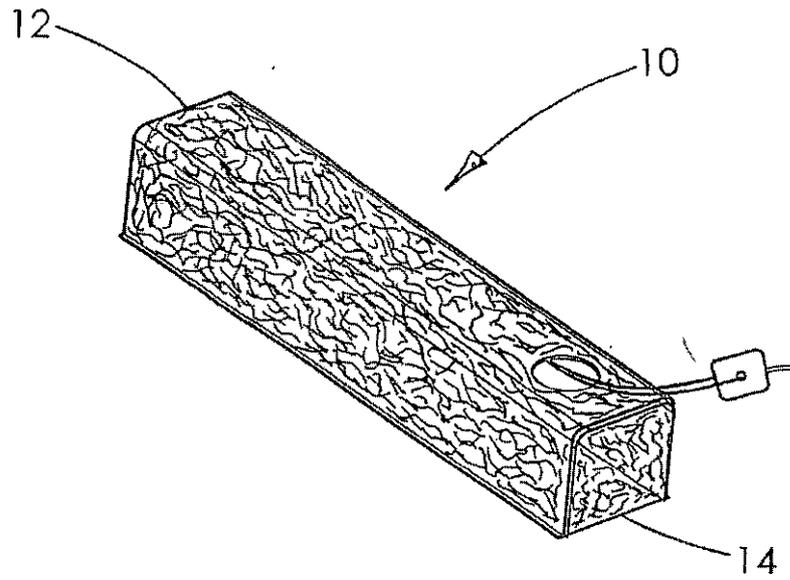


Fig. 10

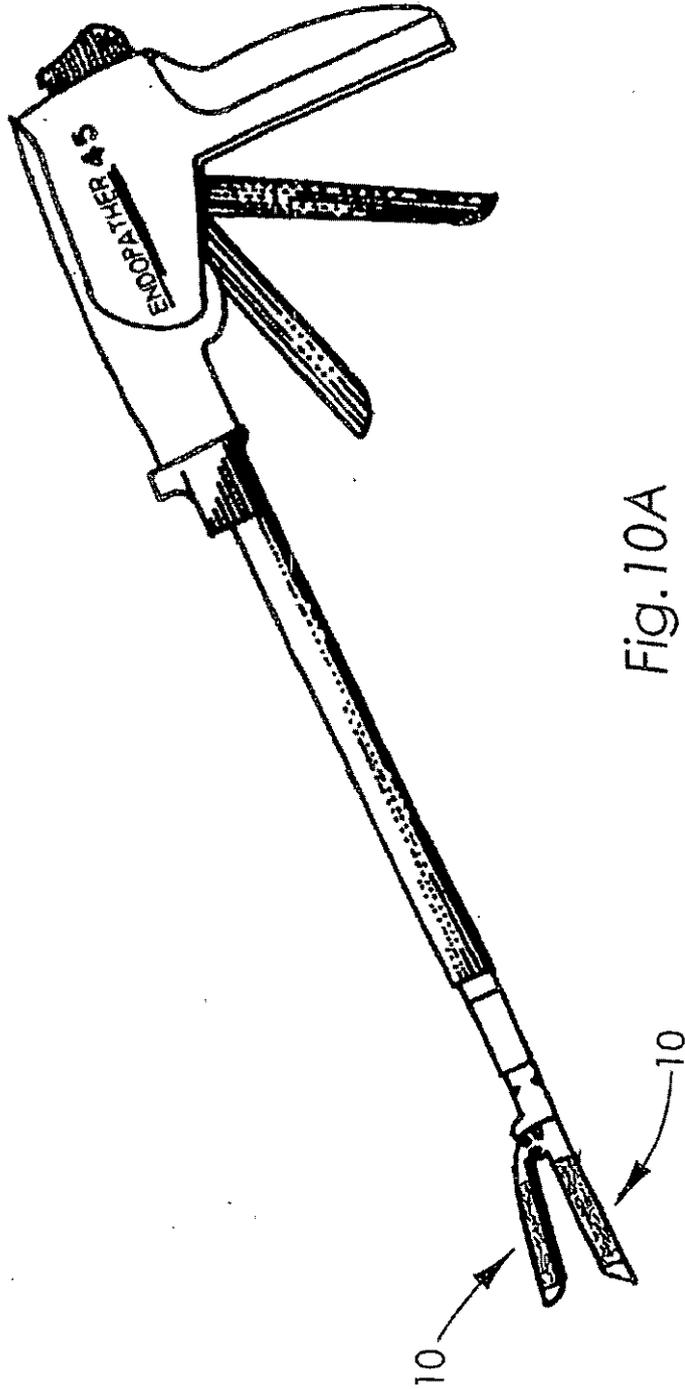


Fig. 10A

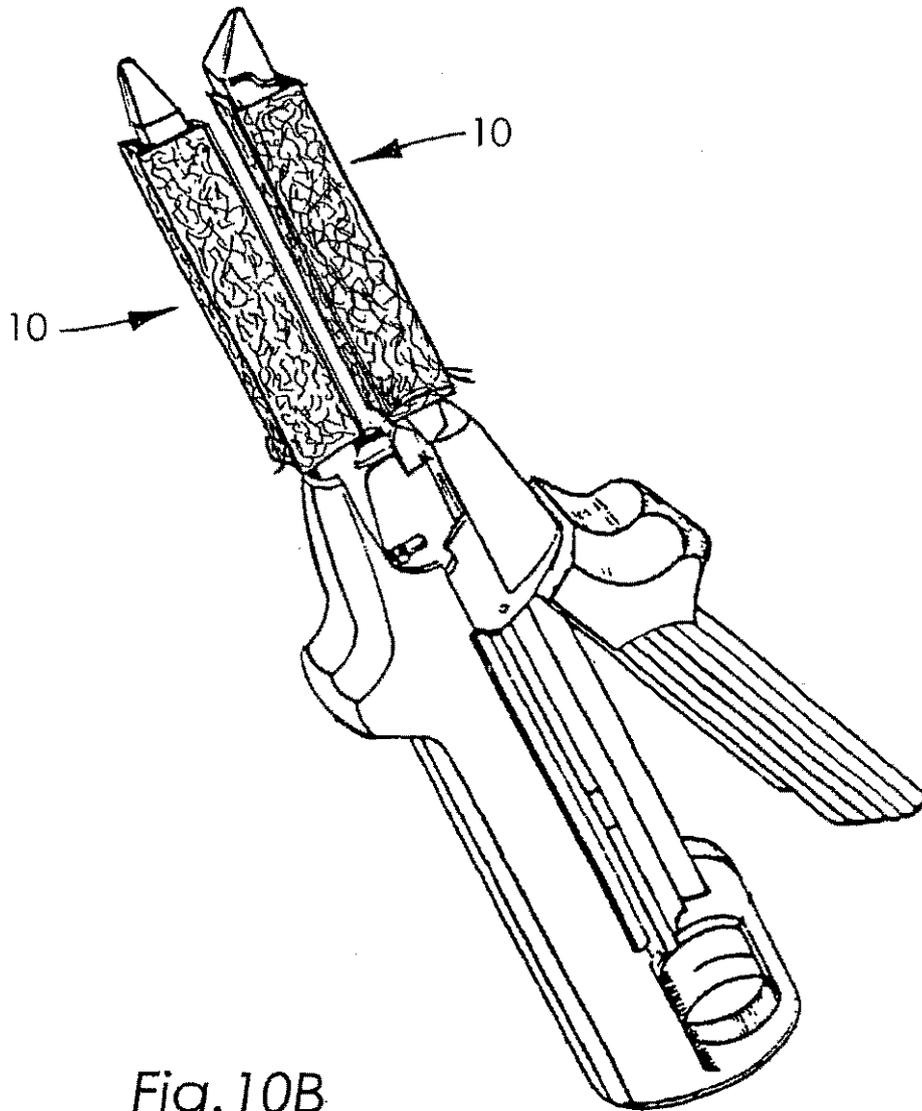


Fig. 10B

