

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 239**

51 Int. Cl.:

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06788171 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 1909693**

54 Título: **Materiales de velo de material compuesto auto-cohesionados**

30 Prioridad:

29.07.2005 US 193110

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

08.04.2015

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 2 533 239 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 de material compuesto auto-cohesionados

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 Se ha desarrollado una variedad de compuestos poliméricos bioabsorbibles para su uso en aplicaciones médicas. Se pueden usar materiales fabricados a partir de estos compuestos para construir dispositivos implantables que no permanecen permanentemente en el cuerpo de un receptor de implante. Los materiales bioabsorbibles se eliminan del cuerpo de un receptor de implante mediante procesos fisiológicos inherentes del receptor de implante. Estos procesos pueden incluir la disolución simple de la totalidad o parte del compuesto bioabsorbible, hidrólisis de enlaces químicos lábiles en el compuesto bioabsorbible, acción enzimática, y/o erosión superficial del material.

15 Normalmente, los productos de descomposición de estos procesos se eliminan del receptor de implante a través de la acción de los pulmones, hígado, y/o riñones. Se conoce que, en la bibliografía, "biorreabsorbible", "reabsorbible", "bioabsorbible", y "biodegradable" son términos que con frecuencia se usan de forma intercambiable. "Bioabsorbible" es el término preferente en la presente memoria descriptiva.

20 Durante muchas décadas se han usado compuestos poliméricos bioabsorbibles en aplicaciones de cierre y reconstrucción de heridas. Las suturas son los ejemplos más notables. Se han producido también artículos moldeados, películas, espumas, materiales laminados, materiales tejidos y no tejidos con compuestos poliméricos bioabsorbibles. Las composiciones biológicamente activas se han combinado de forma liberable con algunos de estos compuestos bioabsorbibles.

25 La patente de los Estados Unidos con nº 6.165.217, expedida a Hayes, describe un material bioabsorbible en forma de velo auto-cohesionado no tejido (figuras 1 y 1A, en la presente memoria descriptiva). Un material de velo no tejido auto-cohesionado es un velo de filamentos continuos hilado fabricado de al menos un componente polimérico semicristalino unido de forma covalente como un copolímero de bloque lineal con o unido con uno o más componentes poliméricos semicristalinos o amorfos.

30 Los filamentos continuos se producen seleccionando unas condiciones de hilatura que proporcionan una pegajosidad a los filamentos emergentes y que permite que éstos se autoadhieran como filamentos sólidos a medida que los filamentos se recogen en un velo o pila al azar de cohesión, en una superficie de recogida. Los filamentos hilados se entremezclan entre sí a medida que éstos se recogen en forma de velo poroso de filamentos auto-cohesionados. Los filamentos auto-cohesionados tienen múltiples puntos de contacto entre sí dentro del velo. Los filamentos auto-cohesionados unidos en los puntos de contacto sin necesidad de la adición imprescindible de adhesivos complementarios, aglutinantes, aditamentos de adhesivo (por ejemplo, disolventes, resinas de agente de pegajosidad, agentes de ablandamiento), o procesamiento de masa fundida posterior a la extrusión. Los filamentos auto-cohesionados del velo no tejido de poliglicólido:carbonato de trimetileno (PGA:TMC) de la realización preferente tienen un diámetro de entre 20 micrómetros y 50 micrómetros. De acuerdo con Hayes, estos velos no tejidos auto-cohesionados poseen unas densidades de volumen (también reseñadas como densidades aparentes) que indican que la porosidad en tanto por ciento se encuentra en un intervalo de entre aproximadamente cuarenta (40) y ochenta (80). Si el velo potencialmente semicristalino se conserva en un estado inestable termodinámicamente inestable (metaestable), homogéneo (de microfase desordenada), de fase sustancialmente miscible, de cristalinidad limitada, el velo es maleable y puede conformarse o moldearse fácilmente para dar una forma deseada. Esa forma conformada se puede conservar entonces a través de su conversión en un estado semicristalino más ordenado, termodinámicamente estable, de fase al menos parcialmente inmiscible. Esta conversión irreversible (que no llega a la refusión y reformación completas de las estructuras de velo formadas) a partir de una condición amorfa prolongada (es decir, un estado desordenado de miscibilidad) para dar un estado semicristalino ordenado se prevé normalmente mediante la movilidad de cadena presente en el estado de tipo caucho que existe entre la temperatura de fusión y la de la temperatura de transición orden - desorden (T_{odt}), la temperatura por encima de la cual puede avanzar la transición de desorden a orden. De forma alternativa, se pueden usar agentes plastificantes, disolventes o lubricantes, con o sin su combinación con calor, para facilitar la movilidad de cadena, y la redistribución de las cadenas de polímero constituyentes para dar una condición más ordenada. La composición química de los filamentos auto-cohesionados se puede elegir de tal modo que el velo resultante es implantable y bioabsorbible.

55 Hayes describe el material de velo no tejido auto-cohesionado como poseedor de un grado de porosidad variable

en base a la densidad de deposición de fibras y cualquier compresión posterior. Hayes también describe la capacidad del velo plano en la condición amorfa inestable maleable para conformarse en una disposición virtualmente ilimitada de formas, pudiéndose retener las conformaciones a través de una cristalización posterior. No obstante, Hayes no indica un velo no endurecido de los filamentos auto-cohesionados que pueda servir como material de velo precursor para un procesamiento de estiramiento adicional, para aumentar la porosidad del velo antes del recocido. Hayes tampoco enseña un material de velo no tejido auto-cohesionado que tenga una población significativa de filamentos continuos con un diámetro en sección transversal de menos de veinte (20) micrómetros. En ausencia de un procesamiento adicional de un material de velo precursor de acuerdo con la presente invención, el material de velo no tejido auto-cohesionado de Hayes no tendría una orientación molecular aumentada en los filamentos auto-cohesionados del velo suficiente para proporcionar un valor de birrefringencia mayor que 0,050.

Un material de velo no tejido auto-cohesionado que tiene alta porosidad y pequeño diámetro de filamento tendría una resistencia mecánica proporcionalmente aumentada en una o más direcciones. A pesar de la resistencia mecánica aumentada, un material de velo no tejido auto-cohesionado de alta porosidad de este tipo entregaría más resistencia, elasticidad, caída, capacidad de adaptación y conformidad al tejido que un material de velo fabricado de acuerdo con Hayes.

Para aplicaciones no implantables, un velo auto-cohesionado no tejido que tiene un alto grado de porosidad podría usarse para unir de forma liberable dispositivos y materiales implantables a un aparato de administración. La combinación de una población de filamentos orientados con un volumen vacío interno aumentado en el interior del cual el filamento orientado puede moverse imbuiría a un material de este tipo con un grado de elasticidad o resiliencia.

Además de estas y otras mejoras en un material de velo de este tipo, un material de velo bioabsorbible más poroso proporcionaría oportunidades de combinar otros componentes con la banda. Los componentes se podrían colocar en las superficies de los filamentos. Los componentes se podrían colocar también en el interior de los espacios vacíos, o poros, entre los filamentos. Los componentes podrían ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Los componentes, a su vez, podrían contener sustancias útiles de forma liberable.

Por lo tanto, existe la necesidad de un material polimérico de velo auto-cohesionado, no tejido, bioabsorbible sintético, que tenga un alto grado de porosidad con una resistencia mecánica, esponjado, flexibilidad, capacidad de drapeado, conformabilidad y conformidad del tejido aumentadas.

Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un artículo implantable dispuesto en capas de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

El artículo comprende materiales de velo poliméricos auto-cohesionados, no tejidos, bioabsorbibles, que tienen un alto grado de porosidad. Los materiales de velo sumamente porosos son mecánicamente resistentes y tienen un alto grado de resistencia, elasticidad, caída, capacidad de adaptación y conformidad al tejido. En algunas realizaciones, la presente invención muestra propiedades elásticas. La invención es adecuada para su uso como un dispositivo médico implantable o un componente de un dispositivo médico. La invención es también adecuada para su uso en muchos casos en forma de agente trombogénico en un sitio de hemorragia o de formación de aneurisma.

Estas propiedades se imparten a la presente invención mediante tracción, o estiramiento, de un material de velo precursor auto-cohesionado no recocido en al menos una dirección a una velocidad particular y una relación de estiramiento en condiciones definidas. El estiramiento es seguido preferentemente por termoendurecimiento y enfriamiento con restricción completa o parcial.

Los materiales de velo precursores auto-cohesionados tienen filamentos unidos entre sí en múltiples puntos de contacto (figuras 1 y 1A). Durante el procesamiento, los filamentos se mantienen fijados entre sí mediante los puntos de contacto auto-cohesivos. A medida que los filamentos auto-cohesionados se estiran, los filamentos se alargan y se vuelven más pequeños en diámetro de sección transversal (figuras 2 - 4A, y 6 - 7). A medida que los filamentos se vuelven más finos, se forma un espacio vacío aumentado entre los filamentos (Tabla 12). La estructura estirada se "endurece" o recuece a continuación, o bien completamente o bien parcialmente con restricción, para inducir una al menos parcial inmiscibilidad de fase y cristalización posterior. Los filamentos más finos y el espacio vacío aumentado que se generan dentro del material de velo son responsables de muchas de las características mejoradas de la presente invención.

Una métrica conveniente para cuantificar el espacio vacío de un material de velo poroso es la porosidad en tanto por ciento del material de velo acabado. La porosidad en tanto por ciento compara la densidad de un compuesto

5 de partida sin procesar con la densidad de un material de velo poroso acabado. Los materiales de velo no tejidos de filamento continuo auto-cohesionado estirados de la presente invención son más del noventa por ciento (90%) porosos. En la presente invención, la porosidad aumentada que se imparte al velo se define como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del velo auto-cohesivo estirado, sin la inclusión de cualquier carga u otros componentes añadidos que puedan reducir de forma efectiva la porosidad disponible.

10 La presente invención puede incluir composiciones adicionales colocadas en y/o dentro de los componentes poliméricos del material de velo. También se pueden colocar composiciones adicionales en los espacios vacíos, o poros, del material de velo. Las composiciones pueden incluir sustancias útiles contenidas de este modo de forma liberable. Las composiciones preferentes para su colocación en los espacios vacíos y superficies de la presente invención son materiales a base de hidrogel.

En una realización, dicho artículo implantable puede tener una porosidad en tanto por ciento mayor del 90% en ausencia de componentes adicionales. En algunas realizaciones, el artículo puede tener una porosidad en tanto por ciento mayor del 91% y del 95% en ausencia de componentes adicionales.

15 Estas y otras características de la presente invención, así como la invención en sí misma, se apreciarán más completamente a partir de los dibujos y de la descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo auto-cohesionado de la técnica anterior.

20 La figura 1A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo auto-cohesionado de la técnica anterior.

La figura 2 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de 50x de un material de velo de la presente invención que se ha estirado en una sola dirección.

La figura 2A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de 100x de un material de velo de la presente invención que se ha estirado en una sola dirección y que se ha construido a partir de PGA:TMC 50 - 50.

25 La figura 3 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo de la presente invención que se ha estirado en dos direcciones sustancialmente perpendiculares entre sí.

La figura 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un vellón.

La figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un velo que se ha estirado en todas las direcciones hacia fuera a partir del centro del material.

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

La figura 6 es una gráfica que muestra el efecto de diferentes relaciones de estiramiento sobre el diámetro de los filamentos en el material de velo acabado de la presente invención.

35 La figura 7 es una gráfica que muestra el porcentaje de filamentos que tienen un diámetro de menos de veinte (20) micrómetros para una relación de estiramiento dada.

La figura 8 es una gráfica que muestra la relación de la birrefringencia con respecto al diámetro de filamento en un material de velo acabado 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 en las superficies y en los espacios vacíos del material de velo.

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

La figura 10 es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material de compresión.

La figura 10A es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material de compresión y colocado en un aparato de grapado.

45 La figura 10B es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material de compresión y colocado en un aparato de grapado.

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

La figura 12 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que se coloca entre un segundo material que tiene unas aberturas en el mismo a través de las cuales se expone el material de velo.

La figura 13 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene una forma tubular.

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

La figura 15 es una ilustración de un material de velo de la presente invención y un material no bioabsorbible (el artículo implantable de acuerdo con la invención).

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

10 La figura 17 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en una forma tubular que tiene una capacidad de cambiar sus dimensiones en sentido radial y longitudinal.

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

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

15 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 al mismo.

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 al mismo.

20 La figura 20 es una ilustración del material de velo de la figura 19 colocada en el interior de un dispositivo de administración.

La figura 21 es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de velo auto-cohesionado estirado dispuesto en capas en un material no bioabsorbible.

25 La figura 21A es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de velo auto-cohesionado estirado que tiene una especie bioactiva contenida de forma liberable en la misma dispuesta en capas en un material no bioabsorbible.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se dirige a materiales poliméricos de velo auto-cohesionados, no tejidos, bioabsorbibles, que tienen un alto grado de porosidad. El alto grado de porosidad imparte muchas características deseables a la invención. Estas características incluyen resistencia, elasticidad, caída, capacidad de adaptación y conformidad al tejido. Muchos de estos materiales sumamente porosos muestran una resistencia mecánica sustancial. Los materiales de velo sumamente porosos de la presente invención se pueden usar como dispositivos médicos implantables o componentes de los mismos. Cuando se implantan, los materiales de velo bioabsorbibles sumamente porosos de la presente invención se eliminan del cuerpo de un receptor de implante mediante procesos fisiológicos inherentes del receptor de implante.

35 Los materiales de velo sumamente porosos de la presente invención se fabrican estirando un material de velo precursor, no estirado, auto-cohesionado, no tejido, no recocado en una o más direcciones, de forma secuencial o simultánea, seguido por el recocado de los constituyentes poliméricos del material de velo estirado con calor y/o disolventes adecuados. El material de velo precursor se fabrica de filamentos continuos que se forman a partir de sistemas poliméricos multicomponentes semicristalinos que, tras la consecución de un estado de equilibrio, poseen una cierta evidencia de inmiscibilidad de fase de los componentes poliméricos constituyentes del sistema. Se cree que la capacidad del material de velo precursor para auto-cohesionarse inicialmente después de la solidificación a partir de la masa fundida es el resultado de una velocidad de cristalización comparativamente reducida. La velocidad de cristalización reducida conserva la condición mixta de fase no cristalina amorfa sustancialmente homogénea de la masa fundida dentro del velo filamentosamente inactivado solidificado hasta un instante tal que ésta puede ponerse en contacto físico con otras partes del filamento continuo sostenidas en una condición amorfa similar de cristalización limitada. A medida que partes de los filamentos continuos entran en contacto entre sí en múltiples puntos en el material de velo precursor, los filamentos se unen entre sí en los puntos de contacto en un estado solidificado sin la necesidad de aditamentos o aglutinantes adhesivos añadidos o de procesamiento de masa fundida posterior a la extrusión. Se considera que filamentos continuos o discontinuos

conectados de tal forma son "auto-cohesionados".

Se espera que los sistemas copoliméricos y de mezcla que existen en un estado de miscibilidad completa de componentes dentro de su fase amorfa, ya se encuentre ésta en un estado metaestable o de equilibrio, muestren una única T_g o T_{odt} que se produce a una temperatura que es una función de la composición de los sistemas y que se puede predecir sustancialmente cuando se usa la ecuación de Fox. A la inversa, se espera que los sistemas amorfos multifase completamente inmiscibles muestren unas T_g distintas, que tienen correlación con los análogos de homopolímero para cada fase inmiscible separada. En un sistema parcialmente miscible, algunos constituyentes cristalizables o de otro tipo permanecen miscibles dentro de la fase amorfa existente debido a razones tales como restricciones estéricas o inclusiones de segmento. Como resultado, la T_g respectiva se desplazaría a partir de la de su análogo de homopolímero de no cristalización hacia una temperatura que refleja la relación de constituyentes que existe dentro de la fase amorfa, un valor que podría interpretarse usando la ecuación de Fox.

De forma similar, se puede esperar que las inclusiones de no cristalización o amorfas dentro de las regiones cristalinas de tales sistemas parcialmente miscibles, cuando están presentes en unas concentraciones suficientes, produzcan un efecto diluyente o coligativo que da como resultado una disminución de la temperatura de fusión con respecto a la esperada de un análogo de homopolímero cristalizado. Tales sistemas parcialmente miscibles darían como resultado la disminución de la T_m observada, mientras que un sistema de fases completamente separadas retendría una T_m similar a la del análogo de homopolímero.

En la presente invención, el material de velo precursor auto-cohesionado se puede suspender en una condición mixta de fase metaestable no cristalina amorfa sustancialmente homogénea que permite que el material de velo precursor se estire en una o más direcciones, o bien de forma secuencial o simultánea, para dar lugar a elongación y adelgazamiento de los filamentos auto-cohesionados. El estiramiento de un material de velo precursor aumenta el espacio vacío entre los filamentos entremezclados en el material de velo. A pesar de que Hayes describe unos materiales con una porosidad de entre aproximadamente un cuarenta y un ochenta por ciento para un velo auto-cohesionado acabada que se fabrica de acuerdo con las enseñanzas de la patente de los Estados Unidos con nº 6.165.217, los presentes inventores han descubierto que el material de velo precursor puede tener unos espacios vacíos que ascienden a un noventa por ciento (90%) del volumen total de material. Esta métrica se expresa en la presente memoria descriptiva como una porosidad en tanto por ciento, o simplemente "porosidad". La porosidad se determina tal como se describe en el ejemplo 3, en la presente memoria descriptiva. Los materiales de velo acabados de la presente invención tienen unos valores de porosidad mayores que un noventa por ciento (90%) (Tabla 12).

El estado amorfo prolongado presente en el material de velo precursor durante el procesamiento se puede obtener a través de la selección y el uso preferente de mezclas o copolímeros de bloque de fase al menos parcialmente inmiscible en combinación con una velocidad de enfriamiento suficientemente rápida que inhibe sustancialmente una separación de microfases tanto completa como parcial, así como cristalización posterior. Se pueden usar mezclas de polímeros o copolímeros de fase al menos parcialmente inmiscible, a condición de que la mezcla polimérica posea suficiente miscibilidad en fundido para permitir su extrusión en filamentos. La presente invención usa preferentemente copolímeros de bloque que pueden describirse como copolímeros de dibloque, tribloque, o multibloque que poseen unos componentes segmentados de fase al menos parcialmente inmiscible cuando se encuentran en un estado termodinámicamente estable. Se pretende que la inmiscibilidad de fase, en el contexto de los copolímeros de bloque, haga referencia a componentes segmentados que, si son una parte de una mezcla de los homopolímeros correlacionados, se esperaría que separara las fases dentro de la masa fundida.

Más en particular, la presente invención usa preferentemente un sistema de copolímeros de tribloque ABA sintetizado a través de un anillo de adición secuencial de apertura de la polimerización y que se compone de poli(glicólido), también conocido como PGA, y poli(carbonato de trimetileno), también conocido como TMC, para formar un material de velo bioabsorbible, no tejido, auto-cohesionado, estirado, sumamente poroso; en el que A comprende entre un 40 y un 85 por ciento en peso del peso total, y en el que A está compuesto por unidades recurrentes de glicólido; 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 precursor preferentes se fabrican con tricopolímeros de bloque de PGA:TMC que tienen relaciones de PGA con respecto a TMC de un sesenta y siete por ciento (67%) a un treinta tres por ciento (33%) (67:33 - PGA:TMC) y de un cincuenta por ciento (50%) de PGA a un cincuenta por ciento (50%) de TMC (50:50 - PGA:TMC). La viscosidad inherente de estos polímeros a 30°C en hexafluoroisopropanol (HFIP), puede variar de un promedio de 0,5 dl/g a más de 1,5 dl/g, y para su uso preferente puede variar de 1,0 dl/g a 1,2 dl/g. El punto de fusión aceptable para este intervalo particular de composiciones de copolímero tal como se determinan a través de un pico de fusión de DSC puede variar de aproximadamente 170°C a 220°C. La exposición térmica acumulativa de estos copolímeros con el tiempo, ya sea a partir de extrusión o de otro procesamiento, ha de minimizarse suficientemente para evitar las reacciones de transesterificación que pueden dar como resultado la degradación de la estructura de bloque de los

copolímeros y sus características de cristalinidad e inmiscibilidad de fase correlacionadas.

