

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 878**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06 (2006.01)

B32B 27/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.1998 E 05007944 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 1557258**

54 Título: **Injertos tubulares de politetrafluoroetileno radialmente expansibles y método de producción de los mismos**

30 Prioridad:

05.02.1997 US 794871

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

04.04.2017

73 Titular/es:

**BARD PERIPHERAL VASCULAR, INC. (100.0%)
1415 WEST 3RD STREET, SUITE 109 P.O. BOX
1740
TEMPE, AZ 85280-1740, US**

72 Inventor/es:

**EDWIN, TARUN J.;
HURRY, FARIBA y
BANAS, CHRISTOPHER E.**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 607 878 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

Injertos tubulares de politetrafluoroetileno radialmente expansibles y método de producción de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se relaciona, en general, con injertos tubulares microporosos de politetrafluoroetileno longitudinalmente expandidos y, más concretamente, con injertos de politetrafluoroetileno radialmente expansibles ("rePTFE") que se expanden longitudinalmente y se sinterizan antes de la expansión radial. Los injertos de politetrafluoroetileno radialmente expansibles de la presente invención están particularmente bien adecuados para cubrir una prótesis endoluminal, siendo endoluminalmente liberados en un sitio dentro del cuerpo de un mamífero y expandiéndose radialmente *in vivo* para restaurar una vía de paso anatómica o para crear una vía de paso.

Se pueden producir tubos de politetrafluoroetileno expandidos ("ePTFE") microporosos por cualquiera de diferentes, aunque bien conocidos, métodos. El politetrafluoroetileno expandido es típicamente producido mezclando resina de politetrafluoroetileno seca particulada con un lubricante para formar una suspensión viscosa. Se vierte la mezcla en un molde, típicamente un molde cilíndrico, y se comprime bajo la influencia de una presión positiva para formar una lámina cilíndrica. Se extruye entonces la lámina con pistón a través de una boquilla de extrusión para obtener estructuras tubulares o laminares denominadas en la técnica extrusionados. Los extrusionados consisten en una mezcla de politetrafluoroetileno-lubricante extruida, denominada en la técnica como "PTFE húmedo". El PTFE húmedo tiene una microestructura de partículas de resina de PTFE coherente coalescidas en un estado altamente cristalino. Tras la extrusión, se expone el PTFE húmedo a una temperatura inferior al punto de destello del lubricante para volatilizar una fracción mayor del lubricante del extrusionado de PTFE. El extrusionado de PTFE resultante sin una fracción mayor de lubricante es conocido en la técnica como PTFE seco. El PTFE seco es entonces expandido uniaxial, biaxial o radialmente usando un aparato mecánico apropiado conocido en la técnica. La expansión es típicamente llevada a cabo a una elevada temperatura, por ejemplo superior a la temperatura ambiente, pero inferior a 327°C, el punto de fusión cristalina del politetrafluoroetileno. La expansión uniaxial, biaxial o radial del PTFE seco hace que la resina de PTFE coherente y coalescida forme fibrillas que emanan de nódulos, estando las fibrillas orientadas en paralelo al eje de expansión. Una vez expandido, se hace referencia al PTFE seco como PTFE expandido ("ePTFE") o PTFE microporoso. El ePTFE es luego transferido a un horno calefactor y calentado a una temperatura superior a 327°C, el punto de fusión cristalina del PTFE, restringiendo mientras tanto el ePTFE contra una contracción uniaxial, biaxial o radial, para sinterizar el ePTFE, haciendo así que al menos una porción del PTFE cristalino experimente un cambio físico de una estructura cristalina a una estructura amorfa. La conversión de una estructura altamente cristalina a un mayor contenido amorfo, que resulta de la sinterización, sirve para cerrar la microestructura de nódulos y fibrillas, así como su orientación en relación al eje de expansión, y proporciona un material tubular o laminar dimensionalmente estable al enfriarse. La expansión puede también ser llevada a cabo a una temperatura inferior al punto de vapor del lubricante. Sin embargo, antes de la etapa de sinterización, se debe secar el lubricante del PTFE, ya que la temperatura de sinterización del PTFE es mayor que el punto de destello de los lubricantes comerciales.

Los artículos de ePTFE sinterizado exhiben una significativa resistencia a una mayor expansión uniaxial o radial. Esa propiedad ha llevado a muchos expertos a idear técnicas que conllevan la liberación y colocación endoluminal de un injerto de ePTFE que tiene un diámetro fijo deseado, seguido de liberación y colocación endoluminal de una prótesis endoluminal, tal como un stent u otro dispositivo de fijación, para adaptar por fricción la prótesis endoluminal en el lumen de la vía de paso anatómica. La Patente de Kreamer, Patente EE.UU. N° 5.078.726, concedida en 1992, da ejemplos de dicho uso de un injerto protésico de ePTFE. Kreamer describe un método de exclusión de un aneurisma aórtico abdominal que conlleva disponer de un injerto tubular de PTFE que tiene un diámetro correspondiente al del diámetro interior de una sección sana de la aorta abdominal, liberando el injerto tubular de PTFE y colocando el injerto de tal manera que se extienda por la aorta abdominal. Se liberan entonces y extienden los stents protésicos expansibles por balón proximales y distales a la aorta abdominal y dentro de la luz del injerto tubular de PTFE. Los stents protésicos son entonces expandidos por balón para acoplarse por fricción a los extremos proximal y distal del injerto tubular de PTFE contra la pared luminal interna de secciones sanas de la aorta abdominal.

De forma similar, las Solicitudes Internacionales publicadas N° WO95/05132 y N° WO95/05555, ambas publicadas el 23 de Febrero de 1995, presentadas por W.L. Gore Associates, Inc., describen stents protésicos expansibles por balón que han sido revestidos en las superficies interna y externa del stent enrollando material laminar de ePTFE alrededor del stent protésico expansible por balón en su diámetro aumentado, sinterizando el material laminar de ePTFE enrollado para asegurarlo alrededor del stent, y se riza luego el montaje hasta tener un diámetro reducido para liberación endoluminal usando un catéter de balón. Una vez situado endoluminalmente, se dilata entonces la combinación stent-injerto para re-expandir el stent a su diámetro aumentado y devolver la envuelta de ePTFE a su diámetro original. Así, el diámetro no expandido original de la envuelta de ePTFE delimita la expansión diametral del stent y la envuelta de ePTFE regresa a su diámetro no rizado original.

El documento JP H07-67894A se refiere a un vaso sanguíneo artificial para usarse en aplicaciones médicas. El documento US 4.187.390 es técnica anterior adicional.

Así, es bien sabido en la técnica anterior cómo obtener un recubrimiento de ePTFE, que se fabrica al diámetro endovascular deseado final y que se libera endoluminalmente en una condición plegada o rizada para reducir su perfil de liberación y se despliega luego *in vivo* usando la tensión de resorte de un miembro de soporte estructural expansible inducido térmicamente autoexpansible o un catéter de balón.

La invención se define por la reivindicación 1.

En contradistinción con la técnica anterior, la presente invención proporciona un material de ePTFE tubular plásticamente deformable en sentido radial, que tiene una microestructura de nódulos interconectados por fibrillas, siendo los nódulos substancialmente perpendiculares al eje longitudinal del material de ePTFE tubular y estando orientadas las fibrillas paralelamente al eje longitudinal del material de ePTFE tubular. La expansión radial del material de ePTFE de la invención deforma la microestructura del ePTFE alargando los nódulos, manteniéndose al mismo tiempo las distancias internodulares (DIN) entre los nódulos adyacentes en el eje longitudinal del tubo de ePTFE.

Tal como se utilizan aquí, los siguientes términos tienen los significados pretendidos, según se indica.

“Fibrilla” se refiere a una hebra de material de PTFE que se origina de uno o más nódulos y acaba en uno o más nódulos.

“Distancia internodular” o “DIN” se refiere a una distancia media entre dos nódulos adyacentes medidos a lo largo del eje longitudinal de cada nódulo entre las superficies enfrentadas de los nódulos adyacentes. La DIN se expresa en micras (μ) como unidad de medida.

“Nódulo” se refiere a la región sólida en un material de ePTFE en la que se originan y convergen las fibrillas.

“Longitud nodular”, tal como se usa aquí, se refiere a una distancia medida a lo largo de una línea recta entre los puntos extremos más lejanamente opuestos de un solo nódulo.

“Alargamiento nodular”, tal como se usa aquí, se refiere a la expansión de nódulos de PTFE en la microestructura del ePTFE a lo largo del eje longitudinal de un nódulo o a lo largo de la longitud del nódulo.

“Anchura nodular”, tal como se usa aquí, se refiere a una distancia medida a lo largo de una línea recta trazada perpendicularmente al eje longitudinal de un nódulo entre las superficies longitudinales enfrentadas de un nódulo.

“Deformación plástica”, tal como se utiliza aquí, se refiere a la deformación radial de la estructura del ePTFE bajo la influencia de una fuerza radialmente expansiva que deforma y alarga la Longitud Nodular y da lugar a un enrollamiento elástico del material de ePTFE menor de aproximadamente el 25%.

“Radialmente expansibles”, tal como se usa aquí para describir la presente invención, se refiere a la propiedad del miembro tubular de ePTFE de experimentar una Deformación Plástica orientada radialmente mediada por el Alargamiento Nodular.

“Integridad estructural”, tal como se usa aquí para describir la presente invención, se refiere a una condición de la microestructura de ePTFE tanto antes como después de la deformación radial en la que las fibrillas están substancialmente libres de fracturas o roturas y el material de ePTFE está libre de fallos macroscópicos.

El material de ePTFE inventivo de la presente invención es capaz de expandirse radialmente bajo la influencia de una fuerza orientada radialmente hacia fuera aplicada desde el lumen del material tubular de ePTFE para deformar de una forma substancialmente uniforme el material de ePTFE. El material de ePTFE inventivo es radialmente expansible a un diámetro del 700% de su diámetro no expandido bajo la influencia de presiones menores de 6 atm., preferiblemente menores de, o iguales a, aproximadamente 4,0 a 4,5 atm., más preferiblemente de entre 2 y 3 atm., manteniendo al mismo tiempo la integridad estructural de la microestructura de ePTFE. La conservación de la integridad estructural del material de ePTFE es determinada por la conservación de la integridad estructural de la microestructura del ePTFE. Durante y después de la expansión radial hasta aproximadamente un 700% inclusive del diámetro no expandido original, se considera que se conserva la integridad estructural de la microestructura del ePTFE cuando se cumplen los factores siguientes: 1) la DIN permanece substancialmente igual al injerto no expandido; 2) la presión de entrada de agua medida por el método de ensayo del Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 8.2.4 permanece en un $\pm 60\%$ de la presión de entrada de agua del injerto no expandido; 3) el grosor de la pared del injerto, determinado por el método de ensayo AAMI 8.7.4, mantiene su carácter concéntrico, según se determina por un grosor de pared substancialmente uniforme en un $\pm 30\%$ alrededor de la circunferencia del injerto; 4) el grosor medio de la pared después de la expansión radial permanece en aproximadamente un $\pm 70\%$ del grosor medio de la pared antes de la expansión radial, según se determina por el método de ensayo AAMI 8.7.4; 5) la resistencia a la tracción longitudinal medida por el método de ensayo AAMI

8.3.2 permanece dentro de un $\pm 100\%$ del valor del injerto no expandido cuando se normaliza en cuanto al grosor de la pared; 6) la resistencia a la tracción radial medida por el método de ensayo AAMI 8.3.1 permanece dentro de un $\pm 40\%$ del valor del injerto no expandido cuando se normaliza en cuanto al grosor de la pared, y 7) está libre de desgarros o fracturas macroscópicas.

5

Resumen de la invención

Es un objetivo primario de la presente invención proporcionar un miembro tubular de ePTFE que es radialmente expansible *in vivo* a presiones de expansión radial menores de aproximadamente 6 atm y es adecuado para uso como recubrimiento o revestimiento para un miembro de soporte endoluminal, tal como un stent autoexpansibles, un stent con memoria de forma o un stent expansible por balón.

10

Es otro objetivo primario de la presente invención proporcionar un miembro tubular de ePTFE capaz de ser liberado intraluminalmente en el interior del organismo en un diámetro relativamente pequeño y de expandirse radialmente *in vivo* para actuar como revestimiento anatómico intraluminal de, por ejemplo, la vasculatura, el tracto alimentario, los conductos biliares, los shunts venosos hepático-portales o como injertos de bypass para transportar los fluidos orgánicos alrededor de un trayecto de flujo obstruido.

15

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un miembro tubular de ePTFE radialmente expansible capaz de administración percutánea y endovascular a la vasculatura tanto coronaria como periférica en un cuerpo de mamífero.

20

Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar un miembro tubular de ePTFE radialmente expansible que, tras expansión radial hasta aproximadamente un 700% de su diámetro original, conserve su integridad estructural.

25

Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar un miembro tubular de ePTFE radialmente expansible que, tras expansión radial hasta aproximadamente un 700% de su diámetro original, conserve la integridad estructural de la microestructura del ePTFE.

30

Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar un miembro tubular de ePTFE radialmente expansible que, tras expansión radial hasta aproximadamente un 700% de su diámetro original, se caracterice por 1) permanecer la DIN substancialmente igual que el injerto no expandido; 2) permanecer la presión de entrada de agua, medida por el método de ensayo de la Association for The Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 8.2.4, en un $\pm 60\%$ de la presión de entrada de agua del injerto no expandido; 3) mantener el grosor de la pared del injerto, determinado por el método de ensayo AAMI 8.7.4, su carácter concéntrico, según se determina por un grosor de pared substancialmente uniforme en un $\pm 30\%$ alrededor de la circunferencia del injerto; 4) permanecer el grosor medio de la pared después de la expansión radial en aproximadamente un $\pm 70\%$ del grosor medio de la pared antes de la expansión radial, según se determina por el método de ensayo AAMI 8.7.4; 5) permanecer la resistencia a la tracción longitudinal, medida por el método de ensayo AAMI 8.3.2, en un $\pm 100\%$ del valor del injerto no expandido, cuando se normaliza para el grosor de la pared; 6) permanecer la resistencia a la tracción radial, medida por el método de ensayo AAMI 8.3.1, en un $\pm 40\%$ del valor del injerto no expandido, cuando se normaliza para el grosor de la pared, y 7) estar libre de desgarros o fracturas macroscópicas.

35

40

Es otro objetivo primario de la presente invención proporcionar un método de producción de un miembro tubular de ePTFE que es radialmente expansible *in vivo* a presiones de expansión radial menores de aproximadamente 6 atm. y es adecuado para uso como recubrimiento o revestimiento para un miembro de soporte endoluminal, tal como un stent autoexpansible, con memoria de forma o expansible por balón y que se caracteriza por cualquiera de los objetivos anteriores del miembro tubular de ePTFE radialmente expansible.

45

50

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en corte parcial en perspectiva de un injerto de ePTFE radialmente expansible según la presente invención que ilustra diagramáticamente la microestructura de expansión pre-radial del material de ePTFE.

55

La Figura 2 es una vista en corte parcial en perspectiva del injerto de ePTFE radialmente expansible de la invención en su diámetro de post-expansión que ilustra diagramáticamente la microestructura de expansión post-radial del material de ePTFE.

60

La Figura 3A es una vista en sección transversal longitudinal que representa el injerto de ePTFE radialmente expansible de la invención que cubre un stent endoluminal radialmente expansible, estando representado el montaje montado sobre un catéter de balón en su condición no expandida radialmente.

La Figura 3B es una vista en sección transversal longitudinal que representa el injerto de ePTFE radialmente expansible de la invención que cubre un stent endoluminal radialmente expansible, estando representado el montaje

65

montado sobre un catéter de balón en su condición expandida radialmente.

La Figura 4 es un diagrama de flujo de proceso que ilustra el método de la invención para producir tubos de politetrafluoroetileno radialmente expansibles.

5 La Figura 5A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 3 mm de DI a 200X aumentos.

10 La Figura 5B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 5A a 500X aumentos.

La Figura 5C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 5A a 200X aumentos.

15 La Figura 5D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 5A a 500X aumentos.

La Figura 6A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI radialmente expandido 3X a 200X aumentos.

20 La Figura 6B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 6A tomada a 500X aumentos.

25 La Figura 6C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 6A tomada a 200X aumentos.

La Figura 6D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 6A tomada a 500X aumentos.

30 La Figura 7A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI radialmente expandido 4X a 200X aumentos.

35 La Figura 7B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 7A tomada a 500X aumentos.

La Figura 7C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 7A tomada a 200X aumentos.

40 La Figura 7D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 7A tomada a 500X aumentos.

La Figura 8A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI radialmente expandido 5X a 200X aumentos.

45 La Figura 8B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 8A tomada a 500X aumentos.

La Figura 8C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 8A tomada a 200X aumentos.

50 La Figura 8D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 3 mm de DI de la Figura 8A tomada a 500X aumentos.

55 La Figura 9A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 6 mm de DI a 200X aumentos.

La Figura 9B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 9A a 500X aumentos.

60 La Figura 9C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 9A a 200X aumentos.

La Figura 9D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE no radialmente expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 9A a 500X aumentos.

65 La Figura 10A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE

expandido convencional de 6 mm de DI radialmente expandido 3X a 200X aumentos.

La Figura 10B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 10A tomada a 500X aumentos.

5 La Figura 10C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 10A tomada a 200X aumentos.

10 La Figura 10D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 10A tomada a 500X aumentos.

La Figura 11A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI radialmente expandido 4X a 200X aumentos.

15 La Figura 11B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 11A tomada a 500X aumentos.

La Figura 11C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 11A tomada a 200X aumentos.

20 La Figura 11D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 11A tomada a 500X aumentos.

25 La Figura 12A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI radialmente expandido 5X a 200X aumentos.

La Figura 12B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 12A tomada a 500X aumentos.

30 La Figura 12C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 12A tomada a 200X aumentos.

La Figura 12D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto vascular de ePTFE expandido convencional de 6 mm de DI de la Figura 12A tomada a 500X aumentos.

35 La Figura 13A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido ERF 1683 a 200X aumentos.

40 La Figura 13B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 13A tomada a 500X aumentos.

La Figura 13C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 13A tomada a 200X aumentos.

45 La Figura 13D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 13A tomada a 500X aumentos.

La Figura 14A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 radialmente expandido 3X a 200X aumentos.

50 La Figura 14B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 14A tomada a 500X aumentos.

55 La Figura 14C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 14A tomada a 200X aumentos.

La Figura 14D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 14A tomada a 500X aumentos.

60 La Figura 15A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 radialmente expandido 4X a 200X aumentos.

La Figura 15B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 15A tomada a 500X aumentos.

65 La Figura 15C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de

rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 15A tomada a 200X aumentos.

La Figura 15D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 15A tomada a 500X aumentos.

5 La Figura 16A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 radialmente expandido 5X a 200X aumentos.

10 La Figura 16B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 16A tomada a 500X aumentos.

La Figura 16C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 16A tomada a 200X aumentos.

15 La Figura 16D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1683 de la Figura 16A tomada a 500X aumentos.

La Figura 17A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido ERF 1687 a 200X aumentos.

20 La Figura 17B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 17A tomada a 500X aumentos.

25 La Figura 17C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 17A tomada a 200X aumentos.

La Figura 17D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 17A tomada a 500X aumentos.

30 La Figura 18A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 radialmente expandido 3X a 200X aumentos.

La Figura 18B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 18A tomada a 500X aumentos.

35 La Figura 18C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 18A tomada a 200X aumentos.

40 La Figura 18D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 18A tomada a 500X aumentos.

La Figura 19A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 radialmente expandido 4X a 200X aumentos.

45 La Figura 19B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 19A tomada a 500X aumentos.

La Figura 19C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 19A tomada a 200X aumentos.

50 La Figura 19D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 19A tomada a 500X aumentos.

La Figura 20A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 radialmente expandido 5X a 200X aumentos.

55 La Figura 20B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 20A tomada a 500X aumentos.

60 La Figura 20C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 20A tomada a 200X aumentos.

La Figura 20D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1687 de la Figura 20A tomada a 500X aumentos.

65 La Figura 21A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de

rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido ERF 1689 a 200X aumentos.

La Figura 21B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 21A tomada a 500X aumentos.

La Figura 21C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 21A tomada a 200X aumentos.

La Figura 21D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención de 3 mm de DI no radialmente expandido de la Figura 21A tomada a 500X aumentos.

La Figura 22A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 radialmente expandido 3X a 200X aumentos.

La Figura 22B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 22A tomada a 500X aumentos.

La Figura 22C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 22A tomada a 200X aumentos.

La Figura 22D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 22A tomada a 500X aumentos.

La Figura 23A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 radialmente expandido 4X a 200X aumentos.

La Figura 23B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 23A tomada a 500X aumentos.

La Figura 23C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 23A tomada a 200X aumentos.

La Figura 23D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 23A tomada a 500X aumentos.

La Figura 24A es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior de un injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 radialmente expandido 5X a 200X aumentos.

La Figura 24B es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 24A tomada a 500X aumentos.

La Figura 24C es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 24A tomada a 200X aumentos.

La Figura 24D es una fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie exterior del injerto endoluminal de rePTFE de la invención ERF 1689 de la Figura 24A tomada a 500X aumentos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Según las realizaciones preferidas de la presente invención, se proporciona un miembro tubular de politetrafluoroetileno longitudinalmente expandido que tiene una superficie de pared substancialmente concéntrica continua que no tiene costuras y que es radialmente deformable entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 700% de su diámetro original con aplicación de una presión hacia el exterior radialmente dirigida de menos de aproximadamente 6 atm., preferiblemente menor o igual a aproximadamente 4 a 4,5 atm., sin pérdida de integridad estructural. Se considera que se conserva la integridad estructural cuando la microestructura del ePTFE tras la expansión radial está substancialmente libre de fibrillas rotas o fracturadas y cuando se cumplen los siguientes factores: 1) la DIN permanece substancialmente igual al injerto no expandido; 2) la presión de entrada de agua medida por el método de ensayo del Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 8.2.4 permanece en un $\pm 60\%$ de la presión de entrada de agua del injerto no expandido; 3) el grosor de la pared del injerto, determinado por el método de ensayo AAMI 8.7.4, mantiene su carácter concéntrico, según se determina por un grosor de pared substancialmente uniforme en un $\pm 30\%$ alrededor de la circunferencia del injerto; 4) el grosor medio de la pared después de la expansión radial permanece en aproximadamente un $\pm 70\%$ del grosor medio de la pared antes de la expansión radial, según se determina por el método de ensayo AAMI 8.7.4; 5) la resistencia a la tracción longitudinal medida por el método de ensayo AAMI 8.3.2 permanece dentro de un $\pm 100\%$ del valor del injerto no expandido cuando se normaliza en cuanto al grosor de la pared; 6) la resistencia a la tracción radial medida por el método de

ensayo AAMI 8.3.1 permanece dentro de un $\pm 40\%$ del valor del injerto no expandido cuando se normaliza en cuanto al grosor de la pared, y 7) está libre de desgarros o fracturas macroscópicas.

Como es bien sabido en la técnica, se pueden producir estructuras tubulares de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) longitudinalmente por extrusión con pistón de una lámina comprimida de resina de politetrafluoroetileno y una ayuda de extrusión lubricante a través de un orificio anular formado por una boquilla de extrusión y un mandril para formar un extrusionado tubular. El extrusionado tubular está libre de costuras, solapamientos, rizos, pliegues o similares. Mientras el extrusionado tubular aún contiene el lubricante, se hace referencia a él como "húmedo". El extrusionado húmedo carece de estabilidad dimensional, se daña fácilmente y es difícil de manipular o de procesar de algún otro modo sin retirar el lubricante. Típicamente, se retira el lubricante y se "seca" el extrusionado por calentamiento del extrusionado húmedo a una temperatura inferior al punto de destello del lubricante e inferior a la temperatura de fusión cristalina de la resina de PTFE que volatiliza el lubricante de la resina de PTFE. La estabilidad dimensional y el grado al que se manipula o procesa el extrusionado están relacionados con la concentración de lubricante en el extrusionado. Así, el extrusionado puede ser parcial o totalmente secado, dependiendo de la concentración de lubricante residual deseada, variando el tiempo de secado o de estancia del extrusionado húmedo en el horno de desecación.