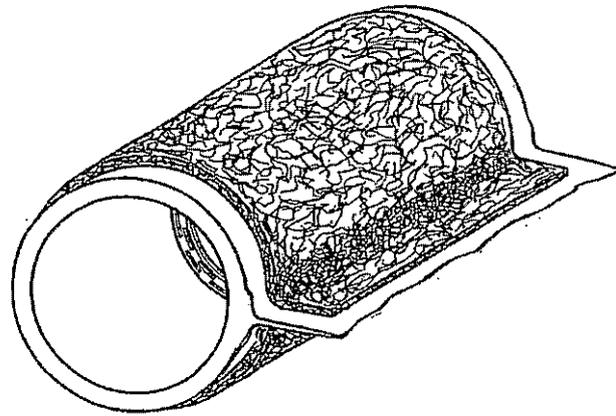


Fig. 11

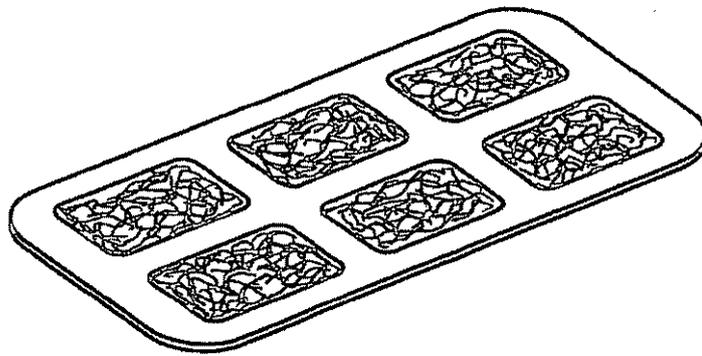


Fig. 12

Fig. 13

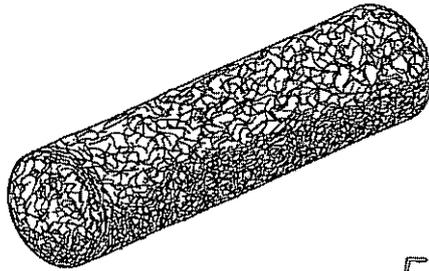
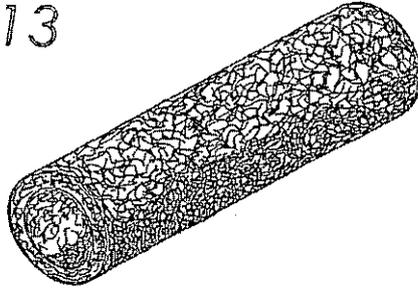