5 Una vez que un material de velo precursor de filamento continuo, auto-cohesionado, se ha preparado tal como se describe en la presente memoria descriptiva, el material de velo se restringe y se calienta previamente por encima de su temperatura de transición orden - desorden (T_{odt}) y por debajo de su temperatura de fusión (T_m) durante un periodo de tiempo suficiente para ablandar el material sin inducir una cristalización significativa. El material de velo precursor ablandado se somete a continuación a estiramiento en una o más direcciones (figuras 2 - 4A). El estiramiento del material de velo en múltiples direcciones se puede realizar de forma secuencial o en una sola operación. El material de velo precursor se estira a una velocidad particular y a una relación particular de dimensión inicial con respecto a dimensión final.

10 En la mayor parte de las realizaciones estiradas de forma uniaxial (figura 2 y 2A), el material de velo precursor se estira a unas velocidades de preferentemente un diez a un cincuenta por ciento (10% - 50%) de las dimensiones iniciales de velo precursor por segundo. Para una velocidad de estiramiento dada, un material de velo precursor se puede estirar a una relación de entre dos a uno (2:1) y once a uno (11:1). Las relaciones preferentes 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). A continuación del estiramiento, el material de velo precursor se somete a una etapa de calentamiento para recocer el material polimérico para inducir una separación de fases de parcial a completa y su posterior cristalización. La etapa de recocido se puede realizar mediante uno de dos procedimientos.

20 El primer procedimiento de recocido requiere que el velo se mantenga al máximo estiramiento en condiciones de recocido hasta que el velo esté casi o completamente recocido. Las condiciones de recocido preferentes son de 110°C a 130°C durante de 0,5 a 3 minutos, a pesar de que se podrían usar temperaturas por encima de la temperatura de orden - desorden (T_{odt}) y por debajo de la temperatura de fusión (T_m), con los ajustes de tiempo adecuados.

25 Se hace referencia al segundo procedimiento de recocido en la presente memoria descriptiva como "parcialmente restringido". En el procedimiento, el material de velo auto-cohesionado estirado en primer lugar se recuece parcialmente mientras que se restringe al máximo estiramiento. La etapa de recocido se completa a continuación con la restricción sobre el material de velo estirado reducido o eliminado. Las condiciones preferentes para este procedimiento son de 70°C durante 0,5 minutos para la primera etapa (restricción completa) y 120°C durante 1 a 2 minutos para la etapa final (reducida o sin restricción).

30 Una vez recocido, el material de velo sumamente poroso auto-cohesionado se retira del aparato de procesamiento y se prepara para su uso como un dispositivo médico implantable o componente del mismo. La ventaja del procedimiento de recocido parcialmente restringido es que éste permite que el velo estirado se contraiga, normalmente de un diez a un sesenta por ciento, sin un aumento en el diámetro de fibra o una reducción en porosidad (véase, por ejemplo, el ejemplo 9 a continuación), lo que da como resultado un velo más blando. Esta blandura se imparte mediante el rizado de las fibras en el velo a medida que éstos se retraen durante la etapa de recocido final.

40 Los materiales de velo auto-cohesionados estirados sumamente porosos de la presente invención se pueden combinar entre sí para formar materiales dispuestos en capas o laminados. De forma opcional, los materiales se pueden procesar adicionalmente con calor, aglutinantes, adhesivos y/o disolventes para unir las capas individuales entre sí. De forma alternativa, partes de una o más de las capas pueden permanecer sin unir y separadas para formar un espacio entre las capas.

45 En otra realización, un material (22) de velo sumamente poroso auto-cohesionado estirado de la presente invención se dispone en capas, y opcionalmente se lamina, para dar una lámina de un material (24) no bioabsorbible. Este material (21) compuesto es particularmente adecuado para su uso como un sustituto dural en la cirugía craneal (figura 21). Los materiales no bioabsorbibles preferentes son de composición fluoropolimérica, siendo los más preferentes politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) y/o etilen-propileno fluorado (FEP). Se pueden colocar sustancias (27) bioactivas en o sobre el material de velo sumamente poroso auto-cohesionado estirado de la presente invención (figura 21 A).

50 En otras realizaciones (figura 16), se combinan unos elementos (39) estructurales con un material (38) de velo sumamente poroso auto-cohesionado estirado para formar una construcción (36) de material compuesto. Los elementos estructurales se pueden fabricar de materiales no bioabsorbibles y/o bioabsorbibles. Los elementos estructurales se pueden colocar en uno o ambos lados del material de velo auto-cohesionado estirado. Los elementos estructurales se pueden colocar también dentro del material de velo.

55 La alta porosidad de los materiales de velo auto-cohesionados estirados de la presente invención se puede aumentar de forma adicional sometiendo el material de velo a un procedimiento que separa los filamentos en una medida incluso mayor. El procedimiento puede fracturar también los filamentos continuos del material de velo

estirado en pedazos. Estos materiales de velo auto-cohesionados estirados muy porosos de la presente invención han mostrado que tienen unas propiedades sumamente trombogénicas. En una forma preferente, el material (49) de velo tiene la apariencia de una "bola de algodón" (figura 19). Una o más de estas "bolas de algodón trombogénicas" (49) compresibles de forma reversible se pueden combinar con un sistema (48) de administración, tal como un catéter, para su implantación en un sitio de hemorragia o de formación de aneurisma (figura 20). Se pueden añadir elementos adicionales, tales como bandas metálicas (figuras 19A - B), al material de velo muy sumamente poroso auto-cohesionado estirado como ayudas a la visualización o soportes mecánicos. Cuando se usan en forma de componente para un dispositivo médico, estos materiales de velo trombogénicos muy sumamente porosos pueden proporcionar un sello entre el dispositivo y las estructuras anatómicas y tejidos circundantes.

Varios componentes (23) químicos se pueden combinar con los materiales (20) de velo auto-cohesionados estirados de velo sumamente poroso de la presente invención (figura 9). Los componentes químicos se pueden colocar en unas superficies del material polimérico que comprenden el material de velo sumamente poroso. Los componentes químicos se pueden colocar también en los espacios vacíos, o poros, del material de velo. Las composiciones químicas pueden ser unas composiciones químicas adecuadamente viscosas, tal como un material de hidrogel. Se pueden combinar sustancias (27) biológicamente activas con el componente químico adicional (figura 9A). Con materiales de hidrogel, por ejemplo, las sustancias biológicamente activas se pueden liberar directamente a partir del material de hidrogel o liberarse a medida que el material de hidrogel y el material de velo subyacente se bioabsorben por el cuerpo de un receptor de implante. Los componentes químicos preferentes se encuentran en forma de materiales de hidrogel.

Los materiales de hidrogel adecuados incluyen, pero sin limitarse a, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, poli(acrilamida), poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-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), poli(ácido acrílico), poli-lisina, polietilenoimina, polivinil-pirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, polisulfona, mercaptosilano, aminosilano, hidroxilsilano, polialilamina, poliaminoetilmetacrilato, poliornitina, poliaminoacrilamida, poli(acroleína), acriloxisuccinimida, o sus copolímeros, o bien solos o en combinación. Los disolventes adecuados para disolver los polímeros hidrófilos incluyen, pero sin limitarse a, agua, alcoholes, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, y acetonitrilo, etc.

Opcionalmente, las composiciones se pueden alterar químicamente 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 composiciones en sí mismas. Las alteraciones químicas pueden servir a estas composiciones como sitios de unión para unir químicamente otras composiciones químicas más, tales como las sustancias (27) biológicamente activas. Estas "sustancias bioactivas" incluyen enzimas, catalizadores orgánicos, ribozimas, compuestos organometálicos, proteínas, glicoproteínas, péptidos, poliaminoácidos, anticuerpos, ácidos nucleicos, moléculas esteroideas, antibióticos, antimicóticos, citocinas, carbohidratos, compuestos oleófilos, lípidos, material de matriz extracelular y/o sus componentes individuales, productos farmacéuticos, y agentes terapéuticos. Una sustancia bioactiva de base preferente química es la dexametasona. Las células, tales como, células de mamífero, células de reptil, células de anfibio, células de ave, células de insecto, células de plancton, células de vertebrados y vertebrados marinos no mamíferos, células de plantas, células de microbio, protistas, células de ingeniería genética y organelos, tales como mitocondria, son también sustancias bioactivas. Además, se consideran sustancias bioactivas entidades biológicas no celulares, tales como virus, virenos, y priones.

Los siguientes ejemplos se incluyen con fines de ilustración de ciertos aspectos de la presente invención y no han de interpretarse como limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la formación de un velo poroso para usar en un artículo de la presente invención. Inicialmente, se formó un velo precursor polimérico auto-cohesionado no tejido no recocado. El material de velo precursor se calentó ligeramente y se sometió a estiramiento en una sola dirección, o uniaxial, para aumentar la porosidad del material de velo. El material de velo sumamente poroso auto-cohesionado se endureció a continuación con calor.

El material de velo precursor se formó a partir de un copolímero de tribloque segmentado de poli(glicólido) al 67% y poli(trimetilenocarbonato) al 33% (p/p) (PGA al 67% : TMC al 33%). El copolímero se encuentra disponible en forma de resina de United States Surgical (Norwalk, Connecticut, EE.UU.), una unidad de Tyco Healthcare Group

5 LP. Se hace referencia comúnmente a este polímero como poligliconato y ha estado históricamente disponible de la antigua Davis & Geck (Danbury, Connecticut). Un lote de resina de un 67% de PGA al 67% : TMC al 33% típico se caracterizó previamente por Hayes en la patente de los Estados Unidos n° 6.165.217, que se incorpora en la presente memoria descriptiva por referencia. El procedimiento de caracterización del material de resina "67:33 - PGA:TMC" se repite en la presente memoria descriptiva.

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

10 Aproximadamente 10 mg del copolímero adquirido se colocó dentro de un portamuestras de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de aluminio, se cubrió y se analizó usando un DSC 7 de Perkin-Elmer equipado con una unidad de enfriamiento Intracooler II capaz de proporcionar un enfriamiento de muestras a temperaturas tan bajas como menos cuarenta grados centígrados (-40°C). Después del precondicionado de la muestra a 180°C durante 2 minutos, la muestra se enfrió a la máxima velocidad proporcionada por el instrumento (configuración de -500°C/min) y se exploró desde menos cuarenta grados centígrados (-40°C) hasta doscientos cincuenta grados centígrados (250°C) a una velocidad de barrido de 10°C/min. Después de la terminación de este barrido inicial, la muestra se enfrió inmediatamente a la máxima velocidad proporcionada por el instrumento (configuración de -500°C/min). Un segundo barrido similar se llevó a cabo sobre la misma muestra a lo largo del mismo intervalo de temperaturas. Después de la terminación del barrido y del mantenimiento térmico a 250°C durante 5 minutos, la muestra se enfrió de nuevo a la máxima velocidad proporcionada por el instrumento y se llevó a cabo un tercer barrido.

20 Cada barrido se analizó para detectar la temperatura de transición vítrea (T_g), temperatura de transición orden - desorden (T_{odt}), exoterma de cristalización, y endoterma de fusión observadas. Los resultados se resumen en la tabla 1.

TABLA 1

	T_g/ T_{odt}	T_g/ T_{odt}	Pico de exoterma	Entalpía de exoterma	Pico de fusión	Entalpía de fusión
Calor 1	0,2°C	0,26 J/g*°C	Ninguno	Ninguno	213,7°C	44,7 J/g
Calor 2	17,0°C	0,59 J/g*°C	113,7°C	-34,2	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

25

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

30 Se obtuvo una prensa extrusora de tornillo de media pulgada (Modelo RCP-0500, Randcastle Extrusion Systems, Inc., Cedar Grove, Nueva Jersey, EE.UU.) con un conjunto de husada de fibra unido (J. J. Jenkins, Inc., Matthews, NC, EE.UU.). La parte de debajo del conjunto de husada tenía una hilera de siete (7) orificios (véase "Husada" en la figura 5) que está constituida por unas aberturas de boquilla de 0,33 mm de diámetro dispuestas en una configuración circular de 2,06 cm de diámetro. La husada se ajustó a una temperatura de entre 250 °C y 270°C. La temperatura particular era dependiente de las características de viscosidad inherentes de la resina.

35 Se acopló un brazo ajustable que sujetaba un Vortec Modelo 902 TRANSVECTOR® (Vortec Corporation—Cincinnati, Ohio EE.UU.) a la husada y se colocó en alineamiento con la dirección de desplazamiento de una cinta colectora de material textil de tamiz y por debajo de la base de la tobera de hilatura (figura 5). La parte de arriba de la entrada del TRANSVECTOR® se centró por debajo de las aberturas de boquilla a una distancia ajustada "A" (figura 5) de aproximadamente 2,5 a 3,8 cm. El brazo se montó en un aparato mecánico que dio lugar a que el TRANSVECTOR® oscilase a través del colector de material textil en la misma dirección que una cinta de recogida en movimiento. El brazo osciló entre unos ángulos de aproximadamente cinco (5) grados con respecto al centro a una frecuencia de velocidad de aproximadamente 0,58 ciclos de barrido completo por segundo (aproximadamente 40 35 ciclos completos por minuto). El TRANSVECTOR ® se conectó a una fuente de aire presurizado de

aproximadamente 0,34 MPa – 0,38 MPa. El aire presurizado estaba a temperatura ambiente (20 °C – 25°C), una temperatura en exceso de la T_{odt} de los polímeros. Durante el funcionamiento, el aire presurizado se introdujo y se aceleró dentro del cuello del TRANSVECTOR®. La corriente de aire acelerada retiró aire adicional hacia la entrada desde el área de la boquilla de múltiples orificios.

- 5 El copolímero granulado secado a vacío se alimentó a continuación a la prensa extrusora de tornillo (101) y a través de la cruceta (102) de la tobera de hilatura tal como se ilustra en la figura 5. El copolímero fundido salió de la tobera de hilatura en forma de siete (7) filamentos individuales (105). A medida que los filamentos se vieron influidos por la corriente de aire que entraba por la entrada del TRANSVECTOR® (103), los filamentos se aceleraron a través del TRANSVECTOR® a una velocidad significativamente más alta que sin la entrada de aire.
- 10 Los filamentos acelerados se acumularon a continuación en una cinta colectora (106) de material textil de tamiz ubicada a una distancia “107” de 66 cm con respecto a la salida del TRANSVECTOR® y que se movía a una velocidad de aproximadamente 20,4 cm/min para formar un material (108) de velo precursor. El aumento de la velocidad de la cinta produjo un material de velo más delgado, mientras que la ralentización de la velocidad de la cinta produjo un material de velo más grueso.
- 15 El material de velo precursor auto-cohesionado, filamentos, no tejido, no estirado, no recocado, resultante que se acumuló en la cinta colectora poseía una resistencia relativamente consistente a lo largo de la dirección de movimiento de la cinta y poseía aproximadamente el material de velo precursor que tiene la mayor consistencia a un nivel visual grueso, y un nivel microscópico fino. Partes de material de velo precursor fuera de la “anchura útil” tienen unos filamentos que se acumulan de una forma tal que el velo en conjunto disminuye en altura y densidad relativas a ambos lados de la línea de centros cuando se observa en línea con la dirección de movimiento de la cinta. Las densidades superficiales que se notifican en la presente memoria descriptiva se obtuvieron a partir de muestras representativas adquiridas a partir de una región del velo que tiene una “anchura útil”.

25 Después de más de 10 segundos de enfriamiento a temperatura ambiente, el velo precursor se retiró de la cinta de material textil. En el examen, el material era un velo fibroso cohesivo elástico al tacto, con fibras de componentes individuales, que no parecían deshilacharse o separarse del velo cuando se sometieron a una manipulación moderada. Los filamentos se entremezclaron y se unieron en unos puntos de contacto para formar un material de velo precursor auto-cohesionado no tejido, no estirado, no recocado (es decir, mínimamente cristalizado o “no endurecido”).

30 Los velos precursores producidos de esta forma poseen normalmente unos valores de viscosidad inherente (IV) y picos de exoterma de cristalización similares a los que se describen en el ejemplo 2 de la patente de los Estados Unidos nº 6.165.217, expedida a Hayes.

Unas partes particularmente pertinentes del ejemplo se reproducen en la presente memoria descriptiva tal como sigue.

Viscosidad inherente

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

40 Propiedades Térmicas

Una muestra de tamaño adecuado se obtuvo del velo precursor que se describe anteriormente para permitir su análisis térmico usando un Calorímetro Diferencial de Barrido Perkin Elmer DSC7 (DSC). El barrido se realizó a 10°C / minuto y la temperatura del instrumento se moderó con una unidad de refrigeración Intracooler II. Se realizó una sola exploración entre menos veinte grados centígrados (-20°C) y 250°C con los siguientes resultados (tabla 2).

TABLA 2

	T_g / T_{odt}	Capacidad T_g / T_{odt}	Pico de exoterma	Entalpía de exoterma	Pico 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

La temperatura de transición orden - desorden (T_{odt}) que se sesefia en la presente memoria descriptiva tiene lugar

en el punto de inflexión entre los diferentes niveles de capacidad calorífica tal como se indica por una deflexión de más de 0,1 julios por gramo – grado Celsius (J/g*°C) en la línea de base del barrido. Esta T_{odt} tiene lugar a una temperatura entre las temperaturas de transición vítrea (T_g) de los homopolímeros respectivos y se aproximada relativamente por la ecuación de Fox. En este ejemplo particular, la muestra de velo precursor mostró una

5

transición orden - desorden a aproximadamente 16°C y una exoterma de cristalización que comenzó a aproximadamente 70°C. La cristalinidad de muestra completa se considera proporcional al área bajo la endoterma de fusión, se cuantificó por entalpía en Julios/gramo (J/g). Las características generales de un barrido térmico de esta velo precursor pueden observarse en la figura 3 de la patente 6.165.217 a la que se hace referencia anteriormente.

10

15

Garantizando que el velo no se expusiera a combinaciones de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exoterma de cristalización del velo precursor, tal como se mide a través de la evaluación que se menciona anteriormente con un sistema de DSC basado en la compensación de potencia, extremos opuestos de segmentos rectangulares del velo precursor se colocaron a continuación con restricción y se estiraron en una sola dirección transversal, o uniaxial, (es decir, en una dirección de aproximadamente 90 grados con respecto a la mayor longitud del velo precursor).

Los materiales de velo auto-cohesionados estirados sumamente porosos de la presente invención se fabricaron con una máquina de estiramiento / expansión transversal equipada con agarres de pasador y tres zonas de calentamiento eléctrico. Una máquina de este tipo se conoce también como almacén de rama o rame ajustable con la capacidad de expandirse en sentido transversal a través de la superficie de una lámina de metal de soporte mientras que se mueve en una dirección longitudinal. Debido a una amplia capacidad de ajuste, varias máquinas que pueden cumplir las funciones que se describen en la presente memoria descriptiva están disponibles de numerosos proveedores, uno de los cuales es: Monforts, A Textilmaschinen GmbH & Co KG, Moechengladbach, Alemania.

20

Esta unidad particular se equipó con tres (3) platos caldeados conjuntos secuenciales que medían 61, 15,2, y 61 cm de longitud, respectivamente. Los platos caldeados crearon unas zonas calentadas a través de las que se pasó el material de velo. El borde de entrada de una región de transición de estiramiento de 33 cm de largo comenzaba a 27,9 cm desde el borde de entrada de la primera zona calentada. La velocidad de alimentación inicial fue de 30,48 cm por minuto.