Una vez se ha secado el extrusionado al grado deseado, se expande longitudinalmente el extrusionado seco a una temperatura inferior a la temperatura de fusión cristalina de la resina de PTFE. La expansión longitudinal es realizada a una velocidad de entre aproximadamente un 5%/seg. y aproximadamente un 800%/seg., siendo la razón de expansión final de entre 2:1 y 6:1. Se fuerzan los extremos del PTFE longitudinalmente expandiendo en contra del acortamiento y se expone el PTFE a una temperatura superior a la temperatura de fusión cristalina de la resina de PTFE durante un período de tiempo para sinterizar el PTFE y cerrar de forma amorfa la microestructura de nódulos-fibrillas y estabilizar la porosidad de la estructura tubular de ePTFE.

La Figura 1 representa un miembro tubular de ePTFE radialmente expansible 10 según la presente invención. El miembro tubular de ePTFE 10 de la invención tiene un diámetro interno d y se muestra con una porción de su superficie externa cortada y microscópicamente aumentada para ilustrar la microestructura de ePTFE 12. La microestructura de ePTFE consiste en una pluralidad de nódulos 14 interconectados por una pluralidad de fibrillas 16. La pluralidad de fibrillas 16 emanan de, y convergen en, la pluralidad de nódulos 14 que se extienden en la distancia internodal a . La pluralidad de nódulos 14 son cada uno substancialmente sólidos y tienen una longitud de nódulo b que es generalmente perpendicular al eje longitudinal del miembro tubular de ePTFE 10 y paralela al eje transversal del miembro tubular de ePTFE 10.

La Figura 2 representa el mismo tubo representado en la Figura 1 que ha sido expandido radialmente a un diámetro mayor d' . Se consigue la expansión radial, por ejemplo, introduciendo un catéter de balón en la luz del miembro tubular de ePTFE 10, introduciendo un fluido presurizado en el catéter de balón, haciendo así que el balón del catéter se expanda y ejerza una presión positiva dirigida radialmente hacia fuera de la luz del miembro tubular de ePTFE 10, el cual, a su vez, deforma radialmente el miembro tubular de ePTFE 10 a un diámetro mayor. La deformación radial del miembro tubular de ePTFE 10 está mediada por el alargamiento de la pluralidad de nódulos 14 a una longitud nodular alargada b' en la región del miembro tubular de ePTFE 10, donde se ejerce la presión positiva por el balón del catéter. Como se ilustra en la Figura 2, se deforma radialmente la totalidad del miembro tubular de ePTFE 10 al diámetro mayor d' . Una característica física notable de la presente invención es el alargamiento de la pluralidad de nódulos 14 a lo largo de su eje longitudinal, mientras que la distancia media internodular post-expansión a' permanece substancialmente igual que la distancia internodular a del miembro tubular de ePTFE no radialmente deformado 10.

Los expertos en la técnica entenderán que el miembro tubular de ePTFE radialmente deformable 10 de la presente invención está particularmente bien adecuado para uso como recubrimiento o revestimiento para un stent endoluminal. Los stents endoluminales son generalmente de tres tipos. Los stents endoluminales expansibles por balón requieren la aplicación de una presión positiva al stent para deformar radialmente el stent más allá del límite elástico del material usado para hacer el stent. Los stents expansibles por balón están representados en la técnica por las patentes de PALMAZ. Los stents endoluminales autoexpansibles son producidos con una configuración que se aprovecha de las propiedades elásticas del material del stent y son forzados radialmente por una vaina de restricción durante la liberación endoluminal y sufren expansión elástica a su diámetro no constreñido cuando se retira la vaina de restricción. Los stents autoexpansibles están representados en la técnica por GIANTURCO o WALLSTENT. Finalmente, los stents con memoria de forma son producidos con materiales con memoria de forma, tales como aleaciones de níquel-titanio conocidas como NITINOL, que se expanden al ser expuestos a un diferencial de temperatura, expandiéndose, por ejemplo, a la temperatura corporal. Se puede recubrir, revestir o encapsular cualquiera de los tipos de stents endoluminales anteriores mediante el miembro tubular de ePTFE radialmente deformable 10 de la invención y expandirse radialmente *in vivo* o *in vitro*.

Las Figuras 3A y 3B ilustran el material de ePTFE radialmente expansible 10 de la invención que encapsula un stent endoluminal 20, como se describe con más amplitud en la solicitud copendiente comúnmente asignada, publicada como Solicitud Internacional PCT WO96/28115, publicada el 19 de Septiembre de 1996, que reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente EE.UU. copendientes N° de Serie 08/401.871, presentada el 10 de Marzo de 1995, y

08/508.033, presentada el 27 de Julio de 1995. La Figura 3A ilustra un injerto de stent encapsulado 20 en su diámetro expandido pre-radialmente, mientras que la Figura 3B ilustra un injerto de stent encapsulado 30 en su diámetro expandido post-radialmente. El conjunto de injertos de stents encapsulados, consistente, en general, en el material de ePTFE radialmente expansible 10 y el stent endoluminal 20, están situados concéntricamente alrededor de un balón de catéter 34 montado en el extremo distal de un catéter de balón 32. El balón de catéter 34 define una cámara de inflamamiento 36 en él que recibe un fluido de inflamamiento presurizado (no mostrado) de una fuente externa (no mostrada). Cuando se introduce el fluido de inflamamiento presurizado en la cámara de inflamamiento 36, se ejerce una fuerza radial dirigida hacia fuera de una forma substancialmente uniforme contra la superficie luminal del conjunto de injertos de stent, forzando así al montaje de injertos de stent a pasar de un diámetro de liberación menor a un diámetro final mayor representado en la Figura 3B. Durante la dilatación del balón del catéter 34, el material de rePTFE 10 sufre una deformación substancialmente plástica transversal al eje longitudinal del material de ePTFE tubular 10. La presión positiva ejercida por el fluido de inflamamiento presurizado ejerce una presión positiva radialmente hacia fuera sobre la superficie luminal del ePTFE radialmente deformable, que se orienta substancialmente paralelo al eje longitudinal de la pluralidad de nódulos en la microestructura de ePTFE. La pluralidad de nódulos en la microestructura de ePTFE sufren una deformación substancialmente plástica y se alargan a lo largo de su eje longitudinal, causando así la deformación radial del material tubular de ePTFE 10.

Las Figuras 5A-5D son micrografías electrónicas de barrido tomadas a 200X y 500X aumentos de las superficies interna y externa de un injerto vascular de ePTFE estándar (Lote 34391, IMPRA, Inc., Tempe, Arizona). Se observará que la microestructura de nódulos-fibrillas del ePTFE se caracteriza por patrones nodulares irregulares y fibrillas que son substancialmente cilíndricas, según reflejan las superficies substancialmente paralelas a lo largo del eje longitudinal de cada fibrilla.

Las Figuras 6A-6D son micrografías electrónicas de barrido tomadas a 200 y 500X aumentos de las superficies interna y externa del injerto vascular de ePTFE estándar de las Figuras 5A-5D que se ha expandido radialmente 3X a un diámetro interno de 9 mm. Las Figuras 7A-7D son micrografías electrónicas de barrido de las superficies interna y externa del injerto vascular de ePTFE estándar de las Figuras 5A-5D que se ha expandido radialmente 4X a un diámetro interno de 12 mm. Las Figuras 8A-8D son micrografías electrónicas de barrido de las superficies interna y externa del injerto vascular de ePTFE estándar de las Figuras 5A-5D que se ha expandido radialmente 4X a un diámetro interno de 15 mm. Por esta serie de micrografías, se observará que los nódulos tienen un aspecto alargado bastante irregular y que están dispuestos asincrónicamente en la microestructura. Mientras que la distancia media internodular de la superficie externa del injerto base es de 33 μ , a 3X es de 33 μ , a 4X es de 32 μ y a 5X es de 33 μ , las micrografías ilustran que las DIN tienen una distribución no uniforme por toda la matriz del material. Morfológicamente, se verá que la expansión radial del injerto vascular de ePTFE de IMPRA convencional da como resultado el alargamiento y adelgazamiento de los nódulos, que permanecen irregulares en cuanto a forma, pero las DIN siguen teniendo una distribución no uniforme en la matriz del material. Las Figuras 9A-9D son micrografías de las superficies interna y externa de un injerto de PTFE de 6 mm de DI no radialmente expandido (Lote N° 34396, IMPRA, Inc., Tempe, Arizona). Las Figuras 10A-10B son micrografías electrónicas de barrido tomadas a 200 y 500X aumentos de las superficies interna y externa del injerto vascular de ePTFE estándar de las Figuras 9A-9D que se ha expandido radialmente 3X a un diámetro interior de 18 mm. Las Figuras 11A-11D son micrografías electrónicas de barrido de las superficies interna y externa del injerto vascular de ePTFE estándar de las Figuras 9A-9D que se ha expandido radialmente 4X a un diámetro interno de 24 mm. Las Figuras 12A-12D son micrografías electrónicas de barrido de las superficies interna y externa del injerto vascular de ePTFE estándar de las Figuras 9A-9D que se ha expandido radialmente 5X a un diámetro interno de 30 mm. Por esta serie de micrografías, se observará que, al igual que el injerto de PTFE estándar de 3 mm, los nódulos tienen un aspecto alargado bastante irregular y que están dispuestos asincrónicamente en la microestructura. Mientras que la distancia media internodular de la superficie externa del injerto base es de 33 μ , a 3X es de 31 μ , a 4X es de 33 μ y a 5X es de 33 μ , las micrografías ilustran que las DIN tienen una distribución no uniforme por toda la matriz del material. Morfológicamente, se verá que la expansión radial del injerto vascular de ePTFE de IMPRA convencional da como resultado el alargamiento y adelgazamiento de los nódulos, que permanecen irregulares en cuanto a forma, pero las DIN siguen teniendo una distribución no uniforme en la matriz del material.

Contrariamente al material de injerto de PTFE estándar, el material de rePTFE de la invención, aquí representado por ERF 1683, ERF 1687 y ERF 1689, mostrados en su estado básico no radialmente expandido y a 3X, 4X y 5X de expansión radial, en las Figuras 13A-24C, se caracteriza por una menor densidad nodular y una menor densidad de las fibrillas en el material del injerto no expandido y expandido. Se realizó la micrografía electrónica de barrido en un Microscopio de Barrido Electrónico JEOL-SM 840 y se obtuvieron las micrografías adjuntas durante la microscopía de barrido electrónico. La menor densidad nodular es el resultado del alargamiento de los nódulos al expandirse radialmente el injerto, mientras que la menor densidad de las fibrillas es el resultado del aumento de las distancias interfibrilares debido al alargamiento nodular. La "distancia interfibrilar" es la distancia perpendicular entre cualesquiera dos fibrillas paralelas y adyacentes. Los nódulos en el material de rePTFE de la invención se caracterizan por una forma alargada regular más uniforme que, durante la expansión radial, experimenta un alargamiento nodular más regular que el exhibido por el material de injerto de PTFE estándar y fibrillas que tienen un perfil toroidal o de "cuello". Adicionalmente, como reflejan las figuras adjuntas, la microestructura de rePTFE se caracteriza por una mayor tortuosidad de los poros que la exhibida por el material de injerto de PTFE estándar.

Mediante un examen de las micrografías electrónicas adjuntas de las Figuras 13A-24C, se verá que el injerto no expandido básico tiene DIN medias de aproximadamente 18,2 μ . La pluralidad de fibrillas tienen una forma generalmente toroidal a lo largo de su eje longitudinal, teniendo el área intermedia de cada pluralidad de fibrillas una anchura más estrecha que el área en cualquiera de los extremos de la pluralidad de fibrillas 16 adyacente a los nódulos que conectan las fibrillas. La pluralidad de nódulos exhiben una disposición substancialmente paralela, estando alineados los nódulos substancialmente coaxialmente de extremo a extremo a lo largo del eje transversal del material del injerto.

Las micrografías electrónicas de las Figuras 14A-14D, 18A-18D y 22A-22D, tomadas de ERF 1683, ERF 1687 y ERF 1689, respectivamente, expandidos radialmente 3X, ilustran que, a la expansión 3X, las DIN permanecen substancialmente iguales a la DIN del injerto no expandido de las Figuras 13A-13D, 17A-17D y 21A-21D, respectivamente. Adicionalmente, la pluralidad de nódulos conservan su disposición coaxial como en el material del injerto no expandido, pero se deforman longitudinalmente a lo largo de su eje longitudinal y paralelamente al eje de expansión radial. El perfil longitudinal de la pluralidad de fibrillas también permanece generalmente toroidal en cuanto a forma. Se observará, sin embargo, que el perfil de cada pluralidad de nódulos ha sido marcadamente alterado, pero de un modo no lineal en relación al grado de deformación radial macroscópica del propio material de ePTFE. Tras la deformación radial, cada pluralidad de nódulos 14 exhibe un perfil alargado y estrechado. Partiendo de la expansión 3X, resulta aparente que la densidad de las fibrillas en el material de rePTFE de la invención es mayor que la del material de ePTFE convencional y que las fibrillas exhiben un aspecto más enmarañado o tortuoso que el encontrado en el material de ePTFE convencional.

Las micrografías electrónicas de las Figuras 15A-15D, 19A-19D y 23A-23D, tomadas de ERF 1683, ERF 1687 y ERF 1689, respectivamente, radialmente expandidos 4X, ilustran que a la expansión 4X, las DIN permanecen substancialmente iguales a la DIN del injerto no expandido de las Figuras 13A-13D, 17A-17D y 21A-21D, respectivamente. A la expansión radial 4X, la mayor tortuosidad de las fibrillas se hace incluso más aparente en las figuras adjuntas. Mientras que la distancia interfibrilar continúa aumentando, las micrografías electrónicas reflejan que cada espacio interfibrilar se une en el eje z a otra fibrilla en estrecha proximidad al espacio interfibrilar, lo que imparte la mayor tortuosidad de la microestructura del rePTFE.

A una expansión radial 5X, ilustrada en relación a las micrografías electrónicas de las figuras 16A-16D, 20A-20D y 24A-24D, tomadas de ERF 1683, ERF 1687 y ERF 1689, respectivamente, la distancia interfibrilar ha aumentado en relación tanto al injerto básico como al injerto de rePTFE a una expansión radial 3X ó 4X, mientras que la DIN permanece substancialmente igual que la del injerto de rePTFE básico o la de la expansión radial 3X ó 4X. Adicionalmente, los nódulos se han alargado de nuevo a lo largo del eje de expansión radial para formar nódulos columnares largos que tienen una distribución generalmente regular por toda la microestructura, donde una mayoría substancial de los nódulos están separados por DIN substancialmente uniformes.

Se producen miembros de injertos tubulares de PTFE longitudinalmente expandidos y radialmente deformables que cumplen con los criterios de la presente invención por el método 50 para producir tubos de PTFE radialmente expansibles ilustrados, en general, en la Figura 4. Según el método de la invención, las etapas generales del método consisten en disponer de una resina de politetrafluoroetileno 51 que tiene preferiblemente un peso molecular medio de aproximadamente 120 millones y un tamaño medio de partícula de entre 350 y 750 μ y un lubricante de extrusión 52, tal como ISOPAR H (Exxon Chemical), y en mezclar la resina de PTFE y el lubricante en la etapa 53. Es preferible que el lubricante esté presente en la mezcla en una proporción de entre aproximadamente un 13,5% y aproximadamente un 18% en peso. Se refrigera la mezcla de PTFE-lubricante durante la noche y se le da forma entonces de una lámina de extrusión vertiendo la mezcla de PTFE-lubricante en un cilindro de acero inoxidable vertical erguido que tiene un eje de preforma vertical coaxial central en su interior. El cilindro vertical de acero inoxidable es una preforma laminar que tiene un diámetro correspondiente a un diámetro de un cuerpo de extrusión en un extrusor de pistón usado para extruir la lámina. Por ejemplo, si el extrusor de pistón tiene un diámetro interno de cuerpo de extrusión de 3,81 cm, es deseable que la lámina de extrusión tenga un diámetro externo no mayor de 3,81 cm. Así, es preferible corresponder el diámetro interno de la preforma laminar con el diámetro interno del cuerpo de extrusión. Una vez se ha vertido la mezcla de PTFE-lubricante en la preforma laminar vertical erguida, se acopla una placa de pistón anular por encima del eje vertical coaxial central y en la preforma laminar. Se acopla entonces una prensa de pistón en la placa de pistón anular y se comprime la mezcla de PTFE-lubricante bajo presión hasta formarse una lámina de extrusión compactada en la etapa 54. La lámina de extrusión producida en la etapa 54 es entonces retirada de la preforma laminar y del eje de preforma y se acopla sobre un eje de extrusión y un cuerpo de extrusión y se introduce en el cuerpo de extrusión de un extrusor de pistón. Se extruye entonces la lámina en la etapa 55 en un extrusor de pistón que tiene un orificio de extrusión anular formado entre el diámetro interno de la boquilla de extrusión y la punta del cuerpo de extrusión concéntricamente acoplada en la boquilla de extrusión. Para formar tubos de PTFE, la boquilla de extrusión tiene una forma frustrocónica con una forma cónica a lo largo del eje de extrusión. Una punta del cuerpo está acoplada sobre el eje de extrusión en su extremo distal a lo largo del eje de extrusión. La punta del cuerpo tiene también una forma cónica a lo largo del eje de extrusión. El grado al cual se reduce la lámina de extrusión de PTFE en área transversal al pasar durante la extrusión es conocido como la "razón de reducción" y se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$RR = \frac{\Pi \left(\frac{D_{\text{cuerpo}}}{2} \right)^2 - \Pi \left(\frac{D_{\text{eje}}}{2} \right)^2}{\Pi \left(\frac{D_{\text{boquilla}}}{2} \right)^2 - \Pi \left(\frac{D_{\text{mandril}}}{2} \right)^2}$$

donde RR es la razón de reducción, D_{cuerpo} el diámetro interno del cuerpo de extrusión, D_{eje} el diámetro externo del eje de extrusión, D_{boquilla} el diámetro interno del orificio de salida de la boquilla de extrusión y D_{mandril} el diámetro externo del mandril de extrusión en su extremo distal en relación al eje de extrusión.

Al extruirse el PTFE tubular, sale del orificio de salida de la boquilla como un extrusionado de PTFE tubular continuo y se corta usando una cuchilla de afeitar afilada en cualquier longitud deseada, por ejemplo, longitudes de 30 cm. Se introducen entonces las longitudes de extrusionado tubular de PTFE en un horno a una temperatura inferior al punto de destello del lubricante, por ejemplo a 40°C para ISOPAR H (Exxon Chemical), durante un período de tiempo suficiente para extraer y secar, en la etapa 56, substancialmente todo el lubricante presente en el extrusionado tubular de PTFE, por ejemplo, durante 60 minutos. Una vez se ha secado el lubricante del extrusionado tubular de PTFE, se aseguran taponos de expansión en la luz del tubo en cada extremo enfrentado de la longitud del extrusionado tubular de PTFE y se montan los extrusionados tubulares de PTFE taponados en un bastidor de expansión. El bastidor de expansión está diseñado para ser montado en un horno de expansión y tiene una plataforma móvil accionada por engranajes, tuercas o raíles a la que se une un extremo del extrusionado tubular de PTFE y una plataforma estacionaria a la que se une otro extremo del extrusionado tubular de PTFE. El extrusionado tubular de PTFE, montado en el bastidor de expansión, es introducido en un horno de expansión calentado a una temperatura inferior al segundo punto de fusión cristalina del PTFE, preferiblemente de entre 125 y 340°C, más preferiblemente de entre 150 y 200°C, y se deja que permanezca en el horno de expansión durante un período de tiempo de entre 5 y 10 minutos, preferiblemente de aproximadamente 7-8 minutos, antes de expandir longitudinalmente el extrusionado tubular de PTFE.

La expansión longitudinal de los extrusionados tubulares de PTFE en la etapa 57 es llevada a cabo después de haber transcurrido el tiempo de secado para los extrusionados de PTFE. Se conoce una amplia variación en la velocidad de expansión para producir diferentes productos de ePTFE. Sin embargo, para impartir una mayor capacidad del rePTFE de la invención para expandirse radialmente a presiones aplicadas de menos de aproximadamente 6 atm., es preferible realizar la expansión longitudinal a una velocidad de entre aproximadamente un 10 y un 200%/seg.

Después de haberse expandido longitudinalmente los extrusionados de PTFE en la etapa 57, y antes de sinterizar los extrusionados de PTFE, se pueden laminar concéntricamente los extrusionados de PTFE no sinterizados con otros extrusionados de PTFE no sinterizados de mayor o menor diámetro o se pueden situar concéntricamente alrededor de las superficies lumbinales y ablumbinales de un stent endoluminal en la etapa 58. Se puede introducir un stent endoluminal, que puede ser un stent expansible por balón, autoexpansible o con memoria de forma, en la etapa 59 situando concéntricamente un stent endoluminal alrededor de un primer extrusionado de PTFE no sinterizado y se puede introducir luego un segundo extrusionado de PTFE no sinterizado de un diámetro interno ligeramente mayor concéntricamente alrededor del primer extrusionado de PTFE no sinterizado y del stent endoluminal, como se describe con mayor amplitud en la Solicitud Internacional PCT copendiente WO96/28115, publicada el 19 de Septiembre de 1996, que reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente EE.UU. copendientes N° de Serie 08/401.871, presentada el 10 de Marzo de 1995, y 08/508.033, presentada el 27 de Julio de 1995, por su ejemplificación de un procedimiento para producir un injerto de stent encapsulado.

Si no se desea la introducción de un stent, o si se ha de colocar el stent a lo largo sólo de una sección longitudinal particular de un extrusionado de PTFE, los extrusionados tubulares de PTFE concéntricamente situados en relación los unos con los otros son entonces laminados por aplicación de una envoltura de tensión aplicada helicoidalmente de cinta de PTFE no porosa que aplica una presión circunferencial a los extrusionados de PTFE tubulares laminados situados concéntricamente y/o a los extrusionados de PTFE tubulares laminados situados concéntricamente y al montaje de stent en la etapa 60.

El montaje envuelto, ya sea un montaje de extrusionado de PTFE tubular laminado o un montaje de extrusionado de PTFE tubular laminado y stent endoluminal, es entonces introducido en un horno de sinterización para calentar el montaje envuelto a una temperatura superior al segundo punto de fusión cristalino de transición del PTFE, es decir, superior a 342°C, preferiblemente de 375°C +10 -5, durante un período de tiempo suficiente para sinterizar completamente el montaje laminado de PTFE. Para aumentar la fuerza de unión entre capas adyacentes de PTFE en el montaje de extrusionado de PTFE tubular laminado o en el montaje de extrusionado de PTFE tubular laminado y stent endoluminal, se ha visto que es deseable utilizar un horno de sinterización que tenga una fuente de calor radiante y sinterizar el montaje envuelto entre 8 y 12 minutos. Alternativamente, se puede sinterizar el montaje envuelto en un horno de convección durante un período de tiempo preferiblemente de entre 45 y 90 segundos, más

preferiblemente de entre 60 y 90 segundos.

Después de retirarlo del horno de sinterización y de dejarlo enfriar, se quita la cinta de PTFE de envuelta helicoidal del montaje envuelto y se inspecciona el montaje en cuanto a caracterización y defectos del material y se esteriliza después para uso fisiológico.

La siguiente Tabla 1 resume los parámetros preferidos del proceso usados para producir los injertos tubulares de rePTFE de la invención, que exhiben hasta un 700% de expansibilidad radial a presiones aplicadas de menos de aproximadamente 6 atm., preferiblemente inferiores o iguales a aproximadamente 4 atm., más preferiblemente de entre 2 y 3 atm.

