

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 853**

51 Int. Cl.:

**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 06788083 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 1924217**

54 Título: **Materiales de velo compuestos auto-cohesionados**

30 Prioridad:

**29.07.2005 US 192748**

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

**18.05.2015**

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:

**BAUMAN, ANN M.;  
FARNSWORTH, TED R.;  
FLYNN, CHARLES;  
GABRYS, DANIEL S. y  
WHITE, CHARLES F.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 535 853 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 compuestos auto-cohesionados

**Campo de la invención**

5 La presente invención versa sobre materiales y dispositivos médicos implantables. Más en particular, la presente invención va dirigida a materiales y dispositivos médicos implantables fabricados con materiales poliméricos bioabsorbibles en forma de velos filamentosos no tejidos auto-cohesionados que tienen un grado elevado de porosidad y compuestos de los mismos.

**Antecedentes de la invención**

10 Se han desarrollado diversos compuestos poliméricos bioabsorbibles para ser usados en aplicaciones médicas. Los materiales fabricados de estos compuestos pueden ser usados para construir dispositivos implantables que no permanecen permanentemente en el cuerpo del receptor del implante. Los materiales bioabsorbibles son eliminados del cuerpo del receptor de un implante mediante procesos fisiológicos inherentes del receptor del implante. Estos procesos pueden incluir la simple disolución de la totalidad o de parte del compuesto bioabsorbible, la hidrólisis de enlaces químicos lábiles en el compuesto bioabsorbible, la acción enzimática y/o la erosión superficial del material.

15 Los productos de descomposición de estos procesos son habitualmente eliminados del receptor del implante por la acción de los pulmones, el hígado y/o los riñones. Se reconoce que en la bibliografía "biorreabsorbible", "reabsorbible", "bioabsorbible" y "biodegradable" son términos usados frecuentemente de forma intercambiable. En la presente memoria, "bioabsorbible" es el término preferido.

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

25 La patente estadounidense nº 6.165.217, expedida a Hayes, da a conocer un material bioabsorbible en forma de velo no tejido cohesionado por sí mismo (Figuras 1 y 1A de la presente memoria). Un material de velo no tejido cohesionado por sí mismo es un velo hilado de filamentos continuos fabricados de al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente como un copolímero lineal en bloque o mezclado con uno o más componentes poliméricos semicristalinos o amorfos.

30 Los filamentos continuos son producidos seleccionando condiciones de hilado que proporcionan adhesividad a los filamentos emergentes y les permiten auto-cohesionarse como filamentos sólidos a medida que los filamentos son recogidos en una pila o un velo cohesivo aleatorio sobre una superficie de recogida. Los filamentos hilados se entremezclan entre sí a medida que son recogidos en forma de un velo poroso de filamentos auto-cohesionados. Los filamentos auto-cohesionados tienen múltiples puntos de contacto mutuo dentro del velo. Los filamentos auto-cohesionados se unen en los puntos de contacto sin necesidad de la adición requerida de adhesivos, aglutinantes, adyuvantes de la adhesión suplementarios (por ejemplo, disolventes, resinas fijadoras, suavizantes) ni de procesamiento de fusión 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 entre 20 micrómetros y 50 micrómetros. Según Hayes, estos velos no tejidos auto-cohesionados poseen densidades de volumen (también documentadas como densidades aparentes) que indican que la porosidad porcentual se encuentra en un intervalo entre aproximadamente cuarenta (40) y ochenta (80). Si el velo potencialmente semicristalino es conservado en un estado amorfo termodinámicamente inestable (metaestable), homogéneo (con desorden de microfases), de fases sustancialmente miscibles, de cristalinidad limitada, el velo es maleable y puede ser fácilmente conformado o moldeado en una forma deseada. Esa forma conformada puede ser conservada entonces mediante su conversión a un estado semicristalino más ordenado, termodinámicamente estable, de fases al menos parcialmente inmiscibles. Esta conversión irreversible (que no llega a ser una refundición completa ni una reforma de las estructuras de velo formadas) a partir de una condición amorfa (es decir, un estado desordenado de miscibilidad) prolongada a un estado semicristalino ordenado es proporcionada normalmente por la movilidad de cadena presente en el estado cauchotoso existente entre la temperatura de fusión y la de la temperatura de transición orden-desorden ( $T_{tod}$ ), temperatura por encima de la cual puede producirse la transición de desorden a orden. Alternativamente, pueden usarse disolventes, lubricantes o plastificantes, con o sin su combinación con calor, para facilitar la movilidad de cadena y la redistribución de las cadenas poliméricas constituyentes en una condición más ordenada. La composición química de los filamentos auto-cohesionados puede ser elegida para que el velo resultante sea implantable y bioabsorbible.

55 Hayes describe que el material de velo no tejido cohesionado por sí mismo posee un grado de porosidad variable en función de la densidad de deposición de la fibra y de cualquier compresión subsiguiente. Hayes también describe la capacidad del velo planario en la condición amorfa inestable maleable de ser adaptada a un conjunto casi ilimitado de formas, formas que pueden mantenerse mediante la cristalización subsiguiente. Sin embargo, Hayes no indica que un velo no endurecido de filamentos auto-cohesionados pueda servir de material de velo precursor para un

procesamiento de estiramiento adicional aumente la porosidad del velo antes de la recocción. Hayes tampoco enseña que un material de velo no tejido cohesionado por sí mismo tenga un poblamiento significativo de filamentos continuos con un diámetro en sección transversal inferior a veinte (20) micrómetros. En ausencia de procesamiento adicional de un material de velo precursor según la presente invención, el material de velo no tejido cohesionado por sí mismo de Hayes no tendría mayor orientación molecular en los filamentos del velo auto-cohesionados suficiente para proporcionar un valor de birrefringencia superior a 0,050.

Un material de velo no tejido cohesionado por sí mismo que tuviera elevada porosidad y un diámetro pequeño de filamento tendría una resistencia mecánica proporcionalmente mayor en una o más direcciones. A pesar de la mayor resistencia mecánica, tal material de velo no tejido cohesionado por sí mismo de porosidad elevada presentaría una esponjosidad, una flexibilidad, una caída, una adecuación y una elasticidad del tejido mayores que un material de velo fabricado según Hayes.

Para aplicaciones no implantables, podría usarse un velo no tejido cohesionado por sí mismo que tenga un grado elevado de porosidad para fijar de forma liberable dispositivos y materiales implantables a un aparato de administración. Combinar una población de filamentos orientables con un mayor volumen vacío interno dentro del cual puede moverse el filamento orientado conferiría a tal material un grado de elasticidad o resiliencia.

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

Por lo tanto, existe la necesidad de un material sintético bioabsorbible de velo polimérico no tejido cohesionado por sí mismo que tenga un grado elevado de porosidad con resistencia mecánica, esponjosidad, flexibilidad, caída, adecuación y elasticidad del tejido mayores.

### **Sumario de la invención**

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo médico según las reivindicaciones adjuntas.

El dispositivo médico comprende materiales sintéticos bioabsorbibles de velo polimérico no tejido cohesionado por sí mismo que tienen un grado elevado de porosidad. Los materiales de velo sumamente poroso son mecánicamente resistentes y tienen un grado elevado de esponjosidad, flexibilidad, caída, adecuación y elasticidad del tejido. En algunas realizaciones, la presente invención presenta propiedades elásticas. La invención es adecuada para su uso como un dispositivo médico implantable o como un componente de un dispositivo médico. La invención también es adecuada para su uso en muchos casos como agente trombogénico en un sitio de hemorragia o de formación de aneurismas.

Estas propiedades son impartidas a la presente invención traccionando o estirando un material de velo precursor no recocado cohesionado por sí mismo en al menos una dirección con una velocidad y una relación de estiramiento particulares según condiciones definidas. Preferentemente, el estiramiento es seguido por un termoendurecimiento y un enfriamiento con restricción completa o parcial.

Los materiales de velo precursor auto-cohesionados tienen filamentos unidos entre sí en múltiples puntos de contacto (FIGURAS 1 y 1A). Durante el procesamiento, los filamentos son mantenidos unidos entre sí por medio de puntos de contacto auto-cohesionados. A medida que los filamentos auto-cohesionados son estirados, los filamentos se alargan y su diámetro en sección transversal se vuelve menor (FIGURAS 2-4A, and 6-7). A medida que los filamentos se hacen más finos, se forma más espacio vacío entre los filamentos (Tabla 12). La estructura así estirada es entonces "endurecida" o recocida, ya sea completa o parcialmente bajo restricción, para inducir al menos la inmiscibilidad parcial de fases y la subsiguiente cristalización. Los filamentos más finos y el mayor espacio vacío generado 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 porcentual del material de velo acabado. La porosidad porcentual compara la densidad de un compuesto de partida no procesado con la densidad de un material de velo poroso acabado. Los materiales estirados de velo no tejido cohesionado por sí mismo de filamentos continuos de la presente invención tienen una porosidad superior al noventa por ciento (90%). En la presente invención, la mayor porosidad impartida al velo se define como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del velo estirado cohesionado por sí mismo, en ausencia de la inclusión de cualquier material de carga o de otros componentes añadidos que puedan reducir de forma efectiva la porosidad disponible.

La presente invención puede incluir composiciones adicionales puestas sobre y/o dentro de componentes poliméricos del material de velo. También pueden ponerse composiciones adicionales en espacios vacíos, o poros,

del material de velo. Las composiciones pueden incluir sustancias útiles contenidas de forma liberable por las mismas. Composiciones preferidas para la colocación en espacios vacíos y en superficies de la presente invención son los materiales a base de hidrogeles.

- 5 En una realización, la presente invención es un artículo implantable que comprende filamentos continuos formados por fusión entremezclados para formar un velo poroso en el que dichos filamentos se cohesionan por sí mismos entre sí en múltiples puntos de contacto, comprendiendo dichos filamentos al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, poseyendo los filamentos una inmiscibilidad de fases de componentes poliméricos de parcial a plena cuando están en un estado cristalino, y un material de compresa fijado al mismo.
- 10 Estas y otras características de la presente invención, así como la propia invención, serán más plenamente apreciadas con los dibujos y la descripción detallada de la invención.

### **Breve descripción de los dibujos**

- 15 La Figura 1 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo cohesionado por sí mismo de la técnica anterior.
- La Figura 1A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo cohesionado por sí mismo de la técnica anterior.
- La Figura 2 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de 50× de una realización de la presente invención que ha sido estirada en una sola dirección.
- 20 La Figura 2A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de 100× de una realización de la presente invención que ha sido estirada en una sola dirección y construida de PGA:TMC 50 - 50.
- La Figura 3 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que ha sido estirada en dos direcciones sustancialmente perpendiculares entre sí.
- La Figura 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que tiene una forma denominada felpa en la presente memoria.
- 25 La Figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que ha sido estirada en todas las direcciones hacia fuera desde el centro del material.
- 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 un gráfico que muestra el efecto de diferentes relaciones de estiramiento en el diámetro de los filamentos en el material de velo acabado de la presente invención.
- 30 La Figura 7 es un gráfico que muestra el porcentaje de filamentos que tienen un diámetro inferior a veinte (20) micrómetros para una relación de estiramiento dada.
- La Figura 8 es un gráfico que muestra la relación entre la birrefringencia y el diámetro del filamento en un material de velo acabado de la presente invención.
- 35 La Figura 9 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene al menos un material adicional puesto en superficies y en espacios vacíos del material de velo.
- La Figura 9A es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene al menos dos materiales adicionales puestos en superficies y en espacios vacíos del material de velo.
- 40 La Figura 10 es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material de compresa (el dispositivo según la invención).
- La Figura 10A es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material de compresa y colocado en un aparato de grapado.
- La Figura 10B es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material de compresa y colocado en un aparato de grapado.
- 45 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 colocado entre un segundo material que tiene aberturas en el mismo, a través de las cuales queda al descubierto el material de velo.
- La Figura 13 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene forma tubular.
- 50 La Figura 14 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene forma cilíndrica.
- La Figura 15 es una ilustración de un material de velo de la presente invención y de un material no bioabsorbible.
- La Figura 16 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en forma tubular con al menos un elemento estructural incluido en el mismo.
- 55 La Figura 17 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en forma tubular que tiene la capacidad de cambiar de dimensión radial y longitudinalmente.
- La Figura 18 es una ilustración de un ensayo del tiempo de coagulación de sangre entera.
- La Figura 19 es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado muy elevado de porosidad.
- 60 La Figura 19A es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado muy elevado de porosidad y una banda metálica fijada al mismo.

La Figura 19B es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado muy elevado de porosidad con múltiples bandas metálicas fijadas al mismo.

La Figura 20 es una ilustración del material de velo de la Figura 19 colocado dentro de un dispositivo de administración.

5 La Figura 21 es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de velo estirado cohesionado por sí mismo estratificado sobre un material no bioabsorbible.

La Figura 21A es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de velo estirado cohesionado por sí mismo que tiene especies bioactivas contenidas de forma liberable en el mismo estratificado sobre un material no bioabsorbible.

## 10 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención va dirigida a materiales poliméricos de velo no tejidos bioabsorbibles auto-cohesionados que tienen un elevado grado de porosidad. El elevado grado de porosidad imparte muchas características deseables a la invención. Estas características incluyen esponjosidad, flexibilidad, caída, adecuación y elasticidad del tejido. Muchos de estos materiales sumamente porosos muestran una resistencia mecánica sustancial. Los materiales de velo sumamente porosos de la presente invención pueden usarse 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.

Los materiales de velo sumamente porosos de la presente invención se fabrican estirando en una o más direcciones, de forma secuencial o simultánea, un material de velo precursor no estirado no tejido no recocado cohesionado por sí mismo, seguido por el recocado de los constituyentes poliméricos del material de velo estirado con calor y/o disolventes apropiados. El material de velo precursor se fabrica de filamentos continuos formados a partir de sistemas poliméricos multicomponente semicristalinos que, tras la consecución de un estado de equilibrio, poseen cierta evidencia de inmiscibilidad de fases de los componentes poliméricos constituyentes del sistema. Se cree que la capacidad del material de velo precursor para cohesionarse inicialmente por sí mismo 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 esta pueda ponerse en contacto físico con otras porciones del filamento continuo sostenidas en una condición amorfa similar de cristalización limitada. A medida que las porciones 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 aglutinantes adhesivos añadidos, de adyuvantes o de procesamiento de masa fundida posterior a la extrusión. Se considera que los filamentos continuos discontinuos conectados de tal forma están "auto-cohesionados".

Se espera que los sistemas de mezcla y copoliméricos que existen en un estado de plena miscibilidad de componentes dentro de su fase amorfa, ya se encuentre esta en un estado metaestable o de equilibrio, presenten una única  $T_v$  o  $T_{tod}$  que se produzca a una temperatura que es una función de la composición de los sistemas y que es sustancialmente previsible cuando se usa la ecuación de Fox. En cambio, se espera que los sistemas amorfos multifase completamente inmiscibles muestren unas  $T_v$  diferenciadas, que tengan correlación con los análogos homopoliméricos 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 segmentos. En consecuencia, la respectiva  $T_v$  se alejaría de la de su análogo homopolimérico que no cristaliza hacia una temperatura que refleja la relación de constituyentes que existe dentro de la fase amorfa, valor que podría interpretarse usando la ecuación de Fox.

De forma similar, cabe esperar que las inclusiones que no cristalizan 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 homopolimérico cristalizado. Tales sistemas parcialmente miscibles darían como resultado la disminución de la  $T_f$  observada, mientras que un sistema de fases completamente separadas retendría una  $T_f$  similar a la del análogo homopolimérico.

En la presente invención, el material de velo precursor de cohesionado por sí mismo puede ser suspendido 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, ya sea de forma secuencial o simultánea, para causar el alargamiento y el 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. Aunque Hayes describe unos materiales con una porosidad entre aproximadamente un cuarenta y un ochenta por ciento para un velo acabado cohesionado por sí mismo que se fabrica según las enseñanzas de la patente estadounidense nº 6.165.217, los presentes inventores han descubierto que el material de velo precursor puede tener unos espacios vacíos que ascienden al noventa por ciento (90%) del volumen total de material. Esta métrica se expresa en el presente documento como una porosidad porcentual, o simplemente "porosidad". La porosidad se determina según

se describe en el Ejemplo 3 de la presente memoria. Los materiales de velo acabados de la presente invención tienen valores de porosidad superiores a un noventa por ciento (90%) (Tabla 12).

El estado amorfo prolongado presente en el material de velo precursor durante el procesamiento es obtenible mediante la selección y el uso preferenciales de mezclas o copolímeros en 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 la cristalización subsiguiente. Pueden utilizarse mezclas de polímeros o copolímeros de fases al menos parcialmente inmiscibles, a condición de que la mezcla polimérica posea suficiente miscibilidad en fundido para permitir su extrusión en filamentos. La presente invención usa preferentemente copolímeros en bloque que pueden describirse como copolímeros dibloque, tribloque o multibloque que poseen unos componentes segmentados de fases al menos parcialmente inmiscibles cuando se encuentran en un estado termodinámicamente estable. La inmiscibilidad de fases, en el contexto de los copolímeros en bloque, está concebida para que 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 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 estirado cohesionado por sí mismo 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 preferentes de velo precursor se fabrican con copolímeros tribloque 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%) (PGA:TMC - 67:33) y de un cincuenta por ciento (50%) de PGA a un cincuenta por ciento (50%) de TMC (PGA:TMC - 50:50). 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, precisa ser minimizada 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 correlacionadas de cristalinidad e inmiscibilidad de fases.

Una vez que un material de velo precursor de filamento continuo cohesionado por sí mismo se ha preparado tal como se describe en la presente memoria, el material de velo se restringe y se calienta de antemano por encima de su temperatura de transición orden-desorden ( $T_{tod}$ ) y por debajo de su temperatura de fusión ( $T_f$ ) durante un periodo de tiempo suficiente para ablandar el material sin inducir 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 puede realizarse de forma secuencial o en una única operación. El material de velo precursor se estira a una velocidad particular y con una relación particular de dimensión inicial con respecto a dimensión final.