25

En la operación de estiramiento inicial, sólo la tercera o última zona aguas abajo, de la máquina de estiramiento se calentó a una temperatura de 120°C. No obstante, se descubrió de manera fortuita que el calor de la tercera zona invadía progresivamente las zonas segunda y primera adjuntas de una forma tal que el velo precursor se calentaba antes de que éste se estirara. Entre otros, esto dio como resultado una mejora progresiva de la uniformidad del material de velo sumamente poroso final. Los materiales de velo precursor se estiraron a unas relaciones de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 y 6:1. Se formaron unos materiales preferentes cuando la zona uno (1) del aparato de estiramiento transversal se ajustó a una temperatura de 50°C y el material de velo precursor se estiró a una relación de 6: 1.

30

35

Después de termoendurecer el velo estirado a una temperatura de aproximadamente 120°C durante aproximadamente un (1) minuto, un material de velo sumamente poroso auto-cohesionado de la presente invención se formó y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Se encontró que cada pieza de material de la invención era más porosa, elástica, resistente, conforme, y uniforme en apariencia que un velo auto-cohesivo no tejido similar fabricado sin calentar previamente y estirar del velo similar en un estado no recocido.

40

Se estiraron unas secciones rectangulares adicionales de los materiales de velo precursor a unas relaciones de 8:1 y 10:1 usando unos platos previamente caldeados ajustados a aproximadamente 50°C, 75°C y 125°C para cada zona calentada sucesiva en el aparato de estiramiento. Las primeras dos configuraciones de la zona de calor proporcionaron un "precalentamiento" fiable del material de velo precursor. Las temperaturas, en exceso de la T_{odt} que se reseña en la patente 6.165.217, fueron suficientes para facilitar la movilidad de las moléculas co-poliméricas del material de velo precursor y para proporcionar un producto final más consistente. La tercera zona calentada se ajustó a una temperatura que al menos se aproximó y probablemente superó la temperatura del pico de exoterma de cristalización (T_{cr}) que se describe en la patente 6.165.217, para recocer, o termoendurecer, el material de velo final.

45

50

Ejemplo 2

En el presente ejemplo, los velos precursores producidos usando las varias velocidades de la cinta y relaciones de expansión transversal que se describen en el ejemplo 1 se obtuvieron para una variedad de densidades de velo y de relaciones estiramiento o tracción. A continuación del procesamiento, se generaron unas micrografías electrónicas de barrido (SEM) de áreas representativas de esta realización de la presente invención. Algunas

55

características del velo estirado de la presente invención y los filamentos que comprenden el velo se cuantificaron tal como sigue.

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 eligieron cincuenta (50) filamentos estirados de forma aleatoria y se midió el diámetro de una sección transversal de cada filamento. Los resultados acumulativos de estos diámetros de filamento en sección transversal están contenidos en la tabla 3 y se resumen en las figuras 6 y 7. Las relaciones de estiramiento se expresan como múltiplos de "X". Por ejemplo, "0X" hace referencia a un material de velo precursor no estirado. "4X" hace referencia a una relación de estiramiento de 4:1. Las características tabuladas del velo fueron la media, mediana, máximo, y mínimo del diámetro de fibra. Además, se tabularon tanto el número como el tanto por ciento de las cincuenta (50) fibras que se encontró que eran de menos de veinte (20) micrómetros de diámetro en sección transversal.

Tabla 3

Características Dimensionales de Fibra a Relaciones de estiramiento 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

Cuando se evalúa con este procedimiento, se observó que todos los diámetros de fibras en sección transversal en el velo precursor no estirado no recocida (0X) estaban entre diecisiete (17) y cincuenta y nueve (59) micrómetros. Además, por encima de un noventa por ciento (90%) de las fibras tenían unos diámetros en sección transversal dentro del intervalo de veinte (20) a cincuenta (50) micrómetros que se describe en la patente 6.165.217 a la que se hace referencia anteriormente. El efecto de estiramiento sobre el diámetro de fibra se ve fácilmente a partir de estos datos. Se puede reducir el diámetro de los filamentos de velos precursores no estirados cuando se somete al procedimiento de estiramiento de la presente invención. La reducción en el diámetro de fibra se ve fácilmente contrastando el número de fibras en un velo no estirado que tiene unos diámetros por debajo de veinte (20) micrómetros (por ejemplo, un 5,7%) con el número de fibras de velos estirados que tienen unos diámetros por debajo de veinte (20) micrómetros. El número de fibras con diámetros de menos de veinte (20) micrómetros en un material estirado de la presente invención varía entre un promedio de un sesenta y cuatro por ciento (64%) y un ochenta y uno por ciento (81%). Por consiguiente, el estiramiento sustancial de un velo precursor da lugar a una reducción significativa en el diámetro de fibra en un número sustancial de las fibras en el material de velo estirado final de la presente invención.

Debido a que estos velos se estiraron, o se sometieron a tracción, en una sola dirección, o de forma "uniaxial", es notable a partir de estos mismos datos que de un veinte (20) a un cuarenta (40) por ciento de las fibras en el velo estirado tienen unos diámetros más grandes que 20 micrómetros. Esta mezcla de diámetros de fibras dentro del velo estirado dio como resultado un aumento en la resistencia en conjunto del material de velo. El aumento en la resistencia del material de velo estirado tiene correlación con una reducción tanto en la densidad superficial como en la densidad volumétrica del velo. La densidad volumétrica está relacionada directamente con la porosidad. Los materiales de velo de la presente invención tienen una porosidad aumentada en comparación con materiales de velo no estirados similares. El aumento de porosidad y la correspondiente reducción en la densidad volumétrica

maximiza el espacio intersticial dentro la estructura del velo. Estas características aumentan la oportunidad de infiltración de células hospedadoras en el material de velo. El número y tipo de células que habitan en un material de velo de la presente invención tienen un efecto directo sobre la bioabsorción del material de velo.

5 Para cuantificar la orientación molecular real que imparte el procedimiento de estiramiento de la presente invención, se determinaron los valores de birrefringencia para una variedad de filamentos a partir de los velos de la presente invención fabricadas con diferentes relaciones de estiramiento. Los valores de birrefringencia se obtuvieron usando un microscopio de polarización con capacidad de cuña de cuarzo deslizante tanto con una rejilla óptica como una etapa giratoria circular (por ejemplo, Nikon Optiphot2-POL). Tanto el diámetro de filamento en sección transversal como los valores de birrefringencia se determinaron a partir de una muestra de filamentos que se aislaron o bien de forma activa o bien pasiva con respecto a las influencias ópticas del velo circundante.

10 Garantizando que no tuvieron lugar artefactos de distorsión física durante el aislamiento de filamentos, los valores de diámetro en sección transversal se determinaron usando microscopía de luz convencional y valores de birrefringencia. Los valores se adquirieron a través del uso de una tabla de Michel-Levy. Tal equipo óptico se encuentra disponible de varios proveedores (por ejemplo, Nikon America, Melville, NY). Las tablas de Michel-Levy se encuentran disponibles también de varios proveedores (por ejemplo, The McCrone Institute (Chicago, IL).

15 Los valores de birrefringencia obtenidos de este modo se analizaron para detectar una correlación con el diámetro de filamento. Se encontró que la relación parecía seguir una función exponencial que se podría aproximar mediante la ecuación:

$$Y = 0,4726 X^{-9,9979}$$

20 Con un valor de R2 de 0,8211 (véase la figura 8). Usando esta relación y haciendo referencia a la figura 8, se determinó que se podría esperar que un filamento con un diámetro de veinte (20) micrómetros en sección transversal poseyera un valor de birrefringencia de aproximadamente 0,024. Por lo tanto, se podría esperar razonablemente que los filamentos que tienen unos diámetros en sección transversal de menos de veinte (20) micrómetros posean unos valores de birrefringencia en exceso de 0,025.

25 Ejemplo 3

Como resultado del estiramiento el material que se describe en el ejemplo 1, se redujo tanto la cantidad de material polimérico por unidad de área (densidad superficial) como la cantidad de material polimérico por unidad de volumen (densidad volumétrica). Un velo precursor (producida a una velocidad de la cinta de 20,4 cm/minuto) se procesó adicionalmente en un horno ajustado a 100°C durante 25 minutos para recocer completamente, o "termoendurecer", el material de velo.

30 El material de velo precursor auto-cohesionado no estirado no recocado fue sustancialmente similar al material de velo que se da a conocer en la patente 6.165.217. Se determinó que una versión termoendurecida del material de velo precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 23 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,16 g/cm³. Las formas comerciales de este tipo de velo están disponibles de W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, bajo las marcas comerciales GORE Bioabsorbable SeamGuard y GORE Resolut Adapt LT. Cada uno de estos materiales de velo no estirados tiene una densidad superficial de 9,7 mg/cm² y 8,4 mg/cm², respectivamente. Cada material de velo también tenía una densidad volumétrica de 0,57 g/cm³ y 0,74 g/cm³, respectivamente. Esto se correspondía con una porosidad en tanto por ciento de cincuenta y seis (56) y cuarenta y tres (43), respectivamente.

40 Después del estiramiento 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 en la densidad superficial de aproximadamente un 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. Por el contrario, el material de velo estirado del ejemplo 1 tenía una densidad volumétrica de 0,083 g/cm³. Esto representa una reducción en la densidad volumétrica de aproximadamente un cincuenta (50) por ciento.

50 Se ha reseñado que el peso específico del polímero de PGA al 67% : TMC al 33% (p/p) no estirado de densidad completa, ($\rho_{\text{polímero}}$) es de 1,30 gramos/cm³ (Mukherjee, D, y col; Evaluation Of A Bioabsorbable PGA: TMC Scaffold For Growth Of Chondrocytes, Abstract #12, Proceedings of the Society for Biomaterials, mayo de 2005). Comparando este valor de densidad polimérica reseñado con la densidad volumétrica de un material de velo de la presente invención (ρ_{soporte}), el porcentaje de porosidad en conjunto en ausencia de componentes adicionales se puede determinar a través de la relación:

$$(\rho_{\text{polímero}} - \rho_{\text{soporte}}) \div \rho_{\text{polímero}} \times 100$$

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “porosidad en tanto por ciento” o simplemente “porosidad” se define como el espacio vacío que se proporciona dentro de los límites externos del velo auto-cohesivo estirado, sin la inclusión de cualquier carga u otros componentes añadidos que puedan reducir de forma efectiva la porosidad disponible.

5 Esta evaluación mostró que el estiramiento del material de velo precursor del ejemplo 1 aumentó la porosidad en tanto por ciento del material de velo precursor de PGA :TMC desde un ochenta y ocho por ciento (88%) en ausencia de componentes adicionales hasta aproximadamente un noventa y cuatro por ciento (94%) en ausencia de componentes adicionales. La porosidad resultante en tanto por ciento en ausencia de componentes adicionales de tanto el precursor como del velo estirado de 6:1 se menciona anteriormente se proporciona en la tabla 4. La
10 tabla 4 proporciona también un resumen de la densidad superficial, la densidad volumétrica, y la porosidad en tanto por ciento del material de velo antes de y después del estiramiento.

Tabla 4

Comparación de Propiedades Físicas de Velo estirado de 6:1			
Observación	Velo precursor a 20,4 cm/minuto	Velo estirado de 6:1	Cambio en tanto por ciento (%)
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 en tanto por ciento en ausencia de componentes adicionales	88%	94%	7%

15 **Ejemplo 4**

Este ejemplo describe la generación de datos de tensión – deformación de tracción para materiales de velo estirados uniaxialmente (relación de estiramiento 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 fue de 7,9 cm/s.

20 Se cortaron muestras de los materiales de velo estirados de la presente invención para dar formas que tienen una tira central y extremos alargados, muy similares a los de un “hueso de perro”. Las muestras con forma de hueso de perro tenían un tamaño que era aproximadamente la mitad de los que se describen para ASTM D638 Tipo IV (es decir, con una longitud de distancia estrecha de 18 mm y una anchura estrecha de 3 mm). Las pruebas se realizaron usando un medidor de tracción INSTRON® Modelo N° 5564 equipado con un extensómetro y una célula de carga de 500 Newton. El paquete de software usado para accionar el medidor fue Merlin, versión 4.42 (Instron Corporation, Norwood, MA). La longitud de probeta fue de 15,0 mm. La velocidad de cruceta (XHR) fue de 250
25 mm/minuto. Los datos se adquirieron cada 0,1 segundo.

El porcentaje (%) de elongación y la tensión de tracción de matriz del velo estirado, tal como se mide a partir de muestras de ensayo orientadas en su longitud para estar en línea con la dirección transversal al velo más resistente, se encontró que era del 32,0% y 60 MPa, respectivamente. El porcentaje (%) de elongación y tensión de tracción de matriz del velo estirado, tal como se mide a partir de muestras de ensayo orientadas en su longitud tal como se mide en la dirección más débil a lo largo del velo, se encontró que era del 84,7% y 3,4 MPa, respectivamente. Los resultados de tensión de tracción para estas bandas de 67:33 – PGA:TMC se resumen en la tabla 5. Con fines de comparación, la caracterización mecánica de un velo de 67:33 – PGA:TMC más delgado tal como se describe en la patente 6.165.217 se incluye en la tabla 5.
30

35 La tensión de tracción de matriz se usa como medio para normalizar la tensión de tracción en muestras en las que la medición del espesor puede ser problemática, tal como los materiales de la presente invención que poseen un alto grado de porosidad y un volumen que se deforma fácilmente. A través del uso de la densidad superficial del material de prueba y el peso específico de su polímero componente, el enfoque de tensión de tracción de matriz convierte un volumen poroso difícil de medir en un espesor equivalente de polímero componente de densidad completa. La reducción es proporcional a la densidad volumétrica del velo dividido por el peso específico del
40 polímero componente. Este espesor polimérico equivalente se usó a continuación para determinaciones de área en

sección transversal en el cálculo de la tensión de tracción. Tal uso de la tensión de tracción de matriz se ha descrito tanto en el documento US 3.953.566, expedido a Gore, como en el documento US 4.482.516, expedido a Bowman, y col. para su uso al determinar la resistencia de materiales de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE).

- 5 Para obtener la resistencia de tracción de matriz, el espesor equivalente de una muestra de tracción se determina dividiendo la densidad superficial de la estructura porosa por el peso específico del polímero componente. Este valor se sustituye a continuación en lugar del espesor real de la muestra al determinar la tensión. Por lo tanto:

$$\text{Espesor equivalente} = \text{densidad superficial} / \text{peso específico del polímero}$$

- 10 Siempre que tanto la densidad superficial como el peso específico del polímero componente se conozcan, este valor de espesor equivalente se puede usar también para convertir la tensión de tracción de una muestra porosa en un valor de tensión de tracción de matriz. En el ejemplo 2 de la patente 6.165.217, se notificó tanto la máxima tensión de tracción del material de velo de 67:33 – PGA:TMC como la densidad superficial de la muestra de prueba, y se descubrió que era de 4,9 MPa y 28,1 mg/mm², respectivamente.

Por lo tanto, la tensión de tracción de matriz se puede calcular tal como sigue:

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

15

Tabla 5

n. a. = no adquirida	Tracción				Densidad	
	Fuerza máxima (N)	Tensión máxima (MPa)	Tensión de Matriz (MPa)	% Elongación	Área (mg/cm ²)	Volumen (g/cm ³)
Velo precursor no estirado	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	44	17
Patente de los EE.UU. 6.165.217 (Ejemplo 2; orientación no especificada)	No se proporciona	4,9 (solución salina)	22,7 (calculado)	No se proporciona	28,1	0,29
Muestra de velo transversal estirado en sentido transversal de 6:1	14,3	3,6	60	32,0	9,6	.065
Muestra a lo largo del velo estirado en sentido transversal de 6:1	1,0	0,34	3,4	84,7	11,5	.078

- 20 Tal como se puede ver para los datos, se encontró que el material de velo de la presente invención era sumamente anisotrópico y poseía una resistencia reducida y una elongación significativa en la dirección “a lo largo del velo”. A la inversa, la resistencia fue la más alta en la dirección de estiramiento y se encontró que la tensión de tracción de matriz transversal al velo era significativamente más alta que el material de velo no estirado completamente cristalizado que se describe en la patente 6.165.217. Este resultado proporcionó la evidencia de la orientación molecular aumentada de los copolímeros de bloque de PGA:TMC.

Ejemplo 5

- 25 Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención usando un copolímero tribloque ABA de PGA:TMC que tiene una relación de poli(glicólido) con respecto a poli(trimetilenocarbonato) (p/p) de 50:50.

La síntesis de un lote de resina de PGA al 50% : TMC al 50% típico se ha descrito previamente en la patente 6.165.217y se repite en la presente memoria descriptiva tal como sigue.

Una Mezcladora 4CV Helicone (Design Integrated Technologies, Warrenton, Va., EE.UU.) ubicada dentro de una sala limpia de clase 10.000 y conectada a un sistema de aceite caliente de marca Sterling (Modelo #S9016, Sterling, Inc., Milwaukee, Wis., EE.UU.) capaz de mantener unas temperaturas de hasta 230°C se limpió previamente para eliminar cualquier residuo polimérico o de otro tipo y a continuación se secó por aire exhaustivamente durante 2 horas antes de la nueva unión del recipiente de la mezcladora. La mezcladora seca se calentó previamente a continuación a 140°C seguido por una purga y a continuación protección por atmósfera con nitrógeno anhidro a flujo mínimo durante el curso del experimento. Un paquete de papel de aluminio que contenía 740,7 gramos de carbonato de trimetileno se abrió y los contenidos se introdujeron, seguido por mezclado a una velocidad configuración de "6,5". Después de 10 minutos, la agitación se detuvo y se añadieron 2,73 gramos de una combinación de 0,228 gramos de catalizador SnCl₂·2H₂O y 15,71 gramos de iniciador de dietilenglicol a continuación directamente al TMC fundido. Se recomendó mezclar y después de 10 minutos la temperatura se elevó a 160°C, lo que fue seguido a continuación por un aumento hasta 180°C después de 30 minutos. Después de 30 minutos adicionales, se añadió 75 gramos de monómero de glicólido seguido por un aumento de la temperatura a 200°C. Después de 15 minutos, se añadieron 675 gramos de glicólido y la configuración de temperatura cambió inmediatamente a 220°C. Después de 40 minutos, el producto polimerizado se descargó a los 220°C sobre una superficie de liberación limpia en la que éste se solidificó a medida que el mismo se enfriaba a temperatura ambiente. El polímero marrón claro obtenido de este modo se envasó a continuación en una bolsa de plástico libre de pirógenos y a continuación se granuló mecánicamente a través de un tamiz de 4,0 mm antes de su análisis y procesamiento adicional.

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

Un co-polímero tribloque de PGA al 50% : TMC al 50% sintetizado tal como se describe se granuló a continuación tal como se describe en el ejemplo 1 y se secó posteriormente a vacío durante al menos 15 horas de 120°C a 130°C. Aproximadamente 250 gramos de polímero molido se colocó dentro de la prensa extrusora que se describe en el ejemplo 1 y se calentó a una temperatura de boquilla de aproximadamente 230°C a 250°C. Un 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 fue morfológicamente similar al material de velo precursor de 67:33 – PGA:TMC no estirado que se describe en el ejemplo 1. Los filamentos individuales formaron enlaces cohesivos en puntos de contacto para formar un velo auto-cohesionado. El diámetro de filamento para materiales de velo producidos a través de este procedimiento varió de veinticinco (25) micrómetros a cuarenta (40) micrómetros. Tal como se observa en la patente 6.165.217, estos materiales de velo normalmente tienen unos 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 _{odt}	Capacidad de T _g / T _{odt}	Pico exoterma de	Entalpía exoterma de	Pico de fusión	Entalpía de fusión
Calor 1	5°C	0,5 J/g*°C	110°C	-33 J/g	203°C	37 J/g

El estiramiento del material de velo precursor auto-cohesionado no tejido no recocado se realizó con el mismo equipo y velocidad de estiramiento uniaxial tal que se describe en el ejemplo 1 para el material de velo precursor auto-cohesionado no tejido co-polimérico tribloque de 67:33 – PGA:TMC. Se tuvo cuidado de que el velo precursor no estirado no se expusiera a combinaciones de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exoterma de cristalización del velo antes del estiramiento.