Fig. 14

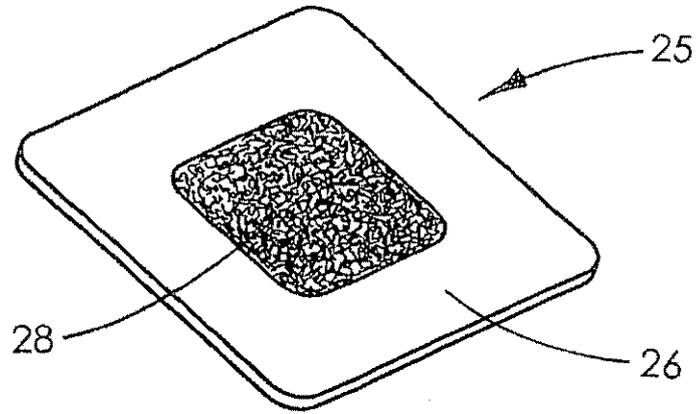


Fig. 15

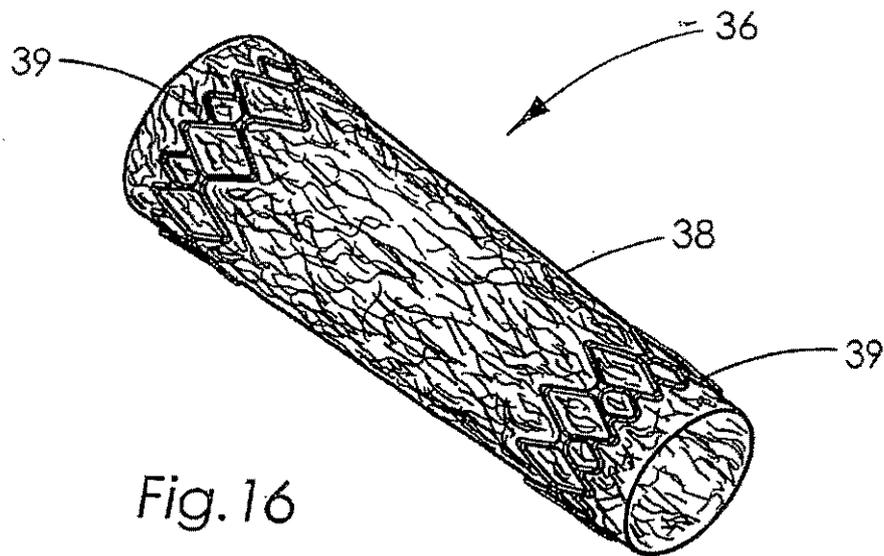


Fig. 16