En la mayor parte de las realizaciones estiradas de forma uniaxial (Figuras 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 del velo precursor por segundo. Para una velocidad de estiramiento dada, un material de velo precursor puede estirarse 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). Después del estiramiento, el material de velo precursor es sometido 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 puede realizarse mediante uno de dos procedimientos.

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, aunque podrían usarse temperaturas por encima de la temperatura de orden-desorden ( $T_{tod}$ ) y por debajo de la temperatura de fusión ( $T_f$ ), con los ajustes de tiempo adecuados.

Al segundo procedimiento de recocido se lo denomina en la presente memoria "parcialmente restringido". En el procedimiento, el material de velo estirado cohesionado por sí mismo, en primer lugar, es recocido 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 el presente procedimiento son de 70°C durante 0,5 minutos para la primera etapa (restricción completa) y de 120°C durante 1 a 2 minutos para la etapa final (de restricción reducida o sin restricción).

Una vez recocido, el material de velo sumamente poroso cohesionado por sí mismo 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 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, *infra*), lo que da como resultado un velo más suave. Esta suavidad se imparte mediante el rizado de las fibras del velo a medida que se retraen durante la etapa de recocido final.

5 Los materiales de velo estirados sumamente porosos auto-cohesionados de la presente invención pueden combinarse entre sí para formar materiales estratificados o laminados. Opcionalmente, los materiales pueden procesarse adicionalmente con calor, aglutinantes, adhesivos y/o disolventes para unir las capas individuales entre sí. Alternativamente, porciones de una o más de las capas pueden permanecer sin unir y separadas para formar un espacio entre las capas.

10 En algunas realizaciones, los materiales de velo estirados sumamente porosos auto-cohesionados pueden fabricarse en forma de varilla, cilindro (Figura 14), cuerda o tubo (Figura 13). La forma tubular puede fabricarse de forma "elástica", que puede alargarse y/o aumentar en diámetro (Figura 17). Estas y otras formas pueden adaptarse para su uso con un procedimiento quirúrgico o una estructura anatómica particulares. Por ejemplo, un material de velo sumamente poroso cohesionado por sí mismo estirado en forma de lámina puede adaptarse para su colocación alrededor de un punto de unión anastomótica y suturarse o graparse *in situ* (Figura 11). En otra realización (Figura 15 10), un material (14) de compresa se combina con una forma "elástica" (12) de la presente invención para crear una estructura sustancialmente tubular (10) adaptada para facilitar la colocación temporal del componente de compresa en un cartucho del aparato de grapado (Figuras 10A - 10B). Alternativamente, la presente invención puede servir adicionalmente como componente de compresa.

20 Diversos componentes químicos (23) pueden combinarse con los materiales (20) de velo estirados auto-cohesionados de velo sumamente poroso de la presente invención (Figura 9). Los componentes químicos pueden colocarse en las superficies del material polimérico que comprende el material de velo sumamente poroso. Los componentes químicos pueden colocarse también en los espacios vacíos, o poros, del material de velo. Las composiciones químicas pueden ser composiciones químicas adecuadamente viscosas, tales como un material de hidrogel. Pueden combinarse sustancias biológicamente activas (27) con el componente químico adicional (Figura 25 9A). Con materiales de hidrogel, por ejemplo, las sustancias biológicamente activas pueden ser liberadas directamente a partir del material de hidrogel o ser liberadas a medida que el material de hidrogel y el material de velo subyacente son bioabsorbidos por el cuerpo del receptor del implante. Los componentes químicos preferentes se encuentran en forma de materiales de hidrogel.

30 Los materiales de hidrogel adecuados incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, 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), ácido poliacrílico, polilisina, polietilenoimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, polisulfona, mercaptosilano, aminosilano, hidroxilsilano, polialilamina, 35 poliaminoetilmetacrilato, poliornitina, poliaminoacrilamida, poliácroleína, acriloxisuccinimida o sus copolímeros, o bien solos o en combinación. Los disolventes adecuados para disolver los polímeros hidrófilos incluyen, sin limitación, agua, alcoholes, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, y acetonitrilo, etc.

Opcionalmente, las composiciones pueden ser alteradas químicamente después de combinarse con el material de velo. Estas alteraciones químicas pueden ser grupos químicamente reactivos que interactúan con constituyentes 40 poliméricos del material de velo o con grupos químicamente reactivos en las propias composiciones. Las alteraciones químicas a estas composiciones pueden servir como sitios de unión para unir químicamente otras composiciones químicas adicionales, tales como las sustancias biológicamente activas (27). 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 matricial extracelular y/o sus 45 componentes individuales, productos farmacéuticos, y agentes terapéuticos. Una sustancia bioactiva preferente de base química es la dexametasona. Las células, tal como células de mamífero, células de reptil, células de anfibio, células de ave, células de insecto, células de plancton, células de invertebrados y vertebrados marinos no mamíferos, células de plantas, células microbianas, protistas, células de ingeniería genética y organelos, tales como 50 las mitocondrias, son también sustancias bioactivas. Además, se consideran sustancias bioactivas entidades biológicas no celulares, tal como los virus, los virenos y los priones.

Los siguientes ejemplos se incluyen con fines de ilustración de ciertos aspectos de la presente invención y no debería interpretarse que sean limitantes.

## Ejemplos

### 55 Ejemplo 1

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención. Inicialmente, se formó un velo precursor polimérico cohesionado por sí mismo no tejido no recocido. El material de velo precursor fue calentado ligeramente y

sometido a estiramiento en una dirección única, o uniaxial, para aumentar la porosidad del material de velo. El material de velo sumamente poroso cohesionado por sí mismo fue endurecido a continuación con calor.

El material de velo precursor se formó a partir de un copolímero tribloque segmentado de un 67% de poli(glicólido) y un 33% de poli(carbonato de trimetileno) (p/p) (67% de PGA:33% de TMC). El copolímero se encuentra disponible en forma de resina en United States Surgical (Norwalk, Connecticut, EE. UU.), una unidad de Tyco Healthcare Group LP. Este polímero recibe comúnmente la denominación de poligliconato y ha estado disponible históricamente en la antigua Davis & Geck (Danbury, Connecticut). Un lote típico de resina de un 67% de PGA:33% de TMC fue caracterizado previamente por Hayes en la patente estadounidense n° 6.165.217, que se incorpora a la presente memoria por referencia. En la presente memoria se reitera el procedimiento de caracterización del material de resina "PGA:TMC - 67:33".

Se disolvieron aproximadamente 25 mg del copolímero obtenido en 25 ml de hexafluoroisopropanol (HFIP). La disolución diluida así producida tenía una viscosidad inherente (VI) de 1,53 dl/g, medida con un viscosímetro Cannon-Ubelodde sumergido en un baño de agua ajustado a 30°C (+/-0,05°C).

Se colocaron aproximadamente 10 mg del copolímero obtenido 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 de solo 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 (reglaje 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 finalización de este barrido inicial, la muestra se enfrió inmediatamente a la máxima velocidad proporcionada por el instrumento (reglaje de -500°C/min). Se llevó a cabo un segundo barrido similar sobre la misma muestra a lo largo del mismo intervalo de temperaturas. Después de la finalización 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 realizó un tercer barrido.

Cada barrido fue analizado para identificar la temperatura de transición vítrea ( $T_v$ ), la temperatura de transición orden-desorden ( $T_{tod}$ ), la exoterma de cristalización y la endoterma de fusión observadas. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

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

Para preparar la resina copolimérica para su procesamiento para formar un material de velo precursor, se calentaron aproximadamente 100 gramos del copolímero durante la noche al vacío (< 5,33 kPa) entre 115°C y 135°C. La resina fue granulada moliendo el copolímero con un granulador equipado con un tamiz que tenía orificios de cuatro (4) mm (Modelo 611-SR, Rapid Granulator, Rockford, Illinois, EE. UU.).

Se obtuvo una prensa extrusora de husillo de media pulgada (Modelo RCP-0500, Randcastle Extrusion Systems, Inc., Cedar Grove, Nueva Jersey, EE. UU.) con un conjunto de hilatura de fibras unido (J. J. Jenkins, Inc., Matthews, Carolina del Norte, EE. UU.). La parte inferior del conjunto de hilatura tenía una hilera de siete (7) orificios (véase "Hilatura" en la FIG. 5) consistente en unas aberturas de boquilla de 0,33 mm de diámetro dispuestas en una configuración circular de 2,06 cm de diámetro. La hilatura se ajustó a una temperatura de entre 250°C y 270°C. La temperatura particular dependía de las características de viscosidad inherentes de la resina.

Se acopló a la hilatura un brazo ajustable que sujetaba un Vortec Modelo 902 TRANSVECTOR® (Vortec Corporation, Cincinnati, Ohio, EE. UU.) y se lo 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 (FIG. 5). La parte superior de la entrada del TRANSVECTOR® se centró por debajo de las aberturas de boquilla a una distancia ajustada "A" (FIG. 5) de aproximadamente 2,5 a 3,8 cm. El brazo se montó en un aparato mecánico que hacía que el TRANSVECTOR® oscilase a través del colector de material textil en la misma dirección que una cinta 45 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 35 ciclos completos por minuto). El TRANSVECTOR® se conectó a una fuente de aire a presión de aproximadamente 0,34 - 0,38 MPa. El aire a presión estaba a temperatura ambiente (20 - 25°C), temperatura que superaba la  $T_{tod}$  del polímero. Durante el funcionamiento, se introdujo el aire a presión y fue acelerado dentro del cuello del TRANSVECTOR®. La corriente de aire acelerada extrajo aire adicional hacia la entrada desde el área de la boquilla de múltiples orificios.

El copolímero granulado secado al vacío fue suministrado a continuación a la prensa extrusora (101) de husillo y a través de la cruceta de la tobera (102) 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 (103) del TRANSVECTOR®, los filamentos se aceleraron a través

del TRANSVECTOR® a una velocidad significativamente más alta que sin el arrastre de aire. Los filamentos acelerados se acumularon a continuación en una cinta colectora (106) de material textil de tamiz situada 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.

El material resultante de velo precursor filamentosos no tejido, no estirado no recocado cohesionado por sí mismo, que se acumuló en la cinta colectora poseía una esponjosidad relativamente consistente en la dirección de movimiento de la cinta y poseía aproximadamente 8,13 cm de "anchura utilizable". "Anchura utilizable" se refiere a una porción interior del material de velo precursor que tiene la mayor consistencia en un ámbito visual grueso, y en un ámbito microscópico fino. Las porciones de material de velo precursor fuera de la "anchura utilizable" tienen unos filamentos que se acumulan de tal forma que el velo en conjunto disminuye en altura y densidad relativas a ambos lados de la línea central cuando se observa en línea con la dirección de movimiento de la cinta. Las densidades superficiales documentadas en la presente memoria se obtuvieron a partir de muestras representativas obtenidas a partir de una región del velo que tiene una "anchura utilizable".

Después de más de 10 segundos de enfriamiento a temperatura ambiente, el velo precursor se retiró de la cinta de material textil. Al examinarlo, el material era un velo fibroso cohesivo elástico al tacto, con fibras componentes individuales, que no parecían deshilacharse ni separarse del velo cuando este fue sometido a una manipulación moderada. Los filamentos se entremezclaron y se unieron en unos puntos de contacto para formar un material de velo precursor no tejido no estirado no recocado (es decir, mínimamente cristalizado o "no endurecido") cohesionado por sí mismo.

Los velos precursores producidos de esta forma poseen normalmente unos valores de viscosidad inherente (VI) y picos exotérmicos de cristalización similares a los descritos en el Ejemplo 2 de la patente estadounidense nº 6.165.217, expedida a Hayes.

Las porciones particularmente pertinentes del ejemplo son reproducidas en la presente memoria a continuación.

#### Viscosidad inherente

Se disolvieron aproximadamente 29 mg del velo precursor descrito más arriba en 25 ml de hexafluoroisopropanol (HFIP) para producir una disolución diluida. La disolución poseía una viscosidad inherente (VI) de 0,97 dl/g cuando se midió usando un viscosímetro Cannon-Ubbelohde sumergido en un baño de agua a 30°C (+/-0,05°C). Por consiguiente, se observó que la VI 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.

#### Propiedades térmicas

Se obtuvo una muestra de tamaño adecuado del velo precursor descrito 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 única exploración entre menos veinte grados centígrados (-20°C) y 250°C con los siguientes resultados (TABLA 2).

TABLA 2

	$T_v/T_{tod}$	Capacidad $T_v/T_{tod}$	Pico exotérmico	Entalpía exotérmica	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 ( $T_{tod}$ ) documentada en el presente documento tiene lugar en el punto de inflexión entre los diferentes niveles de capacidad calorífica, indicado por una deflexión de más de 0,1 julios por gramo-grado Celsius (J/g\*°C) en la referencia de barrido. Esta  $T_{tod}$  tiene lugar a una temperatura entre las temperaturas de transición vítrea ( $T_v$ ) de los respectivos homopolímeros y es objeto de aproximación tosca por la ecuación de Fox. En este ejemplo particular, la muestra de velo precursor mostró una transición orden-desorden a aproximadamente 16°C y una exoterma de cristalización que comenzó a aproximadamente 70°C. Se considera que la cristalinidad de la muestra completa es proporcional al área bajo la endoterma de fusión, cuantificada por entalpía en julios/gramo (J/g). Las características generales de un barrido térmico de esta velo precursor pueden observarse en la FIG. 3 de la patente nº 6.165.217, a la que se ha hecho referencia anteriormente.

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

Los materiales de velo estirados sumamente porosos auto-cohesionados de la presente invención se fabricaron con una máquina de expansión/estiramiento transversal equipada con agarres de pasador y tres zonas de calentamiento

eléctrico. Tal máquina se conoce también como armazón 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, diversas máquinas que pueden cumplir las funciones que descritas en la presente memoria están disponibles en numerosos proveedores, uno de los cuales es Monforts, A Textilmaschinen GmbH & Co KG, Moechengladbach, Alemania.

Esta unidad particular se equipó con tres (3) planchas caldeadas conjuntas secuenciales que tenían una longitud de 61, 15,2, y 61 cm, respectivamente. Las planchas caldeadas crearon unas zonas caldeadas a través de las que se hizo pasar 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 del borde de entrada de la primera zona caldeada. La velocidad de suministro inicial fue de 30,48 cm por minuto.

En la operación de estiramiento inicial, solo la tercera —última aguas abajo— zona de la máquina de estiramiento se calentó a una temperatura de 120°C. Sin embargo, se descubrió de manera fortuita que el calor de la tercera zona invadía progresivamente las zonas segunda y primera adjuntas de tal forma que el velo precursor se calentaba antes de que se estirara. Esto dio como resultado, *inter alia*, una mejora progresiva de la uniformidad del material final de velo sumamente poroso. 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.

Tras el termoendurecimiento del velo estirado a una temperatura de aproximadamente 120°C durante aproximadamente un (1) minuto, se formó un material de velo sumamente poroso cohesionado por sí mismo de la presente invención y se permitió que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se encontró que cada pieza de material de la invención era más porosa, flexible, esponjosa, adecuada y uniforme en apariencia que un velo no tejido similar cohesionado por sí mismo fabricado sin calentar de antemano y estirar del velo similar en un estado no recocado.

Se estiraron unas secciones rectangulares adicionales de los materiales de velo precursor a unas relaciones de 8:1 y 10:1 usando unas planchas calentadas de antemano ajustadas a aproximadamente 50°C, 75°C y 125°C para cada zona caldeada sucesiva en el aparato de estiramiento. Las dos primeras configuraciones de zonas de calor proporcionaron un “precalentamiento” fiable del material de velo precursor. Las temperaturas que superan la  $T_{\text{tod}}$  documentada en la patente nº 6.165.217 fueron suficientes para facilitar la movilidad de las moléculas copoliméricas del material de velo precursor y para proporcionar un producto final más consistente. La tercera zona caldeada se ajustó a una temperatura que al menos se aproximó y probablemente superó la temperatura del pico exotérmico de cristalización ( $T_{\text{cr}}$ ) que es descrito en la patente nº 6.165.217, para recocer, o termoendurecer, el material de velo final.

### Ejemplo 2

En este ejemplo, se obtuvieron velos precursores producidos usando las diversas velocidades de la cinta y relaciones de expansión transversal descritas en el Ejemplo 1 para diversas densidades de velo y relaciones estiramiento o tracción. Tras el procesamiento, se generaron micrografías electrónicas de barrido (SEM) de zonas representativas de la presente realización de la presente invención. Algunas características del velo estirado de la presente invención y de los filamentos que comprende el velo se cuantificaron tal como sigue.

Se determinó el diámetro en sección transversal de los filamentos estirados en cada material de velo de la presente invención examinando visualmente las SEM. En cada SEM, se eligieron al azar cincuenta (50) filamentos estirados 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, la mediana, el máximo y el mínimo del diámetro de la fibra. Además, se tabularon tanto el número como el porcentaje 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 la fibra a distintas relaciones de estiramiento						
	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 muestras del 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

Características dimensionales de la fibra a distintas relaciones de estiramiento						
	0X	4X	5X	6X	8X	10X
Máximo (um)	59,4	37,3	38,9	41,9	38,2	39,1

5 Cuando fueron evaluados con el presente procedimiento, se observó que todos los diámetros de fibras en sección transversal en el velo precursor no estirado no recocido (0X) estaban entre diecisiete (17) y cincuenta y nueve (59) micrómetros. Además, por encima de un noventa por ciento (90%) de las fibras tenía unos diámetros en sección transversal dentro del intervalo de veinte (20) a cincuenta (50) micrómetros descrito en la patente nº 6.165.217, a la que se ha hecho referencia anteriormente. El efecto del estiramiento sobre el diámetro de fibra se ve fácilmente a partir de estos datos. Puede reducirse el diámetro de los filamentos de velos precursores no estirados cuando se los somete al procedimiento de estiramiento de la presente invención. La reducción en el diámetro de las fibras se ve fácilmente contrastando el número de fibras en un velo no estirado que tienen 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 cuatro por ciento (64%) y un ochenta y uno por ciento (81%). Por consiguiente, el estiramiento sustancial de un velo precursor causa una reducción significativa en el diámetro de la fibra en un número sustancial de las fibras en el material final de velo estirado de la presente invención.