Además de las relaciones de estiramiento uniaxiales que se describen en el ejemplo 1, se realizaron unas relaciones de estiramiento uniaxiales adicionales de 7:1 a 10:1. La temperatura del horno para la zona uno (1) se ajustó a cuarenta grados centígrados (40°C) y la zona tres (3) se ajustó a ochenta y cinco grados centígrados (85°C). La configuración térmica del velo estirado se llevó a cabo después de aproximadamente un (1) minuto en la zona tres (3) a ochenta y cinco grados centígrados (85°C).

Para los velos de la presente invención que se fabrican con un material de partida de copolímero de tribloque de 50:50 PGA:TMC, unas relaciones de estiramiento uniaxiales de 7:1 a 10:1 produjeron velos con la mayor

elasticidad y apariencia uniforme.

Ejemplo 6

Este ejemplo describe la formación de un artículo usando múltiples capas de material de velo precursor y estirando el material estratificado de forma secuencial en direcciones perpendiculares.

5 Se obtuvo un material de partida disponiendo en capas juntas nueve láminas de material de velo precursor no estirado no recocado que se fabrica de acuerdo con el ejemplo 1. Cada una de las nueve láminas precursoras se produjo a una velocidad de la cinta de 48 cm/min. Se encontró 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 las nueve 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.

10 Las nueve láminas de velo precursor no estirado no recocado se orientaron inicialmente de tal modo que su anchura estaba en general en la misma "dirección de máquina" que la cinta en movimiento que se usó para recoger el velo a medida que éste se formó. Las láminas dispuestas en capas orientadas de forma similar se estiraron en sentido transversal (es decir, en una dirección de aproximadamente 90 grados con respecto a 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 estiramiento fue de 6:1 y la velocidad de estiramiento fue de un pie por minuto (30,5 cm/min).

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

20 El porcentaje de elongación del velo precursor y la tensión de tracción de matriz del material de velo laminado acabado se midió en la dirección transversal al velo más resistente y se encontró que era de un sesenta y cuatro (64%) y 48 MPa, respectivamente. El tanto por ciento de elongación y tensión de tracción de matriz del material de velo laminado acabado de la presente invención, tal como se mide en la dirección más débil a lo largo de la banda, se encontró que era de un ciento treinta y tres (133%) y 5,2 MPa, respectivamente. Estos valores son mayores que los que se observan con el velo distendido uniaxialmente de una sola capa del ejemplo 1. La tensión de tracción de matriz en la dirección transversal al velo fue también más alta que los valores de 22,7 MPa que se notifican en la patente 6.165.217.

25 El material de velo dispuesto en capas de este ejemplo poseía una elasticidad aumentada y apariencia uniforme en comparación con un material de velo dispuesto en capas auto-cohesionado, no tejido, no estirado.

Ejemplo 7

35 Este ejemplo describe materiales producidos a partir de un primer procedimiento de estiramiento de velo longitudinal, seguido por un procedimiento de estiramiento transversal posterior del mismo velo. Se hace referencia a este material de velo en la presente memoria descriptiva como un "velo estirado longitudinal-transversal". Se preparó material de velo precursor auto-cohesionado, no estirado, no recocado, de acuerdo con el ejemplo 1 y se procesó tal como sigue para formar un material de la presente invención. El material de velo precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 45 mg/cm².

40 Cuando se evalúa usando parámetros de DSC tal como se describe en el ejemplo 1, las características térmicas tanto de la resina de 67:33 – PGA:TMC usada, como del velo precursor no recocado resultante fueron las que se resumen en la tabla 7.

Tabla 7

Valores de DSC para Velo precursor de 67:33 PGA:TMC no endurecido						
1 barrido	T _g / T _{odt}	Capacidad de T _g / T _{odt}	Pico exoterma de	Entalpía exoterma de	Pico de fusión	Entalpía de fusión
Resina	13,5°C	0,33 J/g*°C	ninguno	ninguno	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

- 5 Se produjeron cinco (5) variedades de material de velo estirado de la presente invención en este ejemplo en base principalmente a la relación de estiramiento. Usando una máquina de estiramiento longitudinal capaz de someter a tracción el velo precursor de longitud adecuada a través de la superficie de una lámina de metal calentada de tres zonas de soporte mientras que se mueve en una dirección longitudinal entre unos rodillos de alimentación y de recogida, ajustados a distinta velocidad, cada material de velo precursor, no estirado, no recocado, se estiró en primer lugar en sentido longitudinal a una relación de 1,5:1 a una temperatura de veinte grados centígrados (20°C) en la misma dirección sustancialmente que la dirección de la cinta colectora usada para la recuperación del velo precursor no estirado. Se hace referencia a esta dirección longitudinal (por ejemplo, la dirección del eje x) en la presente memoria descriptiva como la dirección "a lo largo de del velo" (abreviadamente en inglés, DW).
- 10 El material de velo auto-cohesionado, no recocado, estirado en sentido longitudinal, se transfirió a continuación a la máquina de estiramiento transversal de plato calentado que se describe en el ejemplo 1. Cada uno de estos materiales estirados a lo largo del velo se estiró posteriormente una segunda vez en una "dirección transversal" (eje y) perpendicular a la dirección del primer procedimiento de estiramiento longitudinal. Se hace referencia a este estiramiento en "dirección transversal" en la presente memoria descriptiva como estiramiento "transversal al velo" (abreviadamente en inglés, CW). La primera muestra (denominada "1B") se estiró en sentido transversal al velo a una relación de 2:1. La siguiente muestra ("2A") se estiró en sentido transversal al velo a una relación de 3: 1. Cada muestra restante (2B, 2C, y 2D) se estiró en sentido transversal al velo a una relación de 3,5:1, 4:1, y 4,5:1, respectivamente. Las zonas calentadas primera y tercera 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 fue suficiente para termoendurer completamente el material de velo estirado final de la presente invención. El material resultante fue un velo completamente recocado, como se pone de manifiesto por las características térmicas que se muestran en la tabla 8, que mostraron una extensibilidad DW sustancial.

Tabla 8

Valores de DSC para Velo de PGA al 67% : TMC al 33% Longitudinal – Transversal						
1 barrido	T _g / T _{odt}	Capacidad de T _g / T _{odt}	Pico de exoterma	Entalpía de exoterma	Pico de fusión	Entalpía de fusión
1B	11,8°C	0,39 J/g*°C	ninguno	ninguno	193°C	38,6 J/g
2A	11,4°C	0,35 J/g*°C	ninguno	ninguno	192°C	38,9 J/g
2B	11,6°C	0,33 J/g*°C	ninguno	ninguno	194°C	41,0 J/g
2C	11,1°C	0,30 J/g*°C	ninguno	ninguno	192°C	38,8 J/g
2D	11,3°C	0,32 J/g*°C	ninguno	ninguno	192°C	38,2 J/g

- 25 Las propiedades físicas y de tensión - deformación de tracción del velo estirado (1,5:1) longitudinal – (4,5:1) transversal (2D), junto con un velo precursor completamente establecido, 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)	Tensión máxima (N)	Tensión de matriz (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 de velo transversal 2D – CW (3:2 DW por 5:1 CW)	4,8	5,0	23,1	8,4	

Ejemplo 8

Este ejemplo describe la formación de dos materiales de velo auto-cohesionados estirados de la presente invención. Los materiales de velo se estiraron de forma simultánea de forma biaxial en dos direcciones (eje x y eje y) durante el procesamiento.

5 Un material de velo precursor no estirado se fabricó de acuerdo con el ejemplo 1. El aparato TRANSVECTOR® se ajustó a un ángulo de tobera de hilatura de 8,5 grados y a una velocidad de barrido de aproximadamente 0,46 ciclos completos por segundo. El material de velo precursor no estirado no recocido resultante tenía una “anchura útil” de 12,7 cm a 15,2 cm con una densidad de velo de cuarenta (40) a cincuenta (50) mg/cm² producido a una velocidad de la cinta de aproximadamente 8 cm/min. El material de velo precursor no estirado no recocido no se expuso a combinaciones intermedias de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exoterma de cristalización del velo.

10 Se usó un pantógrafo para estirar de forma biaxial el material de velo precursor no recocido 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 uniaxialmente a lo largo de un intervalo de velocidades y temperaturas (por ejemplo, de 50°C a 300°C). El pantógrafo usado en este ejemplo fue capaz de estirar una pieza de material de velo precursor desde una pieza cuadrada de 10 cm x 10 cm hasta una pieza de 64 cm x 64 cm. Esto representó una relación de estiramiento de 6,1:1 en ambos ejes x e y. Para retener el material de velo precursor mientras que se estira, los últimos 1,27 cm de cada brazo en el pantógrafo se equipó con una disposición de pasadores. Había un total de treinta y dos (32) brazos en el pantógrafo – siete a cada lado, más uno en cada esquina. El pantógrafo se equipó también con platos bivalvos calentados, que permitieron un control de la temperatura del material de velo precursor durante el procesamiento.

15 El primer material de velo estirado de forma biaxial se fabricó fijando una pieza cuadrada de 12,7 cm de material de velo precursor no estirado no recocido (45 mg/cm²) sobre el armazón de pasadores del pantógrafo en una configuración inicial de 64 cm x 64 cm. Los platos bivalvos se ajustaron a cincuenta grados centígrados (50°C) y se colocaron por encima del velo no recocido durante dos minutos para precalentar el material de velo precursor en exceso de la T_{odt} del polímero antes del estiramiento. El material de velo precursor precalentado se estiró de forma secuencial 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 velocidad de un 20 por ciento por segundo (20%/s). Tras la terminación del procedimiento de estiramiento, los platos se retiraron del material de velo estirado de forma biaxial.

20 Un armazón de pasadores, 30,5 cm de largo por 20,3 cm de ancho, se insertó en el material de velo estirado de forma biaxial de la presente invención para restringir una parte de éste después de que se retirara de los pasadores del pantógrafo. El material de velo estirado de forma biaxial se termoendureció a continuación, mientras que se restringe en el armazón de pasadores 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 forma biaxial resultante se retiró del armazón de pasadores y la parte sin restringir se recortó.

25 El primer material de velo estirado de forma biaxial se ensayó para determinar el peso superficial y espesor. A partir de estas mediciones, se calcularon la densidad volumétrica y la porosidad, tal como se enseña en el ejemplo 3. El peso superficial se midió tal como se describe en el ejemplo 1. El espesor se midió por el procedimiento en el ejemplo 1, excepto en que un portaobjetos de vidrio, de 25 mm x 25 mm x 1 mm de espesor, se colocó en la parte de arriba del velo con el fin de distinguir con claridad la superficie superior del velo en el comparador óptico. El peso superficial fue 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 recocido. El espesor fue de 0,44 mm. Estos valores dan una densidad volumétrica de 0,059 g/cm³ y una porosidad en tanto por ciento de noventa y cinco (95). Este valor de porosidad en tanto por ciento es dos veces mayor en la relación de vacío con respecto a sólidos (volumen vacío/ volumen de sólidos) que la porosidad más alta que se desvela en la patente 6.165.217.

30 Un segundo material de velo estirado de forma biaxial se fabricó tal como se describe anteriormente excepto por las modificaciones en varias configuraciones de los 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 calentó previamente durante aproximadamente 30 segundos. El velo se estiró de forma simultánea 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, a la misma velocidad de estiramiento del treinta por ciento por segundo (30%/s). El segundo material de velo estirado de forma biaxial se restringió y se termoendureció sobre un armazón de pasadores en un horno tal como se describe anteriormente para el primer material de velo estirado.

35 Las propiedades del segundo material de velo estirado de forma biaxial se midieron tal como se describe para el primer material de velo estirado. El peso superficial fue de 3,37 mg/cm² y el espesor fue de 0,94 mm. Esto dio un valor de densidad volumétrica y de porosidad de 0,036 g/cm³ y del 97%, respectivamente. La relación de vacío con respecto a sólidos del segundo material de velo estirado de forma biaxial es aproximadamente un 50% mayor que la de del primer material de velo estirado de forma biaxial y aproximadamente 3 veces mayor que la que se da a

conocer en la patente 6.165.217.

Ejemplo 9

Este ejemplo describe la formación de un material de velo estirado. El material de velo estirado tiene una resistencia y elasticidad aumentadas y sustancialmente recupera su forma original cuando se retira una fuerza de deformación aplicada.

Un material de velo estirado de forma biaxial se fabricó de acuerdo con el ejemplo 8, excepto en que no se usó un armazón de pasadores para restringir el material de velo a medida que éste se termoendurecía en el horno. En su lugar, el material de velo estirado de forma biaxial se suspendió con holgura en el horno a partir de una rejilla cuando éste se ajustó. Se observó que el material de velo estirado de forma biaxial se contrajo después de retirar del pantógrafo. El material de velo estirado de forma biaxial se contrajo adicionalmente en el horno. El área del material de partida de velo completamente estirado se redujo en aproximadamente el cincuenta por ciento (50%) con este procedimiento.

El material de velo estirado y contraído de forma biaxial sumamente poroso resultante era más grueso, más blando, más resistente, y más flexible que cualquiera de los materiales de velo estirados producidos de forma similar en el ejemplo 8. Además, este material de velo estirado y contraído de forma biaxial recuperó su forma original cuando se retiró una fuerza de deformación aplicada. Esta propiedad resiliente se encontró en todas las partes del material de velo estirado y contraído de forma biaxial. El examen microscópico (50X) del material de velo estirado y contraído de forma biaxial resiliente reveló unos filamentos auto-cohesionados sumamente curvados del material orientados en todas las direcciones, incluyendo el eje z (es decir, perpendicular a los ejes x e y y planos). El diámetro de estas "fibras orientadas en el eje z" fue similar a los de las fibras orientadas en los "eje x" y "eje y". El material polimérico de velo bioabsorbible resiliente auto-cohesionado estirado y contraído de forma biaxial sumamente poroso resultante de la presente invención poseía unas características físicas y de manipulación similares a los materiales textiles a los que se hace referencia comúnmente como "vellón".

Las propiedades del material de velo de vellón estirado y contraído de forma biaxial se determinaron por los procedimientos que se describen en el ejemplo 9 y se comparan con el segundo velo estirado de forma 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
Espesor (mm)	2,11	0,94
Densidad volumétrica (g/cm ³)	0,024	0,036
Porosidad (%) en ausencia de componentes adicionales	98	97
Relación Vacío/Sólidos	49	32

La figura 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de estos materiales orientados en múltiples direcciones después del procedimiento de estiramiento. Con un aumento de diez veces (10X), un número de los filamentos parecía estar orientado en una dirección perpendicular (eje z) a los otros filamentos orientados a lo largo de los ejes x e y del material. A la inspección visual, los artículos más gruesos de la presente invención tenían una apariencia similar al vellón que tiene un pelaje profundo, alto grado de resistencia y muy alta porosidad en tanto por ciento.

Ejemplo 10

Este ejemplo describe la formación de artículos estirando el material de velo precursor en sentido radial en todas las direcciones de forma simultánea. Materiales de velo precursor tanto de una sola como de múltiples capas se estiraron en sentido radial en este ejemplo. En algunas realizaciones, estos materiales de velo precursor de múltiples capas se laminaron entre sí en el material de velo acabado.

En cada realización, al menos una pieza de un material de velo precursor de 67:33 – PGA:TMC que se fabrica de acuerdo con el ejemplo 1 se cortó para dar unas piezas circulares que tienen un diámetro inicial de 15,24 cm. Se formaron realizaciones que usan múltiples capas de material de velo precursor colocando varias capas del material

de velo precursor juntas antes del corte. Para cada realización, el material circular se restringió en un aparato de sujeción capaz de estirar el material de velo precursor en todas las direcciones a una velocidad igual dentro de un entorno de temperatura controlada.

5 En cada realización, se colocaron ocho abrazaderas equidistantes alrededor de la periferia del material de velo precursor particular aproximadamente a 1,27 cm hacia dentro a partir del borde del material de velo. Esto redujo de forma efectiva el diámetro inicial del material de velo precursor de 15,24 cm a 12,7 cm. El material de velo precursor sujeto se calentó previamente a una temperatura de 50°C durante aproximadamente dos (2) minutos para elevar el material de velo precursor por encima de la temperatura de orden – desorden (T_{odt}) del sistema de polímero particular usado para fabricar el material de velo precursor. El material de velo precursor ablandado se
10 estiró a continuación a una 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 estiramiento. Mientras que se retenía 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.

15 Los parámetros de las capas, pesos superficiales de material de velo precursor, y relaciones de estiramiento (diámetro final/diámetro inicial) de cada artículo se enumeran en la tabla 11, a continuación. El peso superficial total del material de velo precursor es el producto del peso superficial de capa precursora y el número de capas. Por ejemplo, el peso superficial precursor bruto del artículo 10–2 fue de aproximadamente 90 mg/cm² (2 capas x 45 mg/cm²). El artículo 10–6 se produjo con una apariencia uniforme, pero no se sometió a prueba de forma cuantitativa. También se enumera en la tabla el peso superficial del velo estirado acabado.

20

Tabla 11

ID del artículo	Capas	Peso superficial de la capa precursora (mg/cm ²)	Relación de estiramiento	Peso superficial de 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

25 La figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de un material de velo auto-cohesionado radialmente estirado de la presente invención. La imagen, que representa unos filamentos orientados en sentido radial en múltiples direcciones a continuación del procedimiento de estiramiento, es de una realización alternativa fabricada a partir de un copolímero de un PGA al 50% : TMC al 50%.

Ejemplo 11

30 Este ejemplo proporciona una recopilación de valores de porosidad observados en varias realizaciones de la presente invención. Inicialmente, los materiales de velo precursor tal como se describe en el ejemplo 1 se prepararon a unas 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 detectar la densidad volumétrica y porosidad en tanto por ciento. Los valores de porosidad en tanto por ciento se determinaron controlando la altura del material de velo acabado con un portaobjetos de microscopio de vidrio y un comparador óptico tal como se describe en el ejemplo 8. Los materiales de velo estirados de la presente invención que tienen los valores de porosidad en tanto por ciento más altos se obtuvieron con una velocidad de la cinta de 48,0 cm/min.

35 Las muestras de tamaño adecuado de los materiales de velo precursor se estiraron o bien en sentido transversal tal como se describe en el ejemplo 1, o bien se estiraron de forma biaxial tal como se describe en el ejemplo 8 o 9. El material de velo precursor y varios materiales de velo acabados estirados se evaluaron a continuación para detectar la porosidad promedio en tanto por ciento. Los resultados de porosidad en tanto por ciento y los parámetros de procesamiento adjuntos se presentan en la tabla 12. Tal como se ve a partir de la tabla 11, la
40 porosidad más alta en tanto por ciento poseída por el material de velo precursor fue de un 89,7%. Por consiguiente, todos los materiales de velo auto-cohesionados estirados de la presente invención tienen valores de

porosidad en tanto por ciento de al menos el noventa por ciento (90%).

Tabla 12

Porosidad de varias estructuras de velo precursor y estirado					
BS	Velocidad de la cinta (cm/min)	Relación de estiramiento		Porosidad en tanto por ciento 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 ve en la tabla 12, la porosidad en tanto por ciento aumentó para todas las realizaciones del material de velo estirado de la presente cuando se comparan con materiales de velo precursor fabricados por los inventores de la presente invención para tener una porosidad en tanto por ciento tan alta como sea posible con la tecnología actualmente disponible.

Ejemplo 12

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

10 En este ejemplo, se formó un artículo tubular capaz de estirar en una dirección radial usando una combinación de mandril equipada con unos medios para la extensión longitudinal de un tubo enrollado que se forma a partir de un velo precursor no endurecido. La combinación usada se compone de una varilla, o tubo, rígida más pequeña (“mandril”) que puede estar contenida al menos parcialmente dentro del diámetro interior de unos medios circunferenciales para afianzar los extremos del tubo enrollado. Al menos un extremo del tubo se desliza a
 15 continuación por medios manuales o mecánicos a lo largo del eje del mandril para llevar a cabo la relación de expansión longitudinal deseada. De forma alternativa, una vez que el tubo se forma y se une a la fijación circunferencial, el mandril se puede retirar y llevar la expansión a cabo a través de una extensión por tracción.