TABLA 1

	ERF 1683	ERF 1687	ERF 1689	ERF _{encap.}
Tipo de resina	CD 123	CD 123	CD 123	CD 123
Cantidad de resina (g)	500	500	500	500
Cantidad de lubricante (g)	87	87	100	110
Razón de reducción	239	239	239	239
Razón de expansión	5,3:1	5,3:1	5,3:1	6:1
Velocidad de expansión (%/seg.)	200	10	200	200
Temp. de expansión (°C)	150	340	340	200
Tiempo de expansión (min.)	5	5	5	7
Temp. de sinterización (°C)	375	375	375	367
Tiempo de sinterización (seg.)	60	60	60	480
Presión de expansión (atm.)	2,8±0,1	2,6±0,28	2,3±0,12	n/d

Los siguientes ejemplos indican los procedimientos usados en la producción de los injertos de rePTFE resumidos en la Tabla 1 anterior.

EJEMPLO 1

Se fabricó un tubo de ePTFE radialmente expansible de 3 mm de diámetro interno (DI) mezclando 500 g de resina de CD-123 PTFE (ICI Americas, Inc.) con 87 g de ISOPAR H (Exxon Chemicals), obteniéndose un 17,4% de nivel de lubricante ("Nivel de Lube") en la mezcla. Se mezcló la mezcla haciéndola rodar en un recipiente de vidrio y se incubó después a 40°C durante 6 a 8 horas. Tras la incubación, se vertió la mezcla en una preforma cilíndrica que tenía un diámetro interno de 3,81 cm. Y se comprimió en una prensa de pistón vertical a aproximadamente 1.100 psi para formar una lámina de extrusión cilíndrica. Se retiró cuidadosamente la lámina de extrusión de la preforma cilíndrica, se envolvió en una hoja de aluminio y se incubó previo uso.

Se montó la lámina de la invención en un eje base de acero inoxidable cilíndrico que tenía un diámetro de 0,357 cm y que pasaba a través del eje longitudinal central de la lámina de extrusión y se proyectaba más allá de ambos extremos de la lámina de extrusión. Un mandril de extrusión cónico tiene un extremo proximal que se acopla al eje base y tiene un diámetro del extremo proximal de 0,357 cm y hace una forma cónica hacia una punta de mandril en el extremo distal del mandril, que tiene un diámetro externo de 0,335 cm. Se montó entonces la lámina de extrusión en el barril de extrusión de un extrusor de pistón, teniendo el barril de extrusión un diámetro interno de 3,81 cm y una boquilla de extrusión cónica que tiene diámetro interno de la abertura de entrada de 3,81 cm que hace forma cónica hacia un orificio de salida circular de 0,412 cm de diámetro interno. La punta del mandril está alineada coaxialmente para pasar centralmente al orificio de salida circular de la boquilla de extrusión que forma un orificio de salida anular. El orificio de salida anular se define entre la superficie interna del orificio de salida circular de la boquilla de extrusión y la superficie externa de la punta del mandril y forma una apertura que tiene un espesor de 0,076 cm. Se extruye entonces la lámina de extrusión en el extrusor de pistón a una velocidad de extrusión de 3.000 mm/min. para obtener un extrusionado tubular húmedo. Se corta el extrusionado tubular húmedo usando una cuchilla de afeitar en secciones de 30 cm a medida que sale de la boquilla de extrusión.

Se insertan tapones de expansión de acero inoxidable cilíndricos en los extremos opuestos del extrusionado tubular húmedo y se aseguran frunciendo una banda metálica alrededor de la superficie externa del extrusionado tubular húmedo para crear un ajuste de interferencia entre la banda metálica fruncida, el extrusionado tubular húmedo de PTFE y el tapón, como se expresa más ampliamente en la Patente EE.UU. N° 5.453.235, que da a conocer el procedimiento de fijación de los tapones al extrusionado tubular.

Se monta entonces el extrusionado tubular húmedo en un bastidor de secado y expansión y se introduce en un horno precalentado a 40°C durante 60 minutos para secar el lubricante de la resina de PTFE. Se deja luego que el extrusionado tubular seco permanezca en un horno calentado a 340°C y se expande después longitudinalmente a una velocidad de expansión del 200%/seg. para una razón de expansión longitudinal global del 530%. Se sinteriza

entonces el extrusionado longitudinalmente expandido a 375°C durante 60 segundos y se retira del horno de sinterización, se extrae del bastidor de secado y expansión, se cuelga verticalmente y se deja enfriar.

5 Después de enfriar, se retiran los tapones de expansión y las bandas de fruncimiento de los tubos de ePTFE y se esterilizan en óxido de etileno. Se hace referencia aquí a partir de ahora a los tubos radialmente expansibles de 3 mm de diámetro interno producidos en el Ejemplo 1 como lote ERF 1683.

EJEMPLO 2

10 Se siguieron los mismos parámetros de procesado que en el Ejemplo 1, excepto por el hecho de que se cambió la velocidad de expansión al 10%/seg. Se hace referencia aquí a partir de ahora a los tubos radialmente expansibles de 3 mm de diámetro interno producidos en el Ejemplo 2 como lote ERF 1687.

EJEMPLO 3

15 Se siguieron los mismos parámetros de procesado que en el Ejemplo 1, excepto por el hecho de que se cambió la cantidad de lubricante a 100 g, obteniéndose un nivel de lube del 20%. Se hace referencia aquí a partir de ahora a los tubos radialmente expansibles de 3 mm de diámetro interno producidos en el Ejemplo 3 como lote ERF 1689.

20 EJEMPLO 4

25 Se siguieron los mismos parámetros de procesado que en el Ejemplo 1, excepto por el hecho de que se cambió la cantidad de lubricante a 110 g, obteniéndose un nivel de lube del 22%, de que se cambió la razón de expansión a 6:1, de que se dejó que el extrusionado de PTFE permaneciera en el horno de expansión durante 7 minutos antes de la expansión y de que se realizó la expansión a 200°C. Se hace referencia aquí a partir de ahora a los tubos radialmente expansibles de 3 mm de diámetro interno producidos en el Ejemplo 4 como lote ERF_{encap.}

EJEMPLO 5

30 Se obtuvieron un tubo no sinterizado con un DI de 3 mm y un tubo no sinterizado con un DI de 4 mm producidos según el procedimiento del Ejemplo 4. Se cargó un tubo no sinterizado de 3 mm de diámetro interno (DI) en un mandril de 3,56 mm. Se envolvieron las secciones de los extremos opuestos del tubo con cinta TEFLON para evitar el deslizamiento del mandril. A continuación, se predilataron dos stents P-394 "PALMAZ" y dos stents P-308 "PALMAZ" en un mandril de 4,74 mm. Se cargaron entonces los stents predilatados sobre el tubo de ePTFE de 3 mm y se espaciaron equidistantemente entre sí a lo largo de la longitud del injerto de ePTFE de 3 mm. Se fruncieron entonces los stents predilatados sobre el mandril y la superficie externa del injerto de ePTFE de 3 mm. A continuación, se cargó un injerto de 4 mm de DI sobre los stents fruncidos. Se envolvió el injerto de ePTFE de 4 mm con alambre sobre el montaje en sus extremos y entre los stents fruncidos. A continuación de las etapas de carga, se calentó el montaje envuelto en un horno de calor radiante a 340°C durante 30 segundos y se extrajo después. Se envolvió entonces todo el montaje con cinta TEFLON usando una devanadora helicoidal fijada para aplicar el enrollamiento a 1,7 psi. Se puso luego el montaje enrollado en un horno de sinterización de calor radiante precalentado a 400°C y se calentó a temperaturas de sinterización de 367°C durante un total de 8 minutos. Se retiró entonces el montaje con cinta de TEFLON del horno y se quitaron la cinta de TEFLON y las envueltas de alambre. Se cortaron luego los injertos de ePTFE aproximadamente una pulgada por fuera de cada uno de los extremos de los stents. Finalmente, se retiraron con cuidado los stents encapsulados resultantes del mandril uno de cada vez y se cortaron luego para obtener un saliente de ePTFE de 3 mm en ambos extremos de los stents individuales. Se vio que la sinterización en un horno de calor radiante durante períodos más largos de tiempo que en un horno de convección aumentaba la fuerza de unión de las capas de PTFE laminadas en el stent encapsulado.

50 Se estudiaron diez stents encapsulados en cuanto a la fuerza de unión entre las capas interna y externa de ePTFE del stent encapsulado. Se cuantificó la prueba de la fuerza de unión realizando pruebas de pelado longitudinal en un medidor INSTRON y formalizando en cuanto a fuerza de adhesión por unidad de longitud. Se cortó cada stent encapsulado en dos tiras (A y B), teniendo cada tira aproximadamente 5,5 mm de ancho y 25,4 mm de largo. Se unieron cada una de las superficies opuestas de las tiras de los stents encapsulados a un medidor INSTRON y se accionó el medidor para pelar las tiras. La siguiente Tabla 2 resume los resultados de la prueba de pelado y refleja la fuerza de unión de las muestras estudiadas.

TABLA 2

Ronda	Fuerza media de unión (A y B) [n=10] g/mm	Desviación estándar
1	24,735	0,0332
2	28,917	0,0511
3	21,668	0,0379
4	19,648	0,0447

5	17,168	0,0220
6	26,543	0,0163
7	20,178	0,0306
8	20,270	0,0541
9	37,245	0,0397

Procedimientos de ensayo de caracterización física y estructural

5 En las siguientes Tablas 3-8, se dan los datos de las pruebas físicas y estructurales obtenidos del material de ensayo obtenido de cada uno de los ejemplos anteriores. Las pruebas usadas para generar los datos se basan en los patrones desarrollados por la Association for The Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) y publicados en el documento titulado "Cardiovascular Implants - Vascular Prostheses" y están también aprobadas por el American National Standards Institute (ANSI). Lo siguiente describe los procedimientos de ensayo específicos usados para generar la siguiente caracterización física y estructural sobre el injerto endoluminal de ePTFE radialmente expansible de la invención.

Espesor de la pared (EP).

15 (a) Injerto base: Se realizó esta prueba en un microscopio óptico equipado con una platina de nonio e hilos de retículo en el ocular. Se cortó un segmento de 2 cm del injerto y se montó en un portaobjetos de vidrio con el extremo cortado paralelo a la lente. Se tomaron cuatro mediciones de la pared en la circunferencia con 90° de espaciamiento y se hizo la media para el espesor de pared representativo.

20 (b) Injerto expandido: El procedimiento anterior no pudo ser usado, ya que el material del injerto era demasiado delgado como para permanecer erguido. En consecuencia, se usó un calibre de espesor de presión constante calibrada, o calibre de mordaza. Se aplanó un segmento de 2 cm de la muestra de injerto expandido sobre un tablero y se tomaron tres mediciones de diferentes áreas de la muestra. Se dividieron entonces estos valores por 2 para obtener el espesor de pared individual y se hizo la media para el espesor de pared referido.

25 *Resistencia a la tracción radial (RTR).*

Se monta un segmento de injerto de 1 cm en sujetadores vice-radiales en un medidor de tracción INSTRON. Se tracciona entonces la muestra radialmente a una velocidad de 1 pulgada/min. para alargar el diámetro interno hasta producirse el fallo. Se anota el pico de fuerza y se calcula el valor RTR según la siguiente ecuación:

$$RTR = \frac{(16,13)(F_p)}{EP_i}$$

30 donde F_p es el pico de fuerza registrado en libras y EP_i es el espesor de pared inicial de la muestra y el valor RTR se expresa en unidades psi.

35 *Distancia internodal (DIN).*

La medición de la DIN es una evaluación de la microestructura de nódulos-fibrillas del injerto de ePTFE. Se corta longitudinalmente un segmento de injerto de 1 cm y se aplanan la muestra en una lámina. Se pone la superficie que ha de ser estudiada boca arriba sobre un portaobjetos de vidrio preparado con cinta de doble cara. Se colorea la superficie usando un colorante de contraste, tal como colorante de anilina. Usando un microscopio óptico con una platina calibrada y retículo, se registra la distancia media entre 2 nódulos adyacentes. Se toman tres mediciones por muestra para cada lado. Se halla entonces la media de estas lecturas para la superficie interna (DIN_i) y para la superficie externa (DIN_e) del injerto de ePTFE y se expresa en μ o en 1×10^{-6} metros.

45 *Presión de entrada de agua (PEA).* La presión de entrada de agua es una medición indirecta de la porosidad del injerto que utiliza agua presurizada para evaluar la capacidad del injerto para retener fluido bajo presión. Se pinzan ambos extremos de una muestra de injerto de 9 cm para asegurarlos con hemostatos. Se introduce entonces una aguja hipodérmica de calibre 22 en un ángulo de 45° a través de la pared del injerto hacia el lumen. Se llena entonces el injerto lentamente con agua destilada hasta que la presión interna de agua alcanza los 0,8 a 1,8 psi. Se aumenta entonces la presión lentamente hasta que aparece la primera gota de agua en la superficie externa del injerto. La presión, en psi, a la que aparece por primera vez el agua es el valor de la PEA.

55 *Reducción longitudinal (RL).*

La reducción longitudinal es una medición de la cantidad en la cual se reduce el injerto tras la expansión radial. Se traza una línea a lo largo de cada muestra que se ha de estudiar. Se mide la longitud de la línea tanto antes como después de la expansión radial y se convierte el cambio de longitud en un porcentaje dividiendo la diferencia entre

las longitudes inicial y final y dividiendo por la longitud inicial.

Protocolo de expansión radial y resultados del ensayo

5 Se seleccionaron los siguientes injertos de ePTFE para las pruebas de expansión radial y la caracterización:

Injerto de ePTFE de pared regular de 6 mm de DI (IMPRA Lote 34396).

Injerto de ePTFE de pared delgada de 3 mm de DI (IMPRA Lote 34391).

10

Injerto de rePTFE de 3 mm (ERF 1683).

Injerto de rePTFE de 3 mm (ERF 1687).

15

Injerto de rePTFE de 3 mm (ERF 1689).

Injerto encapsulado de rePTFE de 3 mm

20

($ERF_{encap.}$).

25

Se expandió radialmente cada una de las muestras anteriores usando catéteres de balón para angioplastia comerciales. Se llevó a cabo la expansión radial en un tanque de agua mantenido a una temperatura constante de 37°C mantenida por una bomba de circulación y un aparato calefactor. Se usó una bomba de engranajes eléctricos (Micropump Serie INTEGRAL Modelo N° HGR004) conectada a un generador de tensión continua para disponer de la presión de fluido requerida para inflar los balones. Se fijó una válvula de bypass para desviar el flujo de expansión si se alcanzaban presiones por encima de la presión de estallido calculada del balón. Se llevó a cabo la expansión radial usando catéteres de balón como sigue:

Injertos de 3 mm

30

(a) 9 mm de expansión (3X) usando un catéter de balón para angioplastia de 9 mm x 8 cm de largo.

(b) 12 mm de expansión (4X) usando un catéter de balón para angioplastia de 12 mm x 8 cm de largo.

35

(c) 15 mm de expansión (5X) usando un catéter de balón para angioplastia de 15 mm x 8 cm de largo.

Injerto de 6 mm

40

(a) 18 mm de expansión (3X) usando un catéter de balón para angioplastia de 18 mm x 8 cm de largo.

(b) 24 mm de expansión (4X) usando un catéter de balón para angioplastia de 24 mm x 8 cm de largo.

(c) 30 mm de expansión (5X) usando un catéter de balón para angioplastia de 30 mm x 5 cm de largo.

45

Se cortó cada longitud de muestra de injerto (70-80 cm) en 2 mitades. Se usó una primera para el estudio del injerto base y se usó la segunda mitad para la expansión radial. Se volvió a cortar la segunda mitad para la expansión radial en tres secciones de 12 cm y se numeró cada sección con el número del injerto y un identificador indicando para qué prueba iba a ser usado, para, por ejemplo, la expansión 3X, 4X ó 5X. Se expandió entonces radialmente cada segmento hasta el diámetro máximo del balón en el baño de agua y se mantuvo luego durante 1 minuto. Para las razones de expansión mayores, es decir, 5X, era necesario pre-expandir el injerto para permitir que la luz del injerto aceptara el balón de mayor perfil. Tras la expansión radial, se desinfló el balón y se retiró el injerto y se dejó aparte para el estudio.

55

Las Tablas 3-7 exponen la media de los datos brutos obtenidos del estudio de un injerto vascular de PTFE estándar de 6 mm de DI (Lote 34396, IMPRA, Inc., Tempe, Arizona), de un injerto vascular de PTFE estándar de 3 mm de DI (Lote 34391, IMPRA, Inc., Tempe, Arizona) y de los injertos de rePTFE de la invención, ERF 1683, ERF 1687 y ERF 1689. Las Figuras 13A-24C son las micrografías electrónicas de barrido tomadas de la superficie interna y de la superficie externa de cada uno de los injertos para los cuales se reflejan los datos de ensayo en las Tablas 4-7.

60 TABLA 3

Injerto:	Lote 34396	Injerto de PTFE de PR de 6 mm de DI		
	Base	3X	4X	5X
DIN _e	33±1,3	31±1,0	33±0,9	32±0,9
DIN _i	30±1,2	30±1,4	31±0,7	31±0,8

ES 2 607 878 T3

PEA	5,4±0,23	5,38±0,53	6±0,52	8,5±1,0
EP	0,72±0,003	0,5±0,032	0,36±0,27	0,33±0,14
RTR	1143±966	879±80,6	897±310,8	1110±196,5
RL	n/d	1,5±2,34	4,7±3,11	3,5±2,40

TABLA 4

Injerto:	Lote 34391	Injerto de PTFE PD de 3 mm		
	Base	3X	4X	5X
DIN _e	33±0,8	33±0,8	32±0,5	33±0,9
DIN _i	31±1,2	31±1,2	31±0,8	29±0,9
PEA	5,5±0,48	5,5±0,29	5,8±0,42	6,2±0,6
EP	0,38±0,005	0,29±0,009	0,25±0,005	0,23±0,007
RTR	1321±311,1	856±249,9	955±177,9	880±187,3
RL	n/d	3,5±2,43	3,5±2,42	3,0±2,54

5 TABLA 5

Injerto:	Lote 1683	PD de 3 mm		
	Base	3X	4X	5X
DIN _e	16,4	15,8	17,5	15
DIN _i	n/d	14,3	12,5	16,5
PEA	8,08	8,67	9,33	7,97
EP	0,37	0,37	0,26	0,19
RTR	487,02	632,59	1007,16	1051,15
RL	n/d	n/d	n/d	n/d

TABLA 6

Injerto:	ERF 1687	PD de 3 mm		
	Base	3X	4X	5X
DIN _e	22,4	39	42,5	39,3
DIN _i	n/d	32,5	33,5	36
PEA	4,06	4,53	5,07	5,43
EP	0,39	0,14	0,08	0,07
RTR	749	791,86	1016,54	1550,65
RL	n/d	n/d	n/d	n/d

10

TABLA 7

Injerto:	ERF 1689	PD de 3 mm		
	Base	3X	4X	5X
DIN _e	18,2	22,5	26,8	25
DIN _i	n/d	17,5	23,5	22,5
PEA	5,14	5,97	6,74	6,57
EP	0,388	0,13	0,11	0,08
RTR	667,2	791,86	1017	1550,65
RL	n/d	n/d	n/d	n/d

15 Es importante observar, paradójicamente, que, a pesar de las reducciones en las densidades nodulares y en la densidad fibrilar observadas como resultado de los mayores grados de expansión radial, la presión de entrada de agua del injerto radialmente expandido aumenta al expandirse radialmente el injerto, el aumento en los valores de la PEA en función de la expansión radial es el resultado de la mayor tortuosidad de la microestructura del material de rePTFE al expandirse radialmente con respecto a su diámetro original a su diámetro expandido en cada una de las muestras de rePTFE estudiadas.

20 Los expertos en la técnica verán y apreciarán que se ha descrito un injerto tubular de rePTFE de la invención adecuado para expansión radial endoluminal a presiones aplicadas de menos de 6 atm. en relación a sus realizaciones preferidas y en relación a un método de la invención para hacer los injertos endoluminales tubular de rePTFE. Los injertos tubulares de rePTFE de la invención consisten cada uno en un miembro tubular de politetrafluoroetileno longitudinalmente expandido que tiene una superficie de pared substancialmente concéntrica
25 continua que no tiene costuras y que es radialmente deformable entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 700% de su diámetro original con aplicación de una presión hacia fuera dirigida radialmente de

menos de aproximadamente 6 atm. sin pérdida de integridad estructural. Se considera que se conserva la integridad estructural cuando la microestructura del ePTFE después de la expansión radial está substancialmente libre de fibrillas rotas o fracturadas y cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) la DIN permanece substancialmente igual al injerto no expandido; 2) la presión de entrada de agua medida por el método de ensayo del Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 8.2.4 permanece en un $\pm 60\%$ de la presión de entrada de agua del injerto no expandido; 3) el grosor de la pared del injerto, determinado por el método de ensayo AAMI 8.7.4, mantiene su carácter concéntrico, según se determina por un grosor de pared substancialmente uniforme en un $\pm 30\%$ alrededor de la circunferencia del injerto; 4) el grosor medio de la pared después de la expansión radial permanece en aproximadamente un $\pm 70\%$ del grosor medio de la pared antes de la expansión radial, según se determina por el método de ensayo AAMI 8.7.4; 5) la resistencia a la tracción longitudinal medida por el método de ensayo AAMI 8.3.2 permanece dentro de un $\pm 100\%$ del valor del injerto no expandido cuando se normaliza en cuanto al grosor de la pared; 6) la resistencia a la tracción radial medida por el método de ensayo AAMI 8.3.1 permanece dentro de un $\pm 40\%$ del valor del injerto no expandido cuando se normaliza en cuanto al grosor de la pared, y 7) está libre de desgarros o fracturas macroscópicas.

La invención anteriormente descrita puede ser útil para proporcionar una estructura tubular continua consistente en un material de politetrafluoroetileno expandido que tiene una microestructura caracterizada por una pluralidad de nódulos interconectados por fibrillas, teniendo las fibrillas una orientación substancialmente paralela al eje longitudinal del material tubular de politetrafluoroetileno y teniendo los nódulos un eje longitudinal substancialmente perpendicular al eje longitudinal del material de politetrafluoroetileno, siendo capaz el material tubular de politetrafluoroetileno de experimentar una deformación radial bajo la influencia de una presión positiva aplicada a través de la luz del material tubular de politetrafluoroetileno y radialmente hacia fuera del mismo que hace que una pluralidad de nódulos de la microestructura sufran alargamiento a lo largo del eje longitudinal de los nódulos, conservando substancialmente al mismo tiempo una distancia media internodular por toda la microestructura de la sección el material tubular de politetrafluoroetileno que está radialmente deformado.

En la estructura tubular continua, el material tubular de politetrafluoroetileno expandido puede ser radialmente deformable a entre aproximadamente un 50% y un 700% de su diámetro original sin pérdida de integridad estructural.

En la estructura tubular continua, el politetrafluoroetileno expandido puede ser radialmente deformable a al menos un 50% de su diámetro original a presiones positivas aplicadas de menos de aproximadamente 6 atm.

Pueden concebirse las siguientes alternativas:

En la estructura tubular continua, el politetrafluoroetileno expandido puede ser radialmente deformable a entre un 50% y un 700% de su diámetro original permaneciendo la presión de entrada de agua en un $\pm 60\%$ del valor de la presión de entrada de agua del injerto no deformado.

En la estructura tubular continua, el politetrafluoroetileno expandido puede ser radialmente deformable a entre un 50% y un 700% de su diámetro original, donde el espesor de la pared del injerto mantiene su concentricidad y está libre de desgarros o fracturas macroscópicas.

En la estructura tubular continua, el politetrafluoroetileno expandido es radialmente deformable a entre un 50% y un 700% de su diámetro original, donde la resistencia a la tracción longitudinal permanece en un $\pm 100\%$ del valor del injerto no expandido.