15 Dado que estos velos se estiraron, o se sometieron a tracción, en una única 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 tengan unos diámetros superiores a 20 micrómetros. Esta mezcla de diámetros de fibras dentro del velo estirado dio como resultado un aumento en la esponjosidad de conjunto del material de velo. El aumento en la esponjosidad 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 mayor porosidad en comparación con materiales de velo similares no estirados. El aumento de porosidad y la correspondiente reducción en la densidad volumétrica maximizan el espacio intersticial dentro la estructura del velo. Estas características aumentan la oportunidad de infiltración de células anfitrionas en el material de velo. El número y el 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.

30 Para cuantificar la orientación molecular real que imparte el procedimiento de estiramiento de la presente invención, se determinaron valores de birrefringencia para diversos filamentos de 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 y una etapa giratoria circular (por ejemplo, Nikon Optiphot2-POL). Tanto el diámetro de los filamentos en sección transversal como los valores de birrefringencia se determinaron a partir de una muestra de filamentos que fueron aislados ya fuera de forma activa o de forma pasiva con respecto a las influencias ópticas del velo circundante.

35 Garantizando que no se produjeron partículas aberrantes de distorsión física durante el aislamiento de los filamentos, se determinaron los valores de diámetro en sección transversal usando microscopía de luz convencional y valores de birrefringencia. Los valores se obtuvieron mediante el uso de una tabla de Michel-Levy. Tal equipo óptico se encuentra disponible en varios proveedores (por ejemplo, Nikon America, Melville, Nueva York, EE. UU.). Las tablas de Michel-Levy se encuentran disponibles también en varios proveedores (por ejemplo, The McCrone Institute (Chicago, Illinois, EE. UU.).

40 Los valores de birrefringencia así obtenidos fueron analizados para obtener una correlación con el diámetro del filamento. Se encontró que la relación parecía seguir una función exponencial que podría aproximarse mediante la ecuación:

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

45 con un valor R2 de 0,8211 (véase la Figura 8). Usando esta relación y con referencia a la Figura 8, se determinó que podría esperarse que un filamento con un diámetro de veinte (20) micrómetros en sección transversal posea un valor de birrefringencia de aproximadamente 0,024. Así, cabía esperar razonablemente que los filamentos que tuvieran diámetros en sección transversal inferiores a veinte (20) micrómetros poseerían unos valores de birrefringencia superiores a 0,025.

### Ejemplo 3

50 Como consecuencia del estiramiento, en el material descrito en el Ejemplo 1 se redujeron tanto la cantidad de material polimérico por unidad de área (densidad superficial) como la cantidad de material polimérico por unidad de volumen (densidad volumétrica). Se procesó adicionalmente durante 25 minutos un velo precursor (producido a una velocidad de la cinta de 20,4 cm/minuto) en un horno ajustado a 100°C para recocer completamente, o "termoendurecer", el material de velo.

El material de velo precursor no estirado no recocado cohesionado por sí mismo fue sustancialmente similar al material de velo dado a conocer en la patente nº 6.165.217. Se determinó que una versión termoendurecida del material de velo precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 23 mg/cm<sup>2</sup> y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,16 g/cm<sup>3</sup>. Formas comerciales de este tipo de velo están disponibles en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona, EE. UU., con 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/cm<sup>2</sup> y 8,4 mg/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Cada material de velo también tenía una densidad volumétrica de 0,57 g/cm<sup>3</sup> y 0,74 g/cm<sup>3</sup>, respectivamente. Esto se correspondía con una porosidad porcentual de cincuenta y seis (56) y cuarenta y tres (43), respectivamente.

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/cm<sup>2</sup>. 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/cm<sup>3</sup>. En cambio, el material de velo estirado del Ejemplo 1 tenía una densidad volumétrica de 0,083 g/cm<sup>3</sup>. Esto representa una reducción en la densidad volumétrica de aproximadamente un cincuenta (50) por ciento.

Se ha documentado que el peso específico del polímero ( $\rho_{\text{polímero}}$ ) de un 67% de PGA:33% de TMC (p/p) no estirado de densidad completa es de 1,30 gramos/cm<sup>3</sup> (Mukherjee, D, et al, 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 documentado de densidad polimérica con la densidad volumétrica de un material de velo de la presente invención ( $\rho_{\text{soporte}}$ ), el porcentaje de porosidad en conjunto, en ausencia de componentes adicionales, puede determinarse a través de la relación:

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

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “porosidad porcentual” o, simplemente, “porosidad” se define como el espacio vacío que se proporciona dentro de los límites externos del velo estirado cohesionado por sí mismo, sin la inclusión de cualesquiera materiales de carga u otros componentes añadidos que puedan reducir de forma efectiva la porosidad disponible.

Esta evaluación demostró que el estiramiento del material de velo precursor del Ejemplo 1 aumentó la porosidad porcentual 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. En la Tabla 4 se proporciona la porosidad porcentual resultante en ausencia de componentes adicionales tanto del precursor como del velo estirado de 6:1 mencionado anteriormente. La Tabla 4 proporciona también un resumen de la densidad superficial, la densidad volumétrica, y la porosidad porcentual del material de velo antes y después del estiramiento.

Tabla 4

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

#### Ejemplo 4

Este ejemplo describe la generación de datos de tensión-deformación de tracción para materiales de velo estirados uniaxialmente (relación de estiramiento de 6:1) de la presente invención. Los materiales de velo fueron producidos según el Ejemplo 1, con la excepción de que la velocidad de la cinta fue de 7,9 cm/s.

Se cortaron muestras de los materiales de velo estirados de la presente invención dándoles formas que tenían una tira central y extremos agrandados, 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 las descritas 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 nº 5564 equipado con un extensómetro y un captador dinámico de 500 Newton. El paquete de soporte lógico usado para accionar el medidor fue Merlin, versión 4.42 (Instron Corporation, Norwood, Massachusetts, EE. UU.). La longitud entre puntos fue de 15,0 mm. La velocidad de cruceta (XHR) fue de 250 mm/minuto. Los datos se obtuvieron cada 0,1 segundos.

Se encontró que el alargamiento porcentual (%) y la tensión matricial de tracción del velo estirado, medidos con muestras de ensayo orientadas en su longitud para estar en línea con la más resistente dirección transversal al velo, eran de un 32,0% y 60 MPa, respectivamente. Se encontró que el alargamiento porcentual (%) y la tensión matricial de tracción del velo estirado, medidos con muestras de ensayo orientadas en su longitud medida en la más débil dirección longitudinal del velo, eran de 84,7% y 3,4 MPa, respectivamente. La Tabla 5 resume los resultados de tensión de tracción para estos velos de PGA:TMC - 67:33. Con fines comparativos, en la Tabla 5 se incluye la caracterización mecánica de un velo de PGA:TMC - 67:33 más delgado, descrito en la patente nº 6.165.217.

La tensión matricial de tracción se usa como medio para normalizar la tensión de tracción en muestras en las que la medición del espesor puede ser problemática, tales como materiales de la presente invención que poseen un alto grado de porosidad y una esponjosidad 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 matricial de tracción 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 dividida por el peso específico del 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 matricial de tracción se ha descrito en los documentos tanto US 3.953.566, expedido a Gore, como US 4.482.516, expedido a Bowman *et al.* para su uso en la determinación de la resistencia de materiales de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE).

Para obtener la resistencia matricial de tracción, se determina el espesor equivalente de una muestra de tracción 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. Así:

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

A condición de que tanto la densidad superficial como el peso específico del polímero componente se conozcan, este valor de espesor equivalente puede usarse también para convertir la tensión de tracción de una muestra porosa en un valor de tensión matricial de tracción. En el Ejemplo 2 de la patente nº 6.165.217, se documentaron tanto la máxima tensión de tracción del material de velo de PGA:TMC - 67:33 como la densidad superficial de la muestra de prueba, y se encontró que eran de 4,9 MPa y 28,1 mg/mm<sup>2</sup>, respectivamente.

Así, la tensión matricial de tracción puede calcularse como sigue:

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

Tabla 5						
n.o. = no obtenido	Tracción				Densidad	
Descripción de la muestra	Fuerza máxima (N)	Tensión máxima (MPa)	Tensión matricial (MPa)	% alargamiento	Área (mg/cm <sup>2</sup> )	Volumen (g/cm <sup>3</sup> )
Velo precursor no estirado	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	44	0,17
Patente US 6.165.217 (Ejemplo 2; orientación no especificada)	No proporcionada	4,9 (solución salina)	22,7 (calculada)	No proporcionada	28,1	0,29
Muestra transversal de velo con estiramiento transversal de 6:1	14,3	3,6	60	32,0	9,6	0,065
Muestra longitudinal de velo con estiramiento transversal de 6:1	1,0	0,34	3,4	84,7	11,5	0,078

Como puede apreciarse por los datos, se encontró que el material de velo de la presente invención era sumamente anisotrópico y poseía una resistencia reducida y un alargamiento significativo en la dirección longitudinal del velo. En cambio, la resistencia fue máxima en la dirección de estiramiento y se encontró que la tensión matricial de tracción transversal al velo era significativamente más alta que la del material de velo no estirado completamente cristalizado descrito en la patente nº 6.165.217. Este resultado proporcionó la evidencia de mayor orientación molecular de los copolímeros en bloque de PGA:TMC.

### Ejemplo 5

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención usando un copolímero tribloque ABA de PGA:TMC que tiene una relación entre poli(glicólido) y poli(carbonato de trimetileno) (p/p) de 50:50.

La síntesis de un lote típico de resina de 50% de PGA:50% de TMC ha sido descrita previamente en la patente nº 6.165.217 y es reiterada en la presente memoria como sigue.

- Una mezcladora 4CV Helicone (Design Integrated Technologies, Warrenton, Virginia, EE. UU.) situada dentro de una sala limpia de clase 10.000 y conectada a un sistema de aceite caliente de marca Sterling (Modelo nº S9016, Sterling, Inc., Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.) capaz de mantener unas temperaturas de hasta 230°C fue limpiada de antemano para eliminar cualesquiera residuos poliméricos o de otro tipo y a continuación fue secada completamente mediante aire durante 2 horas antes de la nueva unión del cuenco de la mezcladora. La mezcladora seca fue precalentada 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. Se abrió un paquete de papel de aluminio que contenía 740,7 gramos de carbonato de trimetileno y se introdujo el contenido, seguido por la mezcla a un reglaje de velocidad de "6,5". Después de 10 minutos, la agitación se detuvo y, a continuación, se añadieron 2,73 gramos de una combinación de 0,228 gramos de catalizador de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 15,71 gramos de iniciador de dietilenglicol directamente al TMC fundido. Se reanudó la mezcla 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 añadieron 75 gramos de monómero de glicólido, seguido por un aumento de la temperatura hasta 200°C. Después de 15 minutos, se añadieron 675 gramos de glicólido y se cambió el reglaje de temperatura inmediatamente a 220°C. Después de 40 minutos, el producto polimerizado fue descargado a los 220°C sobre una superficie de liberación limpia en la que se solidificó a medida que se enfriaba hasta la temperatura ambiente. El polímero marrón claro así obtenido fue envasado a continuación en una bolsa de plástico libre de pirógenos y, a continuación, fue granulado mecánicamente a través de un tamiz de 4,0 mm antes de su análisis y procesamiento adicionales.
- En la patente nº 6.165.217, Hayes documentó, además, que la viscosidad inherente (VI) de este lote de resina particular de 50% de PGA:50% de TMC era de 0,99 dl/g.

- A continuación, un copolímero tribloque de 50% de PGA:50% de TMC sintetizado tal como se describe fue granulado según se describe en el Ejemplo 1 y secado posteriormente al vacío durante al menos 15 horas a 120°C a 130°C. Se colocaron aproximadamente 250 gramos de polímero molido dentro de la prensa extrusora descrita en el Ejemplo 1 y se calentaron a una temperatura de boquilla de aproximadamente 230°C a 250°C. Se obtuvo un material aleatorio de velo precursor continuo, de aproximadamente 5,08 cm de anchura, 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 no estirado de PGA:TMC - 67:33 descrito en el Ejemplo 1. Los filamentos individuales formaron enlaces cohesivos en unos puntos de contacto para formar un velo cohesionado por sí mismo. El diámetro del filamento para materiales de velo producidos mediante el presente procedimiento osciló entre veinticinco (25) micrómetros y cuarenta (40) micrómetros. Según se hace notar en la patente nº 6.165.217, estos materiales de velo normalmente tienen unos valores de viscosidad inherente de 0,9 dl/g. La Tabla 6 enumera valores de típicos DSC para estos materiales de velo.

Tabla 6

Valores típicos de DSC para velo precursor de PGA:TMC (50:50) no endurecido						
	$T_{\sqrt{T}}/T_{\text{tod}}$	Capacidad $T_{\sqrt{T}}/T_{\text{tod}}$	Pico exotérmico	Entalpía exotérmica	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 no tejido no recocado cohesionado por sí mismo se realizó con el mismo equipo y la misma velocidad de estiramiento uniaxial que se describen en el Ejemplo 1 para el material de velo precursor no tejido copolimérico tribloque de PGA:TMC - 67:33 cohesionado por sí mismo. Se tuvo cuidado de que el velo precursor no estirado no se expusiera a combinaciones de calor o tiempo que condujeran a una reducción sustancial de la entalpía exotérmica de cristalización del velo antes del estiramiento.
- Además de las relaciones de estiramiento uniaxial que se describen en el Ejemplo 1, se realizaron unas relaciones de estiramiento uniaxial 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). El termoendurecimiento 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 velos de la presente invención que fabricados con un material de partida de copolímero tribloque de 50:50 PGA:TMC, unas relaciones de estiramiento uniaxial de 7:1 a 10:1 produjeron unos velos con elasticidad y apariencia uniforme máximas.

### Ejemplo 6

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

Se obtuvo un material de partida disponiendo en capas juntas nueve láminas de material de velo precursor no estirado no recocado fabricado según el Ejemplo 1. Cada una de las nueve láminas precursoras fue producida a una velocidad de la cinta de 48 cm/min. Se halló que cada lámina precursora tenía una densidad superficial de aproximadamente 9,0 mg/cm<sup>2</sup> y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,27 g/cm<sup>3</sup>. En consecuencia,

cabría esperar que nueve capas de material de lámina precursora tuvieran una densidad superficial de aproximadamente 81 mg/cm<sup>2</sup> y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,27 g/cm<sup>3</sup>.

Las nueve láminas de velo precursor no estirado no recocado fueron orientadas inicialmente de tal modo que su anchura estaba en general en la misma "dirección de la máquina" que la cinta en movimiento usada para recoger el velo a medida que se formaba. Las láminas estratificadas orientadas de forma similar fueron estiradas 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 caldeadas ajustadas a la temperatura ambiente, a 50°C y a 120°C, respectivamente. La relación de estiramiento fue de 6:1 y la velocidad de estiramiento fue de 30,5 cm/min.

El resultado fue un artículo de la presente invención que tenía una densidad superficial de 18 mg/cm<sup>2</sup>. Esto representa una reducción de casi un 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/cm<sup>3</sup>. Esto representa una reducción de casi un sesenta (60) por ciento en la densidad volumétrica con respecto al material de velo precursor (0,27 g/cm<sup>3</sup>). La porosidad porcentual de este material de velo fue de setenta y nueve (79).

El porcentaje de alargamiento del velo precursor y la tensión matricial de tracción del material de velo laminado acabado fueron medidos en la dirección transversal al velo, más resistente, y se encontró que era un sesenta y cuatro por ciento (64%) y 48 MPa, respectivamente. Se halló que el porcentaje de alargamiento y la tensión matricial de tracción del material de velo laminado acabado de la presente invención, medidos en la dirección longitudinal del velo, más débil, eran de un ciento treinta y tres por ciento (133%) y 5,2 MPa, respectivamente. Estos valores son mayores que los observados con el velo distendido uniaxialmente de única capa del Ejemplo 1. La tensión matricial de tracción en la dirección transversal al velo fue también más alta que los valores de 22,7 MPa documentados en la patente n° 6.165.217.

El material de velo estratificado de este ejemplo poseía elasticidad y apariencia uniforme mayores en comparación con un material de velo estratificado no tejido no estirado cohesionado por sí mismo.

### 25 Ejemplo 7

Este ejemplo describe unos materiales producidos a partir de un primer procedimiento de estiramiento longitudinal de velo, seguido por un procedimiento de estiramiento transversal posterior del mismo velo. Este material de velo es denominado en la presente memoria "Velo longitudinal-transversal estirado". Se preparó material de velo precursor no estirado no recocado, cohesionado por sí mismo, según 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/cm<sup>2</sup>.

Quando fueron evaluadas usando parámetros de DSC según se describe en el Ejemplo 1, las características térmicas tanto de la resina de PGA:TMC - 67:33 utilizada como del velo precursor resultante no recocado fueron las resumidas en la Tabla 7.