Se formaron unos artículos enrollando una longitud de aproximadamente 12,7 cm de un material de velo precursor no recocado (~9 mg/cm²) que se fabrica tal como se describe en el ejemplo 1 tanto alrededor de un mandril de

metal con un diámetro de 0,953 cm como de una parte de la fijación circunferencial suficiente para permitir su posterior unión física. El enrollado se consiguió solapando ligeramente los bordes opuestos para formar una "envoltura de cigarrillo". Esta etapa se repitió con costuras desplazadas para producir un tubo de material de velo precursor no recocido multicapa (es decir, de 2 a 10 capas (preferentemente 5 capas)).

5 La unión del tubo a los medios de fijación se llevó a cabo afianzando 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 en sentido longitudinal a una relación de aproximadamente 5:1. Esto fue seguido por la fijación del mandril deslizante, calentando en su lugar la combinación a 100°C durante cinco (5) minutos para endurecer (es decir, recocer o cristalizar completamente) el artículo final.

10 Esta forma tubular de la presente invención mostró una capacidad de cambiar desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro más grande cuando se expone a fuerzas de expansión radiales. Se encontró que el tubo que se forma en este ejemplo era fácilmente distensible desde un primer diámetro hasta un segundo diámetro, aproximadamente dos veces más grande que el primer diámetro.

Ejemplo 13

Este ejemplo describe la formación de un artículo en una forma tubular que tiene una capacidad para aumentar en diámetro desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro más grande, en combinación con una capacidad de cambiar su longitud axial (figura 17).

20 Como en el ejemplo anterior, este artículo se formó enrollando en forma de cigarrillo múltiples capas de velo no recocido alrededor tanto de un mandril de metal con un diámetro de 0,953 cm como de fijación circunferencial. La combinación enrollada se colocó a continuación en un horno precalentado a una temperatura fijada de 50°C durante aproximadamente dos (2) minutos para ablandar el material polimérico no recocido. El material ablandado se estiró a continuación en sentido longitudinal 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 los extremos opuestos de la forma tubular ahora estirada se empujaron uno hacia otro en una longitud aproximadamente la mitad que la distancia de extensión original con el fin de compactar el material a lo largo de su longitud en una forma "similar a un acordeón". La combinación que contenía este material tubular "corrugado" se calentó a continuación a 130°C durante cinco (5) minutos para impartir un endurecimiento completo al artículo final. Tras la terminación y la retirada del artículo de la fijación, se observó que el artículo retenía la estructura corrugada, poniendo de manifiesto la cristalización parcial en las condiciones de tratamiento de 100°C.

30 Además de que tiene la capacidad de cambiar fácilmente de diámetro cuando se expone a fuerzas de expansión radiales, el artículo que se describe en este ejemplo fue también capaz de cambiar en longitud. Además, este artículo era más flexible y mostró una mayor resistencia a retorcimiento cuando se dobló para dar una conformación, que el artículo que se describe en el ejemplo previo, anteriormente.

Ejemplo 14

Este ejemplo describe la formación de un artículo en una forma tubular que tiene al menos un componente de armazón que se incorpora en el artículo (figura 16).

40 Una primera forma tubular completamente endurecida de dos capas se construyó tal como se describe 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 forma helicoidal alrededor de la superficie exterior de la forma tubular con una separación de aproximadamente 0,635 cm entre devanados. Una segunda forma tubular que se fabrica de material de velo precursor de una anchura de aproximadamente 12,7 cm se enrolló a continuación estrechamente por encima tanto de la primera forma tubular enrollada con alambre como de una parte de la fijación circunferencial suficiente para permitir su unión física. La combinación se enrolló a continuación con una película de tipo de tubo - cinta de politetrafluoroetileno (ePTFE) sacrificatoria suprayacente. El estiramiento longitudinal de la forma tubular se llevó a cabo a continuación tal como se describe previamente a una relación de estiramiento de 5:1 para llevar a cabo una extensión de tubo simultánea con una reducción del diámetro interior de los tubos. Este procedimiento comprimió de forma efectiva el tubo exterior en contacto íntimo con la bobina metálica subyacente y el tubo interior. Este constructo enrollado se calentó a continuación a 100°C durante cinco (5) minutos para termoendurecer el artículo. La película de PTFE sacrificatoria se retiró del artículo acabado.

El artículo producido de este modo fue una bobina metálica encerrada dentro de ambas capas suprayacentes y subyacentes de un tubo de PGA:TMC auto-cohesionado no tejido estirado flexible. Esta construcción podría servir

como un dispositivo médico intravascular implantable, tal como una endoprótesis o endoprótesis vascular.

Ejemplo 15

Este ejemplo describe la formación de un material de velo auto-cohesionado estirado de la presente invención en forma de cuerda o varilla flexible (figura 14).

5 En este ejemplo, una forma filamentosa auto-cohesionada de cuerda o varilla flexible estirada se formó tirando en sentido longitudinal y retorciendo de forma biaxial una longitud (2,54 cm de ancho X 25,4 cm de largo) de material de velo precursor no estirado no recocido (9 mg/cm^2) hasta un punto de resistencia al tacto. La longitud de material precursor se extendió aproximadamente 15,25 cm y se retorció aproximadamente diez (10) veces. El material se
10 estiró a continuación a lo largo de su eje longitudinal en una relación de estiramiento mayor que 2:1. En este ejemplo, el material de velo precursor se retorció y se estiró por medios manuales, aunque también se pueden usar procedimientos mecánicos.

15 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 inmediatamente 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 termoendurer (es decir, recocer o cristalizar completamente) el artículo final.

El artículo acabado parecía ser una varilla o cuerda sumamente flexible que visualmente parecía poseer una estructura de poros continua a través de su sección transversal.

Ejemplo 16

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

Mientras que un material de velo poroso estirado a partir de cualquiera de los ejemplos que se describen anteriormente es adecuado para su uso como material de partida para este material de muy alta porosidad en tanto por ciento, se obtuvo y se usó un material de velo fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 a una relación de
25 estiramiento de 6:1 y una densidad superficial de 40 mg/cm^2 - 50 mg/cm^2 , como el material de partida de velo en este ejemplo.

30 El material de partida de velo se sometió a un procedimiento de cardado disponiendo el material de velo plano sobre una placa de superficie de granito, restringiendo el material de velo a mano, y raspando repetidamente los filamentos del material de velo de forma aleatoria con un cepillo de alambre. A medida que los filamentos del material de velo se raspaban, al menos parte de los filamentos del velo se engancharon y se separaron por los alambres del cepillo. A medida que los filamentos se separaron, la porosidad en tanto por ciento del material de velo aumentó y la densidad volumétrica disminuyó. La apariencia visual del material de velo cardado acabado fue similar a una "bola de algodón".

35 En otra realización, al menos un velo metálico se une al material de velo (figuras 19A y 19B). Las bandas metálicas pueden servir como marcadores radio-opacos para ayudar a la visualización del material de velo durante y después de la implantación.

40 Tal como se describe en el ejemplo 17, se ha mostrado que este material es trombogénico y proporciona hemostasia en una variedad de circunstancias. Por ejemplo, el material de velo cardado de la presente invención puede detener, o reducir significativamente, la hemorragia en un sitio de incisión en un vaso sanguíneo principal, tal como una arteria femoral. La hemorragia se puede detener o reducir significativamente también en heridas punzantes, laceraciones, u otras lesiones traumáticas. El material de velo cardado que se describe en este ejemplo se puede usar también para rellenar un aneurisma u ocluir un vaso sanguíneo u otra abertura en el cuerpo de un receptor de implante.

45 El material de velo sumamente poroso que se describe en la presente memoria descriptiva se puede combinar con un sistema de administración (figura 20), tal como un catéter, para ayudar a la colocación del material de velo en un sitio anatómico indirectamente accesible.

Este material de velo se puede usar también como un componente de un dispositivo médico implantable para ayudar a la provisión de un sello de líquidos para el dispositivo contra una estructura o tejido anatómico.

Ejemplo 17

50 Este ejemplo describe el uso de un material de velo sumamente muy poroso de la presente invención para detener

una hemorragia en una arteria de un receptor de implante.

Usando un modelo porcino doméstico que se había heparinizado previamente, se usó un catéter de guía de ocho en la escala francesa (8F) para acceder de forma selectiva a la rama craneal de la arteria renal izquierda. Se realizó un angiograma para formación de imágenes de línea de base y el alambre de guía se retiró. Se introdujo a continuación un catéter de guía 6F que contenía una combinación de una pieza de un diámetro de aproximadamente 7 mm por 20 mm de longitud de material de velo fabricado de acuerdo con el ejemplo 16, en la vasculatura del receptor de implante a través de la longitud del catéter 8F. El material de velo del ejemplo 16 contenía un velo de marcador radio - opaco para ayudar a visualizar de forma remota la presente invención durante y después de la implantación (figura 20).

El material de velo marcado del ejemplo 16 se desplegó a continuación en el interior de la rama craneal de la arteria renal izquierda que se menciona anteriormente a partir del catéter 6F. A continuación de la implantación del material de velo marcado en la arteria renal, se observó una oclusión parcial del vaso sanguíneo, a través del angiograma, dentro de treinta segundos. Se observó una oclusión completa del vaso sanguíneo en tres (3) minutos tras el despliegue. Se interpretó que la oclusión estaba causada por la coagulación de sangre en el vaso en el sitio de implantación, a pesar de la presencia de la heparina.

Se llevó a cabo un segundo procedimiento sobre este receptor de implante para mostrar la capacidad del material de velo del ejemplo 16 para detener el flujo de sangre en un sitio de incisión arterial. Se creó una laceración femoral con una transacción parcial de la arteria femoral. La arteria se ocluyó proximalmente, de tal modo que sólo estaba presente el flujo retrógrado. A pesar de esta condición, la hemorragia en el sitio de incisión fue profusa. Se aplicaron dos piezas de tamaño de bola de algodón del material de velo del ejemplo 16 después de la arteriotomía y se mantuvieron con presión digital durante aproximadamente 30 segundos. A pesar de que hubo algo de filtrado inicial de sangre a través de la bola, la hemorragia se detuvo completamente en dos minutos.

Ejemplo 18

En este ejemplo se usaron animales porcinos y caninos con tiempos de coagulación activados (ACT) normales usados para otros estudios de permeabilidad vascular aguda, para un modelo de una lesión por laceración de órgano. Con el fin de inducir la laceración de órgano, se realizó una punción de 13 mm de diámetro en el hígado o bazo del receptor de implante con un trépano modificado. Se permitió que la punción sangrara libremente durante cuarenta y cinco (45) segundos. Se aplicó aproximadamente 1 gramo del material de velo sumamente poroso que se describe en el ejemplo 16, a mano, en la punción con compresión durante un (1) minuto. La presión se liberó a continuación y la herida se evaluó para detectar la hemorragia. Si la hemorragia no había cesado, se volvía a aplicar presión durante otro minuto y se repetía la evaluación.

Como comparación, un material hemostático basado en quitosano disponible en el mercado (HEMCON; HemCon Inc., Portland, O) se examinó en el mismo modelo de laceración de órgano. Tanto el material de velo sumamente poroso que se describe en el ejemplo 16, como el material de HEMCON produjeron hemostasia con éxito después de una compresión de 1 minuto. La facilidad de manipulación e implantación de la presente invención se consideró superior a la del producto de HEMCON.

A pesar de que el material de velo del ejemplo 16 se encuentra en una forma "similar a una bola de algodón", se pueden usar otras formas del material de velo sumamente poroso para hemostasia y otras circunstancias médicas que requieren resultados trombogénicos. Estas formas incluyen, pero sin limitarse a, rollos o tampones del material de velo. La alta compresibilidad de la presente invención permite un empaquetado eficiente de la invención.

Ejemplo 19

Este ejemplo muestra las propiedades trombogénicas de la presente invención a través del uso de un ensayo comparativo de coagulación de sangre *in vitro* que proporciona resultados expresados en términos de tiempo de coagulación relativa (RCT).

Para determinar un tiempo de coagulación de sangre completa *in vitro* para muestras de materiales trombogénicos diferentes, se obtuvieron aproximadamente dos (2) mg de cada material de muestra de prueba y se colocaron individualmente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno. Los materiales de muestra que se usan en este ensayo eran materiales de velo porosos fabricados de acuerdo con los ejemplos 1 y 16, y dos materiales hemostáticos comercialmente disponibles, vendaje de quitosano HEMCON® (HemCon Inc., Portland, OR) y perlas de polisacárido de agente microporoso hemostático HEMABLOCK® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

La figura 18 ilustra las etapas seguidas por el ensayo de tiempo de coagulación relativo. En el ensayo, se recogió sangre arterial nueva sin heparinizar de ganado porcino doméstico y se mezcló inmediatamente con citrato de

sodio hasta una concentración de citrato final de 0,0105 M. Se añadió un (1) ml de la sangre citrada nueva a cada tubo de muestra. Para facilitar la cascada de coagulación, se añadió 100 µl de 0,1 M cloruro de calcio a cada tubo de muestra. Los tubos se taparon inmediatamente y se invirtieron 3 veces. En cada intervalo de 30 segundos, los tubos se invirtieron durante 1 segundo y se devolvieron a sus posiciones erguidas. El tiempo se registró cuando la sangre dejó de fluir en un tubo de muestra. Cada ensayo incluyó un control positivo (sólo calcio + sangre citrada) y un control negativo (sólo sangre citrada). Para cada ensayo, se normalizó el tiempo de coagulación para el control de calcio, indicando el valor más pequeño un tiempo de coagulación más rápido en conjunto.

Los materiales de velo fabricados de acuerdo tanto con el ejemplo 1 como con el ejemplo 16 redujeron cada uno el Tiempo de coagulación Relativo (RCT) hasta un valor de aproximadamente 0,7 cuando se comparan con el valor de control de calcio citrado positivo de 1,0. Estos materiales también mostraron unos resultados superiores a los productos hemostáticos comercialmente disponibles HEMCON, con una RCT observada 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 para incluir un segundo material polimérico bioabsorbible (figura 9).

En este ejemplo, se obtuvo un material de velo de 6:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 1 y se empapó con una película hecha de carboximetilcelulosa (CMC). La CMC usada fue de la variedad de alta viscosidad (1.500 - 3.000 cps al uno por ciento (1%) a veinticinco grados centígrados (25°C)) 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 CMC /100 ml de agua destilada (8% en p/v). La película tenía un espesor aproximadamente igual al espesor del material de velo a empapar. La película se produjo haciendo rodar una perla de gel al 8% de CMC sobre una placa de metal plana y permitiendo que la película se consolidase. La película de gel de CMC se colocó a continuación en contacto con un pieza de tamaño similar de un material de velo a partir del ejemplo 1 y se presionaron al tacto juntas entre dos superficies de liberación adecuadas durante aproximadamente un (1) minuto a temperatura ambiente. El material de velo empapado de CMC se secó a continuación a vacío a 40°C, con una purga con aire ocasional.

Este procedimiento se repitió con una película de gel de CMC que se coloca a ambos lados del material de velo en una relación "intercalada".

Cuando se humedece con solución salina, agua, o sangre, el material que se describe en este ejemplo generó un gel concentrado que mostró una adherencia significativa que hizo el velo fácilmente adaptable a la topografía de muchas características físicas. Se reconoció tal adherencia como que portaba el potencial de ayudar a un cirujano, intervencionista, u otro profesional de la salud a mantener de forma temporal la presente invención en una particular localización anatómica, sitio de implantación, o en aproximación a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable. El revestimiento de CMC, o bien en forma seca o bien de gel, puede afectar a la velocidad de permeación de varios fluidos fisiológicos al interior o al exterior del material de velo subyacente.

Ejemplo 21

Este ejemplo describe empapar carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo de 7:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 5, anterior. Para realizar esta construcción, se disolvió carboximetilcelulosa de sodio de alta viscosidad ("CMC"; Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) en agua desionizada a una concentración de un cuatro por ciento (4%) (es decir, 4 g/100 ml) usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC se empapó en el material de velo acabado (3,8 cm X 10,2 cm) usando un rodillo para rellenar completamente la porosidad del velo. El velo empapado de CMC se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado estirado empapado de CMC.

Cuando se humedece con solución salina, agua, o sangre, el material que se describe en este ejemplo generó un gel concentrado que mostró una adherencia significativa que hizo el material de velo fácilmente adaptable a la topografía de muchas características físicas. Se reconoció tal adherencia como que portaba el potencial de ayudar a un cirujano, intervencionista, u otro profesional de la salud a mantener de forma temporal la presente invención en una particular localización anatómica, sitio de implantación, o en aproximación a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable.

Ejemplo 22

Este ejemplo describe empapar carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un velo acabado de acuerdo con el ejemplo 16 y disolver la CMC empapada desde el velo en una solución salina tamponada con

fosfato (PBS). Para realizar la presente construcción, se empapó un 4% de CMC en una muestra de material de velo sumamente poroso fabricado de acuerdo con el ejemplo 16, usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos. El velo empapado se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado de alta porosidad empapado de CMC. El velo empapado de CMC del ejemplo 16 se sumergió a continuación en una solución de PBS. Tras la inmersión, la CMC se hinchó para producir un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado de alta porosidad lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, la CMC pareció disolverse en la PBS y eluirse a partir del material de velo.

Ejemplo 23

Este ejemplo describe empapar una carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 16. Para realizar esta construcción, una disolución de CMC al ocho por ciento (8%) se empapó en una muestra de material de velo sumamente poroso fabricado de acuerdo con el ejemplo 16, usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo sumamente poroso. El velo empapado se secó a continuación a vacío a 40°C para producir un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado de alta porosidad empapado de CMC. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hinchó para producir un velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión adicional durante 10 min, la CMC se disolvió y se eluyó a partir del material de velo.

Ejemplo 24

Este ejemplo describe empapar carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21 y reticular la CMC consigo misma dentro del material de velo. Para realizar esta construcción, un material acabado de acuerdo con el ejemplo 21 se obtuvo y se sometió a reticulación química tal como se enseña en la patente de los Estados Unidos con nº 3.379.720, expedida a Reid.

En este procedimiento, el pH de la disolución de CMC al cuatro por ciento (4%) se ajustó a pH 4 con la adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37%). Una vez que la CMC se empapó y se secó por aire de acuerdo con el ejemplo 20, el material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento grados centígrados (100°C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura principal química de CMC. El resultado fue un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado estirado de alta porosidad con un material de CMC reticulado contenido en el mismo.

Ejemplo 25

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. Tras la inmersión, la CMC se hinchó para producir un velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión adicional durante dos (2) días, los grupos químicos reticulados del material de CMC dieron lugar a que la CMC se retuviera dentro del velo. Una vez que se llenó con un hidrogel reticulado, el material de velo no permitió que la PBS fluyera a través del mismo. El material de velo de la presente realización funcionó de forma efectiva como una barrera para fluidos.

Ejemplo 26

Este ejemplo describe empapar poli(alcohol vinílico) (PVA) en los espacios intersticiales de un velo de 7:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 5. Para realizar esta construcción, se obtuvo poli(alcohol vinílico) (PVA) de grado USP de Spectrum Chemical Company, (Gardena, CA). El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración de un diez por ciento (10%) (es decir, 10 g/ 100 ml) usando calor y agitación. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución 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 sumamente poroso. El velo empapado se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado empapado de PVA.

Ejemplo 27

Este ejemplo describe empapar poli(alcohol vinílico) (PVA) en los 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 de PVA del ejemplo 26 se sumergió en una solución de PBS. Tras la inmersión, el PVA se hinchó para producir un material de velo de PGA:TMC auto-cohesionado estirado lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, el PVA se disolvió en la PBS y se eluyó a partir del material de velo.