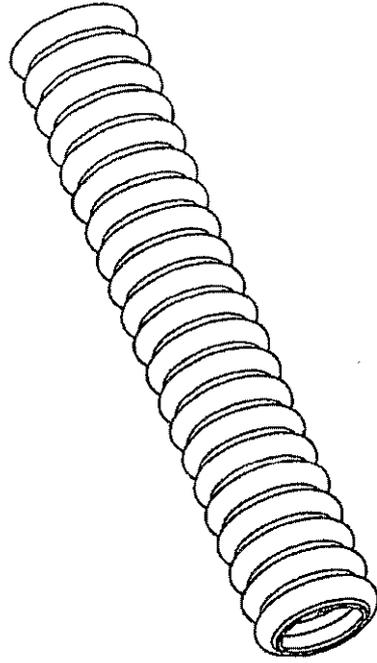


Fig. 17

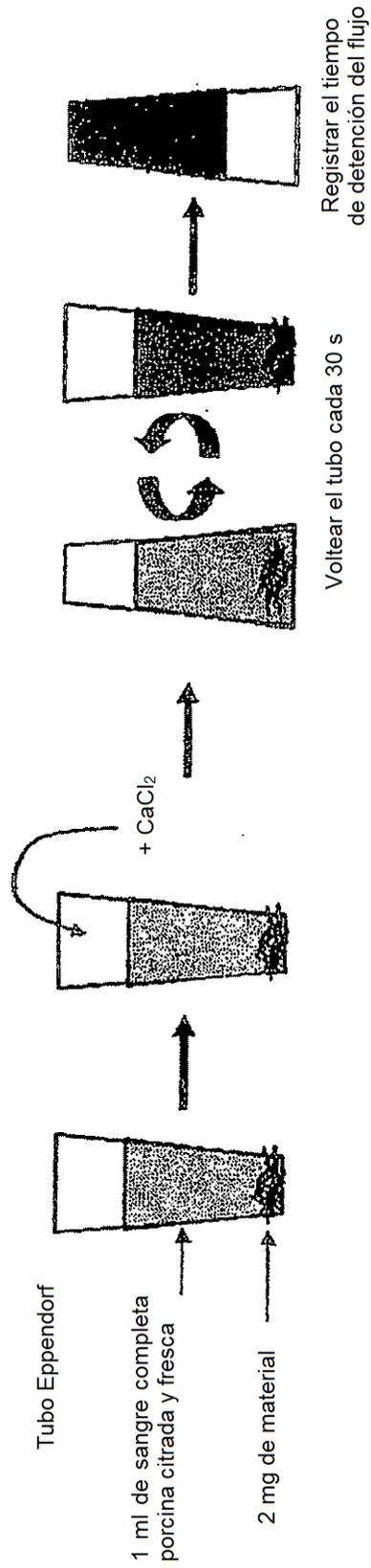


Fig. 18

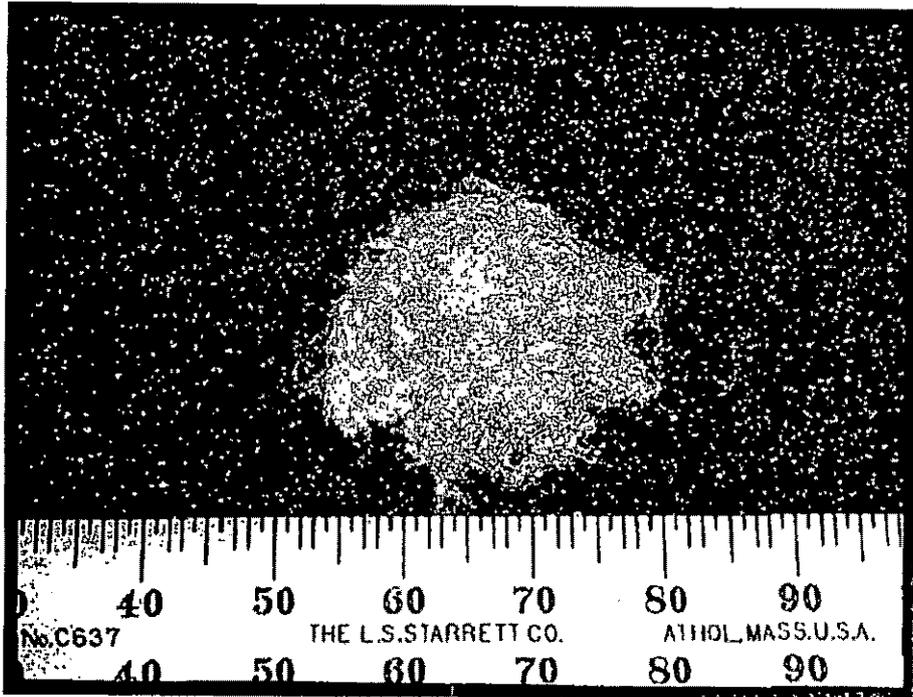