Tabla 7						
Valores típicos de DSC para velo precursor de PGA:TMC 67:33 no endurecido						
1 barrido	T <sub>i</sub> /T <sub>totl</sub>	Capacidad T <sub>i</sub> /T <sub>totl</sub>	Pico exotérmico	Entalpia exotérmica	Pico de fusión	Entalpia de fusión
Resina	13,5°C	0,33 J/g°C	ninguno	ninguna	193°C	40,5 J/g
Velo	18,4°C	0,57 J/g°C	82,9°C	-30,1 J/g	196°C	39,5 J/g

En este ejemplo se produjeron cinco (5) variedades de material de velo estirado de la presente invención en función principalmente de 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 una dirección sustancialmente igual que la dirección de la cinta colectora usada para la recuperación del velo precursor no estirado. Esta dirección longitudinal (por ejemplo, la dirección del eje x) es denominada en la presente memoria dirección "a lo largo de velo".

A continuación, el material de velo no recocado cohesionado por sí mismo estirado en sentido longitudinal fue transferido a la máquina de estiramiento transversal de plancha calentada descrita en el Ejemplo 1. Cada uno de estos materiales estirados a lo largo del velo fue estirado posteriormente una segunda vez en una "dirección transversal" (eje y) perpendicular a la dirección del primer procedimiento de estiramiento longitudinal. Este estiramiento en "dirección transversal" es denominado en la presente memoria estiramiento "a lo ancho del velo". La primera muestra (designada "1B") fue estirada en sentido transversal al velo con una relación de 2:1. La siguiente muestra ("2A") fue estirada en sentido transversal al velo con una relación de 3:1. Cada muestra restante (2B, 2C y 2D) fue estirada en sentido transversal al velo con relaciones de 3,5:1, 4:1 y 4,5:1, respectivamente. En el horno, las zonas caldeadas primera y tercera 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 termoendurecer

completamente el material de velo estirado final de la presente invención. El material resultante fue un velo completamente recocido, como se pone de manifiesto por las características térmicas mostradas en la Tabla 8, que mostraron una extensibilidad sustancial a lo ancho.

1 barrido	$T_g/T_{tod}$	Capacidad $T_g/T_{tod}$	Pico exotérmico	Entalpía exotérmica	Pico de fusión	Entalpía de fusión
1B	11,8°C	0,39 J/g°C	ninguno	ninguna	193°C	38,6 J/g
2A	11,4°C	0,35 J/g°C	ninguno	ninguna	192°C	38,9 J/g
2B	11,6°C	0,33 J/g°C	ninguno	ninguna	194°C	41,0 J/g
2C	11,1°C	0,30 J/g°C	ninguno	ninguna	192°C	38,8 J/g
2D	11,3°C	0,32 J/g°C	ninguno	ninguna	192°C	38,2 J/g

5 La Tabla 9 resume las propiedades físicas y de tensión-deformación de tracción del velo (2D) estirado longitudinalmente (1,5:1) - transversalmente (4,5:1), junto con un velo precursor completamente endurecido.

Descripción de la muestra	Tracción			Densidad	
	Fuerza máxima (N)	Tensión máxima (MPa)	Tensión matricial (MPa)	Área (mg/cm <sup>2</sup> )	Volumen (g/cm <sup>3</sup> )
Velo precursor no estirado	9,0	3,6	16,9	22,5	0,28
Muestra longitudinal de velo 2D-longitudinal (3:2 longitudinal por 5:1 transversal)	1,3	2,3	10,3	5,2	
Muestra transversal de velo 2D-transversal (3:2 longitudinal por 5:1 transversal)	4,8	5,0	23,1	8,4	

### Ejemplo 8

Este ejemplo describe la formación de dos materiales de velo estirado cohesionado por sí mismo de la presente invención. Los materiales de velo fueron estirados de manera biaxial simultáneamente en dos direcciones (eje x y eje y) durante su procesamiento.

10 Se fabricó según el Ejemplo 1 un material de velo precursor no estirado. Se reguló el aparato TRANSVECTOR® 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, producido a una velocidad de la cinta de aproximadamente 8 cm/min, tenía una "anchura utilizable" de 12,7 cm a 15,2 cm con una densidad de velo de cuarenta (40) a cincuenta (50) mg/cm<sup>2</sup>. El material de velo precursor no estirado no recocido no fue expuesto a combinaciones intermedias de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía exotérmica de cristalización del velo.

20 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 en un intervalo de velocidades y temperaturas (por ejemplo, de 50°C a 300°C). El pantógrafo usado en este ejemplo era capaz de estirar una pieza de material de velo precursor desde una pieza cuadrada de diez por diez centímetros (10 cm × 10 cm) hasta una pieza de 63,5 cm × 63,5 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 se estira, los últimos 13 mm de cada brazo del pantógrafo se equiparon con un conjunto 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 también fue equipado con planchas bivalvas calentadas, que permitieron un control de la temperatura del material de velo precursor durante el procesamiento.

30 El primer material de velo estirado de forma biaxial fue fabricado fijando una pieza cuadrada de 12,7 cm de material de velo precursor no estirado no recocido (45 mg/cm<sup>2</sup>) sobre el armazón de pasadores del pantógrafo en una configuración inicial de diez por diez centímetros (10 cm × 10 cm). Las planchas bivalvas se ajustaron a cincuenta grados centígrados (50°C) y se colocaron encima del velo no recocido durante dos minutos para precalentar el material de velo precursor por encima de la  $T_{tod}$  del polímero antes del estiramiento. El material de velo precursor precalentado fue estirado de forma secuencial con una relación de 3,6:1 a lo largo del eje x (a lo largo del velo) y con 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%/seg). Tras la finalización del procedimiento de estiramiento, las planchas se retiraron del material de velo estirado de forma biaxial.

40 Se insertó un armazón de pasadores, de 30,5 cm de largo por 20,3 cm de ancho, en el material de velo estirado de forma biaxial de la presente invención para restringir una parte de este después de que este se retirara de los pasadores del pantógrafo. El material de velo estirado de forma biaxial se termoendureció a continuación, mientras se restringía en el armazón de pasadores de 20,3 cm por 30,5 cm, en un horno ajustado a ciento veinte grados centígrados (120°C) durante aproximadamente tres (3) minutos. El primer material resultante de velo estirado de forma biaxial se retiró del armazón de pasadores y se recortó la parte sin restringir.

El primer material de velo estirado de forma biaxial fue sometido a ensayo para encontrar su densidad superficial y su espesor. A partir de estas mediciones, se calcularon la densidad volumétrica y la porosidad, tal como se enseña en el Ejemplo 3. La densidad superficial se midió según se describe en el Ejemplo 1. El espesor se midió por el procedimiento del Ejemplo 1, excepto en que se colocó en la parte superior del velo un portaobjetos de vidrio, de 25 mm × 25 mm × 1 mm de espesor con el fin de distinguir con claridad la superficie superior del velo en el comparador óptico. La densidad superficial fue de 2,61 mg/cm<sup>2</sup>, lo que representa aproximadamente una reducción de un noventa y cuatro por ciento (94%) de la densidad 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/cm<sup>3</sup> y una porosidad porcentual de noventa y cinco (95). Este valor de porosidad porcentual es dos veces mayor en la relación de vacío con respecto a sólidos (volumen vacío/volumen sólido) que la máxima porosidad que se da a conocer en la patente nº 6.165.217.

Se fabricó un segundo material de velo estirado de forma biaxial según se ha descrito anteriormente excepto por modificaciones en varias configuraciones de parámetros de procedimiento. Para este segundo material de velo estirado, la temperatura de precalentamiento se reguló a 70°C y el velo no recocido se calentó de antemano durante aproximadamente 30 segundos. El velo se estiró de forma simultánea con 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 de un treinta por ciento por segundo (30%/seg). El segundo material de velo estirado de forma biaxial se restringió y se termoendureció sobre un armazón de pasadores en un horno, según se ha descrito anteriormente para el primer material de velo estirado.

Las propiedades del segundo material de velo estirado de forma biaxial fueron medidas según se describe para el primer material de velo estirado. La densidad superficial fue de 3,37 mg/cm<sup>2</sup> y el espesor fue de 0,94 mm. Esto dio un valor de densidad volumétrica y de porosidad de 0,036 g/cm<sup>3</sup> y 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 del primer material de velo estirado de forma biaxial y aproximadamente 3 veces mayor que la dada a conocer en la patente nº 6.165.217.

**Ejemplo 9**

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

Se fabricó, según el ejemplo 8, un material de velo estirado de forma biaxial, excepto en que no se usó un armazón de pasadores para restringir el material de velo a medida que este se termoendurecía en el horno. En vez de ello, el material de velo estirado de forma biaxial estaba suspendido con holgura en el horno de una rejilla mientras se endurecía. Se observó que el material de velo estirado de forma biaxial se contrajo después de ser retirado 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 un cincuenta por ciento (50%) con este procedimiento.

El material resultante de velo estirado y contraído de forma biaxial sumamente poroso fue más grueso, más suave, más resistente y más flexible que cualquiera de los materiales de velo estirados producidos de forma similar del Ejemplo 8. Además, este material de velo estirado y contraído de forma biaxial recuperaba su forma original cuando se retiraba la fuerza de deformación aplicada. Esta propiedad resiliente se encontró en todas las porciones del material de velo estirado y contraído de forma biaxial. El examen microscópico (50×) del material de velo estirado y contraído de forma biaxial elástico reveló unos filamentos auto-cohesionados sumamente curvados del material orientados en todas las direcciones, incluyendo el eje z (es decir, perpendicular a los ejes planarios x e y). El diámetro de estas "fibras orientadas en el eje z" fue similar a los de las fibras orientadas en el "eje x" y el "eje y". El material polimérico resultante de velo bioabsorbible elástico cohesionado por sí mismo estirado y contraído de forma biaxial sumamente poroso de la presente invención poseía unas características físicas y de manipulación similares a los materiales textiles a los que se denomina comúnmente "felpa".

Las propiedades del material de velo de felpa estirado y contraído de forma biaxial se determinaron mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 y se comparan, a continuación, con el segundo velo estirado de forma biaxial del Ejemplo 8 en la Tabla 10:

TABLA 10

Propiedad	Ejemplo 9	Ejemplo 8
Densidad superficial (mg/cm <sup>2</sup> )	5,13	3,37
Espesor (mm)	2,11	0,94
Densidad volumétrica (g/cm <sup>3</sup> )	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 tras el procedimiento de estiramiento. Con una ampliación de diez aumentos (10×), unos

filamentos parecían estar orientados en una dirección perpendicular (eje z) a los otros filamentos orientados a lo largo de los ejes x e y del material. A simple vista, los artículos más gruesos de la presente invención tenían un aspecto similar a la felpa, que tiene un pelaje profundo, alto grado de esponjosidad y muy alta porosidad porcentual.

**Ejemplo 10**

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

10 En cada realización, se cortó al menos una pieza de un material de velo precursor de PGA:TMC - 67:33, fabricado según el Ejemplo 1, formando unas piezas circulares que tenían un diámetro inicial de 15,24 cm. Se formaron realizaciones que utilizaban múltiples capas de material de velo precursor colocando varias capas del material de velo precursor juntas antes del corte. Para cada realización, se restringió el material circular en un aparato de sujeción capaz de estirar el material de velo precursor en todas las direcciones a una misma velocidad dentro de un entorno de temperatura controlada.

15 En cada realización, se colocaron ocho abrazaderas equidistantes alrededor de la periferia del material particular de velo precursor, aproximadamente a 12,7 mm hacia el interior desde el 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 fue precalentado 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 ( $T_{tod}$ ) del sistema polimérico particular  
20 usado para fabricar el material de velo precursor. El material de velo precursor ablandado se estiró a continuación a una velocidad de 6,35 mm/segundo hasta que el velo tuvo 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 se retenía en la configuración estirada, el material de velo estirado fue calentado a 120°C durante de dos (2) a tres (3) minutos para termoendurecer el material de velo estirado.

25 A continuación, la Tabla 11 enumera los parámetros de las capas, la densidad superficial de los materiales de velo precursor, y las relaciones de estiramiento (diámetro final/diámetro inicial) de cada artículo. La densidad superficial total del material de velo precursor es el producto de la densidad superficial de la capa precursora y el número de capas. Por ejemplo, la densidad superficial precursora gruesa del artículo 10-2 fue de aproximadamente 90 mg/cm<sup>2</sup> (2 capas × 45 mg/cm<sup>2</sup>). El artículo 10-6 fue producido con una apariencia uniforme, pero no fue sometido a ensayo  
30 cuantitativo. También se enumera en la tabla la densidad superficial del velo estirado acabado.

TABLA 11

ID de artículo	Capas	Densidad superficial de la capa precursora (mg/cm <sup>2</sup> )	Relación de estiramiento	Densidad superficial del velo estirado (mg/cm <sup>2</sup> )
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 medida

35 La Figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de un material de velo estirado en sentido radial cohesionado por sí mismo de la presente invención. La imagen, que representa filamentos orientados en sentido radial en múltiples direcciones tras el procedimiento de estiramiento, es de una realización alternativa fabricada a partir de un copolímero de 50% de PGA:50% de TMC.

**Ejemplo 11**

40 Este ejemplo proporciona una recopilación de valores de porosidad observados en diversas realizaciones de la presente invención. Inicialmente, se prepararon materiales de velo precursor según se describe en el Ejemplo 1 a unas velocidades de la cinta de 7,9, 14,0, 20,4 y 48,0 cm/min, se recocieron con restricción y, a continuación, se evaluaron para encontrar su densidad volumétrica y su porosidad porcentual. Los valores de porosidad porcentual fueron determinando controlando la altura del material de velo acabado con un portaobjetos de microscopio de vidrio y un comparador óptico, según se describe en el Ejemplo 8. Los materiales de velo estirados de la presente invención que tienen valores máximos de porosidad porcentual se obtuvieron con una velocidad de la cinta de 48,0 cm/min.

45 Las muestras de tamaño adecuado de los materiales de velo precursor fueron estiradas o bien en sentido transversal, según se describe en el Ejemplo 1, o bien se estiraron de forma biaxial, según se describe ya sea en el Ejemplo 8 o en el 9. El material de velo precursor y varios materiales de velo acabados estirados fueron evaluados a continuación para encontrar la porosidad porcentual media. La Tabla 12 presenta los resultados de porosidad porcentual y los parámetros de procesamiento acompañantes. Según se ve por la Tabla 11, la porosidad porcentual

máxima poseída por el material de velo precursor fue de un 89,7%. Por consiguiente, todos los materiales de velo estirados auto-cohesionados de la presente invención tienen valores de porosidad porcentual de al menos un noventa por ciento (90%).

Tabla 12					
Porosidad de diversas estructuras de velo precursor y estirado					
	VC Velocidad de la cinta (cm/min)	Relación de estiramiento		Porosidad porcentual en ausencia de componentes adicionales	Procedimiento de fabricación (nº de ejemplo)
		Eje transversal o y	Eje x		
Precursor	48	n.o.	n.o.	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-felpa	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 Según se ve en la Tabla 12, la porosidad porcentual aumentó para todas las realizaciones del material de velo estirado de la presente invención en comparación con materiales de velo precursor fabricados por los presentes inventores que tenían una porosidad porcentual tan alta como era posible con la tecnología actualmente disponible.

**Ejemplo 12**

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

10 En este ejemplo, se formó un artículo tubular capaz de ser estirado 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 utilizada se compone de una varilla, o tubo, rígida más pequeña ("mandril") que puede estar contenida al menos parcialmente dentro del diámetro interior de un medio circunferencial para fijar los extremos del tubo enrollado. Al menos un extremo del tubo se desliza a continuación por medios manuales o mecánicos a lo largo del eje del mandril para llevar a cabo la relación de expansión longitudinal deseada. Alternativamente, una vez que el tubo se forma y se une a la fijación circunferencial, el mandril puede retirarse y la expansión llevarse a cabo a través de una extensión por tracción.

15 Se formaron artículos enrollando una longitud de aproximadamente 12,7 cm de un material de velo precursor no recocado (~9 mg/cm<sup>2</sup>) fabricado según se describe en el Ejemplo 1 alrededor tanto de un mandril de metal con un diámetro de 0,953 cm como de una porción de la fijación circunferencial suficiente para permitir su posterior unión física. El enrollamiento se consiguió solapando ligeramente los bordes opuestos para formar un "envoltorio de cigarrillo". Esta etapa se repitió con costuras desplazadas, produciendo un tubo de material de velo precursor no recocado multicapa (es decir, 2-10 capas (preferentemente 5 capas)).

20 La unión del tubo a los medios de fijación se llevó a cabo fijando los extremos suprayacentes del tubo contra la cresta circunferencial con un alambre de cobre. La combinación fue colocada 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. A continuación, el material ablandado fue estirado en sentido longitudinal con una relación de aproximadamente 5:1. Esto fue seguido por la fijación del mandril deslizante *in situ*, calentando la combinación a 100°C durante cinco (5) minutos para endurecer el artículo final (es decir, recocerlo o cristalizarlo completamente).

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

**Ejemplo 13**

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

5 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 la fijación circunferencial. La combinación enrollada fue colocada 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 con una relación de 5:1, habiéndose inmovilizado la fijación  
10 deslizando, 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 una longitud aproximadamente igual a la mitad que la distancia de extensión original con el fin de compactar el material en su longitud a modo de acordeón. La combinación que contenía este material tubular "ondulado" fue calentada a continuación a 130°C durante cinco (5) minutos para impartir un endurecimiento completo al artículo final. Tras la finalización y la retirada del artículo de su fijación, se observó que el artículo retuvo la estructura ondulada, poniendo  
15 de manifiesto la cristalización parcial en las condiciones de tratamiento de 100°C.

Además de tener la capacidad de cambiar fácilmente de diámetro cuando se lo exponía a fuerzas de expansión radiales, el artículo que se describe en este ejemplo fue también capaz de cambiar en longitud. Además, este artículo fue más flexible y mostró una resistencia a la torsión cuando se lo dobló dándole una conformación mayor  
20 que el artículo que se describe en el ejemplo anterior, *supra*.