Ejemplo 28

Este ejemplo describe la reticulación de un material empapado de PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido

succínico. Una vez que se empapó el PVA en un material de velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido succínico, un ácido dicarboxílico, de acuerdo con las enseñanzas de la patente de los Estados Unidos con n° 2.169.250, expedida a Izard.

5 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10% (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. Se disolvió también ácido succínico (Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA - ácido succínico se empapó en un material de velo de 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 sumamente poroso. El material de velo se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta
10 grados centígrados (140°C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 29

15 Este ejemplo describe la reticulación de un material empapado de PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido cítrico. Una vez que se empapó PVA 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 los Estados Unidos con n° 2.169.250, expedida a Izard.

20 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10% (es decir, 10 g por 100 ml) usando calor y agitación. Se disolvió también ácido cítrico (Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA - ácido cítrico se empapó en un material de velo de 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 sumamente poroso. El material de velo se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta
25 grados centígrados (140°C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido cítrico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 30

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

30 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10% (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. Se disolvió también ácido aspártico (ácido libre, Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA - ácido aspártico se empapó en un material de velo de 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 sumamente poroso. El material de velo se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a
35 ciento cuarenta grados centígrados (140°C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido aspártico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 31

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

45 Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10% (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. La CMC se disolvió también en la disolución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. En este procedimiento, el pH de la disolución de CMC al uno por ciento (1%) se ajustó a pH 1,5 con la adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37%). El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de ácido CMC - PVA se empapó en un material de velo de 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 sumamente poroso. El material de velo se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140°C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en la CMC y los grupos alcohol presentes en el
50 PVA.

Ejemplo 32

Este ejemplo describe hinchar el componente de hidrogel de las construcciones de los ejemplos 28 – 31 en PBS.

Tras la inmersión de cada una de estas construcciones en una solución de PBS, el PVA se hinchó para producir materiales de velo llenos de hidrogel de la presente invención. Tras la inmersión adicional durante dos (2) días, el PVA estaba intacto dentro de todos los materiales de velo debido a la presencia de las reticulaciones químicas que se mencionan anteriormente. Se observó cada material de velo lleno de hidrogel para evitar el movimiento de PBS a través del material de velo.

Ejemplo 33

Este ejemplo describe empapar el tensioactivo PLURONIC® en los 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). Ciertos grados del tensioactivo PLURONIC® forman geles cuando se sumergen en fluidos biológicos calientes, tales como el grado F-127, tal como se enseña en la patente de los Estados Unidos con n° 5.366.735, expedida a Henry.

El tensioactivo PLURONIC® de grado F-127 se disolvió en diclorometano a una concentración de 5 g por 5 ml.

La disolución de F-127 se empapó en un material de velo de 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 sumamente 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 y se precalentó a 37°C. Tras la inmersión, el F-127 se hinchó para producir un material de velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante 1 día adicional a 37°C, el F-127 se disolvió y se eluyó a partir del material de velo.

Ejemplo 34

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). Se disolvió dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/ 100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC de alta viscosidad se añadió a la disolución usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC / dexametasona se empapó en el velo acabada usando un rodillo, y se secó por aire a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona se eluye a partir 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. Se disolvió fosfato de dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC de alta viscosidad se añadió a la disolución usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC/fosfato de dexametasona se empapó en el velo acabado usando un rodillo, y se secó por aire a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que el fosfato de dexametasona se eluye a partir del hidrogel, a una velocidad más lenta que en el ejemplo 34, debido a la formación de complejos ácido/base física 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. Se disolvió dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC se añadió a la disolución usando una mezcladora industrial. El pH de la disolución de dexametasona/ CMC se ajustó a pH 4 con la adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37%). Una vez que la disolución de dexametasona/ CMC se empapó y se secó por aire de acuerdo con el ejemplo 20, el material compuesto se colocó en un horno ajustado a cien grados centígrados (100°C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura principal química de CMC, y entre los grupos ácido carboxílico presentes en la CMC y los grupos alcohol presentes en la dexametasona. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona se eluye a partir del hidrogel, a una velocidad más lenta que en el ejemplo 35, debido a la formación de enlaces éster químicos 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. Se disolvió dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada.

Se disolvió PVA en el agua desionizada a una concentración de un 10% (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. Se disolvió también ácido succínico (Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 2 g por 100

ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de dexametasona – PVA - ácido succínico se empapó a continuación en un material de velo de 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 sumamente poroso. El material de velo se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140°C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en el PVA, y entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en la dexametasona. De esta forma, la dexametasona se unió químicamente a través de enlaces éster al ácido succínico, que a su vez se unió químicamente a través de enlaces éster al PVA. Tras la inmersión en PBS, el PVA se hinchó y se observó que la dexametasona se eluye a partir 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 que incluye un material añadido en combinación con un velo bioabsorbible estirado (figura 12).

Una serie de orificios (0,5 cm) se cortaron en dos piezas rectangulares de película colada de disolvente que se compone de un copolímero de d,l-PLA-co al 85% – PGA al 15% (disponible de Absorbable Polymers, Pelham, Alabama, EE.UU.). Se obtuvo una pieza rectangular de tamaño similar del material de velo de 6:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 1 y se colocó entre las dos piezas del material de película y se prensaron juntas a una temperatura elevada y tiempo suficiente para prever tanto el ablandamiento como la penetración del copolímero de PLA:PGA en los intersticios del velo del ejemplo 1. El material compuesto laminado resultante poseía áreas en las que el material de velo encerrado se expuso por regiones por los orificios de la película. Dependiendo de la presión y temperatura aplicadas y de la película y los espesores de velo usados, la porosidad del velo entre las capas de película opuestas se puede o no se puede llenar. De forma alternativa, la película, con o sin orificios, se puede aplicar a una sola superficie del velo provisto. Cuando se expone a unas condiciones acuosas a 37°C, el componente de la película imparte una rigidez maleable que facilita la manipulación táctil del constructor de velo y su mantenimiento en una forma no plana deseada antes de la implantación.

La composición del componente o componentes de material laminado que se describe se puede seleccionar de materiales naturales o bien sintéticos absorbibles o bien no absorbibles, con unas propiedades deseables que pueden actuar adicionalmente como excipientes para agentes bioactivos, y que pueden actuar alternativamente como unos medios que proporcionan una velocidad controlada de liberación de la sustancia o sustancias bioactivas contenidas. El material compuesto laminado que se describe se puede afianzar alternativamente mediante varios medios disponibles a otros materiales naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles, para provocar una respuesta biológica (por ejemplo, hemostasia, inflamación), para prever soporte mecánico, y/o como un vehículo para la administración de agentes bioactivos.

Ejemplo 39

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

Se obtuvieron dos materiales de velo auto-cohesionados estirados de 6:1 porosos acabados de acuerdo con el ejemplo 1, se cortaron en unas formas rectangulares de tamaño similar con un láser de seguimiento de patrones, y se disponen en capas juntos para formar una bolsa entre las capas. Se usó también un láser de seguimiento de patrones para cortar un material de compresa bioabsorbible de forma rectangular hecho de un co-polímero de bloque de PGA:TMC (67:33 por ciento en peso) que se obtiene de W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El patrón de láser controló las dimensiones exactas de las tres piezas de material de velo. El patrón de láser también proporcionó cuatro pequeños orificios de alineamiento en las tres piezas de material de velo. Los orificios de alineamiento se usaron para ubicar las piezas individuales en un mandril y para ayudar a soldar los materiales de velo juntos. El mandril tenía una forma cuadrada en sección transversal.

Para construir el dispositivo, la pieza de material de velo poroso estirado en dos capas se enrolló alrededor de tres de los cuatro lados del mandril y se mantuvo en su lugar con pasadores de localización que se colocan a través de los orificios cortados por láser. El material de compresa se colocó en el cuarto lado del mandril y se mantuvo en su lugar con pasadores de localización que se colocan a través de los orificios cortados por láser. Una vez que las piezas se encontraban en una relación de yuxtaposición adecuada, la combinación se insertó sobre una soldadora ultrasónica y se formaron soldaduras de compresión en caliente a lo largo de los dos bordes largos de los materiales de velo rectangulares para unir el material de velo poroso estirado con el material de compresa. Las

5 soldaduras fueron de una anchura de aproximadamente 0,025 cm. La forma final de la construcción fue de forma generalmente tubular, con una sección transversal sustancialmente cuadrada. La soldadura ultrasónica fue suficientemente resistente para contener el material de compresa sobre el aparato de grapado durante la manipulación del material de compresa, mientras que sigue siendo suficientemente frangible para permitir que el material de compresa y el material de velo poroso estirado se separen cuando se aplica una fuerza de tracción al material de velo poroso estirado.

10 Para ayudar a separar el material de compresa del material de velo poroso estirado, un cable de tracción que se fabrica de poli(tereftalato de etileno) (PET) se unió al material de velo poroso estirado antes del procedimiento de soldadura ultrasónica que se indica anteriormente. Se proporcionó una lengüeta de tracción en el extremo libre del cable de tracción. Después de la construcción del material compuesto, el cable de tracción unido se devanó y se almacenó en la bolsa con la lengüeta de tracción expuesta.

En una realización similar, se realizaron unas perforaciones en el material de compresa adyacente a las soldaduras ultrasónicas para ayudar a separar el material de compresa del material de velo poroso estirado.

Ejemplo 40 (el artículo de acuerdo con la invención)

15 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 a la del material no bioabsorbible del material compuesto. En particular, este material compuesto de la presente invención es útil como un dispositivo dental implantable en el que la parte no bioabsorbible del dispositivo puede permanecer en el cuerpo de un receptor de implante, mientras que la parte bioabsorbible desaparece del cuerpo del receptor de implante en un periodo de tiempo previsible. En esta
20 realización, un segundo dispositivo dental implantable se puede colocar en el área de la presente invención que originalmente ocupaba la parte bioabsorbible de la invención.

25 Se obtuvo un material de velo de 6:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 1 y cortado en una forma oval de aproximadamente 0,5 cm de ancho X 0,75 cm de largo. Una pieza rectangular de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) de grado médico con esquinas redondeadas se obtuvo de W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El material de ePTFE fue de 0,75 cm de ancho y 1,0 cm de largo. Se cortó un orificio en el ePTFE ligeramente más pequeño que las dimensiones exteriores del material del ejemplo 1. El material del ejemplo 1 se colocó por encima del orificio y se unió mediante disolvente en su lugar usando una pequeña cantidad de una disolución de PLA: TMC/ acetona aplicada a lo largo del borde del orificio suficiente para disolver y hacer que fluya parte del material del ejemplo 1 al interior de la estructura porosa del material de ePTFE. La disolución de acetona usada estaba compuesta de aproximadamente un 20% (p/v) de poli(lactida-co al 70%- carbonato de trimetileno al 30%), un copolímero comercialmente disponible 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 eliminar completamente el disolvente de acetona del dispositivo
35 médico implantable.

El dispositivo de este ejemplo es particularmente adecuado para situaciones médicas que requieren un nuevo crecimiento, o regeneración, de tejido en el sitio de defecto o lesión. Por ejemplo, en algunas aplicaciones dentales, un espacio se crea o se agranda en el maxilar como parte de un procedimiento de reparación. A menos que se evite que el tejido gingival circundante crezca hacia el interior del espacio, el hueso no crecerá de nuevo en el espacio según se desea. El dispositivo de este ejemplo se coloca por encima del espacio en el hueso para evitar que tejidos no deseados crezcan hacia el interior del espacio, mientras que se fomenta el nuevo crecimiento del tejido óseo deseado. Con los dispositivos convencionales que se fabrican de sólo de ePTFE, el ePTFE permanece permanentemente en el sitio de implantación. En algunas situaciones, puede ser deseable colocar un segundo dispositivo dental implantable, tal como un perno metálico, en el tejido óseo recién crecido de nuevo. La provisión de un material de barrera de tejido de ePTFE con un material bioabsorbible de acuerdo con la presente invención permitiría que la parte bioabsorbible del dispositivo desapareciera del sitio de implantación y que dejara un trayecto sin obstrucciones a través del material de ePTFE para colocar un segundo implante dental.

Ejemplo 41

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

55 Se obtuvo un material bioabsorbible de acuerdo con el ejemplo 1 y se superpuso sobre un material de lámina de

ePTFE delgado que tiene fibrillas delicadas y volúmenes de poro espaciosos. El material de ePTFE se fabricó de acuerdo con la patente de los Estados Unidos con nº 5.476.589 expedida a Bacino.

5 Las dos láminas de material se unieron mediante disolvente entre sí usando la disolución de PLA:TMC/ acetona que se describe previamente. Una vez que se une, la acetona se eliminó a calor y vacío. El resultado fue un material de lámina de material compuesto adecuado para su uso como un dispositivo médico implantable.

Ejemplo 42

Este ejemplo describe el uso de un material de velo auto-cohesionado estirado poroso de la presente invención en forma de una envoltura de soporte externa para un órgano o estructura anatómica (figura 11). La envoltura se puede usar también en un sitio anastomótico para minimizar las filtraciones y las adhesiones de tejido.

10 En este ejemplo, se realizó un estudio de compatibilidad de tejido en un grupo de animales. En el estudio, se cortó una pieza de un material de velo auto-cohesionado estirado poroso, hecha de acuerdo con el ejemplo 1, para dar una pieza rectangular 2 cm X 5 cm. El material de velo de 6:1 estirado de forma uniaxial acabado del ejemplo 1 mostró una capacidad de alargarse en la dimensión más larga del velo (es decir, 10 cm). Un material de control fabricado a partir de los materiales no bioabsorbibles se obtuvo de W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ con la marca comercial PRECLUDE® Dura Substitute (PDS).

15 Se usaron dos sitios en cada colon de ocho (8) conejos blancos de Nueva Zelanda para las pruebas. En un sitio distal a aproximadamente 5 cm del ano, una pieza de uno de los materiales de prueba se enrolló alrededor del colon. Cinco centímetros más allá siguiendo el colon, otra pieza de material de prueba más proximal, diferente de la primera pieza, se enrolló alrededor del colon. Los materiales formaron camisas alrededor de la serosa del colon y se fijaron en su lugar con suturas de GORE-TEX®.

20 Al final de siete (7) días y treinta (30) días, se sacrificó la totalidad de los animales y los varios materiales se recuperaron intactos. El segmento particular del colon enrollado con cualquier adhesión adjunta se sumergió en formalina tamponada a pH neutro al 10% para histología en parafina. Las adhesiones a los materiales se puntuaron.

25 Tras la evaluación total y análisis histológico del material de velo de la presente invención se mostró la incorporación del material de velo en la serosa en siete (7) días. El material de velo de la presente invención se incorporó bien 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 sumamente vascularizado en ambos días siete (7) y treinta y uno (31). El PDS no se incorporó a la serosa en los días siete (7) o treinta y uno (31) ni el material se había vascularizado.

30 Podría ser ventajoso el uso de un material de velo de la presente invención en combinación con un revestimiento de un material de barrera de adhesión bioabsorbible tal como biomaterial de ácido hialurónico, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico) (PVA) parcialmente reticulado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un artículo implantable estratificado (21) que comprende filamentos continuos formados por fusión entremezclados para formar un velo poroso (22) en el que dichos filamentos están auto-cohesionados entre sí en múltiples puntos de contacto, en el que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semi-cristalino unido de forma covalente a o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, en el que los filamentos poseen una inmiscibilidad parcial a completa de la fase de componente polimérico, cuando están en un estado cristalino, en el que los puntos de contacto de los filamentos auto-cohesionados tienen lugar entre porciones de los filamentos continuos sostenidos en un estado amorfo similar de cristalización limitada, y en el que dicho velo poroso tiene una porosidad en tanto por ciento superior a noventa en ausencia de componentes adicionales, en el que el velo poroso es velo uniaxialmente estirado; y una lámina de material polimérico no bioabsorbible (24) unida a dicho velo poroso.
- 10 2. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que el tanto por ciento de porosidad es superior a noventa y uno en ausencia de componentes adicionales.
- 15 3. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que al menos un componente polimérico semi-cristalino está unido de forma covalente a al menos un componente polimérico amorfo
4. El artículo implantable de la reivindicación 3, en el que los componentes comprenden un copolímero de bloque.
5. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que al menos un componente polimérico semi-cristalino está mezclado con el al menos un componente polimérico amorfo.
- 20 6. El artículo implantable de la reivindicación 5, en el que al menos uno de los componentes es un copolímero de bloque.
7. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que al menos un componente polimérico semi-cristalino tiene un punto de fusión superior a ochenta grados centígrados (80°C).
8. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que dicho material polimérico no bioabsorbible es un fluoropolímero.
- 25 9. El artículo implantable de la reivindicación 8, en el que dicho fluoropolímero es politetrafluoroetileno.
10. El artículo implantable de cualquier reivindicación precedente, 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 un 67% p/p de poliglicólido (PGA) y un 33% p/p de politrimetilcarbonato (TMC) y en el que la relación de estiramiento varía de 4 a 10 veces.
- 30 11. El artículo implantable de cualquier reivindicación precedente, en el que del sesenta y cuatro (64) al ochenta y un (81) por ciento de los filamentos tienen un diámetro de menos de veinte (20) micrómetros, y en el que dichos filamentos comprenden un copolímero tribloque que comprende un 67% p/p de poliglicólido (PGA) y un 33% p/p de politrimetilcarbonato (TMC) y en el que la relación de estiramiento varía de 4 a 10 veces.
- 35 12. El artículo implantable de cualquier reivindicación precedente, en el que el velo poroso se puede obtener mediante el estiramiento de un velo precursor no recocado, en una dirección uniaxial, seguido de recocado bajo restricción total o parcial.