En la estructura tubular continua, el politetrafluoroetileno expandido es radialmente deformable a entre un 50% y un 700% de su diámetro original, donde la resistencia a la tracción radial permanece en un $\pm 40\%$ del valor del injerto no expandido.

En la estructura tubular continua, el politetrafluoroetileno es radialmente deformable a entre un 50% y un 700% de su diámetro original, donde el alargamiento nodular medio en el injerto radialmente deformado no es mayor de aproximadamente un 300% de la longitud nodular media del injerto no expandido.

La estructura tubular continua puede incluir además un miembro de stent radialmente expansible situado concéntricamente en la luz de la estructura tubular. En este caso, el miembro de stent radialmente expansible puede ser seleccionado entre el grupo de stents consistente en miembros de stents expansibles por balón, autoexpansibles y con memoria de forma.

La estructura tubular continua puede incluir además una segunda estructura tubular continua constituida por politetrafluoroetileno concéntricamente situado en la luz del miembro de stent y en íntimo contacto con el miembro de stent y la estructura tubular continua.

La estructura tubular continua puede incluir además un miembro de stent radialmente expansible concéntricamente

situado alrededor de al menos una superficie abluminal externa o una superficie luminal de la estructura tubular continua. En este caso, el miembro de stent radialmente expansible es seleccionado entre el grupo de stents consistentes en miembros de stents expansibles por balón, autoexpansibles y con memoria de forma.

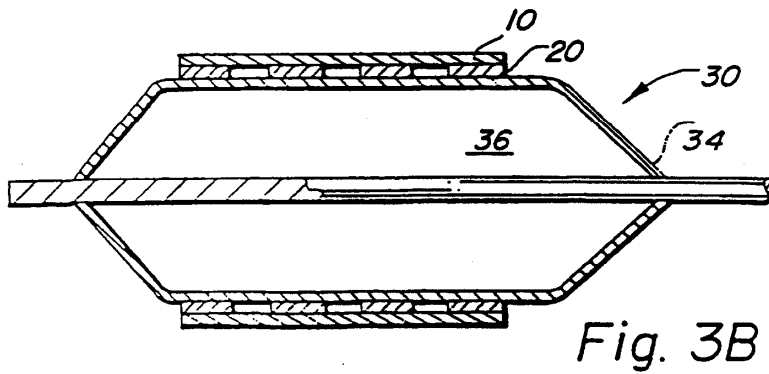
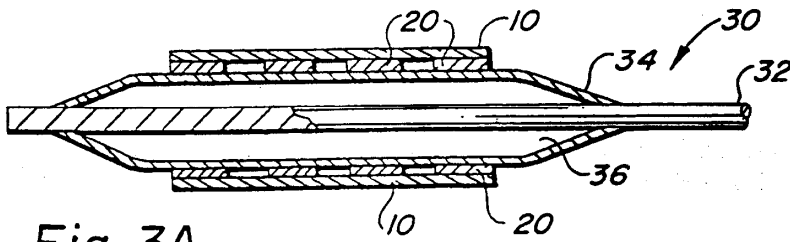
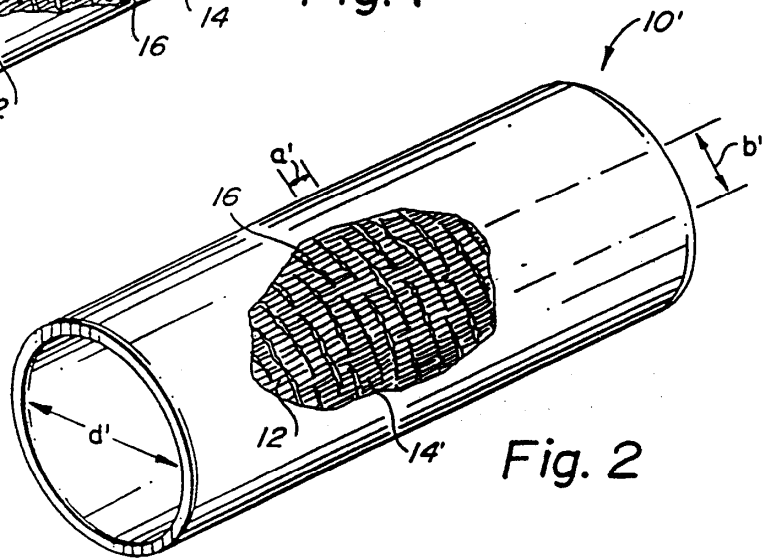
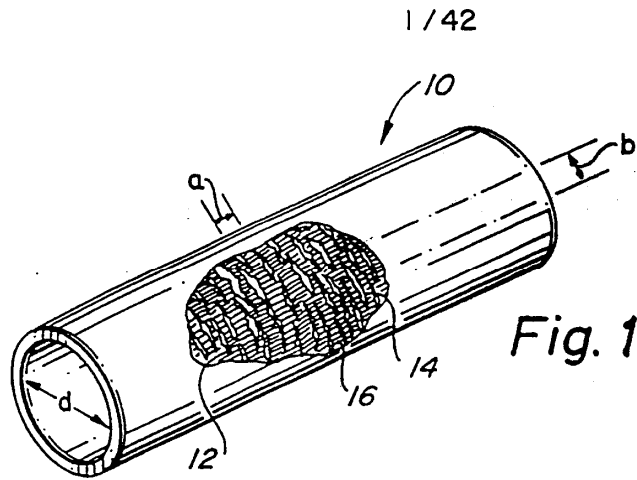
- 5 La invención anteriormente descrita también puede ser útil para proporcionar un miembro tubular de politetrafluoroetileno expandido que comprende una macroestructura de material caracterizado por una pluralidad de nódulos interconectados por fibrillas, teniendo las fibrillas una orientación substancialmente paralela al eje longitudinal del material tubular de politetrafluoroetileno y teniendo los nódulos un eje longitudinal substancialmente perpendicular al eje longitudinal del material de politetrafluoroetileno, siendo capaz el material tubular de
10 politetrafluoroetileno de experimentar una deformación radial bajo la influencia de una presión positiva de menos de o igual a aproximadamente 6 atm aplicada a través de la luz del material tubular de politetrafluoroetileno y dirigida radialmente hacia fuera del mismo que hace que al menos algunos de los nódulos se alarguen a lo largo de su eje longitudinal, conservando substancialmente al mismo tiempo una distancia media internodular por toda la
15 microestructura de la sección el material tubular de politetrafluoroetileno que está radialmente deformado substancialmente igual a la del material tubular de politetrafluoroetileno expandido que no está radialmente deformado.

REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un miembro alargado de politetrafluoroetileno (PTFE) expandible laminado que es radialmente expansible a al menos 7 veces su diámetro no expandido mediante una presión de menos de 6 atmósferas, comprendiendo el método las etapas de:
 - seleccionar un material de PTFE con un peso molecular medio de aproximadamente 120 millones y un tamaño medio de partícula en un intervalo de desde aproximadamente 350 hasta aproximadamente 750 micras (μm);
 - proporcionar una mezcla del PTFE y un lubricante;
 - comprimir la mezcla para formar una lámina de extrusión comprimida;
 - extruir la lámina como hebras extruidas para formar tubos de PTFE;
 - conformar las hebras extruidas como tramos de tubo;
 - secar las hebras extruidas;
 - expandir cada tramo de tubo a una velocidad de deformación en un intervalo de desde aproximadamente un 10%/seg. hasta un 200%/seg.
 - poner en contacto cada tramo de tubo con al menos otra extrusión de PTFE alargado no sinterizado que tiene un diámetro diferente de dicho tramo de tubo para formar miembros alargados anidados; y
 - sinterizar los miembros alargados anidados.
2. El método según la reivindicación 1, donde la selección comprende seleccionar una resina de PTFE.
3. El método según la reivindicación 2, donde la provisión de la mezcla comprende refrigerar la mezcla durante la noche.
4. El método según la reivindicación 3, donde la provisión comprende mezclar lubricante con la resina de PTFE desde una razón of aproximadamente un 13% hasta aproximadamente un 18% en peso.
5. El método según la reivindicación 3, donde la extrusión comprende forzar la mezcla a través de un orificio.
6. El método según la reivindicación 5, donde el forzado comprende reducir un área transversal de la mezcla mediante una razón de reducción de 239 a través del orificio.
7. El método según la reivindicación 5, donde la extrusión comprende retirar el lubricante de la hebra extruida.
8. El método según la reivindicación 7, donde la expansión comprende calentar la hebra extruida hasta generalmente una primera temperatura por debajo de un segundo punto de fusión cristalino de PTFE a lo largo de un primer periodo de tiempo.
9. El método según la reivindicación 8, donde la temperatura comprende una temperatura de desde aproximadamente 125°C hasta aproximadamente 340°C.
10. El método según la reivindicación 9, donde la temperatura comprende una temperatura de desde aproximadamente 150°C hasta aproximadamente 200°C.
11. El método según la reivindicación 9, donde el primer periodo de tiempo comprende desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 10 minutos.
12. El método según la reivindicación 10, donde el primer periodo de tiempo comprende desde aproximadamente 7 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.
13. El método según la reivindicación 1, donde la puesta en contacto comprende laminar cada tramo de tubo con al menos un miembro de PTFE alargado no sinterizado.
14. El método según la reivindicación 12, donde la sinterización comprende envolver los miembros alargados anidados con cinta de PTFE no porosa para proporcionar un montaje de PTFE envuelto.
15. El método según la reivindicación 14, donde la envoltura comprende calentar el montaje de PTFE envuelto

hasta una segunda temperatura por encima de un segundo punto de fusión cristalino de transición de PTFE a lo largo de un segundo periodo de tiempo.

- 5
16. El método según la reivindicación 15, donde el calentamiento comprende calentar el montaje de PTFE envuelto en un horno de sinterizado que tiene una fuente de calor radiante.
17. El método según la reivindicación 16, donde la segunda temperatura comprende aproximadamente 375°C.
- 10
18. El método según la reivindicación 16, donde el segundo periodo de tiempo comprende una duración de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 minutos.
19. El método según la reivindicación 18, donde el calentamiento comprende calentar en un horno de convección hasta una temperatura por encima de 342°C a lo largo de una duración de aproximadamente 45 a aproximadamente 90 segundos.
- 15