**Ejemplo 14**

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

Se construyó una primera forma tubular completamente endurecida de dos capas según se ha descrito en el  
25 Ejemplo 12, se recortó a aproximadamente diez centímetros de longitud y, a continuación, se dejó en el mandril sin solapamiento sobre la fijación circunferencial. A continuación, se enrolló un alambre de cobre de 0,051 cm de diámetro de forma helicoidal alrededor de la superficie exterior de la forma tubular con una separación de aproximadamente 0,635 cm entre devanados. Acto seguido, se enrolló estrechamente una segunda forma tubular fabricada de material de velo precursor de una anchura de aproximadamente 12,7 cm encima tanto de la primera  
30 forma tubular enrollada con alambre como de una porción de la fijación circunferencial suficiente para permitir su unión física. A continuación, la combinación fue enrollada con una película sacrificatoria suprayacente de tipo de tubo-cinta de politetrafluoroetileno (ePTFE). A continuación, se llevó a cabo el estiramiento longitudinal de la forma tubular según se ha descrito anteriormente con una relación de estiramiento de 5:1 para efectuar una extensión de tubo simultánea con una reducción del diámetro interior de los tubos. Este procedimiento comprimió de forma  
35 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 termoendurer el artículo. La película sacrificatoria de PTFE fue retirada del artículo acabado.

El artículo así producido fue una bobina metálica encerrada dentro de ambas capas suprayacente y subyacente de un tubo de PGA:TMC no tejido estirado flexible cohesionado por sí mismo. Esta construcción podría servir como un  
40 dispositivo médico intravascular implantable, tal como una endoprótesis o una endoprótesis vascular.

**Ejemplo 15**

Este ejemplo describe la formación de un material de velo estirado cohesionado por sí mismo de la presente invención con forma de cuerda o varilla flexible (Fig. 14).

En este ejemplo, se creó una forma filamentosa de cuerda o varilla flexible estirada cohesionada por sí misma  
45 traccionando en sentido longitudinal y retorciendo de forma biaxial un trozo (2,54 cm de ancho × 25,4 cm de largo) de material de velo precursor no estirado no recocido (9 mg/cm<sup>2</sup>) 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 estiró entonces a lo largo de su eje longitudinal en una relación de estiramiento superior a 2:1. En este ejemplo, el material de velo precursor tanto se retorció como se estiró por medios manuales, si bien pueden usarse  
50 también procedimientos mecánicos.

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  
55 cristalizar completamente) el artículo final.

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

#### Ejemplo 16

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

Aunque un material de velo poroso estirado a partir de cualquiera de los ejemplos descritos anteriormente es adecuado para su uso como material de partida para este material de muy alta porosidad porcentual, en este ejemplo se obtuvo y se usó un material de velo fabricado según el Ejemplo 1 con una relación de estiramiento de 6:1 y una densidad superficial de 40-50 mg/cm<sup>2</sup> como material de partida de velo.

10 El material de partida de velo fue sometido 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 reiteradamente 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 algunos de los filamentos del velo se engancharon y se separaron por los alambres del cepillo. A medida que los filamentos se separaban, la porosidad porcentual del material de velo fue  
15 aumentando y la densidad volumétrica disminuyendo. El aspecto visual del material de velo cardado acabado fue similar al de una "bola de algodón".

En otra realización, se fija al menos una banda metálica al material de velo (Figuras 19A y 19B). Las bandas metálicas pueden servir como marcadores radioopacos para contribuir a la visualización del material de velo durante y después de la implantación.

20 Según se describe en el Ejemplo 17, se ha demostrado que este material es trombogénico y proporciona hemostasia en diversas 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 puede detenerse o reducirse significativamente también en heridas punzantes, laceraciones, u otras lesiones traumáticas. El material de velo cardado descrito en este ejemplo puede usarse también para  
25 rellenar un aneurisma u ocluir un vaso sanguíneo u otra abertura en el cuerpo de un receptor de implante.

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

30 Este material de velo puede usarse también como un componente de un dispositivo médico implantable para contribuir a la provisión de un sello de líquidos para el dispositivo contra una estructura o un tejido anatómicos.

#### Ejemplo 17

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

35 Usando un modelo de cerdo doméstico que había sido heparinizado previamente, se usó un catéter de guía de ocho French (8F) para acceder de forma selectiva a la rama craneal de la arteria renal izquierda. Se llevó a cabo un angiograma para formación de imágenes de referencia y se retiró el alambre guía. A continuación, se introdujo en la vasculatura del receptor de implante, a través de la longitud del catéter de 8F, un catéter guía de 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. El material de velo del Ejemplo 16 contenía una banda marcadora radioopaca para contribuir a la visualización remota de la presente invención durante y después de la implantación  
40 (Fig. 20).

45 El material de velo marcado del Ejemplo 16 fue desplegado a continuación en el interior de la rama craneal de la arteria renal izquierda mencionada anteriormente desde el catéter de 6F. Tras la implantación del material de velo marcado en la arteria renal, se observó, mediante angiograma, una oclusión parcial del vaso sanguíneo en menos 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.

50 Se realizó 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 practicó una laceración femoral con una transacción parcial de la arteria femoral. La arteria fue ocluida proximalmente, de modo que solo había presente flujo retrógrado. A pesar de esta condición, la hemorragia en el sitio de incisión era profusa. Acto seguido, se aplicaron dos piezas de tamaño de bola de algodón del material de velo del Ejemplo 16 a la arteriotomía y se mantuvieron con presión digital durante aproximadamente 30 segundos. A pesar de que hubo algo de filtración inicial de sangre a través de la bola, la hemorragia se detuvo completamente en dos minutos.

**Ejemplo 18**

- En este ejemplo se utilizaron cerdos y perros con tiempos de coagulación activados (ACT) normales usados para otros estudios de permeabilidad vascular aguda, en busca de un modelo de una lesión por laceración de órgano. Con el fin de inducir la laceración de un órgano, se realizó una punción de 13 mm de diámetro, con un trépano modificado, en el hígado o el bazo del receptor de implante. Se permitió que la punción sangrara libremente durante cuarenta y cinco (45) segundos. Se aplicó a mano en la punción con compresión durante un (1) minuto aproximadamente 1 gramo del material de velo sumamente poroso descrito en el Ejemplo 16. A continuación, dejó de aplicarse presión y se evaluó la herida en lo referente a la hemorragia. Si la hemorragia no había cesado, se volvió a aplicar presión durante otro minuto y se repitió la evaluación.
- 5
- 10 Como comparación, se examinó en el mismo modelo de laceración de órgano un material hemostático a base de quitosano disponible comercialmente (HEMCON; HemCon Inc., Portland, Oregón, EE. UU.). Tanto el material de velo sumamente poroso descrito en el Ejemplo 16 como el material de HEMCON produjeron hemostasia con éxito después de una compresión de 1 minuto. Se consideró que la facilidad de manipulación e implantación de la presente invención fue superior a la del producto de HEMCON.
- 15 Aunque el material de velo del Ejemplo 16 se encuentra en una forma similar a una bola de algodón, pueden usarse otras formas del material de velo sumamente poroso para hemostasia y otras circunstancias médicas que requieran resultados trombogénicos. Estas formas incluyen, sin limitación, rollos o tampones del material de velo. La alta compresibilidad de la presente invención permite un empaquetado eficiente de la invención.

**Ejemplo 19**

- 20 Este ejemplo demuestra 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 entera *in vitro* para muestras de materiales trombogénicos diferentes, se obtuvieron aproximadamente dos (2) mg de cada material de muestra de ensayo y se colocaron individualmente en un tubo de polipropileno de microcentrífuga. Los materiales de muestra usados en este ensayo fueron materiales de velo porosos fabricados según los Ejemplos 1 y 16, y dos materiales hemostáticos comercialmente disponibles: vendaje de quitosano HEMCON® (HemCon Inc., Portland, Oregón, EE. UU.) y perlas de polisacárido de agente microporoso hemostático HEMABLOCK® (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, EE. UU.).

25

30 La Figura 18 ilustra las etapas seguidas por el ensayo de tiempo de coagulación relativa. En el ensayo, se recogió sangre arterial fresca 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 fresca a cada tubo de muestra. Para facilitar la cascada de coagulación, se añadieron 100 µl de cloruro cálcico 0,1 M a cada tubo de muestra. Los tubos fueron taponados de inmediato e invertidos 3 veces. En cada intervalo de 30 segundos, los tubos se invirtieron durante 1 segundo y se devolvieron a su posición boca arriba. Se anotó el momento en que la sangre dejó de fluir en un tubo de muestra. Cada ensayo incluyó un control positivo (solo calcio + sangre citrada) y un control negativo (solo sangre citrada). Para cada ensayo, se normalizó el tiempo de coagulación al control de calcio, indicando el valor más pequeño un tiempo de coagulación más rápido en conjunto.

35

Los materiales de velo fabricados según tanto el Ejemplo 1 como con el Ejemplo 16 redujeron cada uno el tiempo de coagulación relativa (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 un RCT observado de forma experimental de 1,0. Con el polvo de agente hemostático HEMABLOCK® se observó un RCT de 0,9.

40

**Ejemplo 20**

- 45 Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención que incluye un segundo material polimérico bioabsorbible (Fig. 9).

En este ejemplo, se obtuvo un material de velo de 6:1 acabado según el Ejemplo 1 y se empapó con una película fabricada de carboximetilcelulosa (CMC). La CMC usada fue de la variedad de alta viscosidad (1500-3000 cps al uno por ciento (1%) a veinticinco grados centígrados (25°C)), disponible en Sigma-Aldrich (San Luis, Misuri, EE. UU.), nº de catálogo C-5013. Se formó una película de CMC a partir de una concentración de gel de 8g de CMC/100 ml de agua destilada (8% en p/v). La película tenía un espesor aproximadamente igual al espesor del material de velo que debía empaparse. La película se produjo haciendo rodar una perla de 8% de gel de CMC sobre una placa de metal plana y permitiendo que la película se consolidase. La película de gel de CMC fue puesta a continuación en contacto con un pieza de tamaño similar de un material de velo 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 al vacío a 40°C, con una purga con aire ocasional.

50

55

Se repitió este procedimiento con una película de gel de CMC colocada a ambos lados del material de velo en una relación "multilaminar".

5 Cuando se humedece con solución salina, agua o sangre, el material descrito 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 que tal adherencia tenía el potencial de ayudar a un cirujano, un intervencionista u otro profesional de la salud a mantener de forma temporal la presente invención en una ubicación anatómica particular, un sitio de implantación, o en proximidad a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable. El revestimiento de CMC, ya sea en forma seca o de gel, puede afectar a la velocidad de empapamiento de diversos fluidos fisiológicos al interior o al exterior del material de velo subyacente.

#### 10 **Ejemplo 21**

Este ejemplo describe el empapamiento de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo de 7:1 acabado según el Ejemplo 5, *supra*. Para realizar esta construcción, se disolvió carboximetilcelulosa de sodio de alta viscosidad ("CMC"; Sigma Chemical Company, San Luis, Misuri, EE. UU.) en agua desionizada a una concentración de un cuatro por ciento (4%) (es decir, 4 g/100 ml) usando una mezcladora industrial. El aire 15 atrapado fue eliminado por centrifugación. La disolución de CMC se empapó en el material de velo acabado (3,8 cm × 10,2 cm) usando un rodillo para rellenar completamente la porosidad del velo. El velo empapado de CMC fue secado por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h), produciendo un material de velo de PGA:TMC estirado cohesionado por sí mismo empapado de CMC.

20 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 que tal adherencia tenía el potencial de ayudar a un cirujano, un intervencionista u otro profesional de la salud a mantener de forma temporal la presente invención en una ubicación anatómica particular, un sitio de implantación, o en proximidad a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable.

#### 25 **Ejemplo 22**

Este ejemplo describe el empapamiento de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un velo acabado según el Ejemplo 16 y la disolución de la CMC empapada del velo en una solución salina tamponada con fosfato (PBS). Para realizar esta construcción, se empapó CMC al 4% en una muestra de material de velo sumamente poroso fabricado según el Ejemplo 16 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios 30 vacíos. El velo empapado se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h), produciendo un material de velo de PGA:TMC de alta porosidad cohesionado por sí mismo empapado de CMC. El velo del Ejemplo 16 empapado de CMC fue sumergido a continuación en una solución de PBS. Tras la inmersión, la CMC se hinchó, produciendo un material de velo de PGA:TMC de alta porosidad cohesionado por sí mismo lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, la CMC pareció disolverse en la PBS y eluirse del material de velo.

#### 35 **Ejemplo 23**

Este ejemplo describe el empapamiento de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo según el Ejemplo 16. Para realizar esta construcción, se empapó una disolución de CMC al ocho por ciento (8%) en una muestra de material de velo sumamente poroso fabricado según el Ejemplo 16 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de velo sumamente poroso. El velo empapado fue secado a 40 continuación al vacío a 40°C, produciendo un material de velo de PGA:TMC de alta porosidad cohesionado por sí mismo empapado de CMC. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hinchó, produciendo un velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante 10 minutos adicionales, la CMC se disolvió y se eluyó del material de velo.

#### **Ejemplo 24**

45 Este ejemplo describe el empapamiento de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo según el Ejemplo 21 y la reticulación de la CMC consigo misma dentro del material de velo. Para realizar esta construcción, se obtuvo un material acabado de según el Ejemplo 21 y se lo sometió a reticulación química, según se enseña en la patente estadounidense n° 3.379.720, expedida a Reid.

50 En este procedimiento, el pH de la disolución de CMC al cuatro por ciento (4%) fue ajustado 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 según 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 estéricas 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 estirado de alta porosidad, cohesionado por sí mismo, con un material de CMC reticulado contenido en el mismo.

**Ejemplo 25**

Este ejemplo describe el hinchado del material de CMC reticulado de velo del Ejemplo 24 en PBS. El material del Ejemplo 24 se sumergió en PBS durante varios minutos. Tras la inmersión, la CMC se hinchó, produciendo un velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión adicional durante dos (2) días, los grupos químicos reticulados del material de CMC hicieron que la CMC quedara retenida 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 esta realización funcionó de forma efectiva como una barrera para fluidos.

**Ejemplo 26**

Este ejemplo describe el empapamiento de alcohol polivinílico (PVA) en los espacios intersticiales de un velo de 7:1 acabado según el Ejemplo 5. Para realizar esta construcción, se obtuvo alcohol polivinílico (PVA) de calidad homologada para la farmacopea estadounidense en Spectrum Chemical Company (Gardena, California). El PVA fue disuelto 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 × 10,2 cm) según 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), produciendo un material de velo de PGA:TMC cohesionado por sí mismo empapado de PVA.

**Ejemplo 27**

Este ejemplo describe el empapamiento de alcohol polivinílico (PVA) en los espacios intersticiales de un velo según el Ejemplo 26 y la disolución del PVA del 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, produciendo un material de velo de PGA:TMC estirado cohesionado por sí mismo lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, el PVA se disolvió en la PBS y se eluyó del material de velo.

**Ejemplo 28**

Este ejemplo describe la reticulación de un material empapado de PVA según el Ejemplo 26 con ácido succínico. Una vez que se empapó PVA en un material de velo según el Ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido succínico, un ácido dicarboxílico, según las enseñanzas de la patente estadounidense n° 2.169.250, expedida a Izard.

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 × 10,2 cm) según 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 estéricas entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

**Ejemplo 29**

Este ejemplo describe la reticulación de un material empapado de PVA según el Ejemplo 26 con ácido cítrico. Una vez que se empapó PVA en un velo según el Ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido cítrico, un ácido tricarboxílico, según las enseñanzas de la patente estadounidense n° 2.169.250, expedida a Izard.

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 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 × 10,2 cm) según 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 estéricas 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 según el Ejemplo 26 con ácido aspártico. Una vez que se empapó PVA en un velo de según el Ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido aspártico, un aminoácido dicarboxílico.

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 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 × 10,2 cm) según 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 estéricas entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido aspártico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

#### Ejemplo 31

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

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración del 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 × 10,2 cm) según 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 estéricas entre los grupos ácido carboxílico presentes en la CMC y los grupos alcohol presentes en el PVA.

#### Ejemplo 32

Este ejemplo describe el hinchamiento del 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 mencionadas 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 el empapamiento de agente tensioactivo PLURONIC® en los espacios intersticiales de un material de velo según el Ejemplo 5. El agente tensioactivo PLURONIC® es un copolímero de polietilenglicol y polipropilenglicol, disponible en BASF (Florham Park, Nueva Jersey, EE. UU.). Ciertas calidades de agente tensioactivo PLURONIC® forman geles cuando se sumergen en fluidos biológicos calientes, tal como la calidad F-127, según se enseña en la patente estadounidense n° 5.366.735, expedida a Henry. El agente tensioactivo PLURONIC® de calidad 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 × 10,2 cm) según 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 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 según el Ejemplo 21 (Figura 9A). Se disolvió dexametasona (Sigma, San Luis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Se añadieron cuatro gramos de CMC de alta viscosidad a la disolución usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC/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 la dexametasona se eluye del hidrogel.

#### Ejemplo 35

Este ejemplo describe la incorporación, con reticulación física, de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo según el Ejemplo 21. Se disolvió fosfato de dexametasona (Sigma, San Luis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Se añadieron cuatro gramos de CMC de alta viscosidad 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 hinchó y se observó que el fosfato de dexametasona se eluye del hidrogel, a una velocidad más lenta que en el Ejemplo 34, debido a la formación física de complejos ácido/base entre el fosfato de dexametasona básico y la CMC ácida.

**Ejemplo 36**

Este ejemplo describe la incorporación, con reticulación química, de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo según el Ejemplo 24. Se disolvió dexametasona (Sigma, San Luis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Se añadieron cuatro gramos de CMC 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 según 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 estéricas entre los grupos ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura principal química de la 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 hinchó y se observó que la dexametasona se eluyó del hidrogel, a una velocidad más lenta que en el Ejemplo 35, debido a la formación de enlaces químicos estéricos 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 según el Ejemplo 28. Se disolvió dexametasona (Sigma, San Luis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada.