FIG. 19

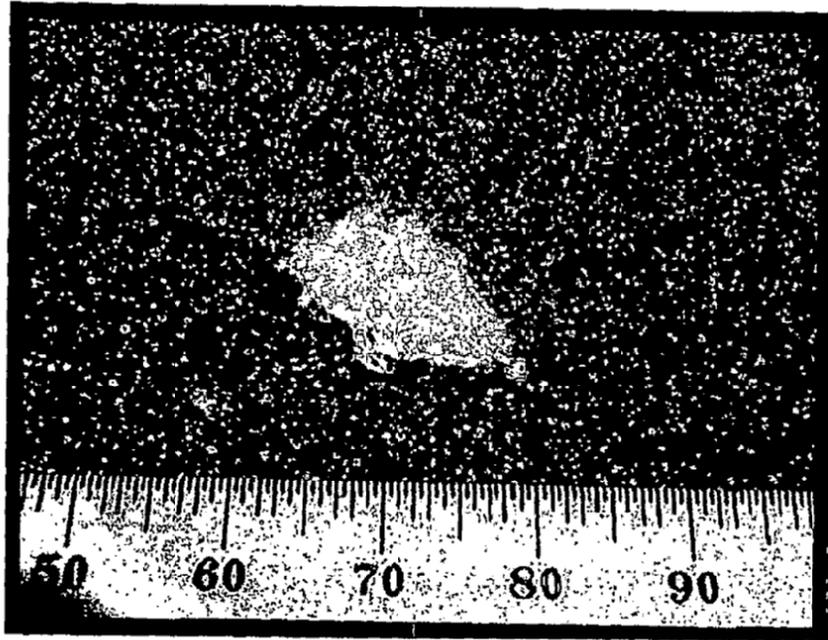


FIG. 19A

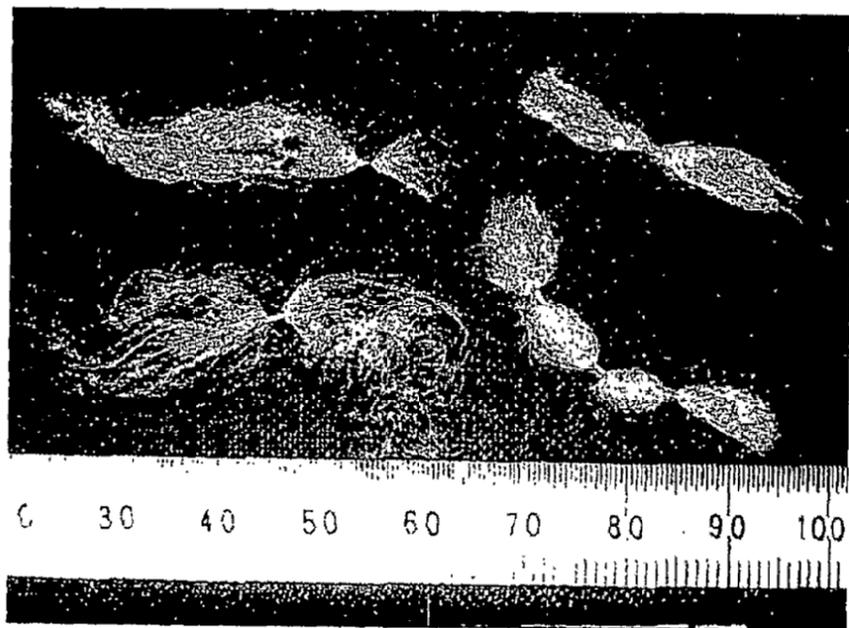


FIG. 19B