2/42

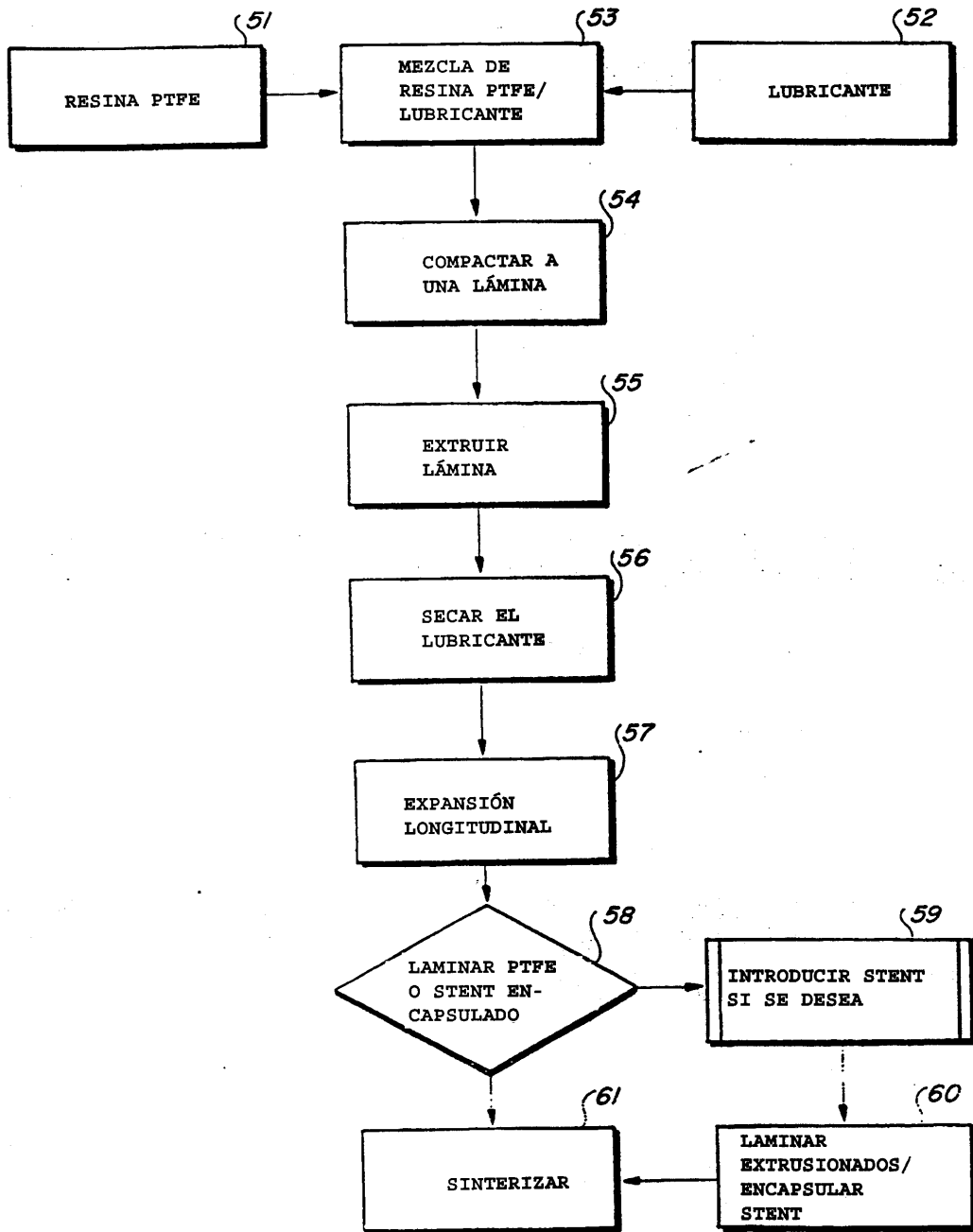


Fig. 4

3/42

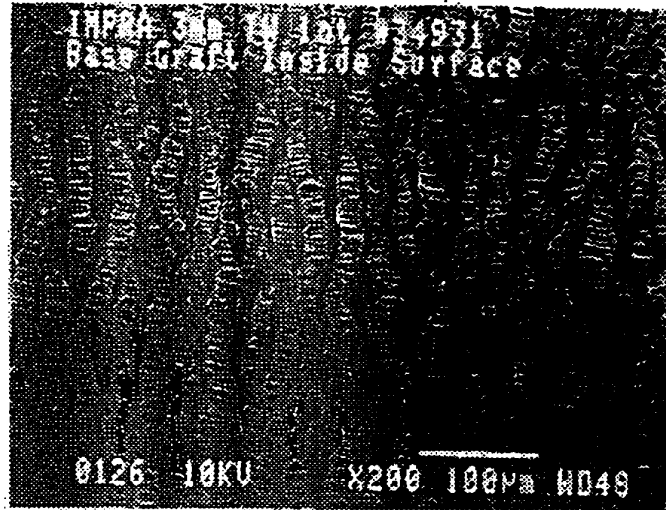


Fig. 5A

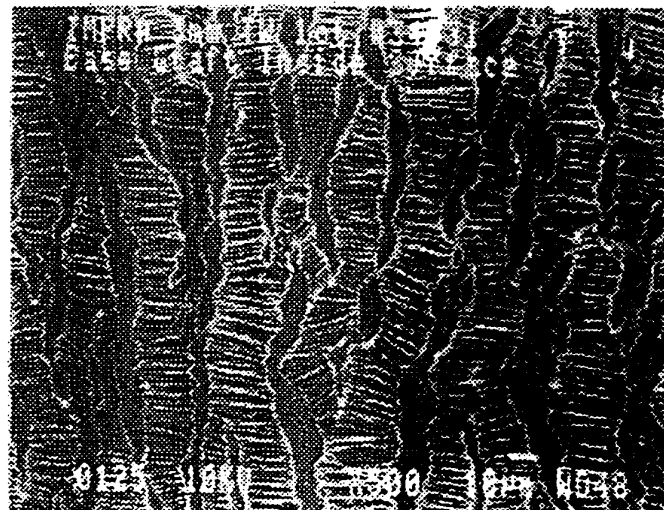


Fig. 5B

4/42

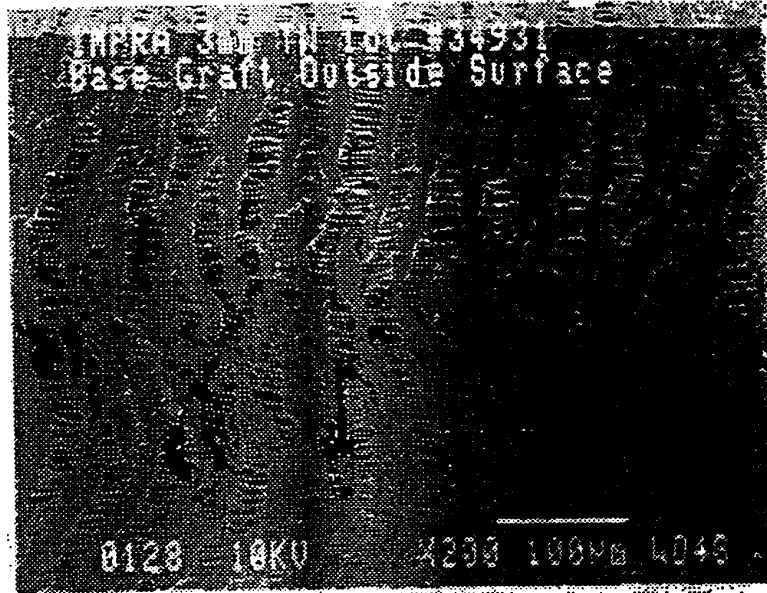


Fig. 5C

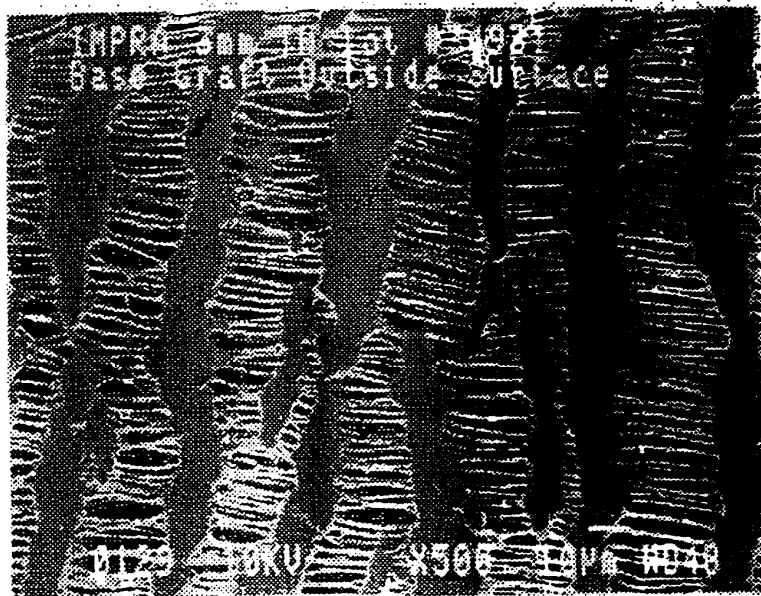


Fig. 5D

5/42

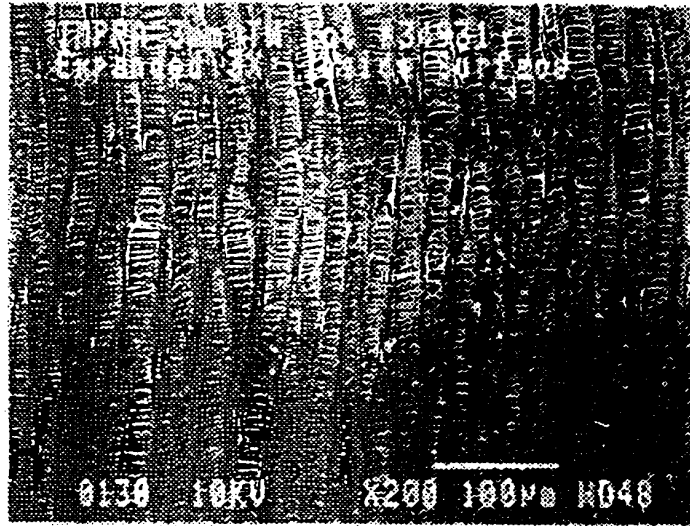


Fig. 6A

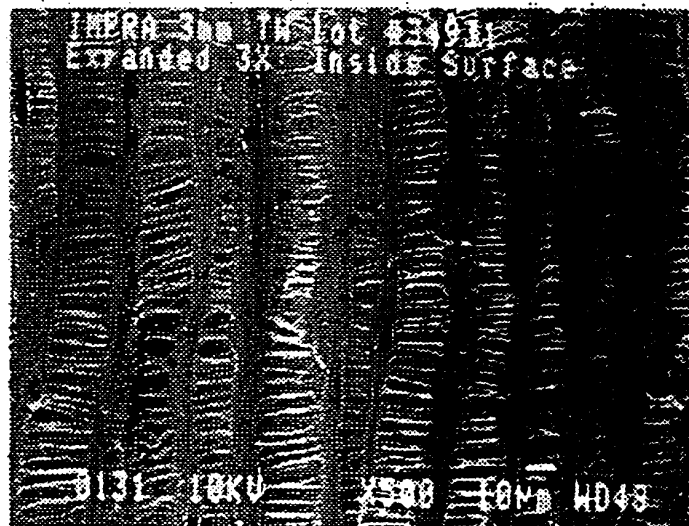


Fig. 6B

6/42



Fig. 6C

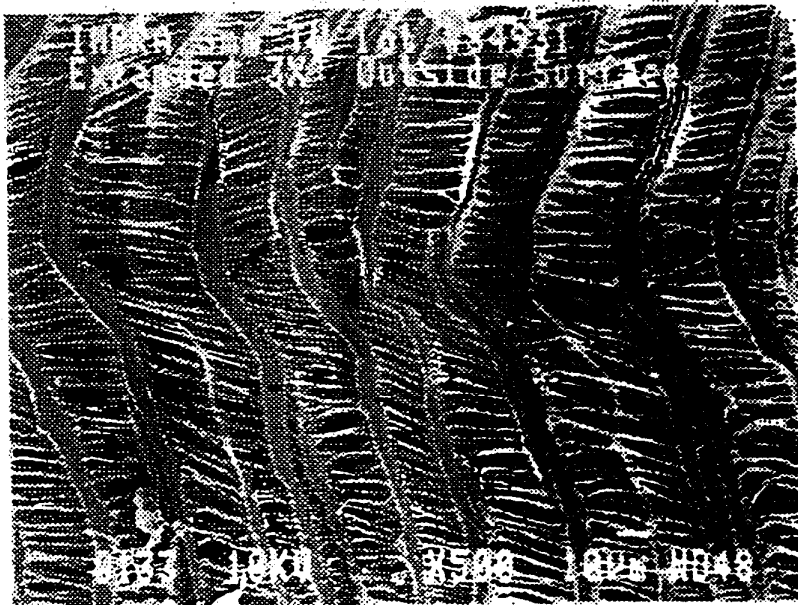


Fig. 6D

7/42

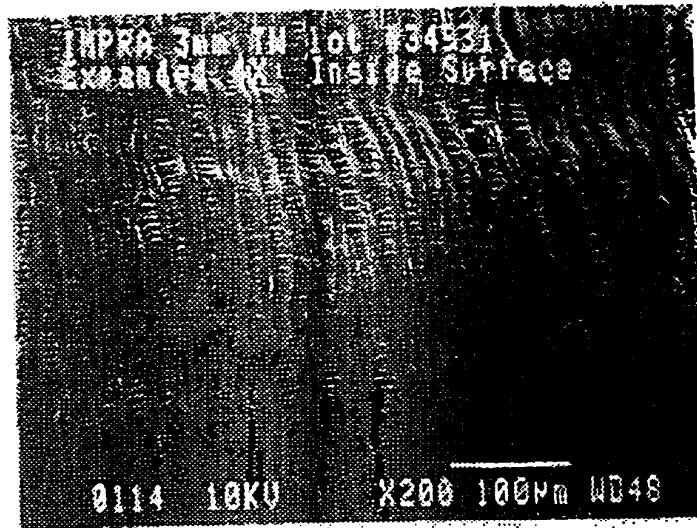


Fig. 7A

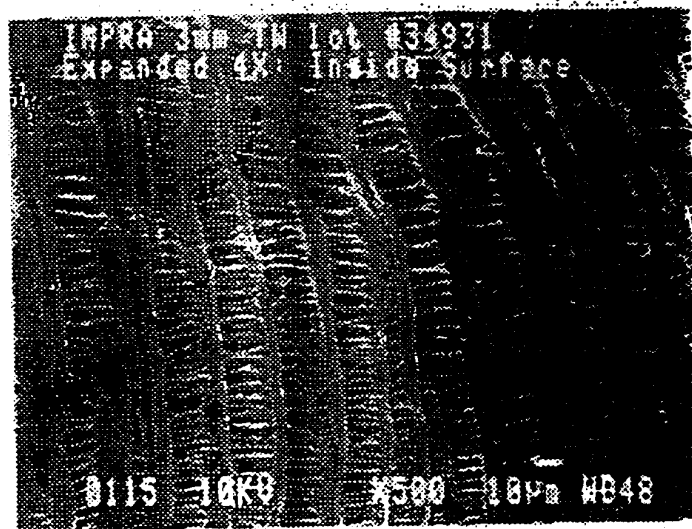


Fig. 7B

8/42



Fig. 7C

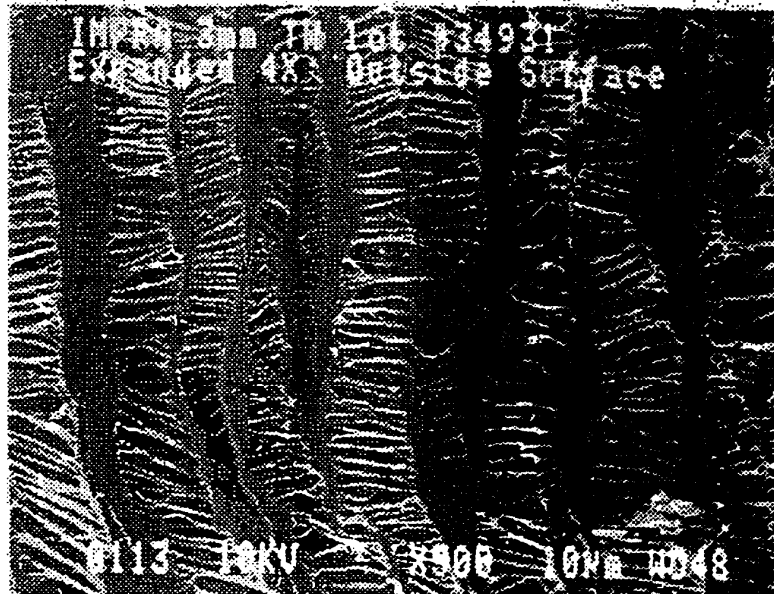


Fig. 7D

9/42

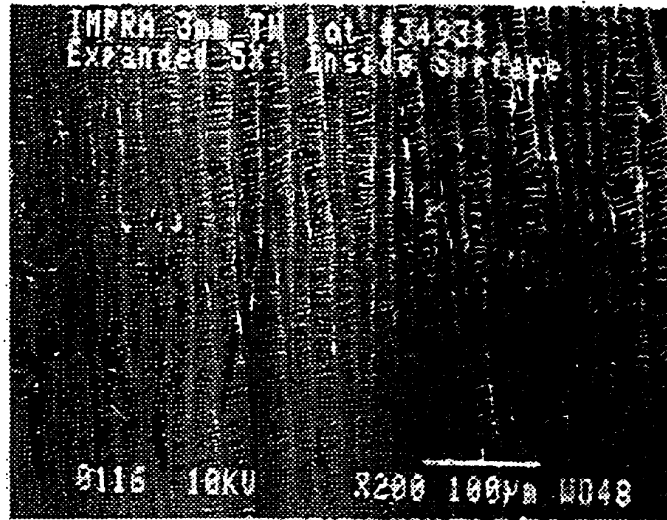


Fig. 8A

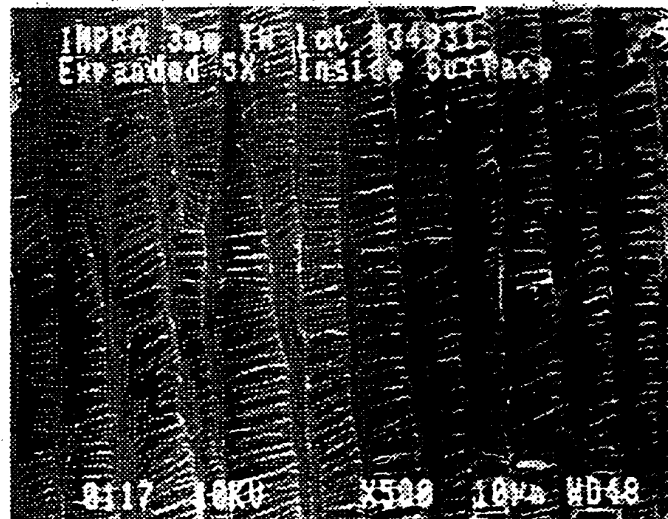


Fig. 8B

10/42

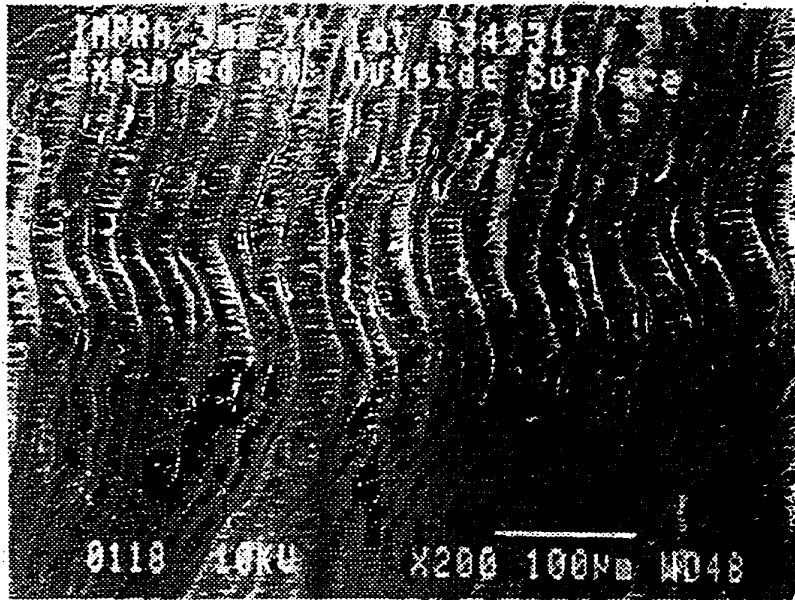


Fig. 8C



Fig. 8D

11/42

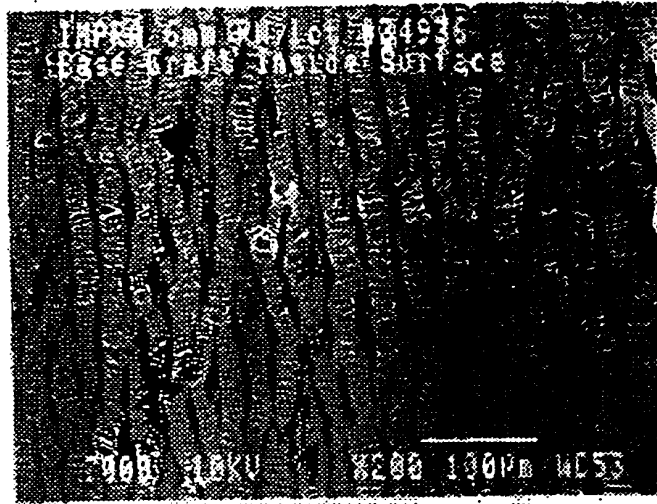


Fig. 9A

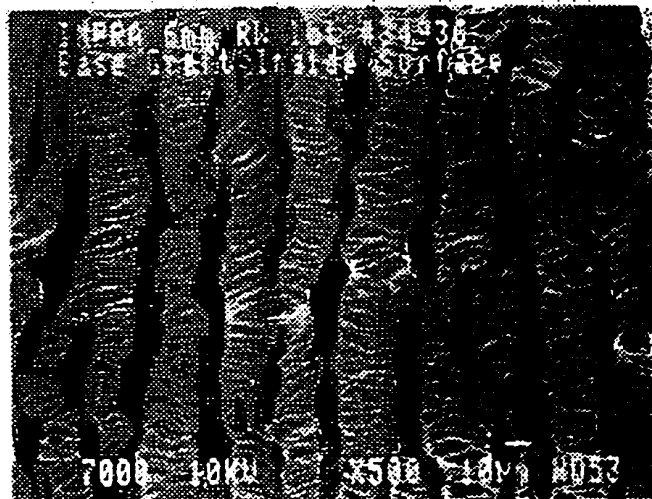


Fig. 9B

12/42

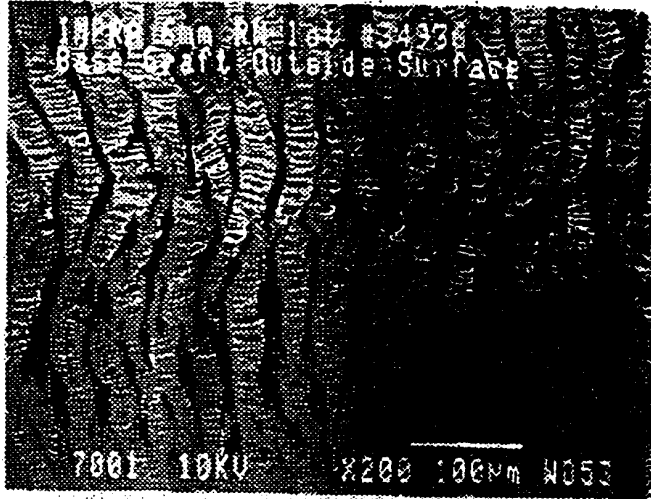


Fig. 9C



Fig. 9D

13/42