Se disolvió PVA en el agua desionizada a una concentración del 10% (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. 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 × 10,2 cm) según 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 estéricas 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 eluyó 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 de forma que incluya un material añadido en combinación con un velo bioabsorbible estirado (Figura 12).

Se practicó una serie de orificios (0,5 cm) mediante corte en dos piezas rectangulares de película aplicada con disolvente compuesta de un copolímero de un 85% de d,l-PLA-co-15% de PGA (disponible en Absorbable Polymers, Pelham, Alabama, EE. UU.). Se obtuvo una pieza rectangular de tamaño similar de material de velo acabado de 6:1 según el Ejemplo 1 y se la colocó entre las dos piezas del material de película y se prensaron juntas a una temperatura elevada y tiempo suficiente para permitir 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 quedaba al descubierto en zonas por los orificios de la película. Dependiendo de la presión y la temperatura aplicadas y de la película y los espesores de velo usados, la porosidad del velo entre las capas de película opuestas puede llenarse o no. Alternativamente, la película, con o sin orificios, puede aplicarse a una única superficie del velo provista. Cuando se expone a unas condiciones acuosas a 37°C, el componente de película imparte una rigidez maleable que facilita la manipulación táctil del conjunto de velo y su mantenimiento en una forma no planaria deseada antes de la implantación.

La composición del componente o los componentes de material laminado descrito puede seleccionarse de materiales naturales o bien sintéticos absorbibles o bien no absorbibles con unas propiedades deseables que puedan actuar, además, como excipientes para agentes bioactivos, y que puedan actuar alternativamente como medios que proporcionen una velocidad controlada de liberación de la sustancia o las sustancias bioactivas contenidas. El material compuesto laminado descrito puede afianzarse alternativamente, mediante diversos medios disponibles, a otros materiales naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles para provocar una respuesta biológica (por ejemplo, hemostasia, inflamación), para aportar soporte mecánico, y/o como un vehículo para la administración de agentes bioactivos.

**Ejemplo 39** (dispositivo según la invención)

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 *in situ* sobre un aparato de grapado durante un procedimiento quirúrgico (Figuras 10A y 10B).

Se obtuvieron dos materiales de velo estirados porosos acabados auto-cohesionados de 6:1 según el Ejemplo 1, se cortaron dándoles formas rectangulares de tamaño similar con un láser de seguimiento de patrones, y se dispusieron en capas juntos para formar una bolsa entre las capas. También se usó un láser de seguimiento de patrones para cortar un material de compresa bioabsorbible de forma rectangular fabricado de un copolímero en bloque de PGA:TMC (67:33 por ciento en peso) obtenido en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona, EE. UU. 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 colocar las piezas individuales en un mandril y para ayudar a soldar entre sí los materiales de velo. 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 *in situ* 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 *in situ* con pasadores de localización que se colocan a través de los orificios cortados por láser. Una vez que las piezas quedaron debidamente yuxtapuestas, la combinación se insertó en 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 soldaduras fueron de una anchura de aproximadamente 0,025 cm. La forma final de la construcción tenía 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.

Para ayudar a separar el material de compresa del material de velo poroso estirado, se acopló un cordón de tracción fabricado de tereftalato de polietileno (PET) al material de velo poroso estirado antes del procedimiento de soldadura ultrasónica indicado anteriormente. Se proporcionó una lengüeta de tracción en el extremo libre del cordón de tracción. Tras la construcción del material compuesto, se devanó el cordón de tracción acoplado y se lo almacenó en la bolsa con la lengüeta de tracción al descubierto.

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

#### Ejemplo 40

Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto que comprende un material de la presente invención en combinación con un material no bioabsorbible (Figura 15). En esta realización, el material bioabsorbible ocupa un área distinta de la del material no bioabsorbible del material compuesto. En particular, este material compuesto de la presente invención es útil como 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 realización, puede colocarse un segundo dispositivo dental implantable en el área de la presente invención originalmente ocupada por la parte bioabsorbible de la invención.

Se obtuvo un material de velo acabado de 6:1 según el Ejemplo 1 y cortado dándole una forma ovalada de aproximadamente 0,5 cm de anchura × 0,75 cm de longitud. Se obtuvo una pieza rectangular de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) de calidad médico con esquinas redondeadas en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona, EE. UU. El material de ePTFE tenía 0,75 cm de anchura y 1,0 cm de longitud. Se practicó un orificio mediante corte en el ePTFE ligeramente más pequeño que las dimensiones exteriores del material del Ejemplo 1. El material del Ejemplo 1 se colocó encima del orificio y se lo unió mediante disolvente *in situ* 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(70% de lactida-co-30% de carbonato de trimetileno), copolímero comercialmente disponible en Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemania y Petersburg, Virginia, EE. UU.). El material compuesto fue puesto 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 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 de lesión. Por ejemplo, en algunas aplicaciones dentales, se crea o se agranda un espacio 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 sobre el espacio en el hueso para evitar que crezcan hacia el interior del espacio tejidos no deseados, mientras que se fomenta el nuevo crecimiento del tejido óseo deseado. Con los dispositivos convencionales que se fabrican de ePTFE únicamente, el ePTFE queda 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 según la presente invención permitiría que la porción bioabsorbible del dispositivo desapareciera del sitio de implantación y que dejara una vía sin obstrucciones a través del material de ePTFE para colocar un segundo implante dental.

#### Ejemplo 41

5 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, se une un material de velo acabado bioabsorbible de 6:1, según se describe en el Ejemplo 1, a un material de politetrafluoroetileno expandido poroso para formar una lámina implantable. La lámina puede usarse como repuesto, o sustituto, de  
10 diversas membranas anatómicas. En particular, estas membranas son útiles como sustitutos para la dura y otras membranas del sistema nervioso.

Se obtuvo un material bioabsorbible según el Ejemplo 1 y se lo superpuso sobre un material de lámina de ePTFE delgado que tenía fibrillas delicadas y volúmenes de poro espaciosos. El material de ePTFE se fabricó según la patente estadounidense nº 5.476.589, expedida a Bacino.

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

#### Ejemplo 42

20 Este ejemplo describe el uso de un material de velo estirado poroso cohesionado por sí mismo de la presente invención como una envoltura de soporte externa para un órgano o una estructura anatómicas (Figura 11). La envoltura puede usarse también en un sitio anastomótico para minimizar las filtraciones y las adherencias de tejidos.

En este ejemplo, se realizó un estudio de compatibilidad de tejidos en un grupo de animales. En el estudio, se cortó una pieza de un material de velo estirado poroso cohesionado por sí mismo fabricado según el Ejemplo 1 para formar una pieza rectangular 2 cm × 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). Se obtuvo un material de control, con la marca comercial PRECLUDE® Dura Substitute (PDS), fabricado a partir de los materiales no bioabsorbibles, en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Arizona, EE. UU.  
25

Se usaron para los ensayos dos sitios en cada colon de ocho (8) conejos blancos neozelandeses. En un sitio distal a aproximadamente 5 cm del ano, se enrolló alrededor del colon una pieza de uno de los materiales de ensayo. Cinco centímetros más allá, siguiendo el colon, se enrolló alrededor del colon otra pieza de material de ensayo más proximal, diferente de la primera pieza. Los materiales formaron camisas alrededor de la serosa del colon y se fijaron *in situ* con suturas de GORE-TEX®.  
30

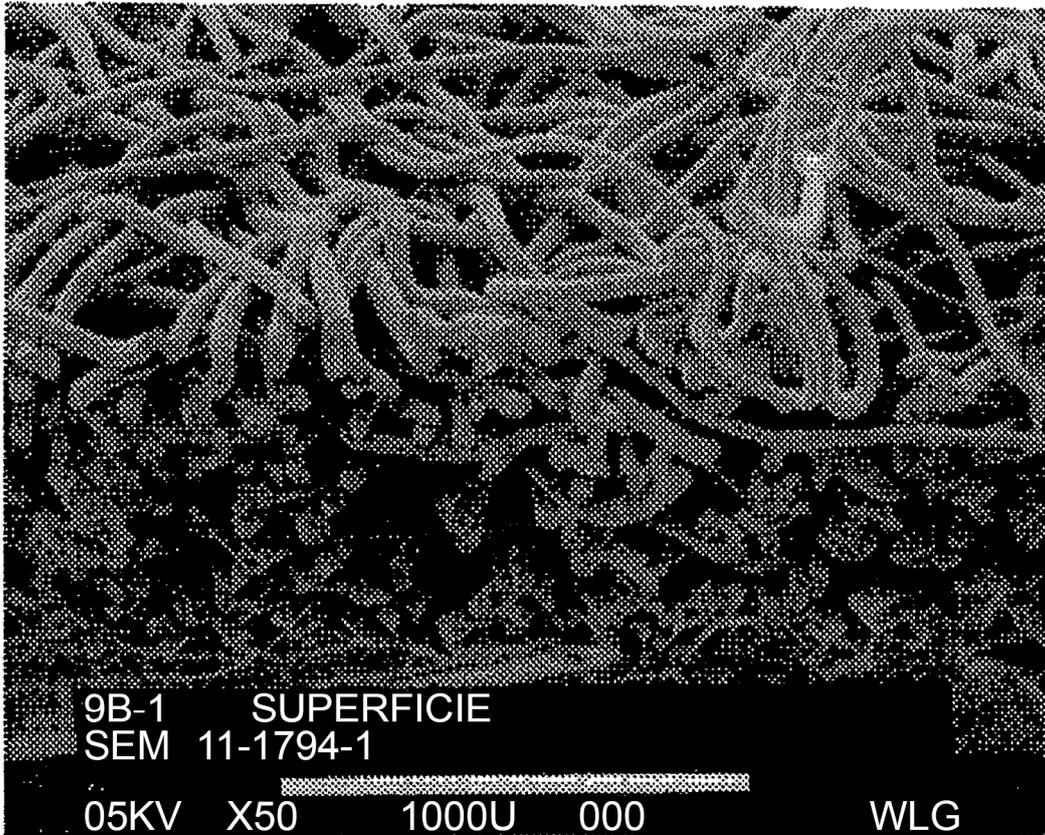
Al final de siete (7) días y treinta (30) días, se sacrificó a la totalidad de los animales y los diversos materiales fueron recuperados intactos. El segmento particular del colon enrollado con cualesquiera adherencias adjuntas fue sumergido en formalina tamponada a pH neutro al 10% para su histología en parafina. Se dio una puntuación a las adherencias a los materiales.  
35

Tras una evaluación tosca y un análisis histológico del material de velo de la presente invención, se demostró la incorporación del material de velo en la serosa en siete (7) días. El material de velo de la presente invención estaba bien incorporado a la serosa del colon, así como a las adherencias circundantes, el día treinta y uno (31). Se observó que el material de velo de la presente invención estaba sumamente vascularizado tanto en el día siete (7) como en el treinta y uno (31). El PDS no se incorporó a la serosa en el día siete (7) ni en el treinta y uno (31), ni el material se había vascularizado.  
40

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 alcohol polivinílico (PVA) parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa o biomaterial de ácido hialurónico.  
45

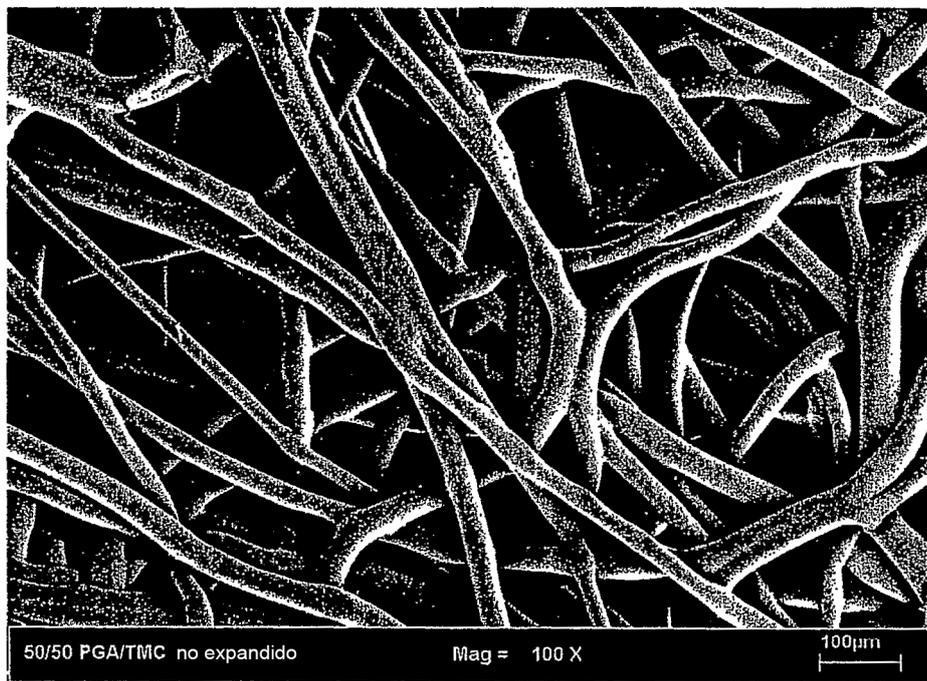
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo médico (10) sustancialmente tubular que comprende un material (14) de compresa implantable sustancialmente rectangular fijado de forma liberable a lo largo de lados opuestos de dicho material rectangular de compresa a un velo poroso no tejido bioabsorbible (12) que tiene una porosidad porcentual superior a noventa; teniendo dicho velo poroso filamentos continuos formados por fusión entremezclados para formar un velo poroso 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 semicristalino unido covalentemente o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, poseyendo los filamentos una inmiscibilidad de fases de componentes poliméricos de parcial a plena cuando están en un estado cristalino, en el que dicho velo poroso está dimensionado para retener dicho material de compresa en una grapadora quirúrgica, y en el que el velo poroso es un velo estirado uniaxialmente.
- 10 2. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que el velo tiene una porosidad porcentual superior a noventa y uno.
- 15 3. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que el al menos un componente polimérico semicristalino está unido covalentemente a al menos un componente polimérico amorfo.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 3 en el que los componentes comprenden un copolímero en bloque.
5. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que el al menos un componente polimérico semicristalino está mezclado con el al menos un componente polimérico amorfo.
- 20 6. El dispositivo médico de la reivindicación 5 en el que al menos uno de los componentes es un copolímero en bloque.
7. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que el al menos un componente polimérico semicristalino tiene un punto de fusión superior a ochenta grados centígrados (80°C).
8. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que el material de compresa es un material bioabsorbible.
- 25 9. El dispositivo médico de la reivindicación 8 en el que el material bioabsorbible está en forma de filamentos continuos formados por fusión entremezclados para formar un velo poroso 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 semicristalino unido covalentemente o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, en el que los filamentos poseen una inmiscibilidad de fases de componentes poliméricos de parcial a plena cuando están en un estado cristalino.
- 30 10. El dispositivo médico de la reivindicación 1 que, además, comprende al menos una perforación en dicho material de compresa.
- 35 11. El dispositivo médico de cualquier reivindicación precedente en el que del sesenta y cuatro (64) al ochenta y uno (81) por ciento de los filamentos tienen un diámetro inferior a 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 oscila entre 4 y 10 veces.
12. El dispositivo médico de cualquier reivindicación precedente en el que el velo poroso es obtenible estirando en una dirección uniaxial un velo precursor no recocido, seguido por una recocción con restricción total o parcial.