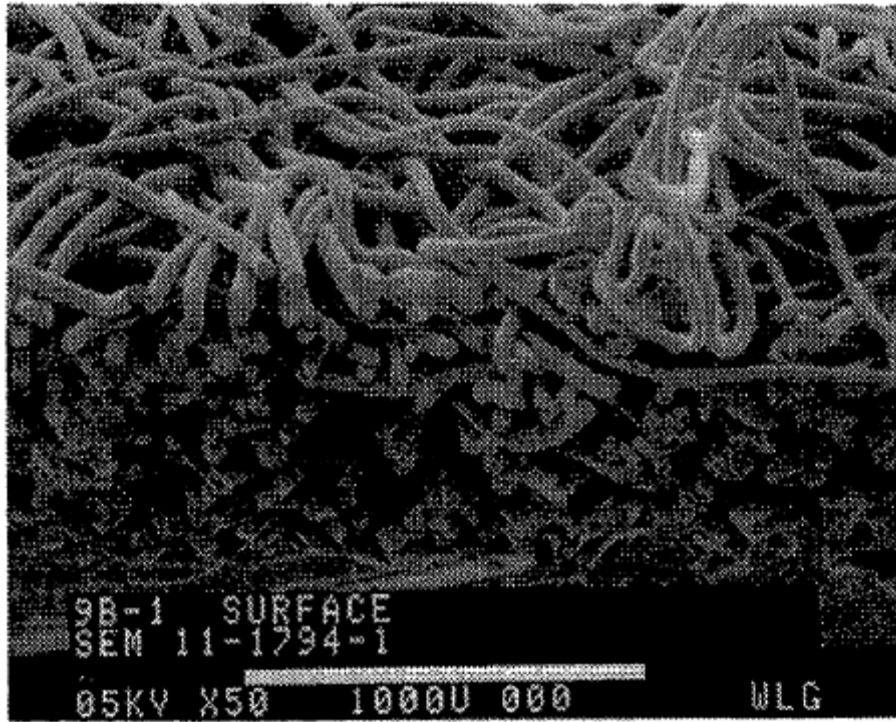


FIGURA 1

Técnica anterior

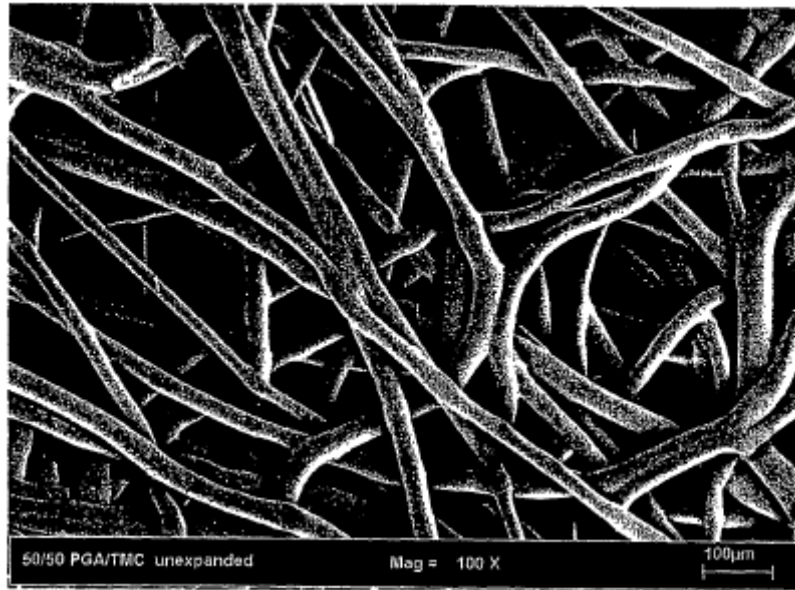


FIGURA 1A

Técnica anterior

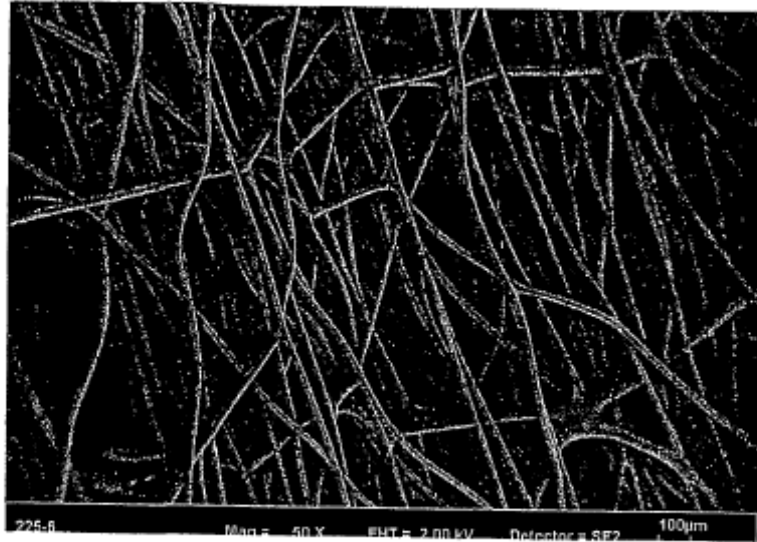


Fig.2

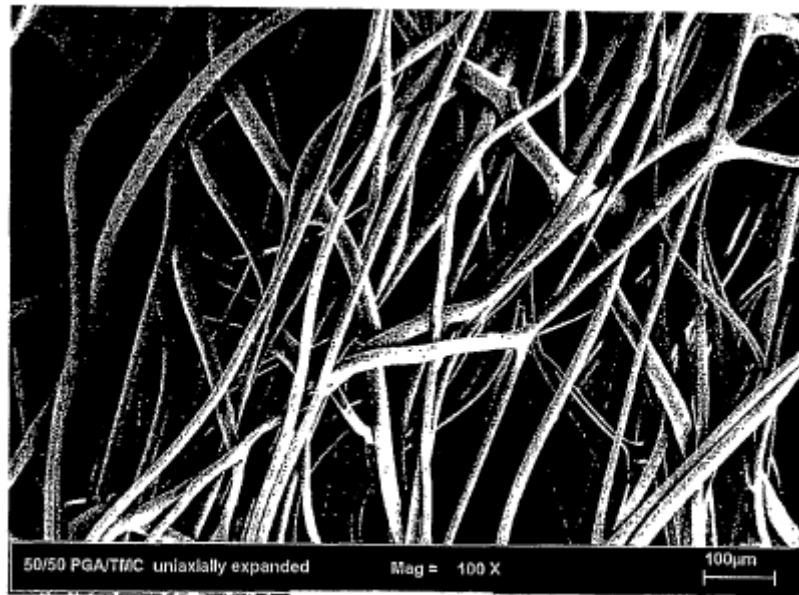


Fig.2A

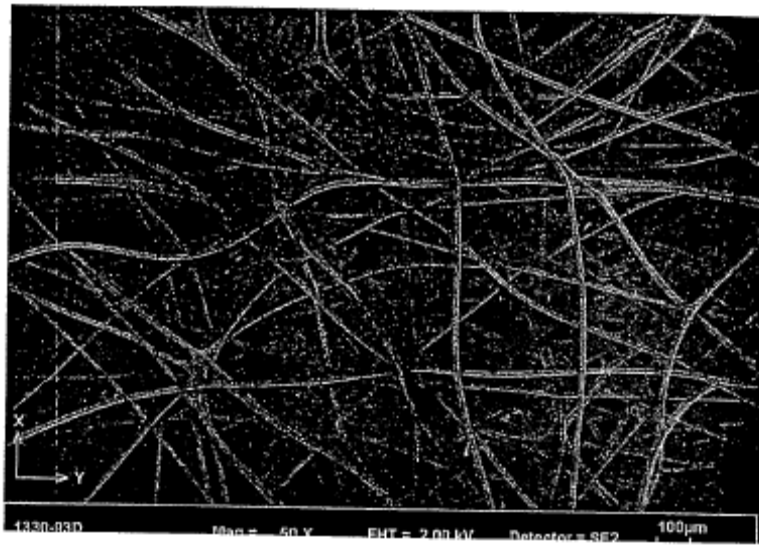


Fig.3

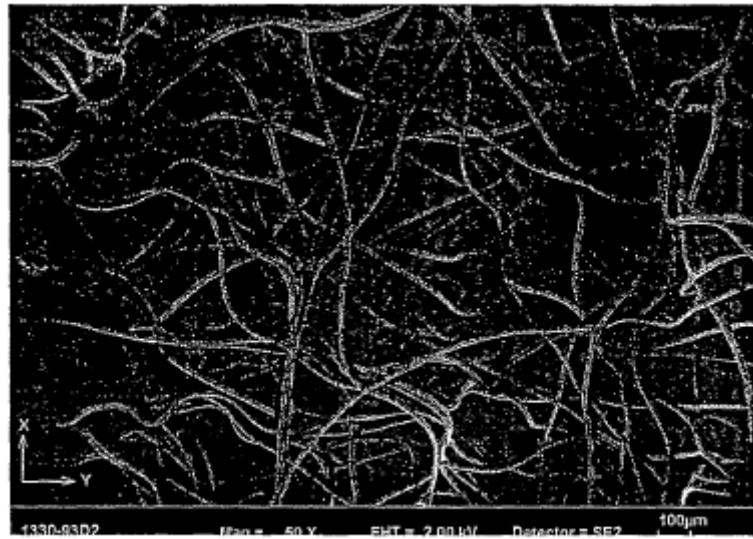


Fig.4

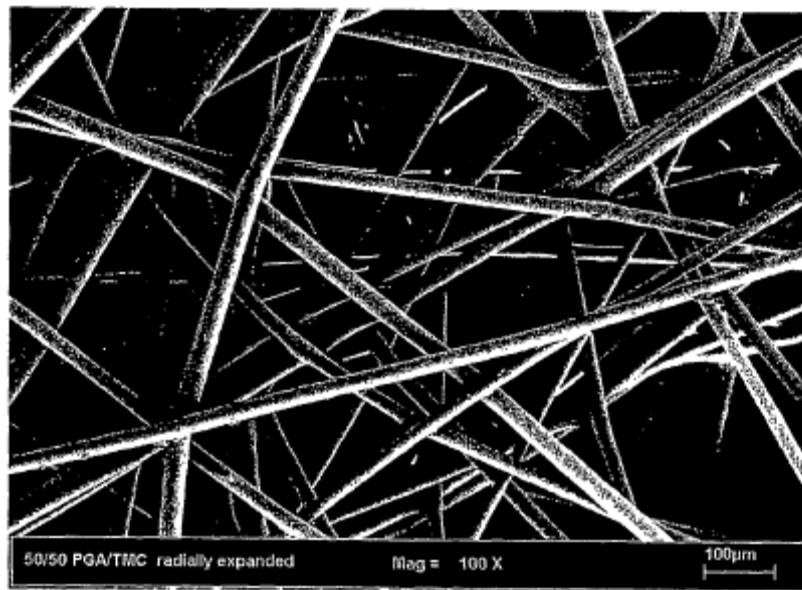


Fig.4A

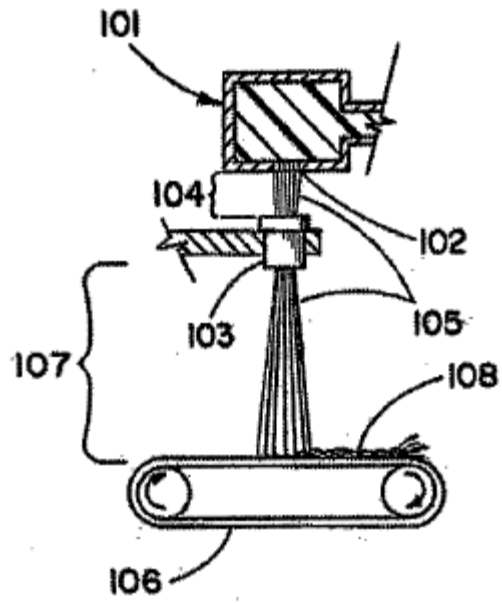


Fig.5

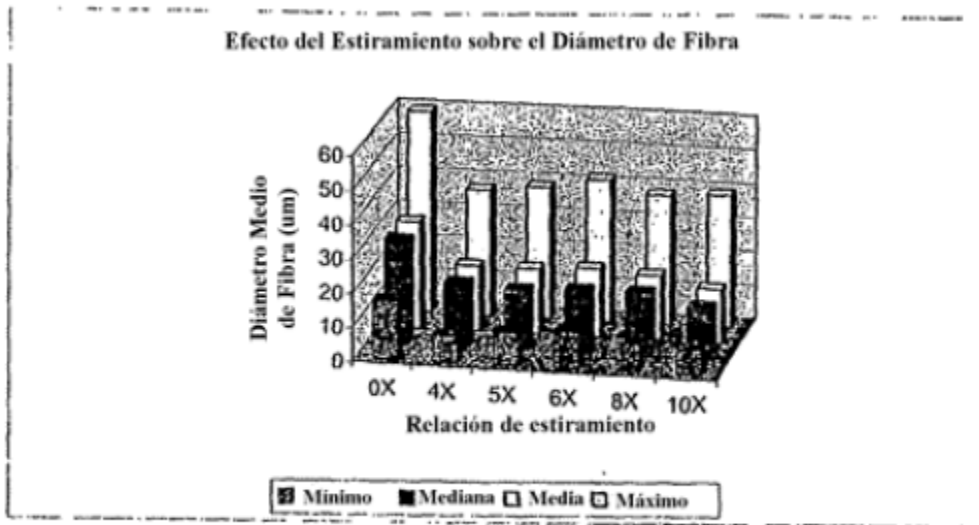


Fig.6

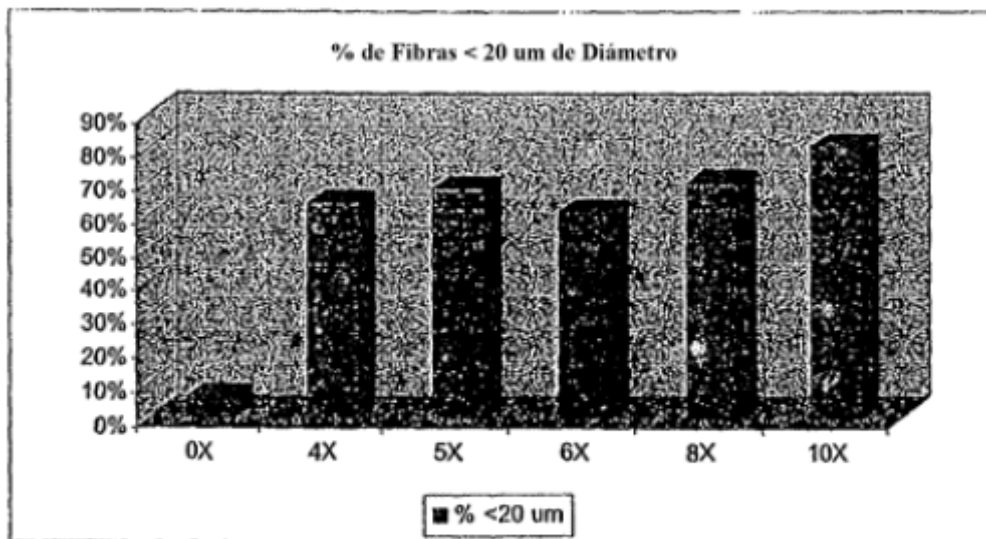


Fig.7

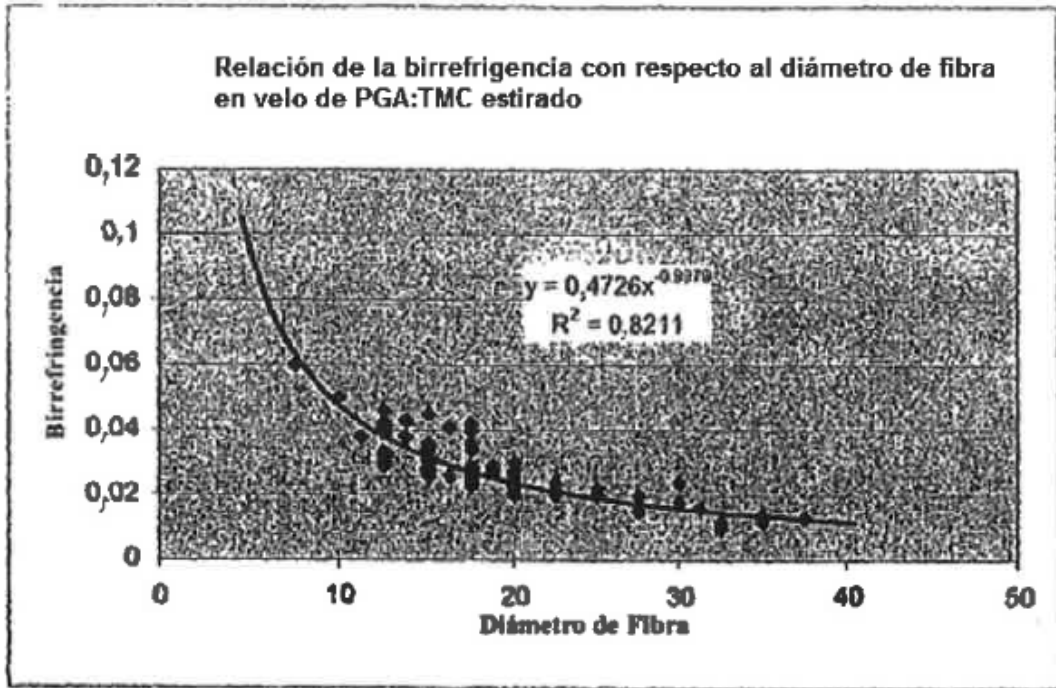


Fig.8

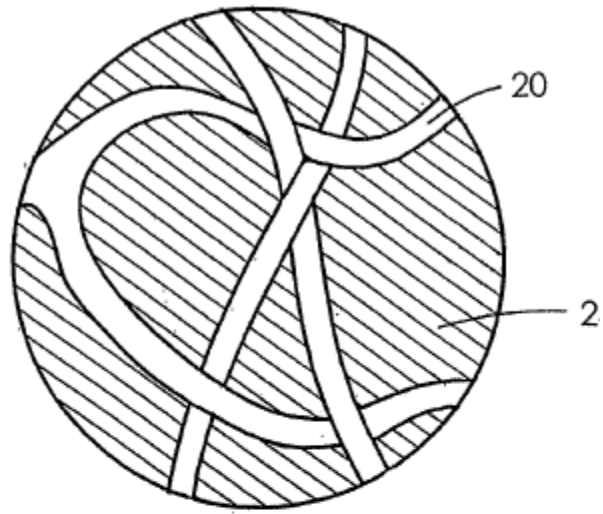


Fig. 9

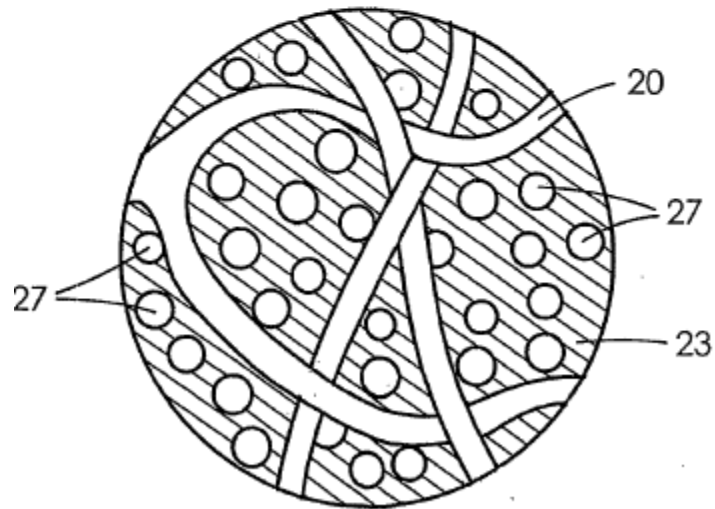


Fig. 9A

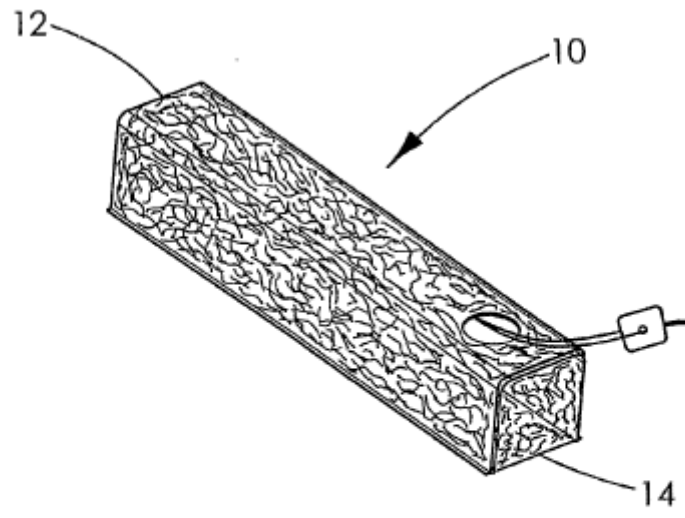


Fig.10