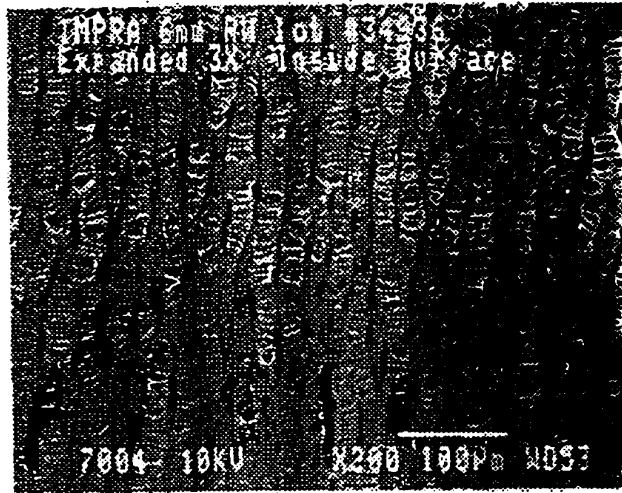


Fig. 10A

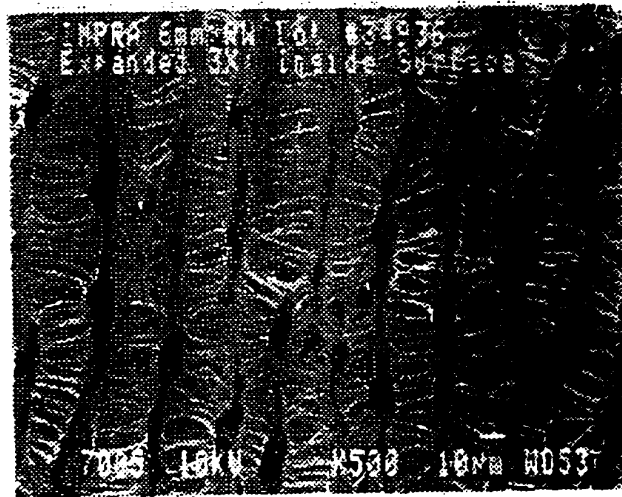


Fig. 10B

14/42

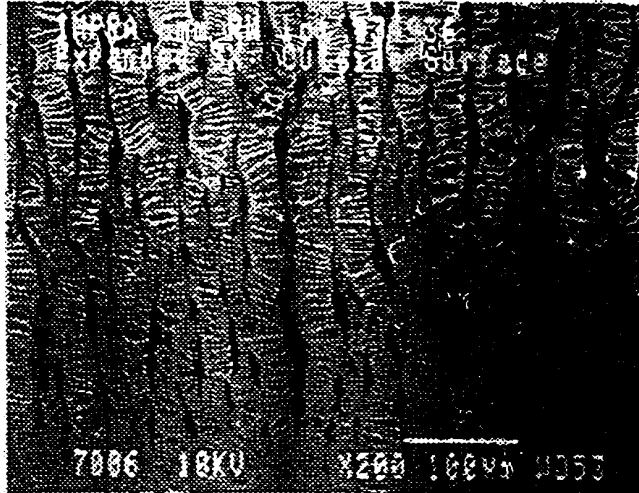


Fig. 10C

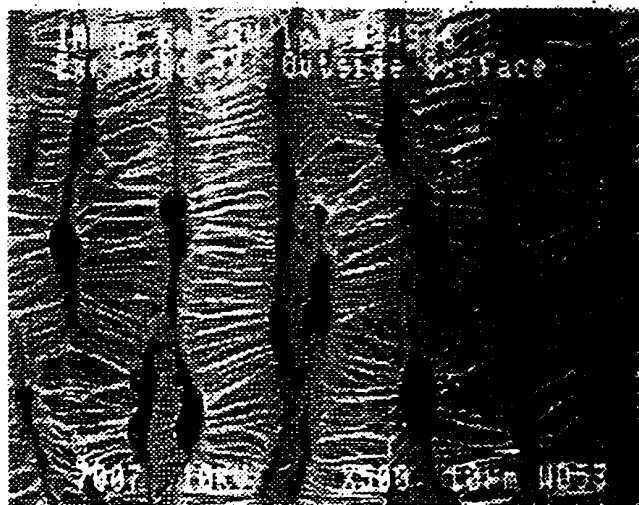


Fig. 10D

15/42



Fig. IIA

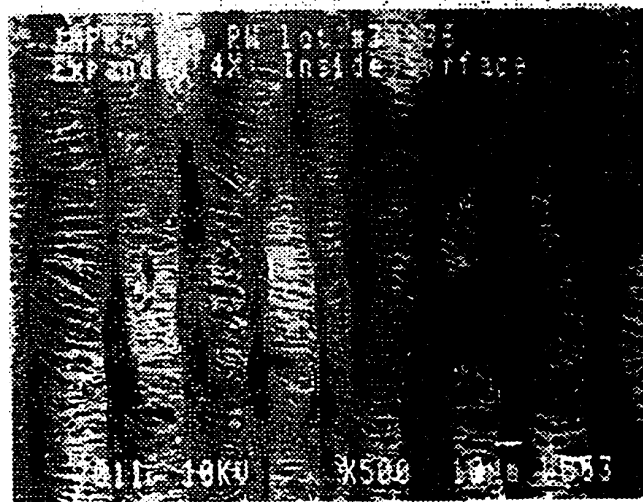


Fig. IIB

16/42

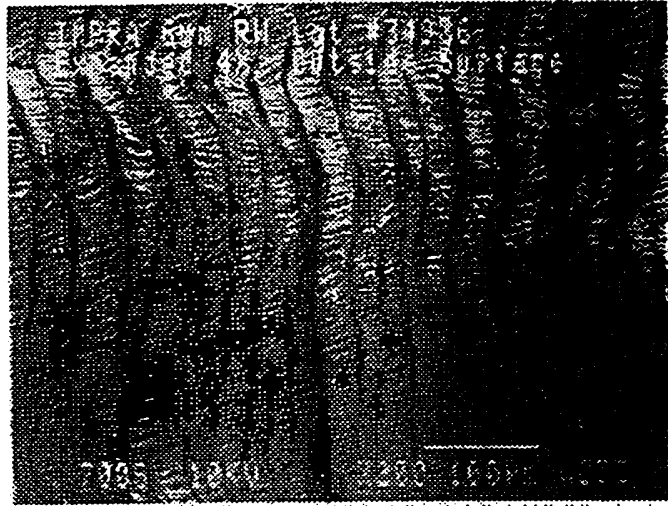


Fig. IIC



Fig. IID

17/42

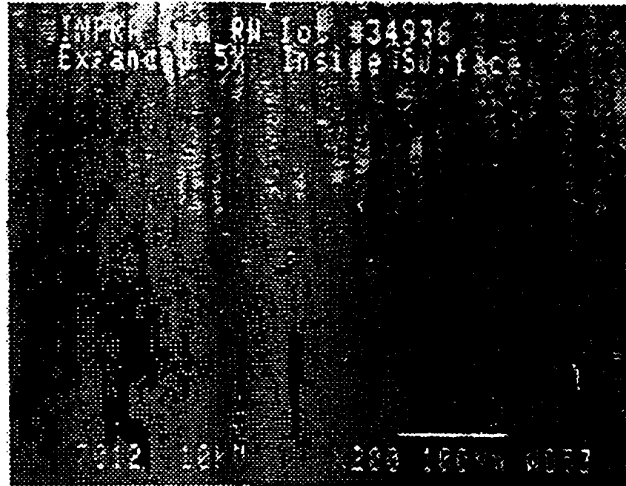


Fig. 12A



Fig. 12B

18/42



Fig. 12C

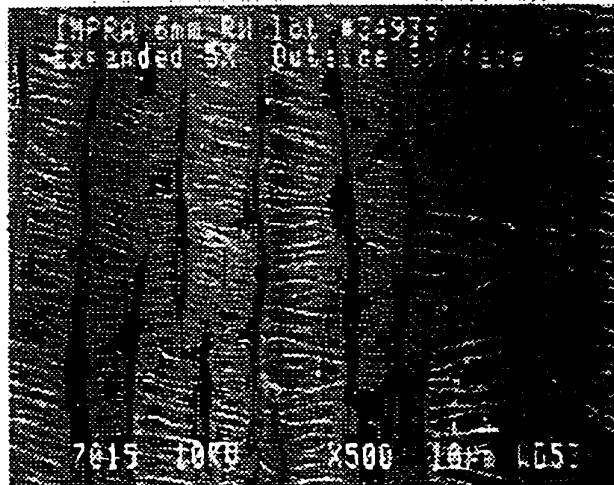


Fig. 12D

19/42



Fig. 13A



Fig. 13B

20/42

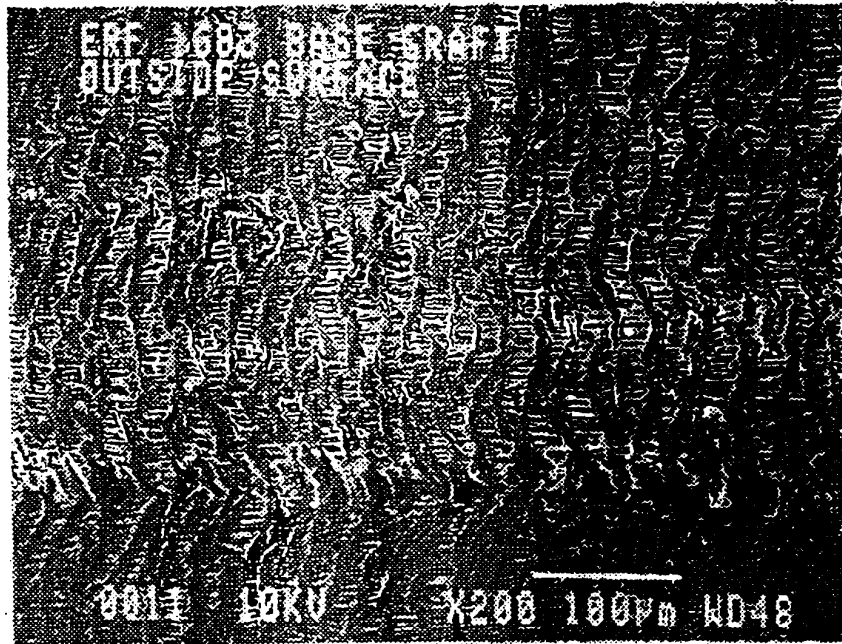


Fig. 13C

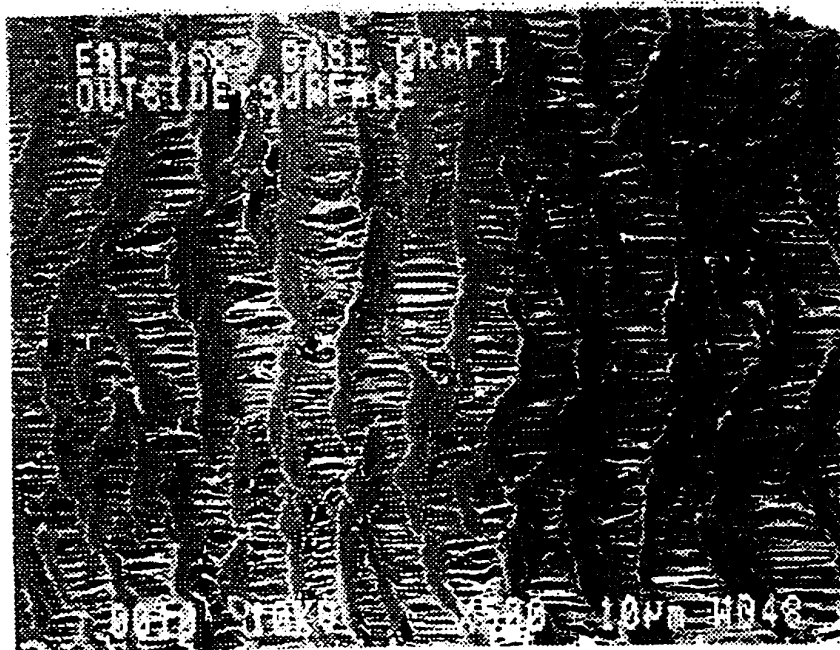


Fig. 13D

21/42

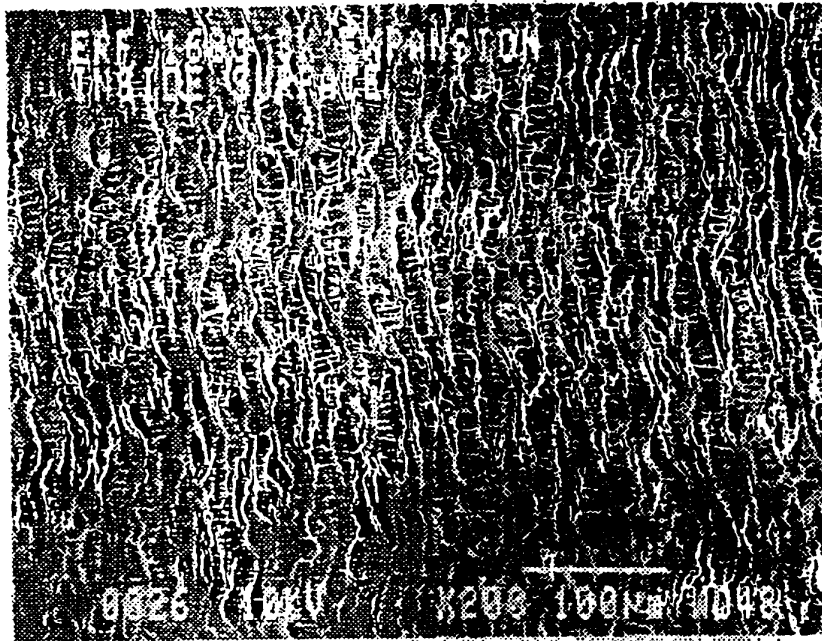


Fig. 14A

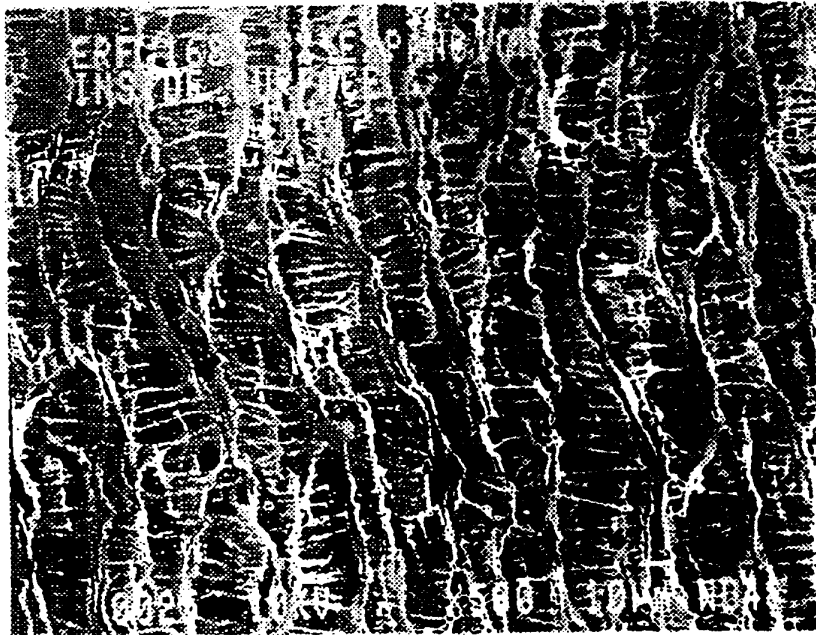


Fig. 14B

22/42

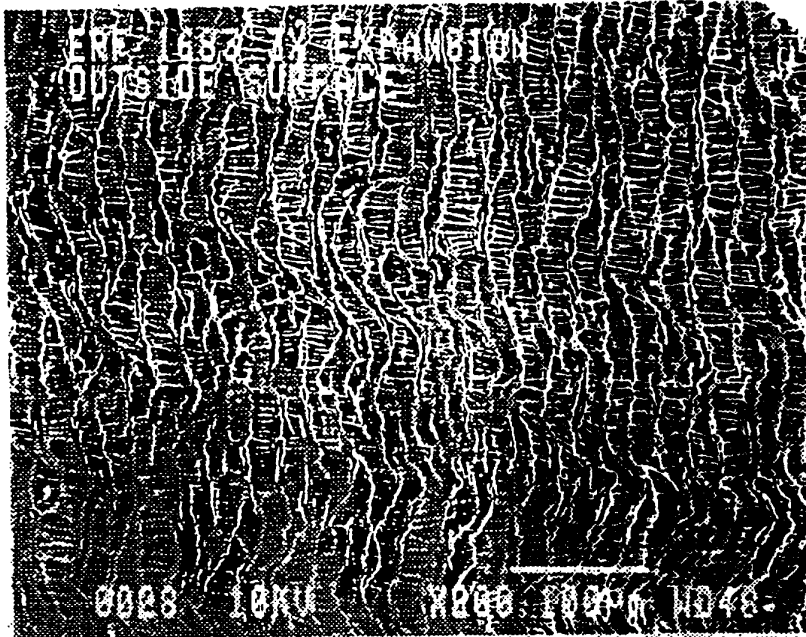


Fig. 14C

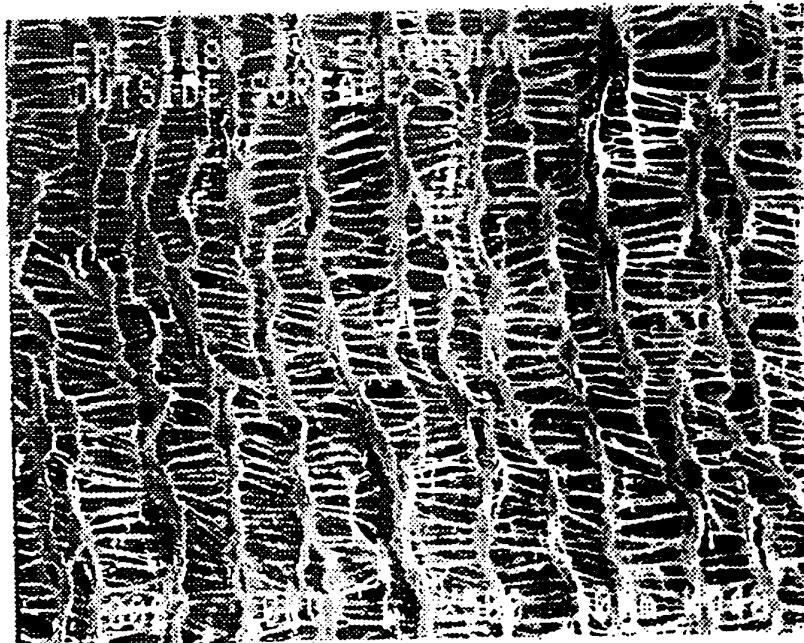


Fig. 14D

23/42

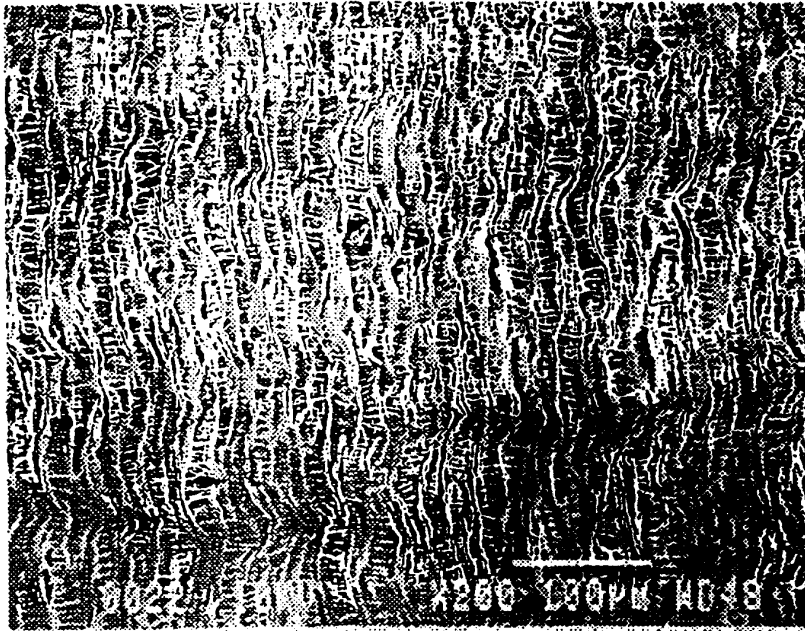


Fig. 15A

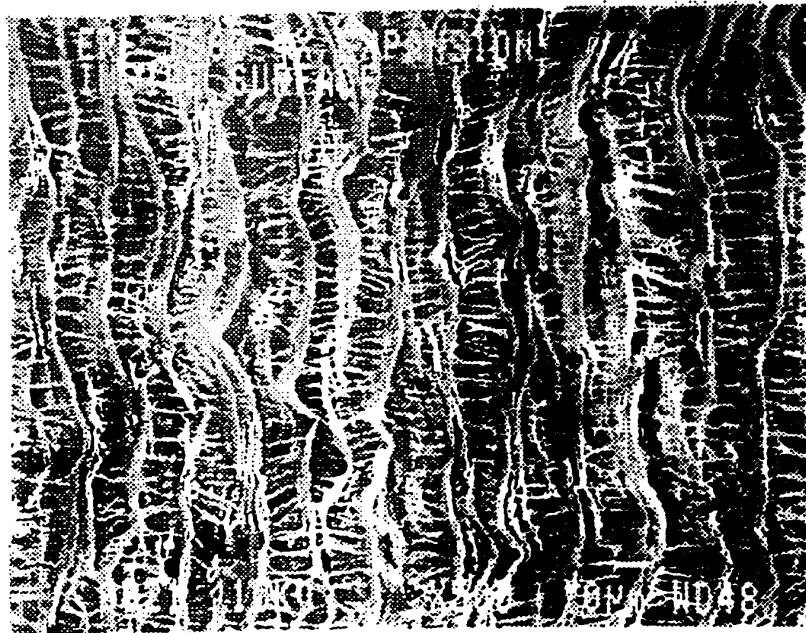


Fig. 15B

24/42

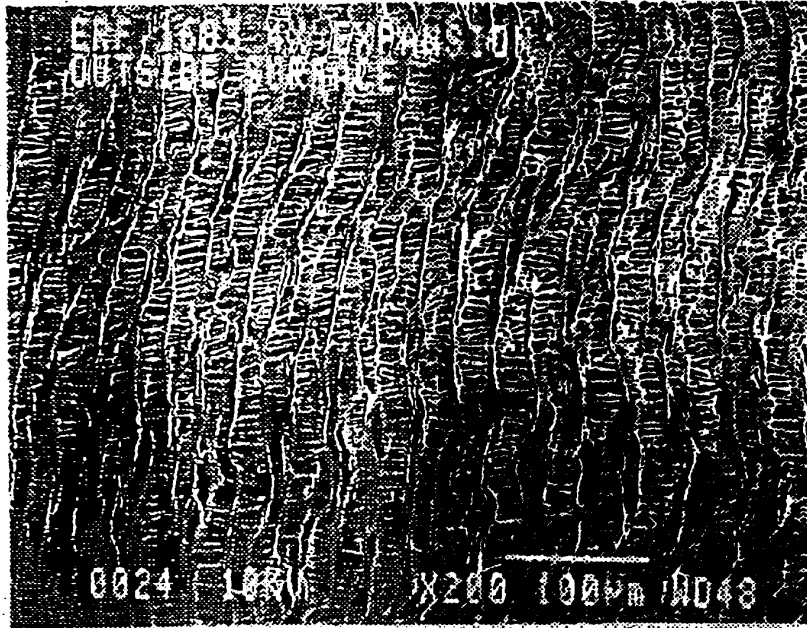