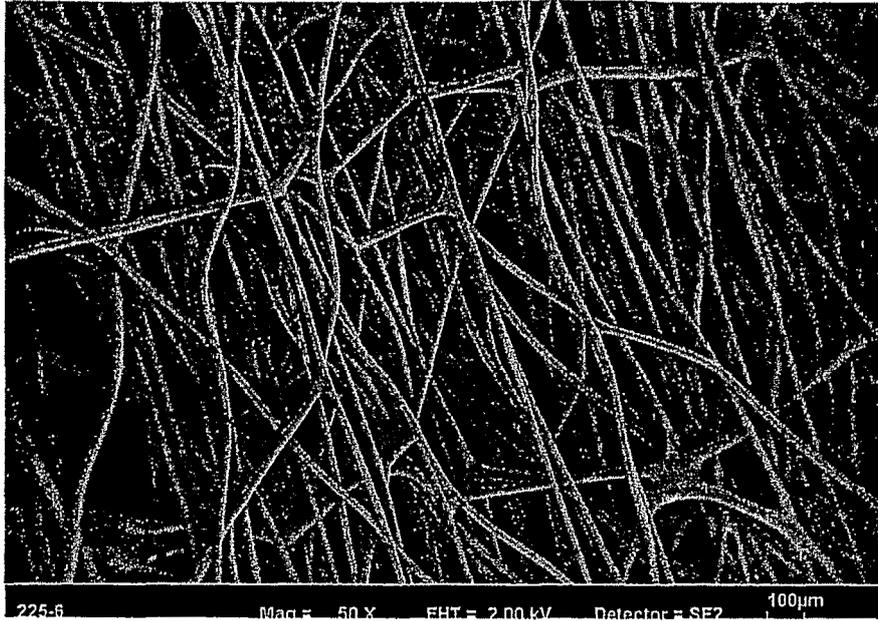
*Fig. 1*

“TÉCNICA ANTERIOR”

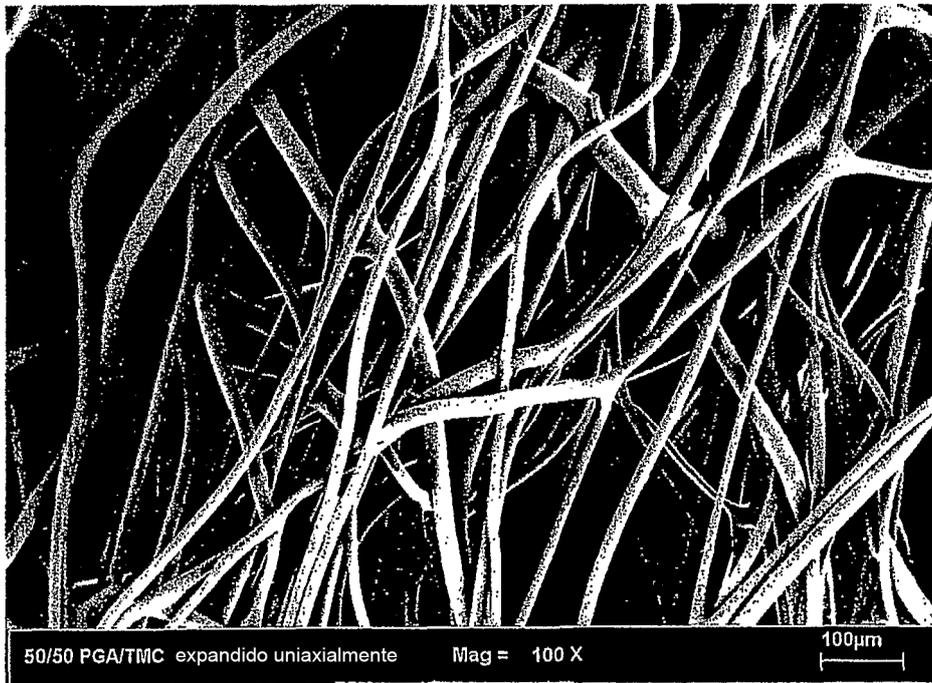


*Fig. 1A*

“TÉCNICA ANTERIOR”



*Fig.2*



*Fig.2A*



*Fig.3*



*Fig.4*



*Fig.4A*

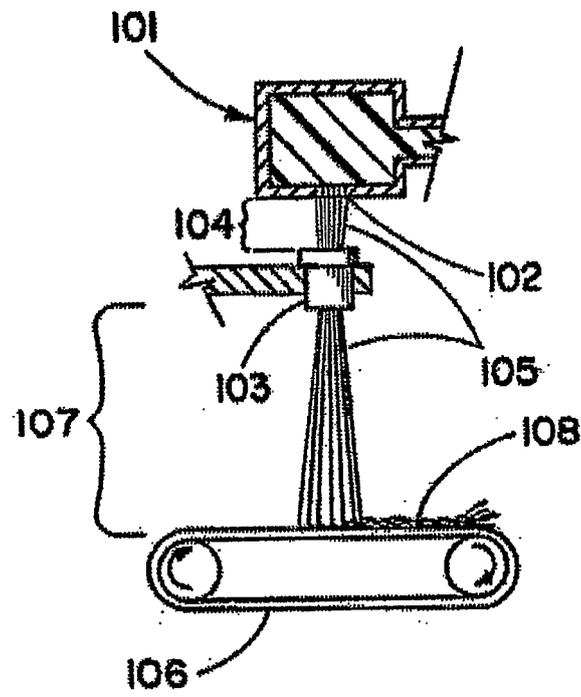


Fig.5

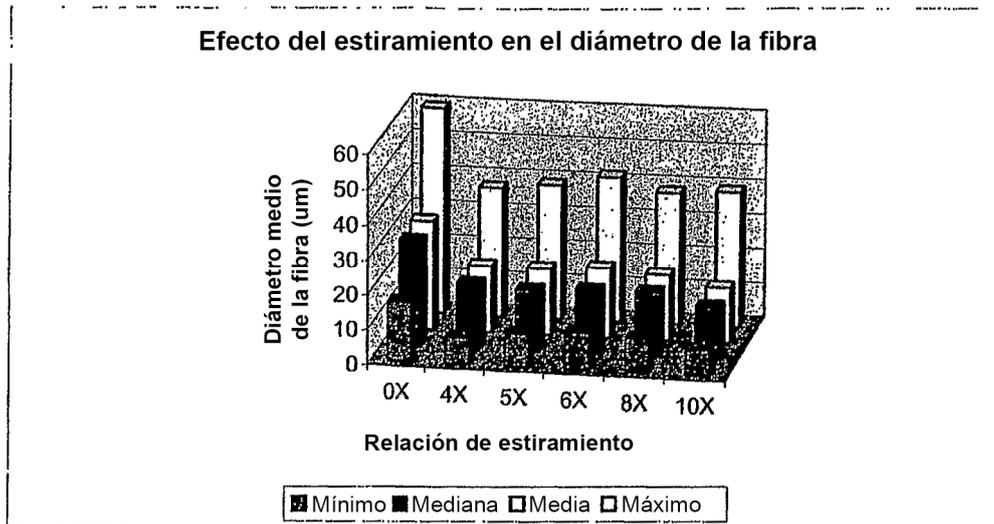


Fig.6

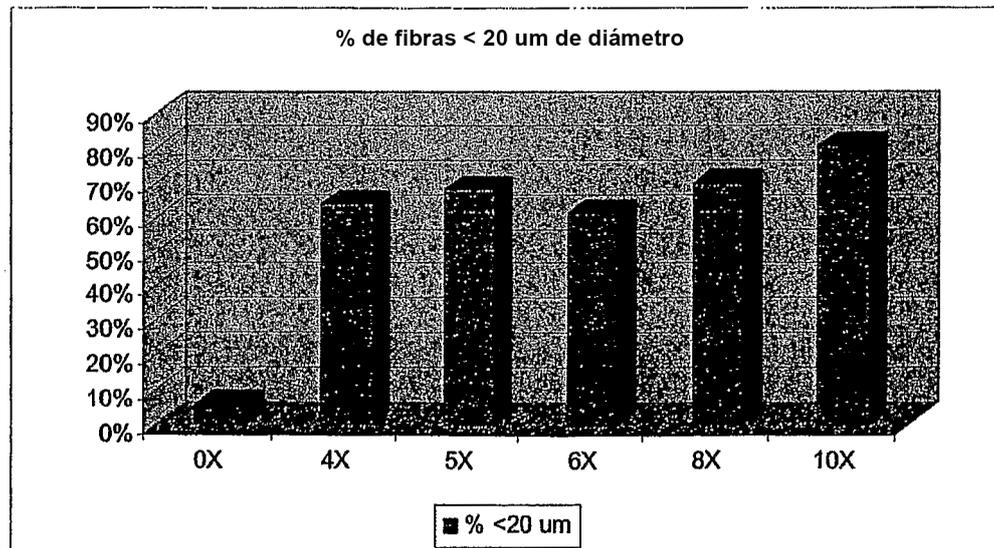
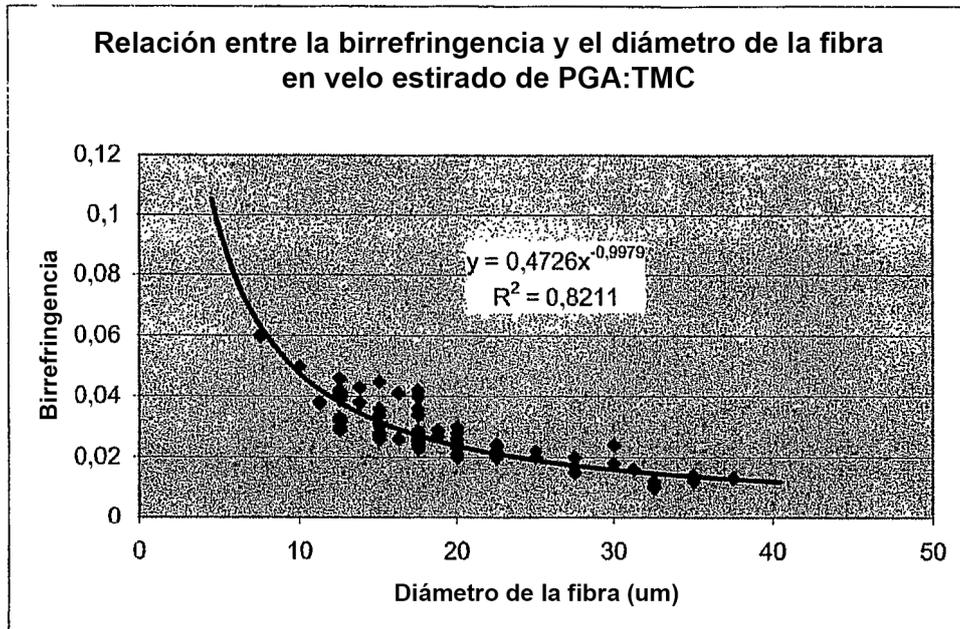