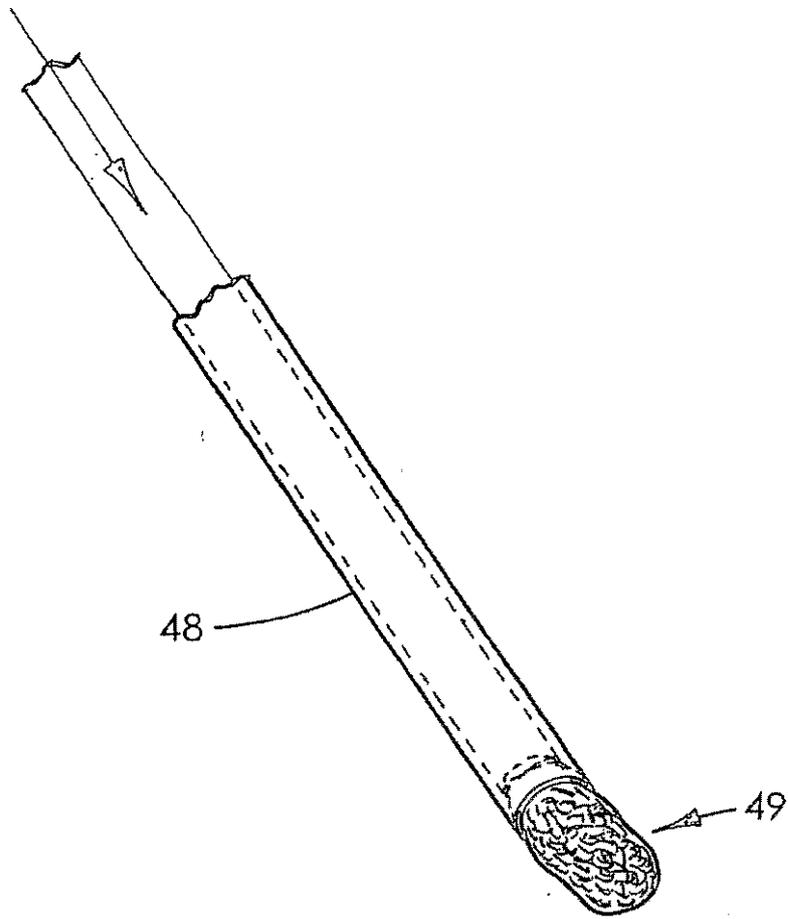


Fig.20

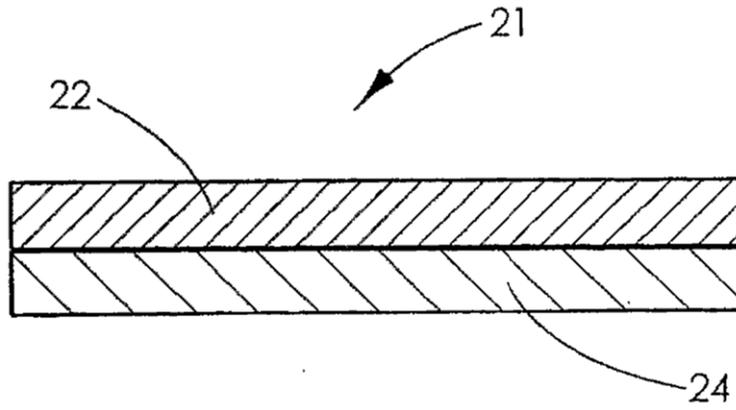


Fig.21

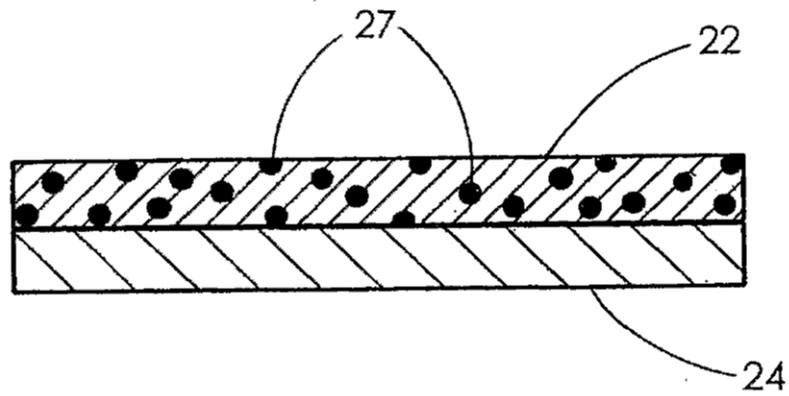


Fig.21A