Fig. 15C

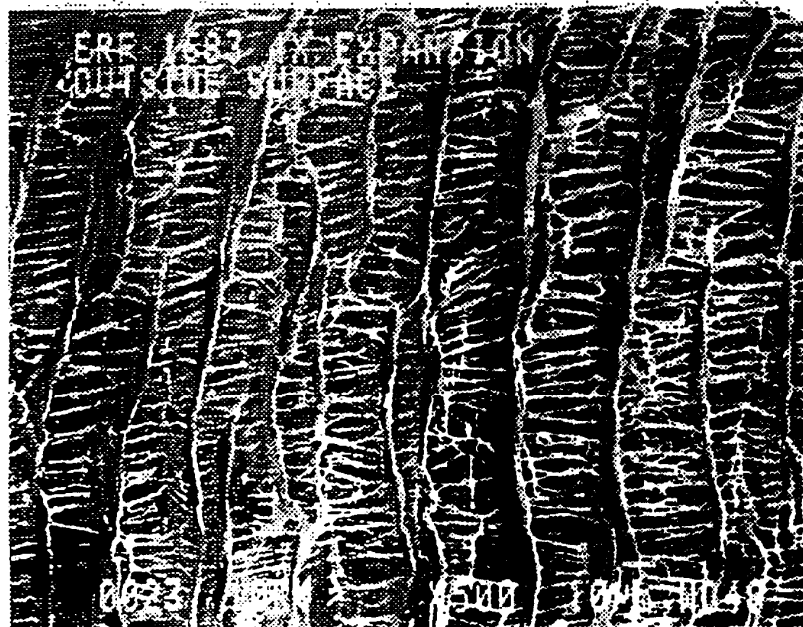


Fig. 15D

25/42

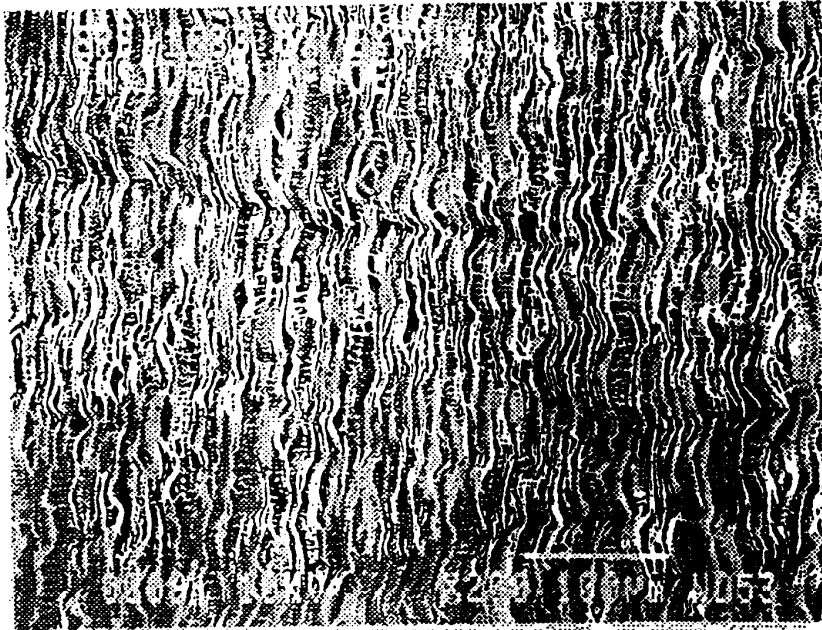


Fig. 16A

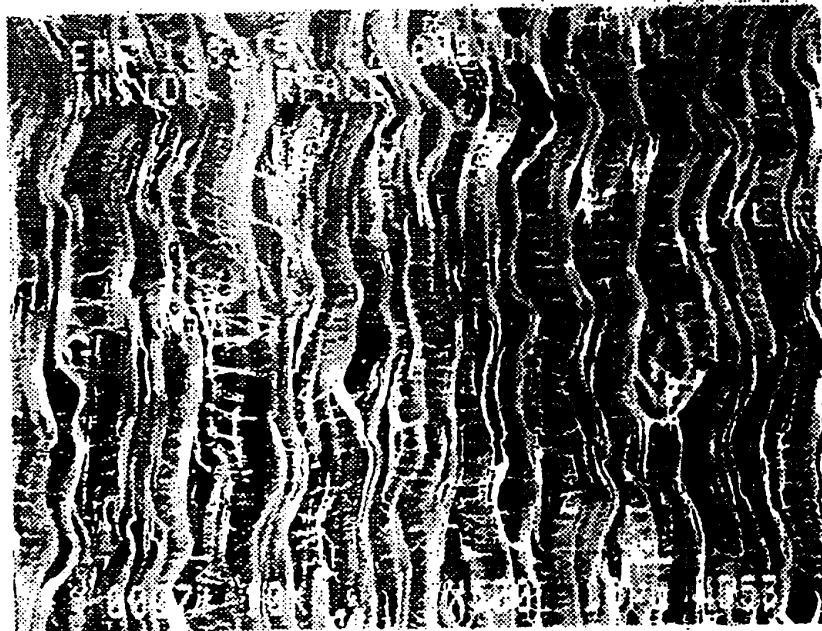


Fig. 16B

26/42

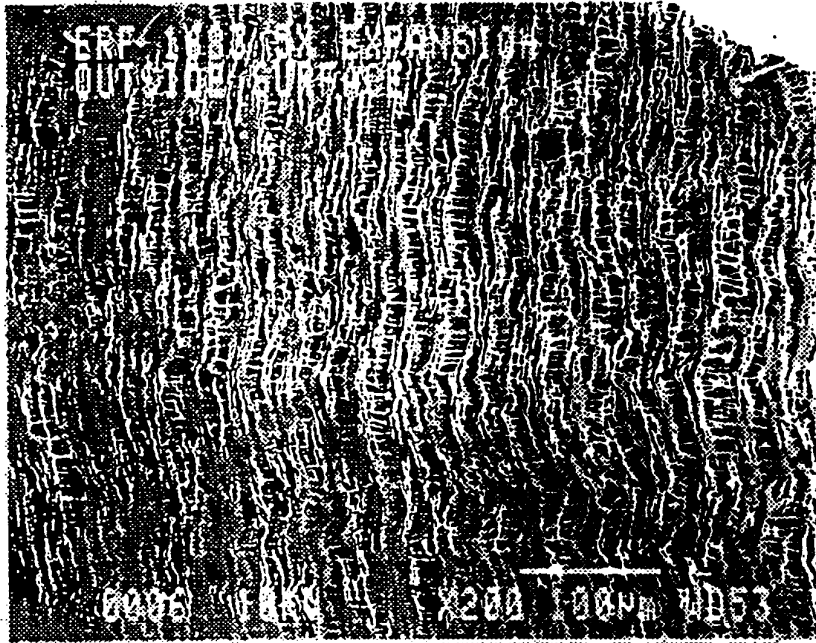


Fig. 16C

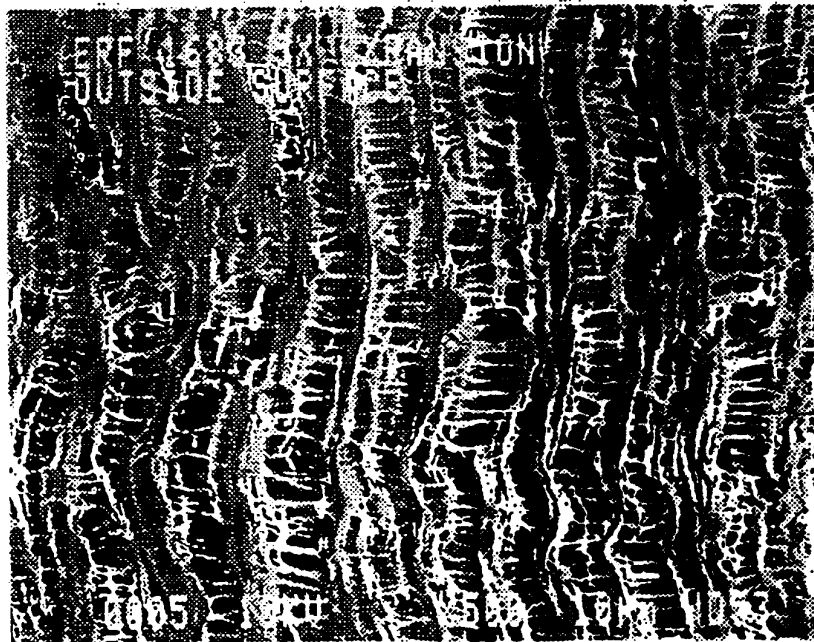


Fig. 16D

27/42

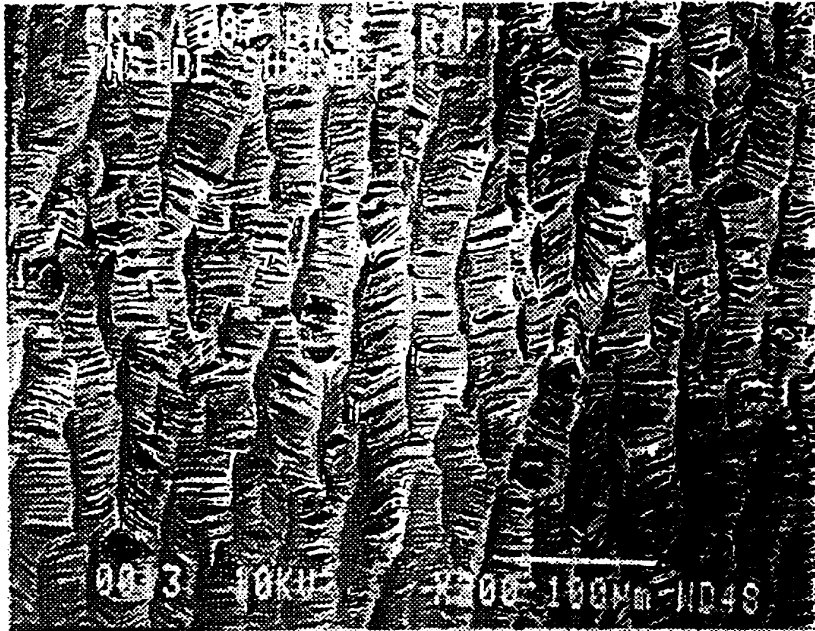


Fig. 17A

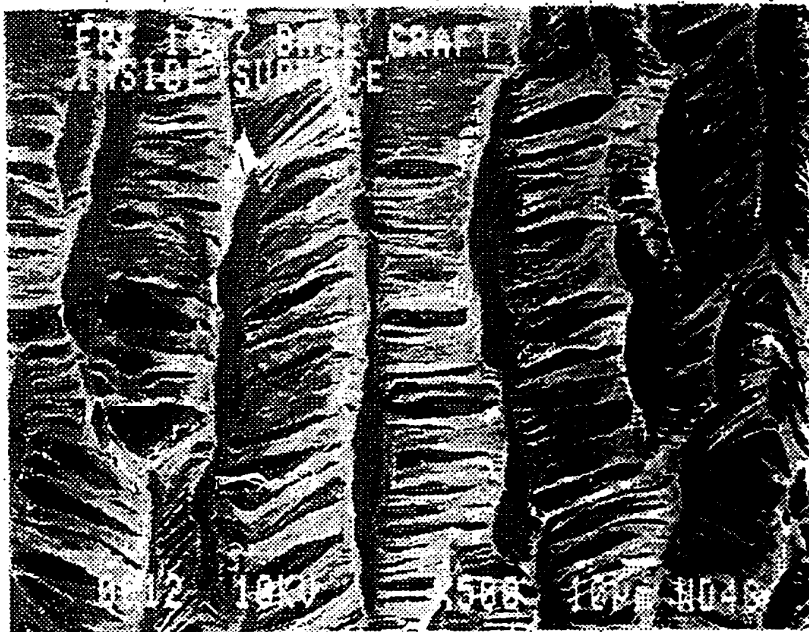


Fig. 17B

28/42

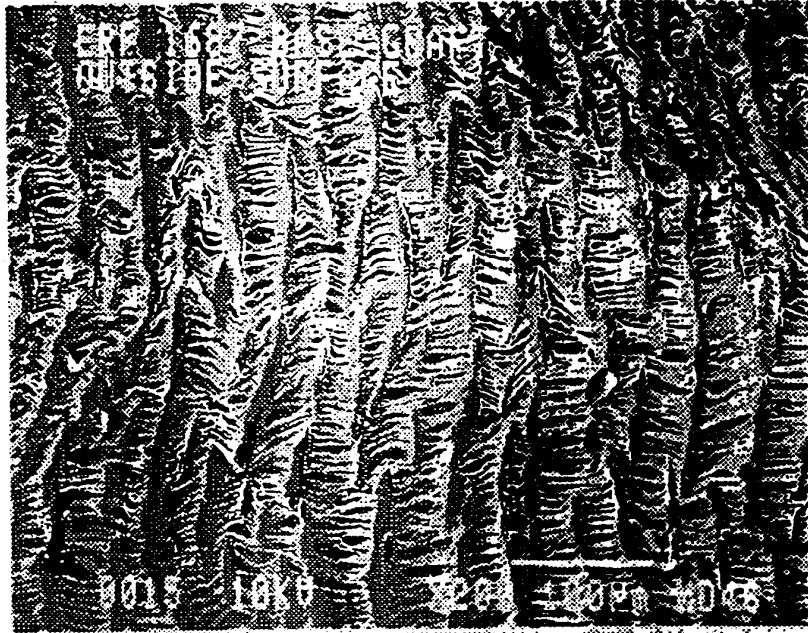


Fig. 17C

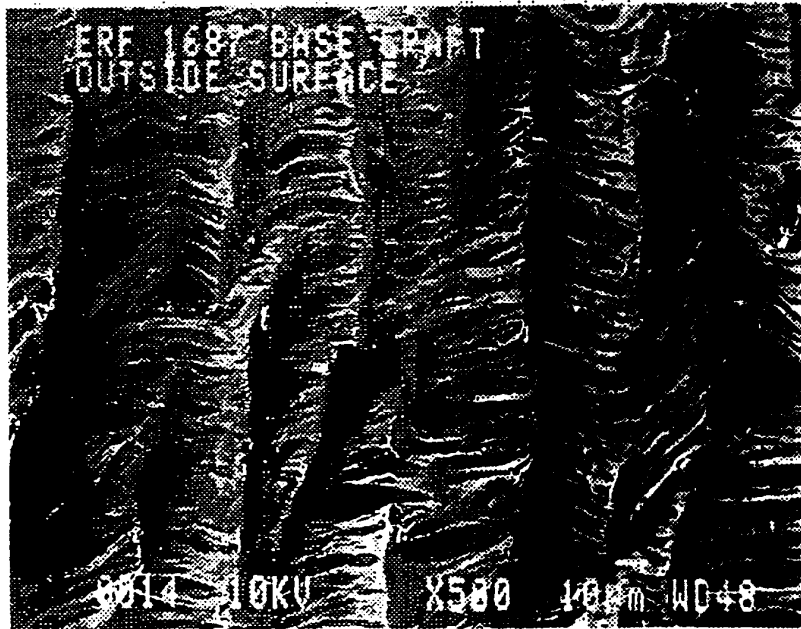


Fig. 17D

29 / 42

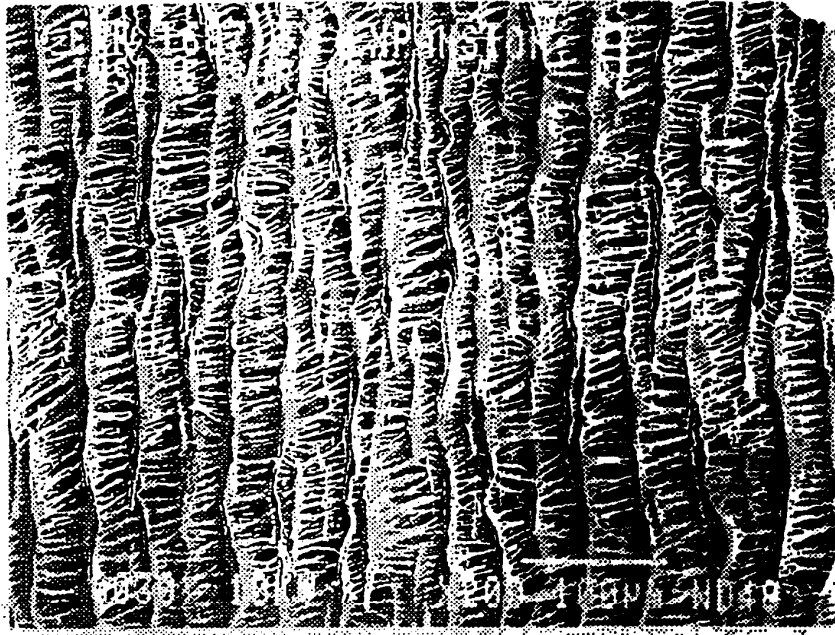


Fig. 18A

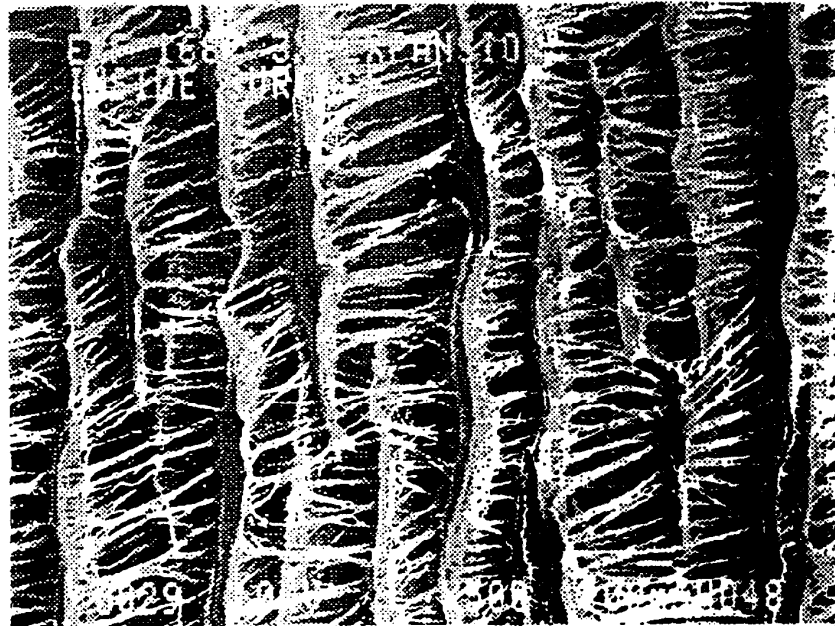


Fig. 18B

30/42

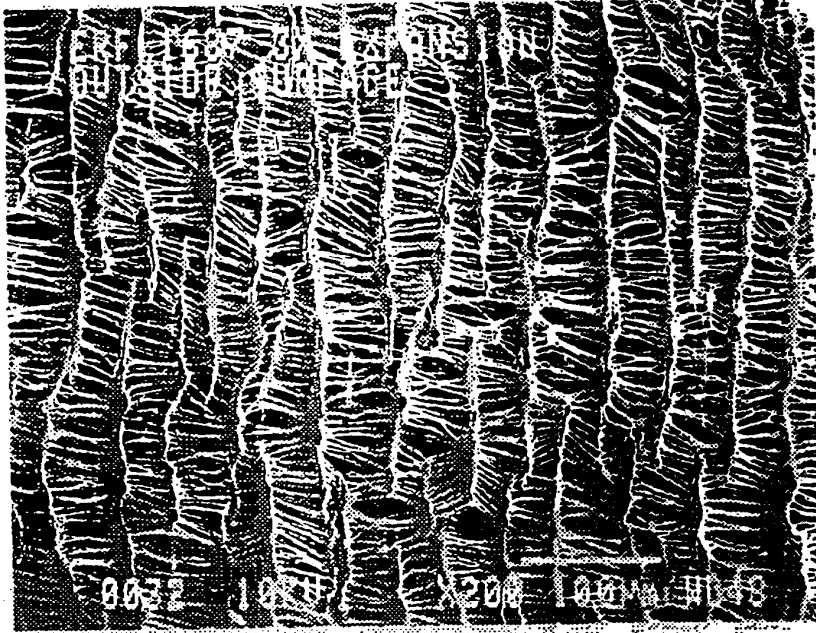


Fig. 18C

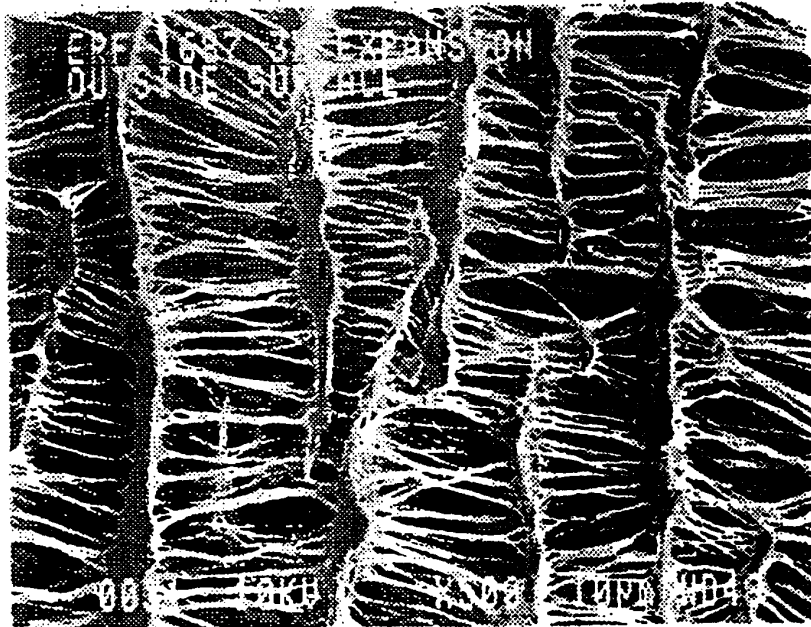


Fig. 18D

31/42

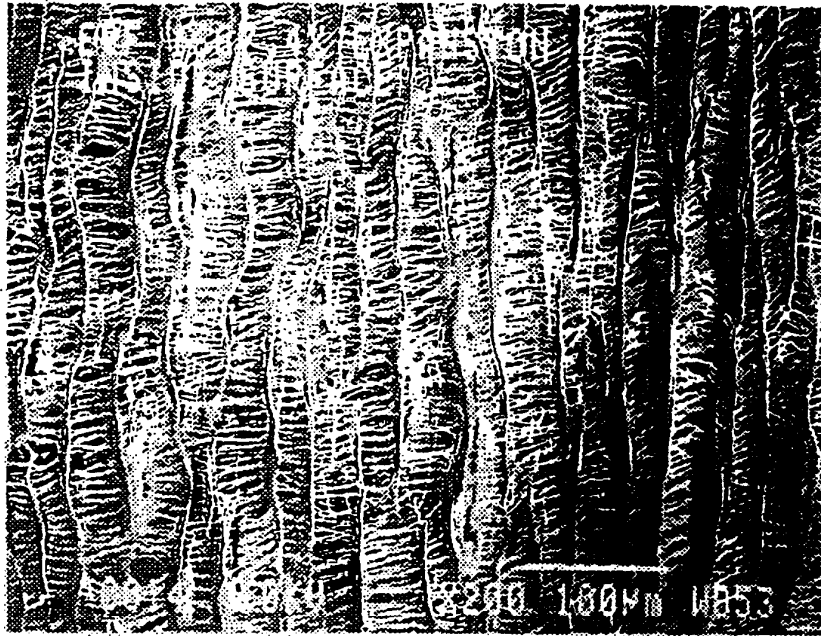


Fig. 19A

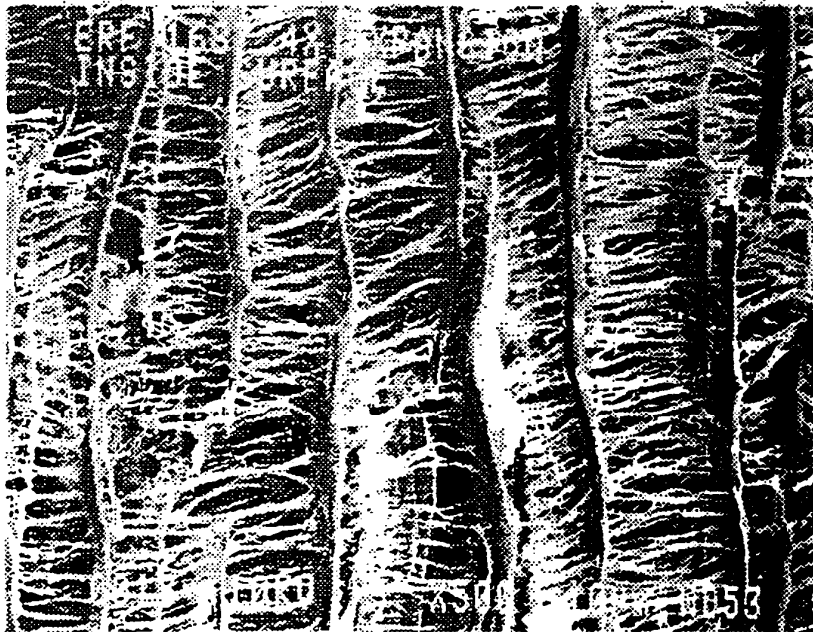


Fig. 19B

32/42

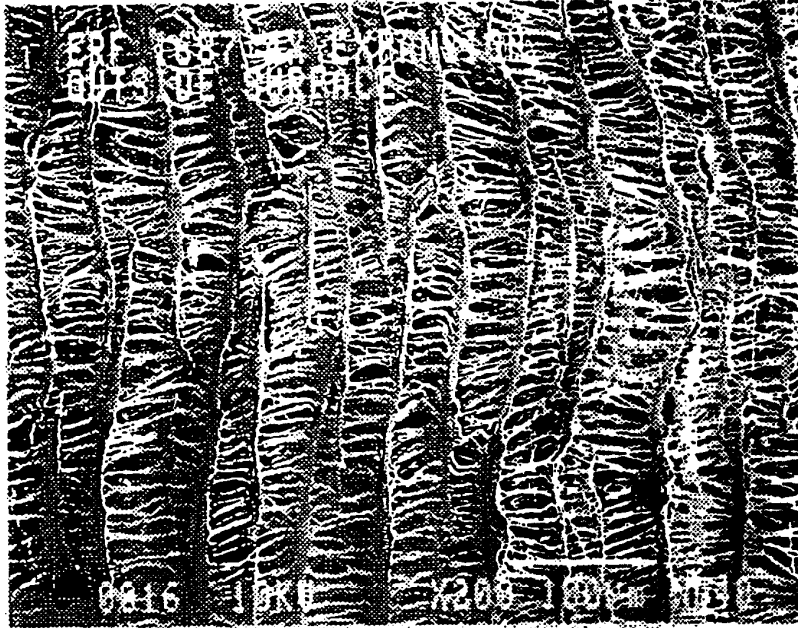


Fig. 19C

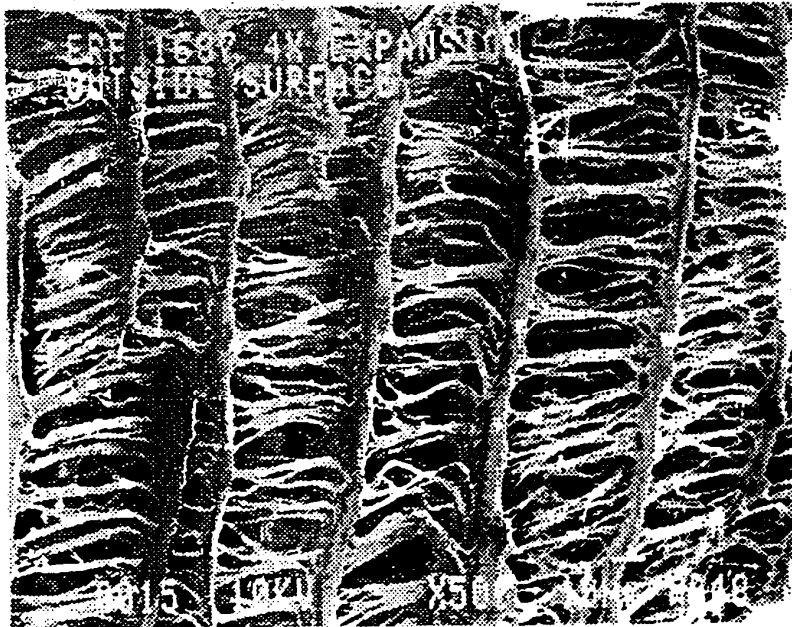


Fig. 19D

33 / 42

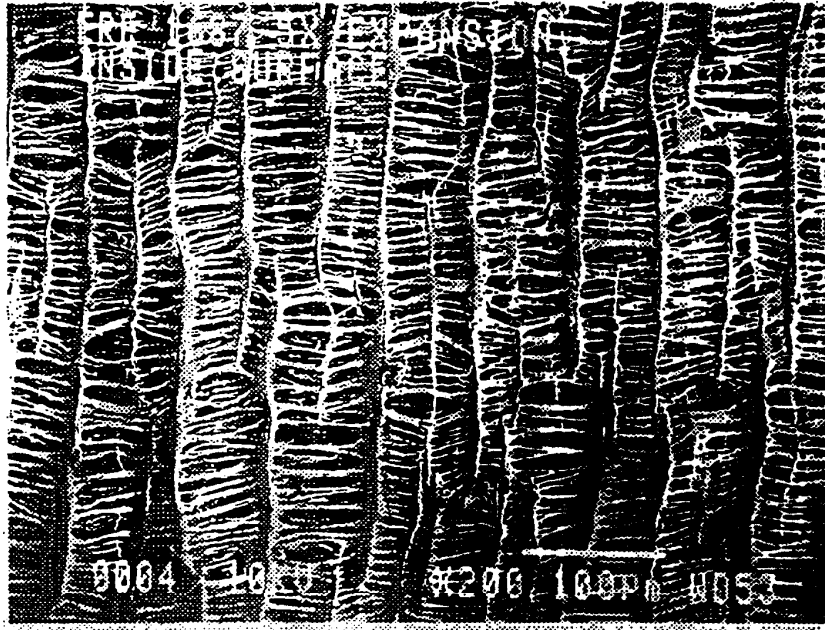