Fig.7



*Fig.8*

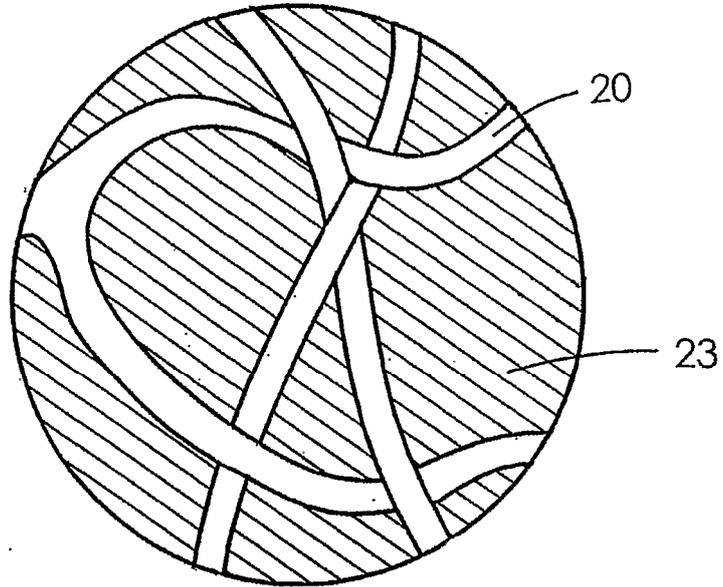


Fig.9

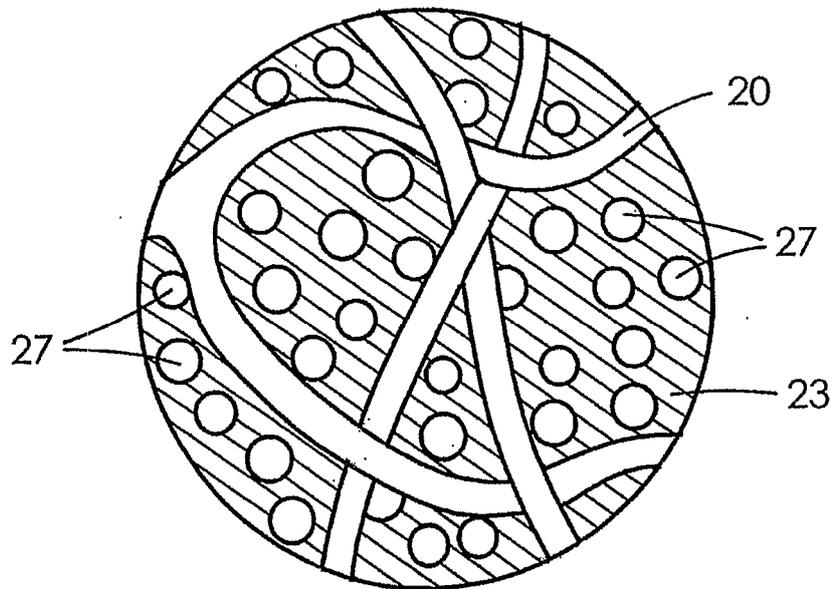


Fig.9A

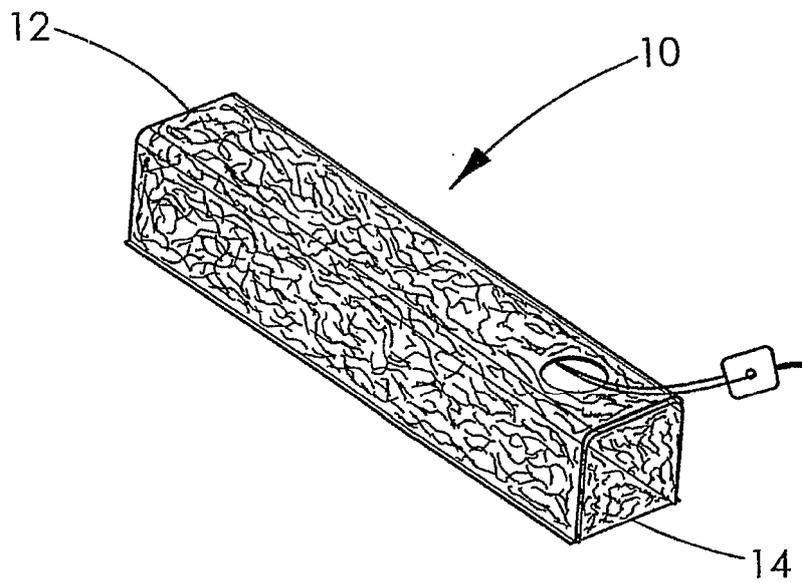


Fig. 10

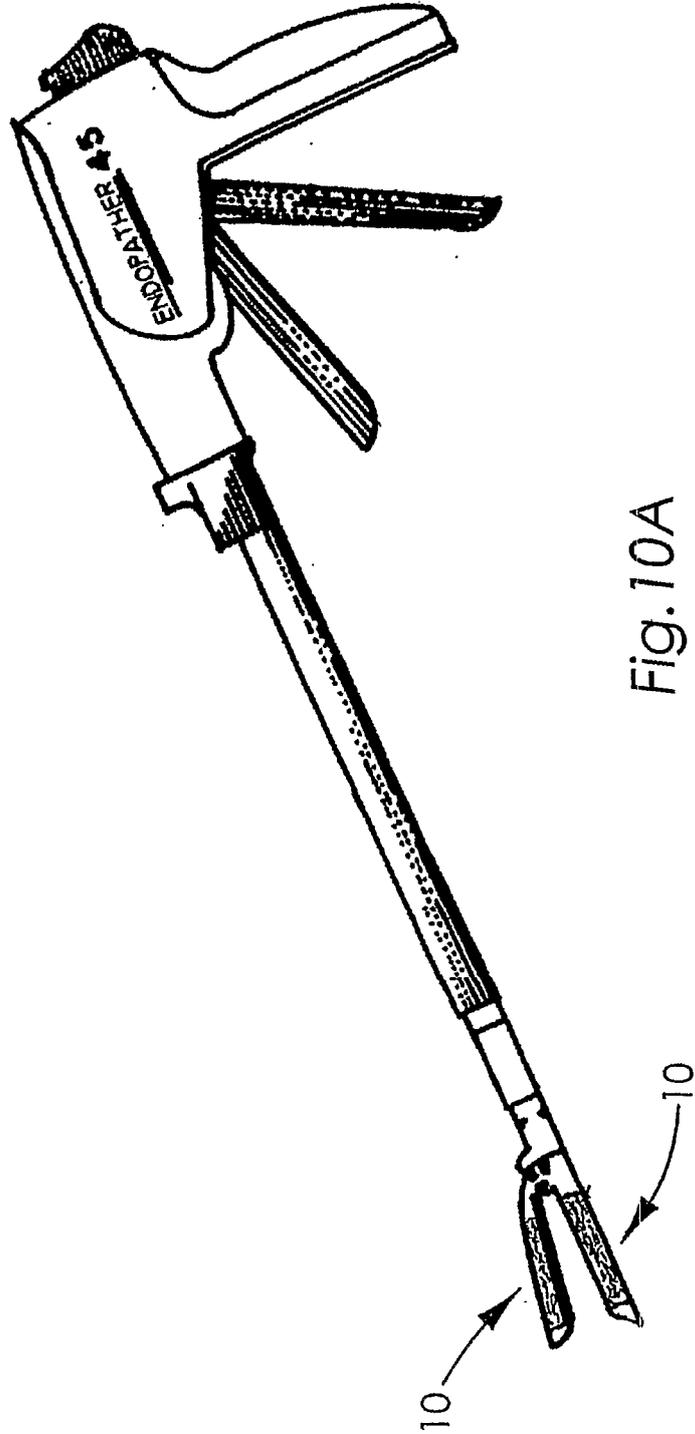


Fig. 10A

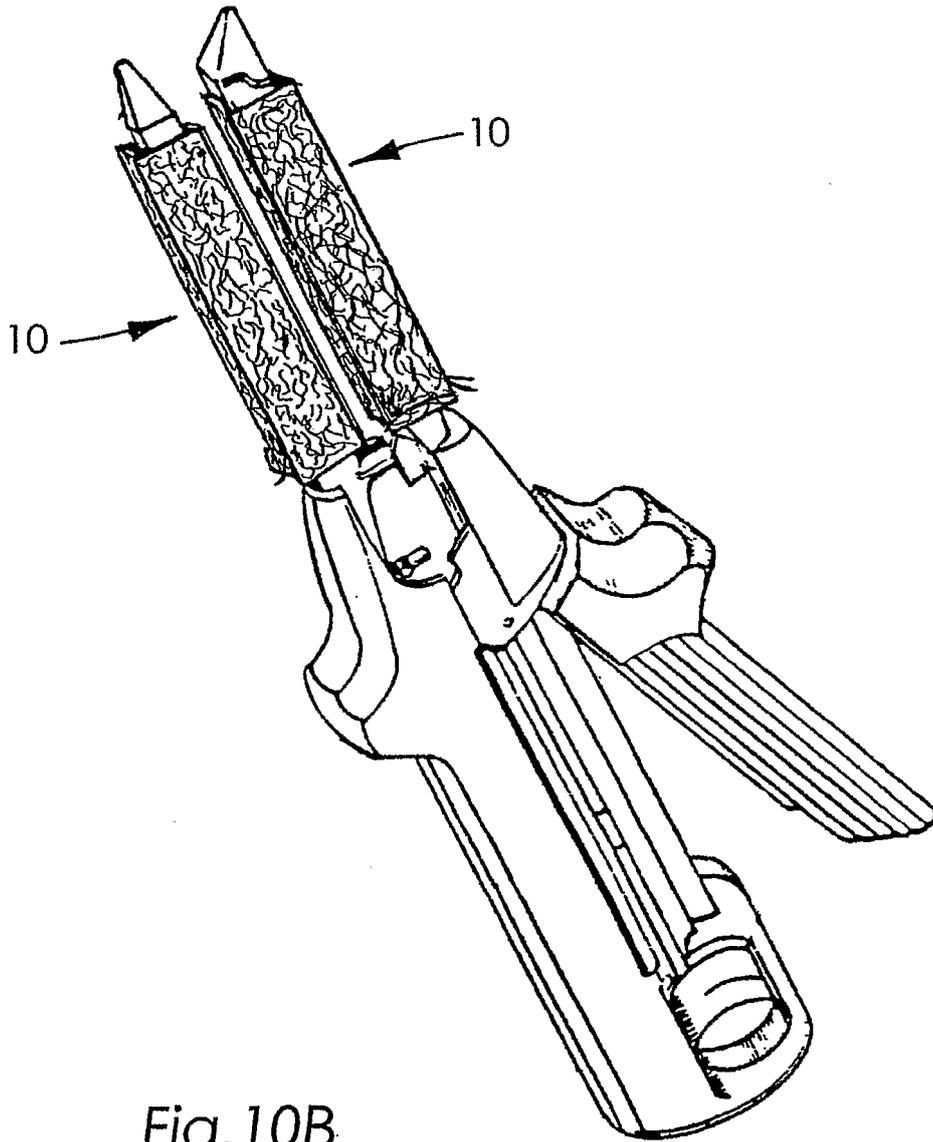


Fig. 10B

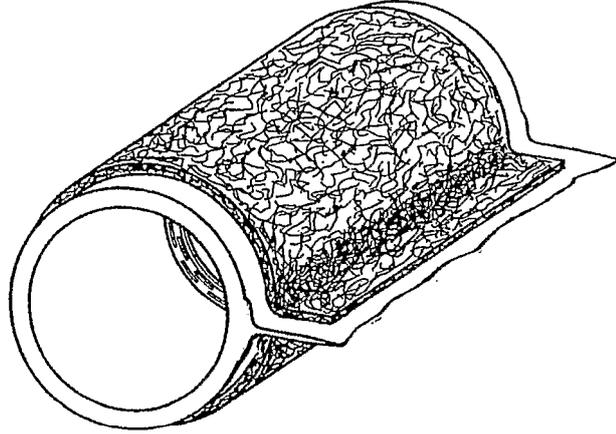


Fig. 11

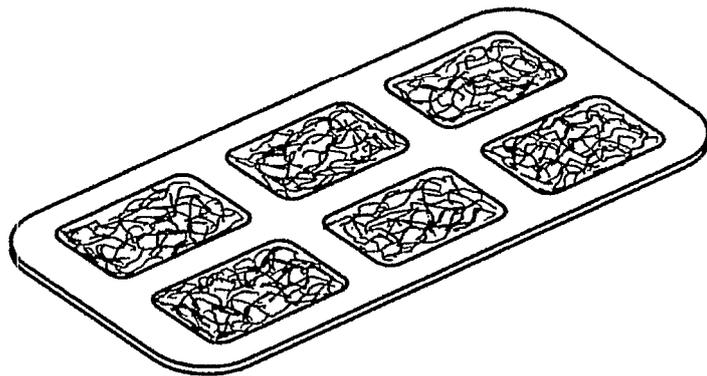


Fig. 12

Fig.13

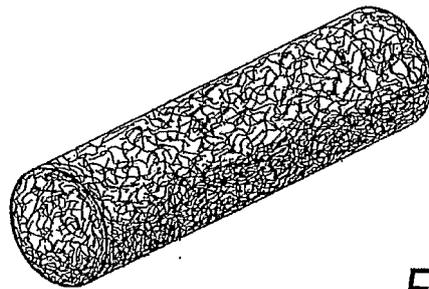
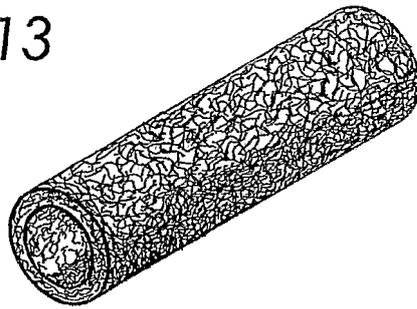


Fig.14

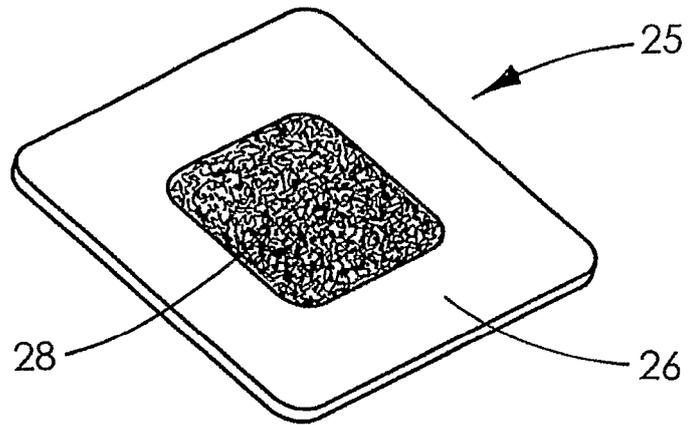


Fig. 15

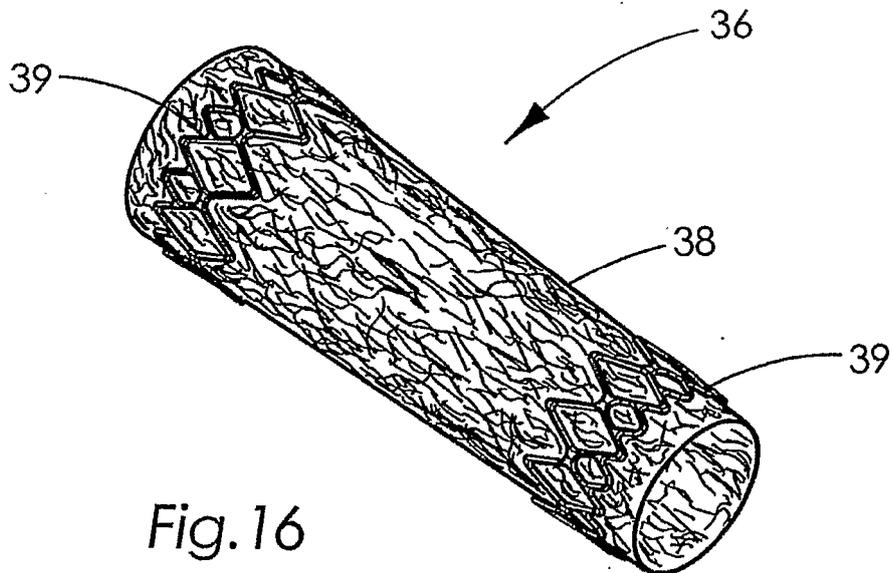
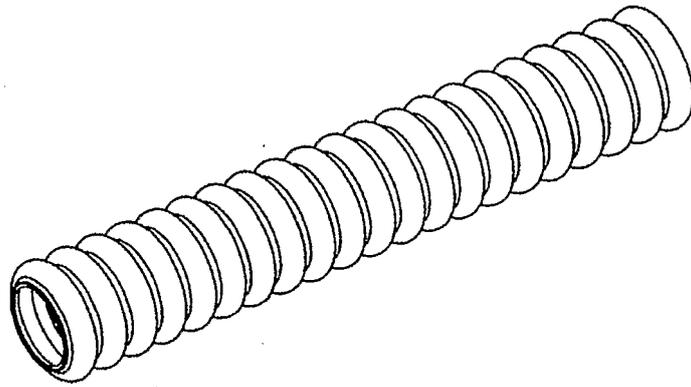


Fig. 16



*Fig.17*

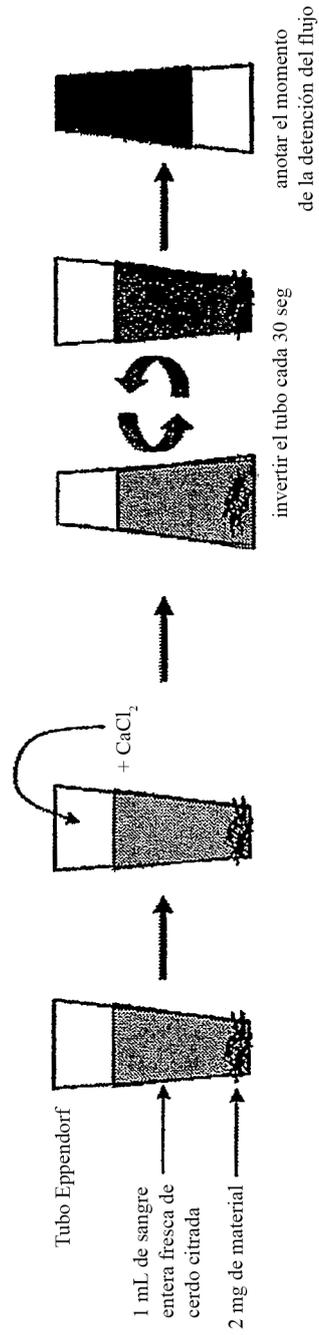
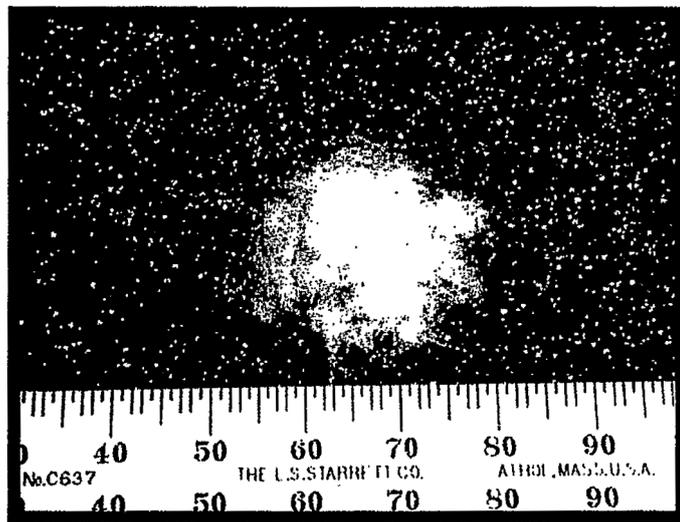
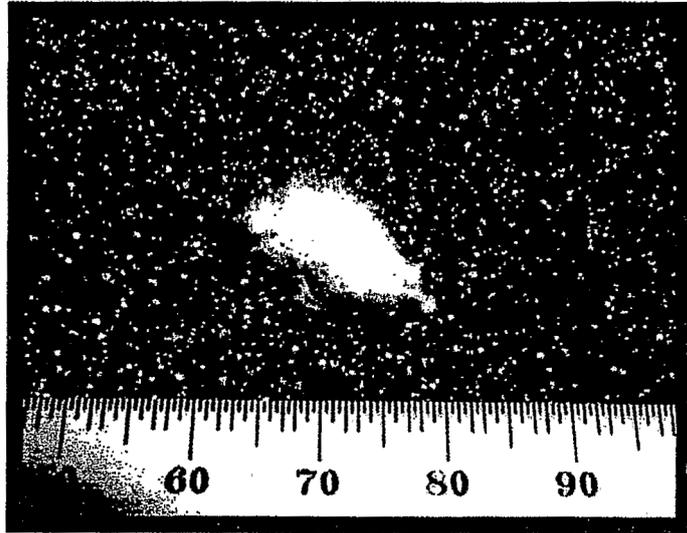


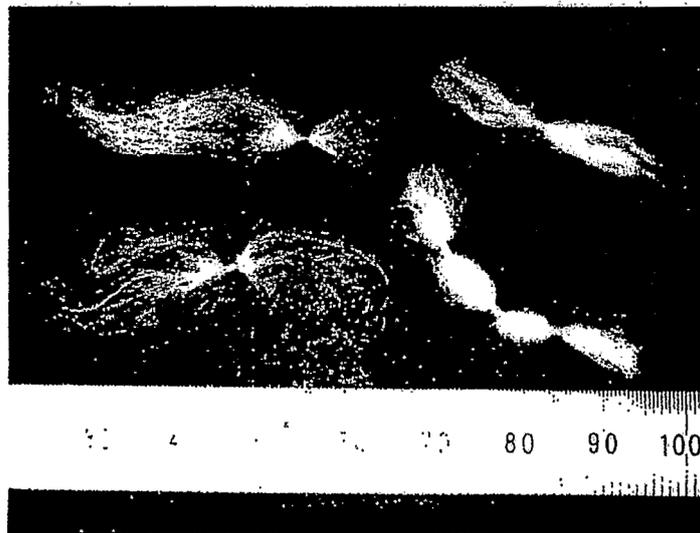
Fig.18



*Fig. 19*



*Fig. 19A*



*Fig. 19B*

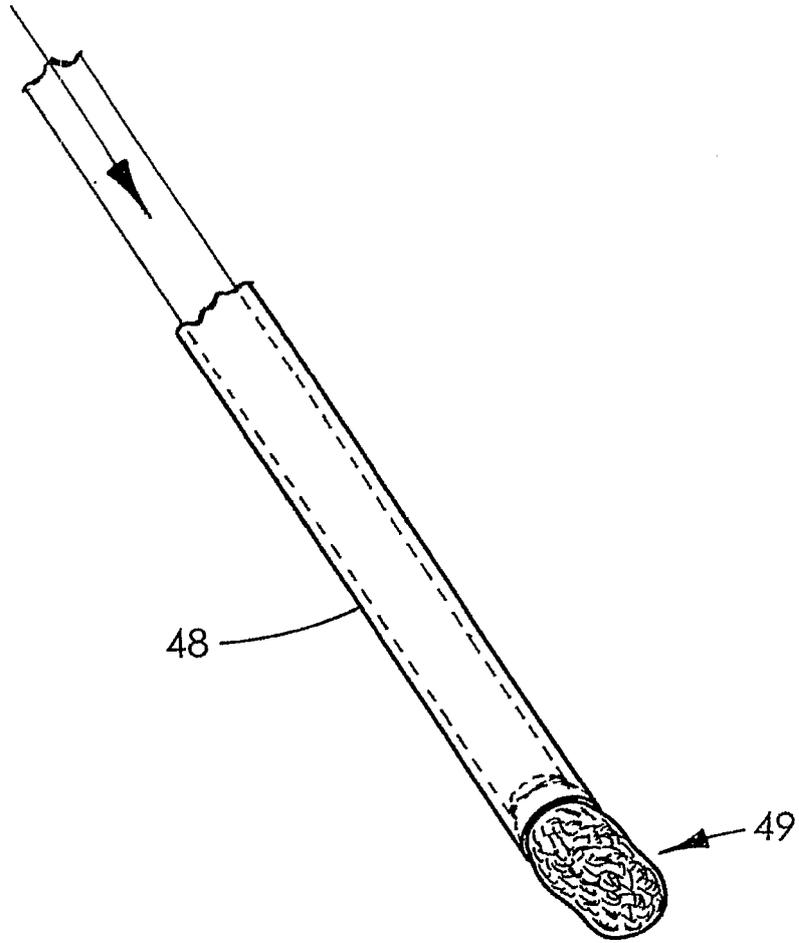


Fig.20

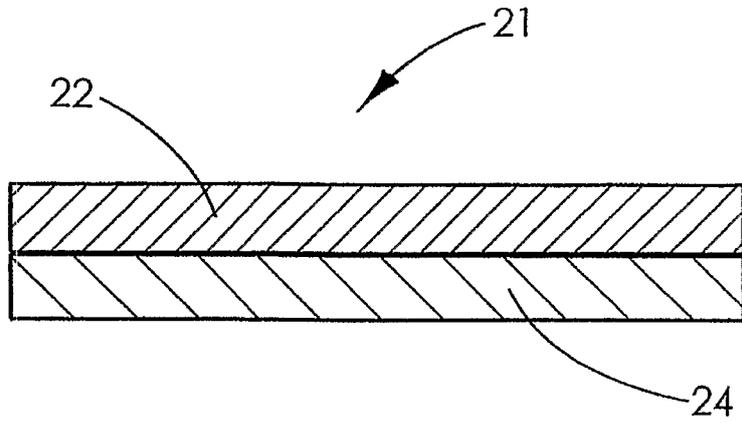


Fig.21

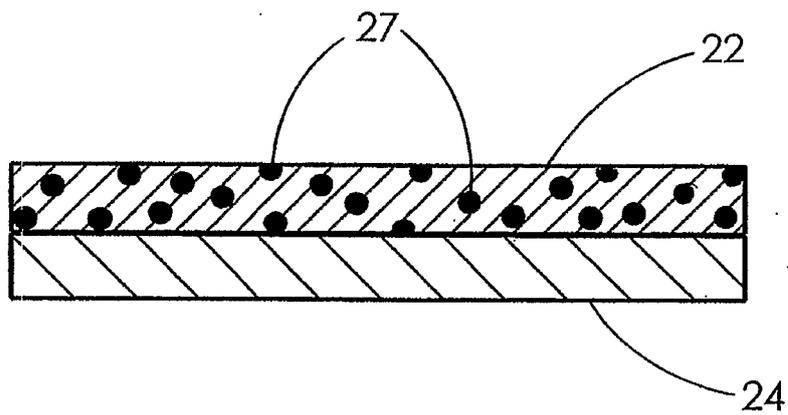


Fig.21A