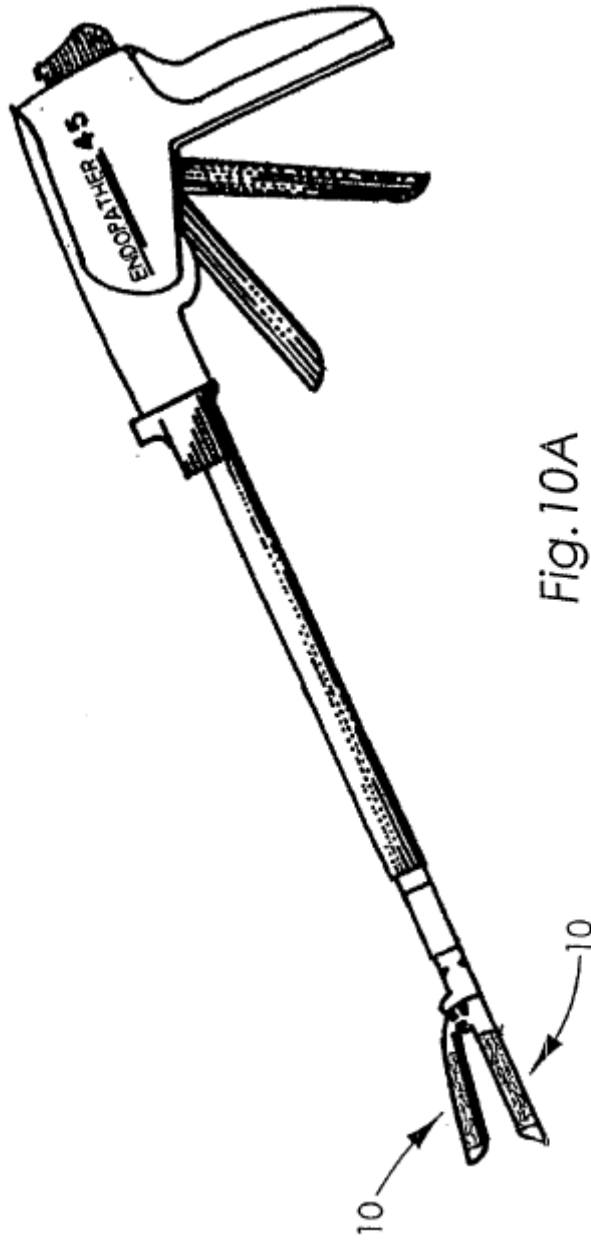


Fig. 10A

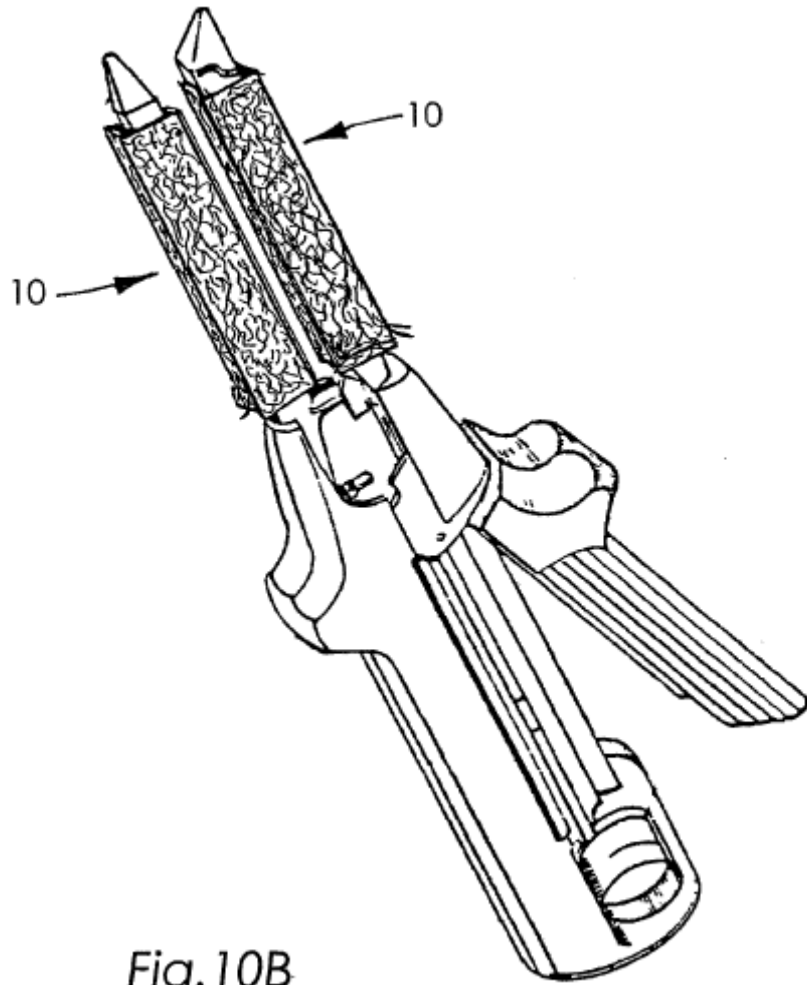


Fig. 10B

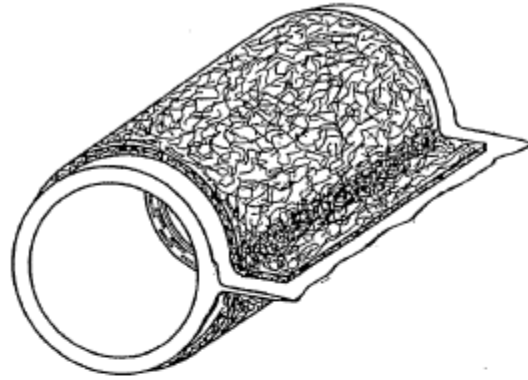


Fig. 11

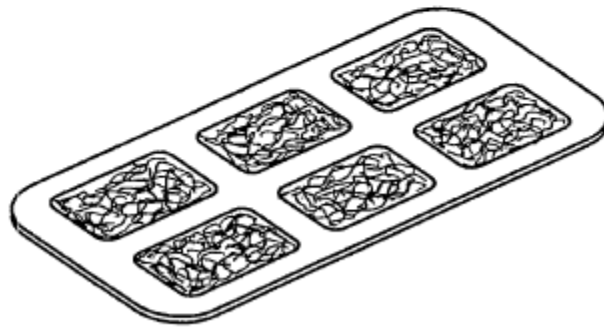


Fig. 12

Fig.13

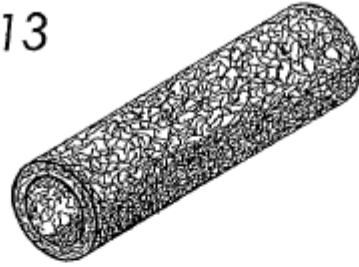


Fig.14

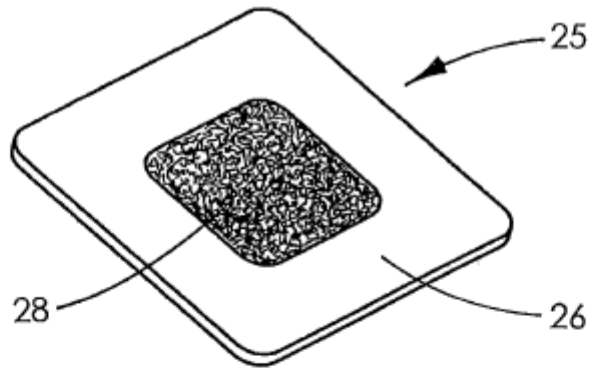


Fig. 15

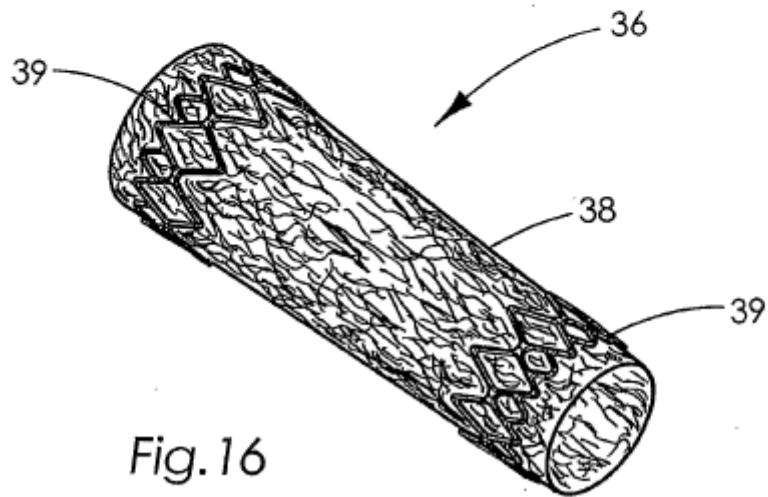


Fig. 16

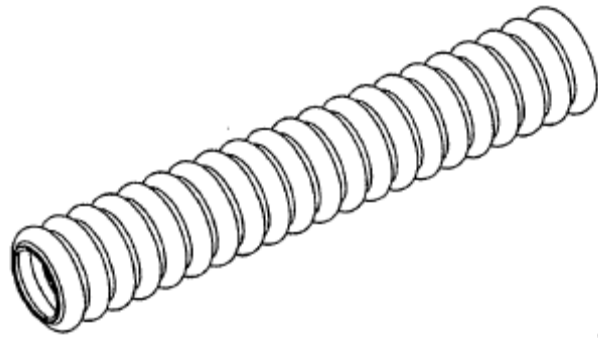


Fig.17

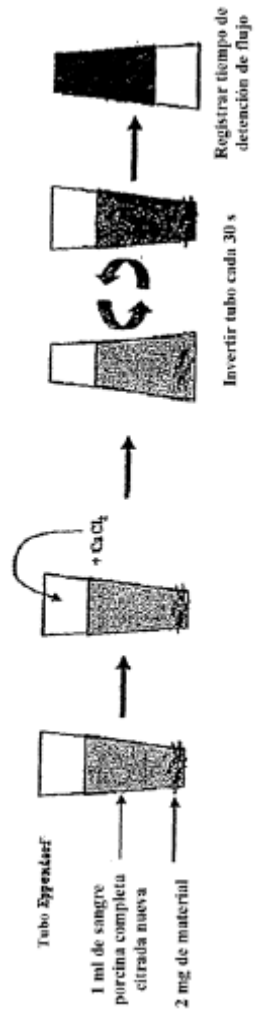


Fig.18

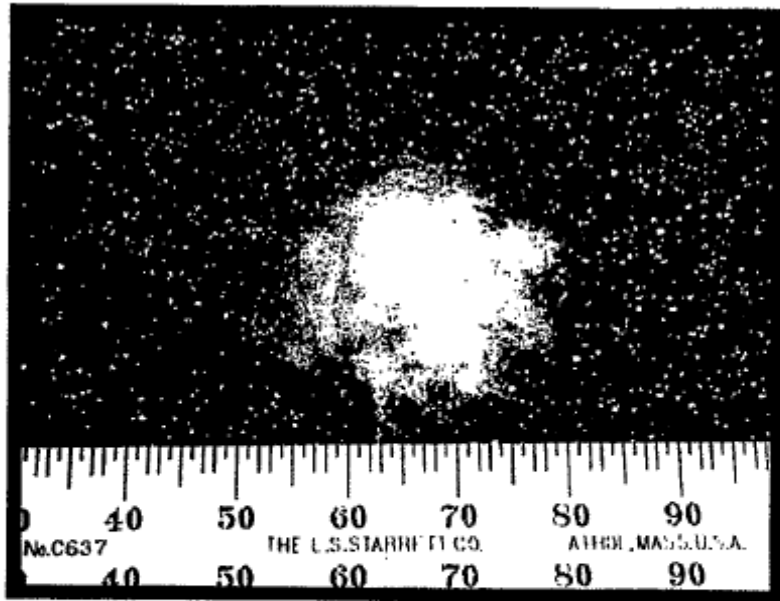


Fig. 19

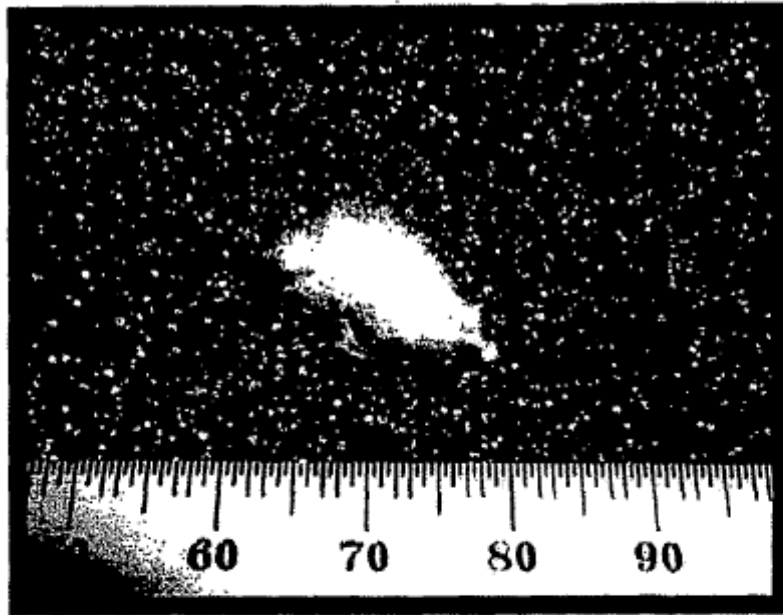


Fig. 19A

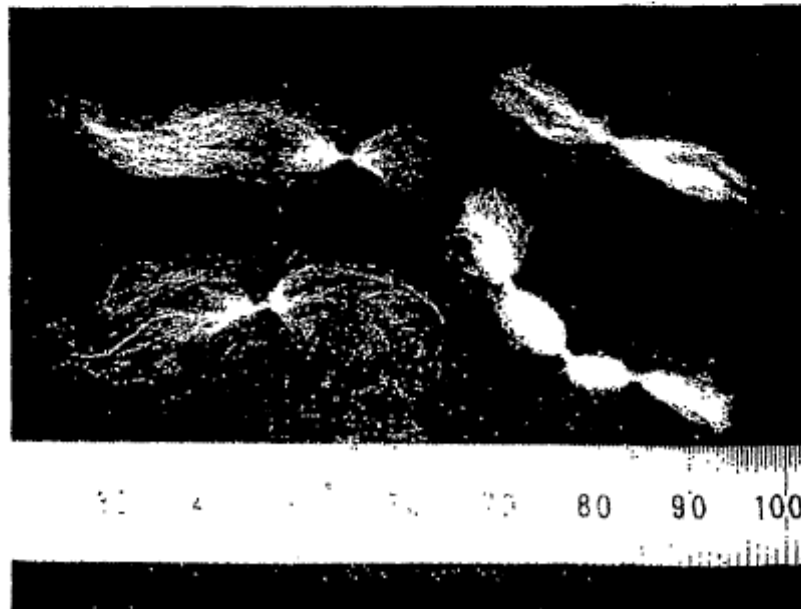


Fig. 19B

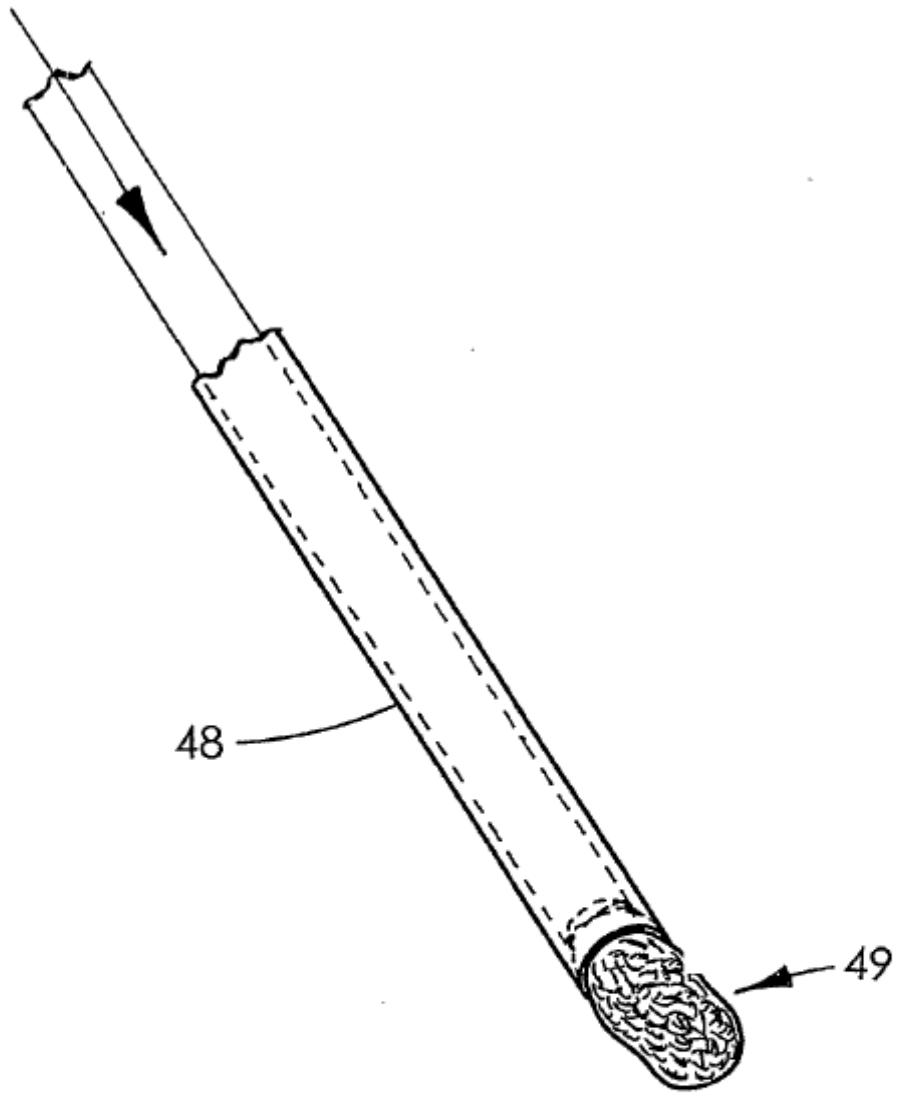


Fig.20

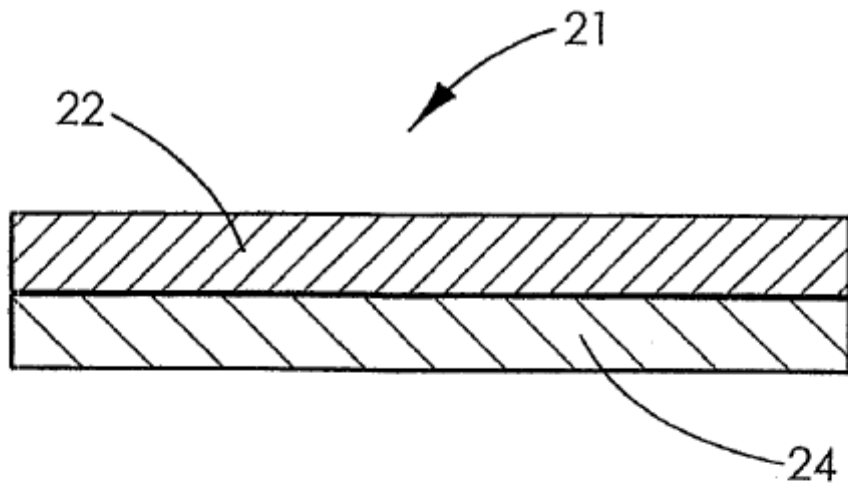


Fig.21

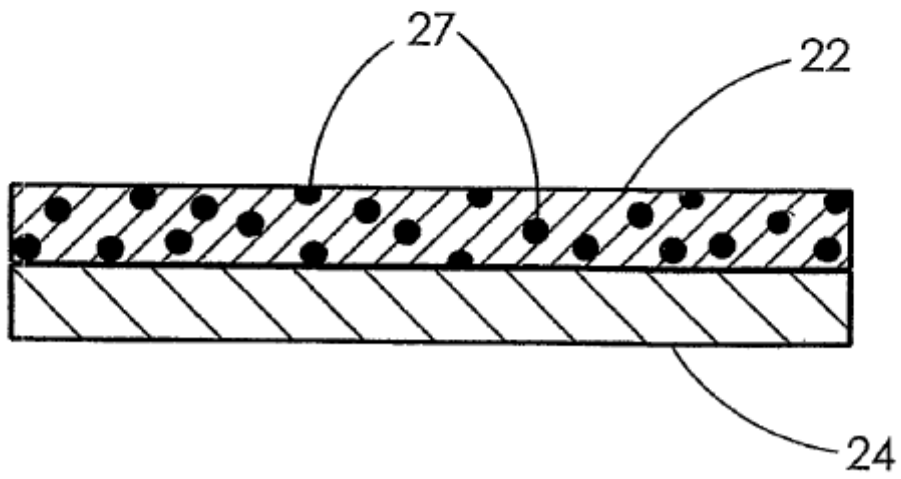


Fig.21A