Fig. 20A

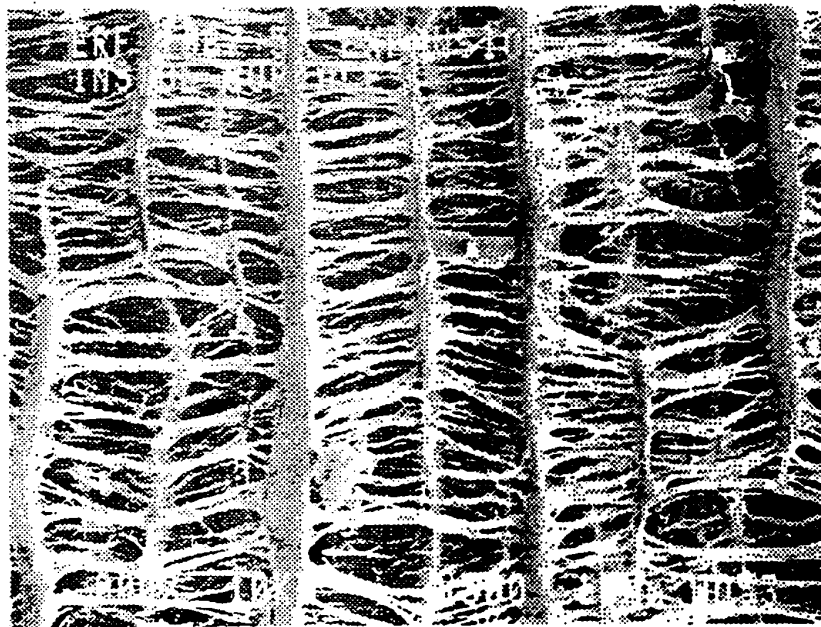


Fig. 20B

34/42

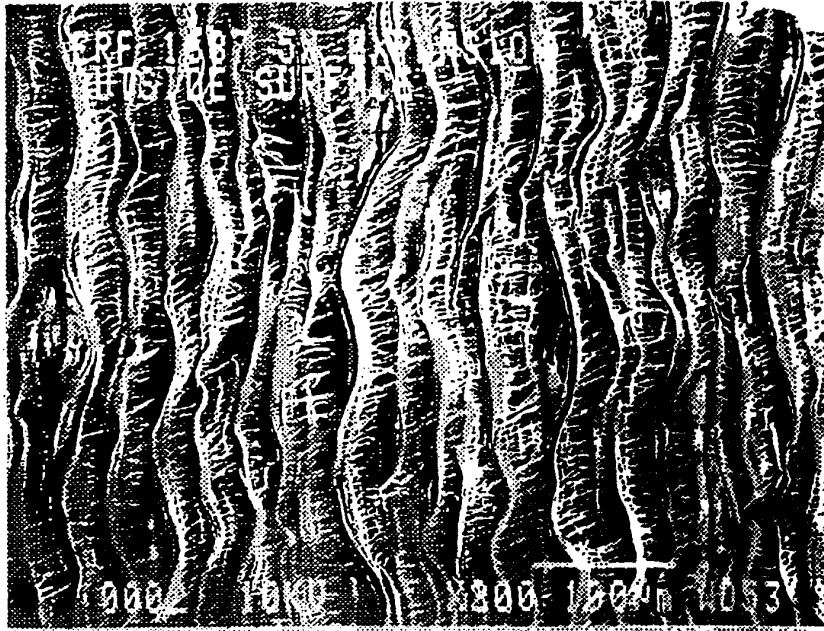


Fig. 20C

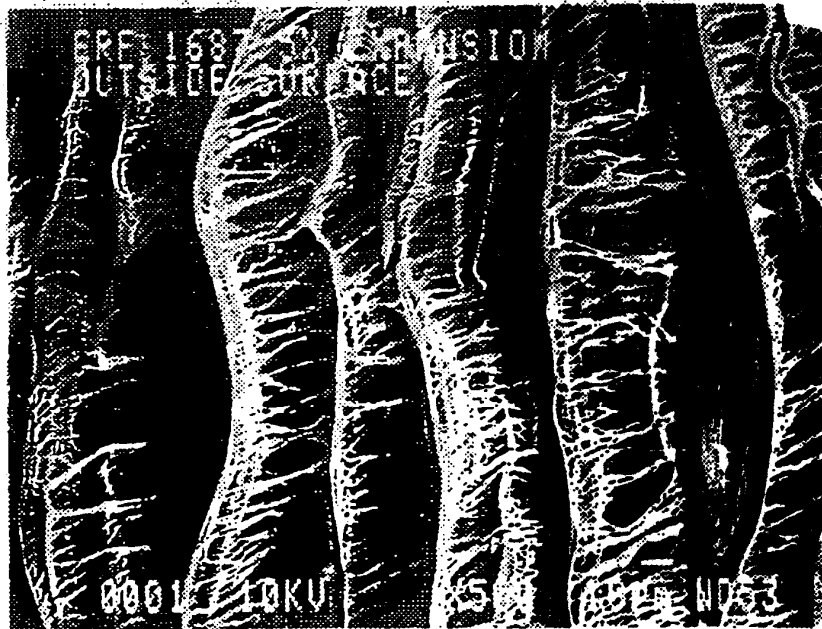


Fig. 20D

35/42

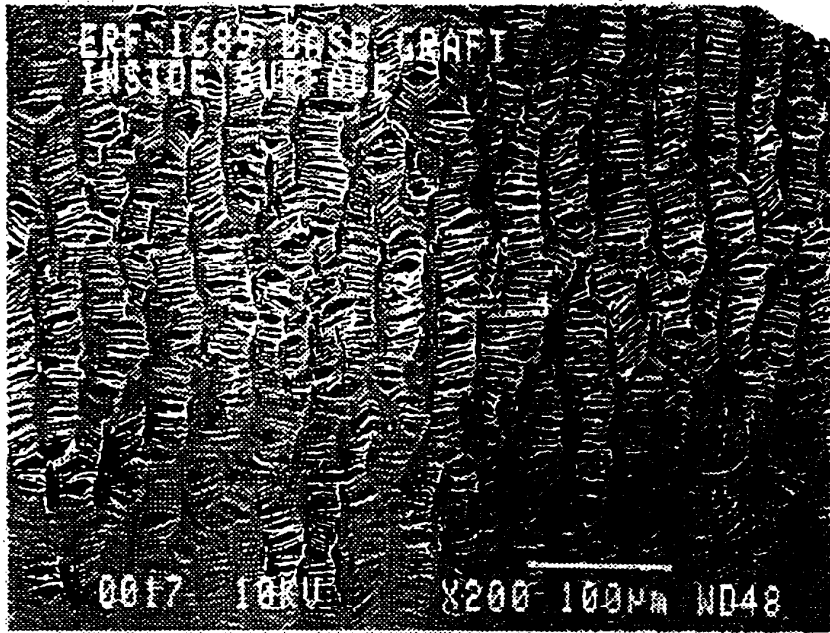


Fig. 21A

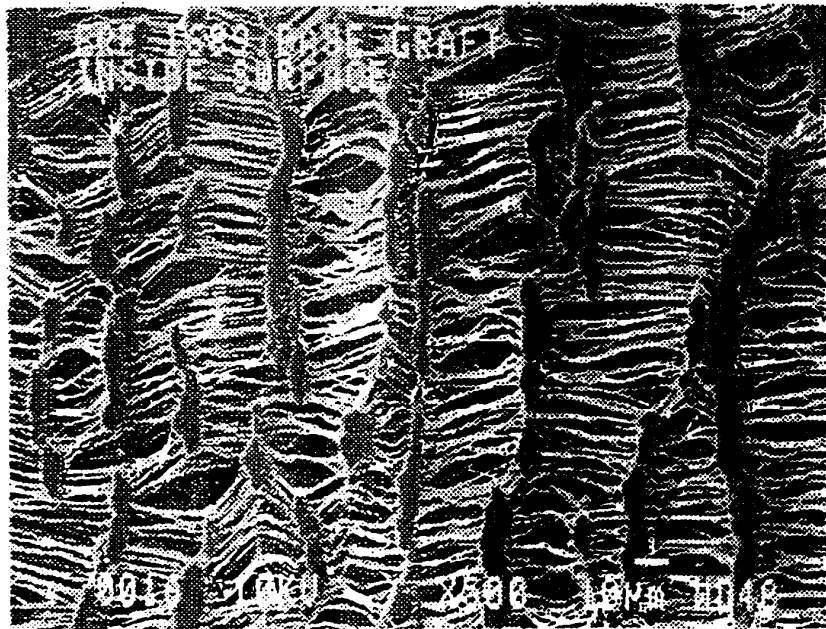


Fig. 21B

36/42

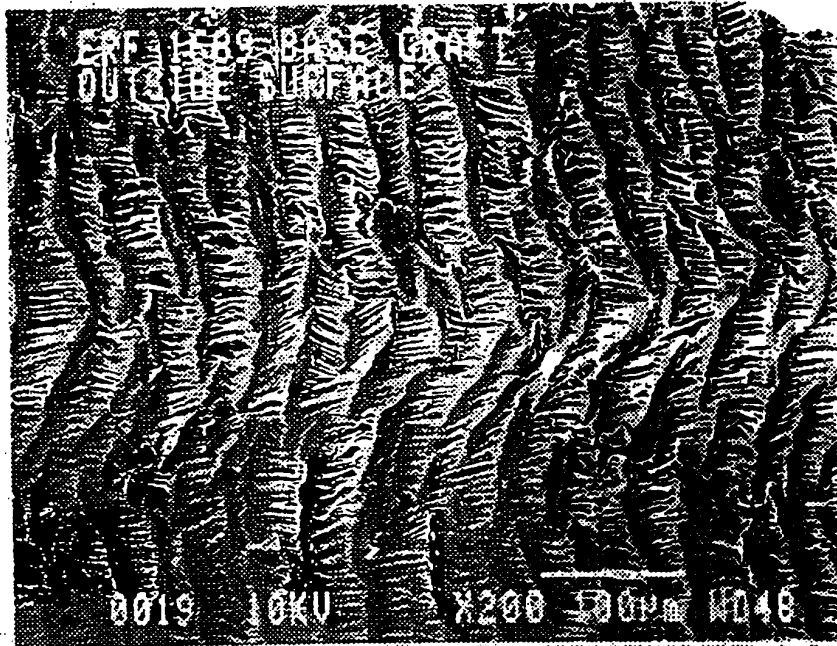


Fig. 21C

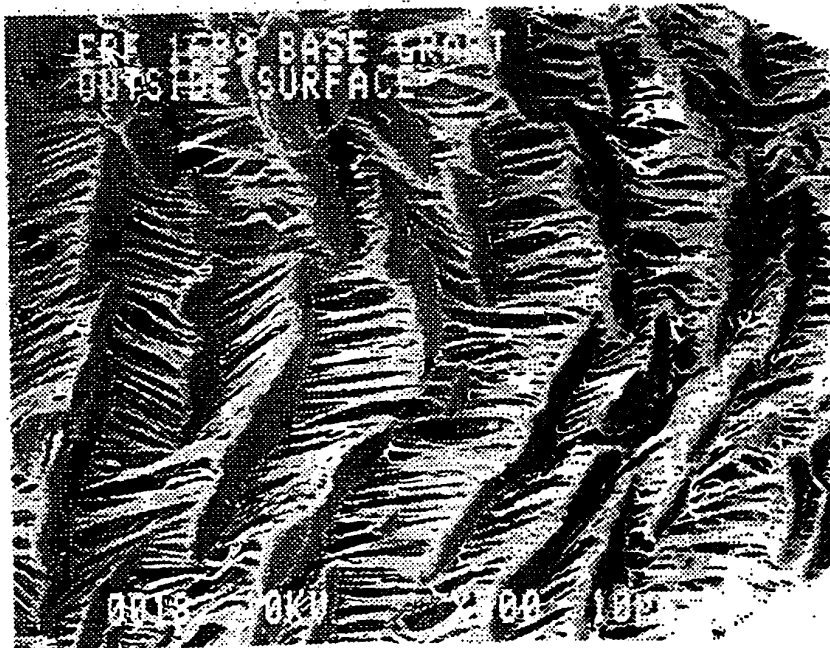


Fig. 21D

37/42

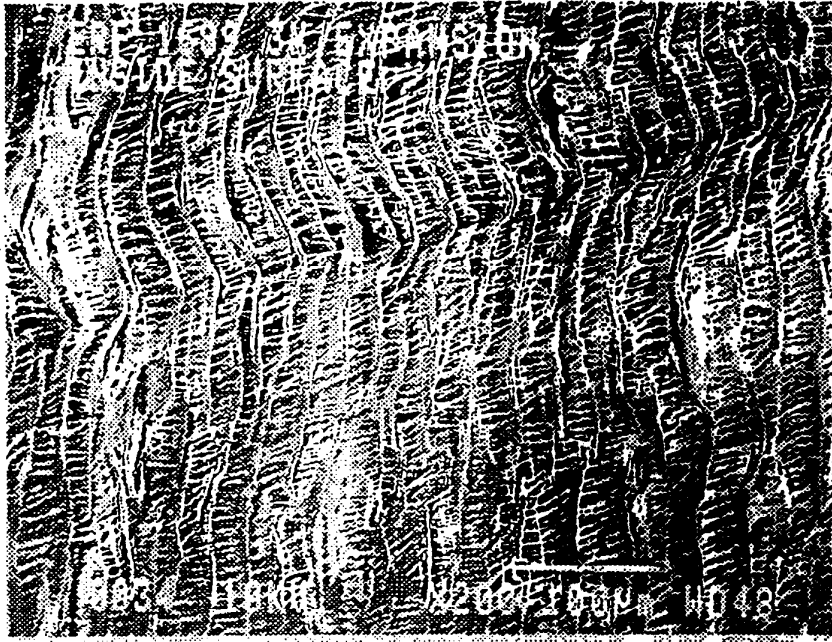


Fig. 22A

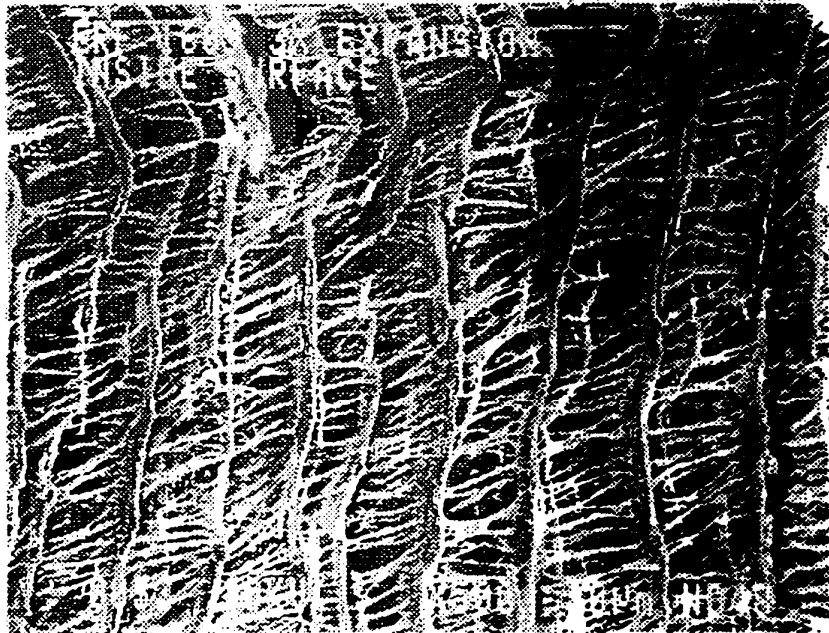


Fig. 22B

38 /42

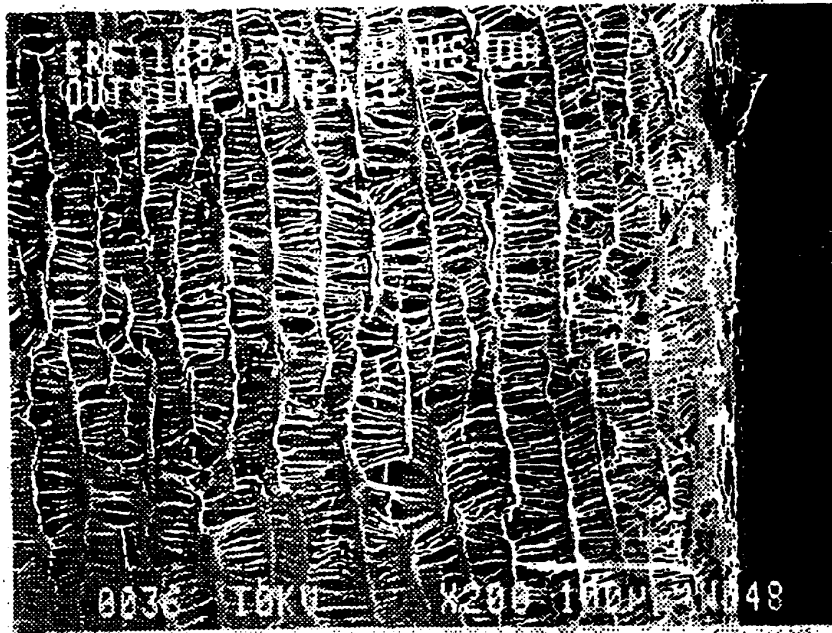


Fig. 22C

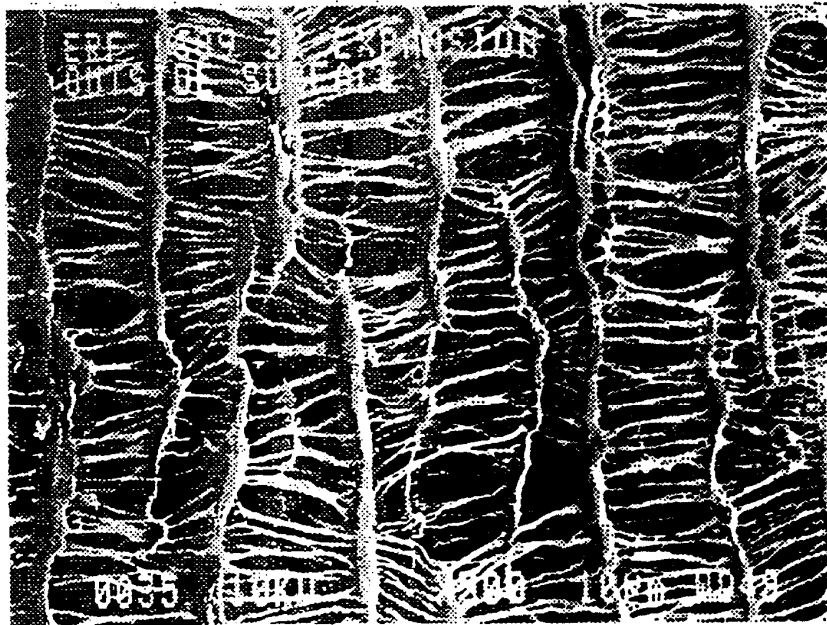


Fig. 22D

39/42

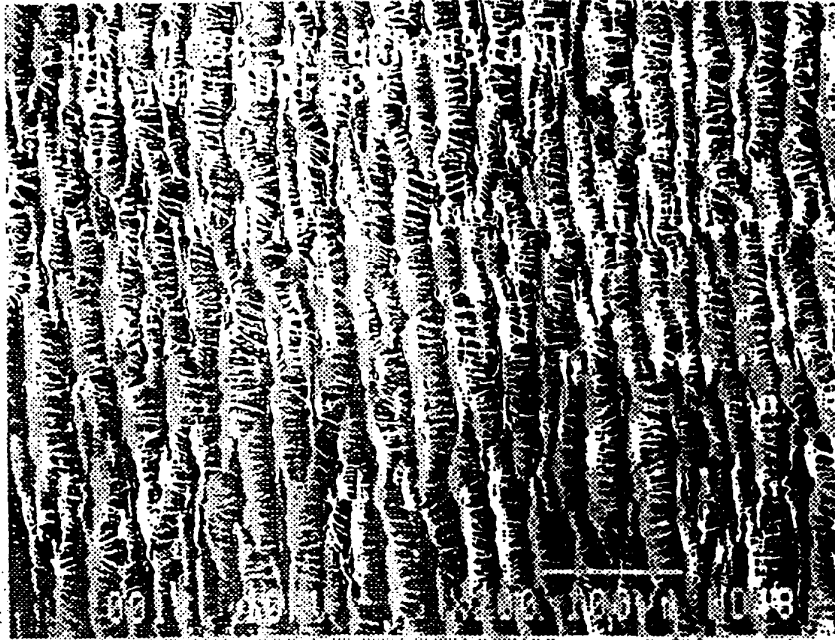


Fig. 23A

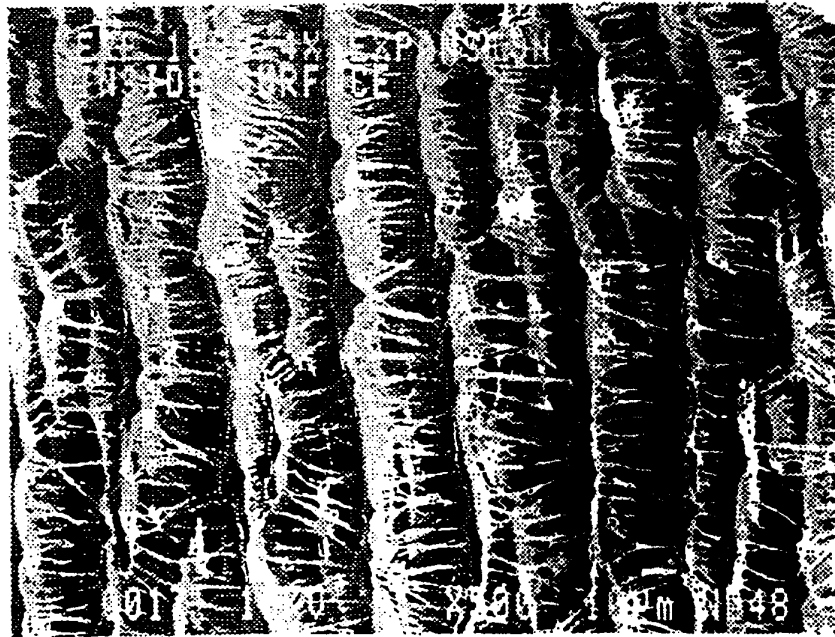


Fig. 23B

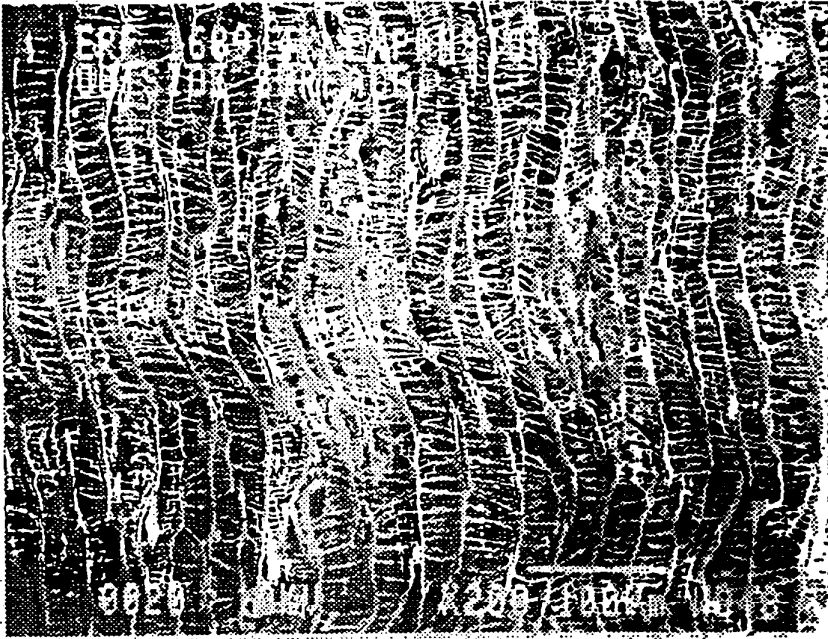


Fig. 23C

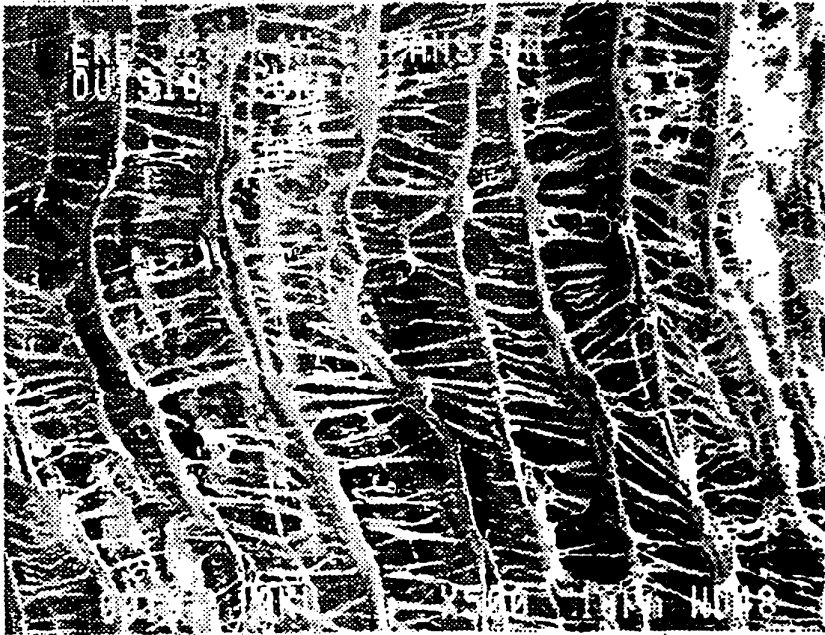


Fig. 23D

4/42

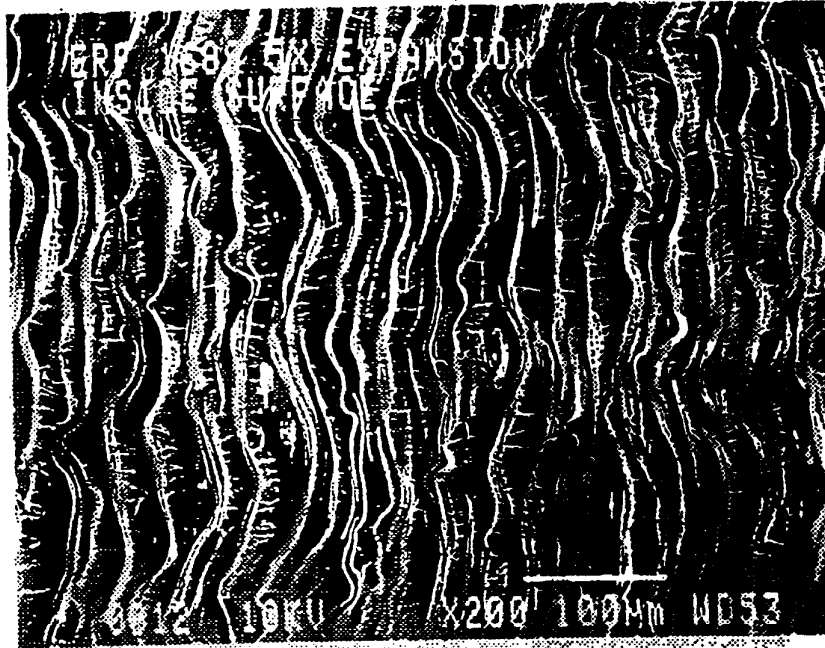


Fig. 24A

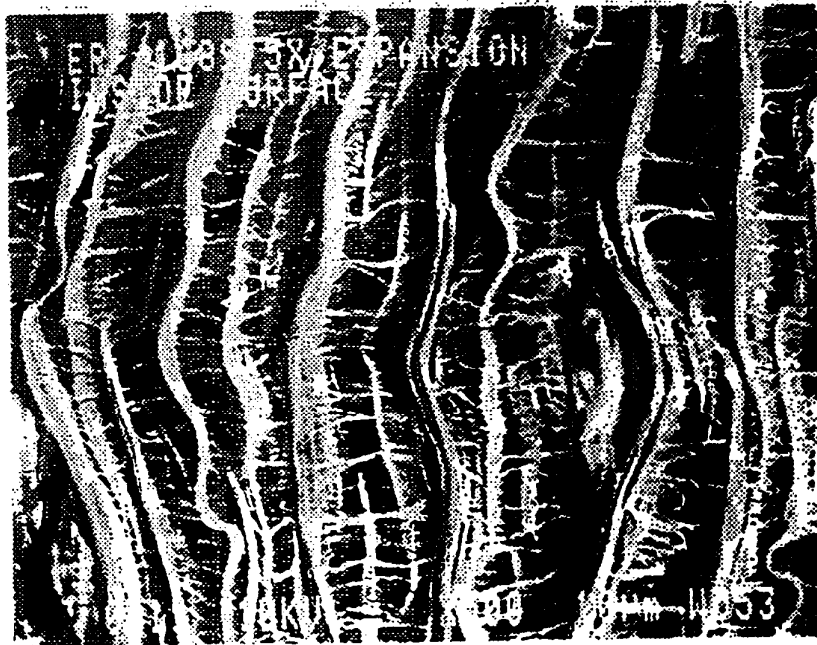


Fig. 24B

42/42

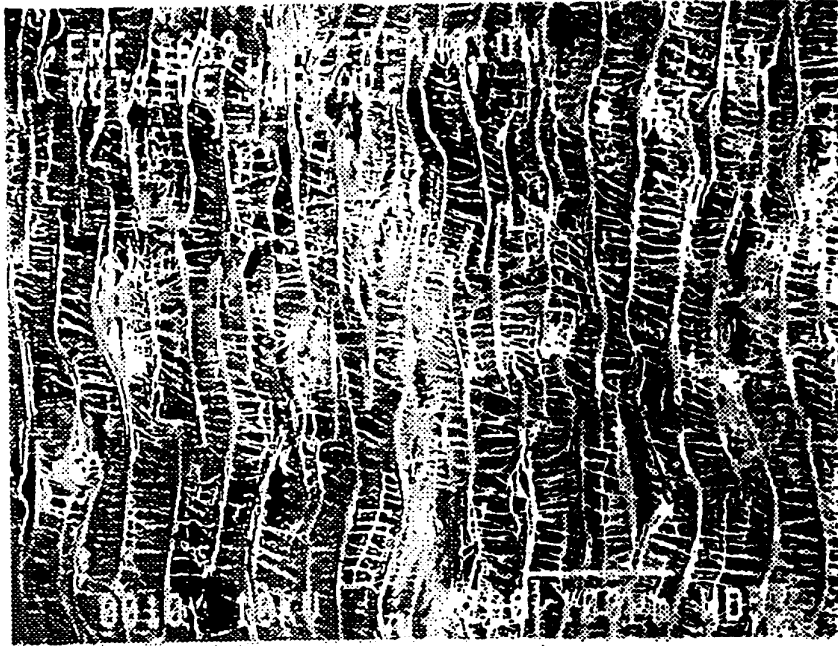


Fig. 24C

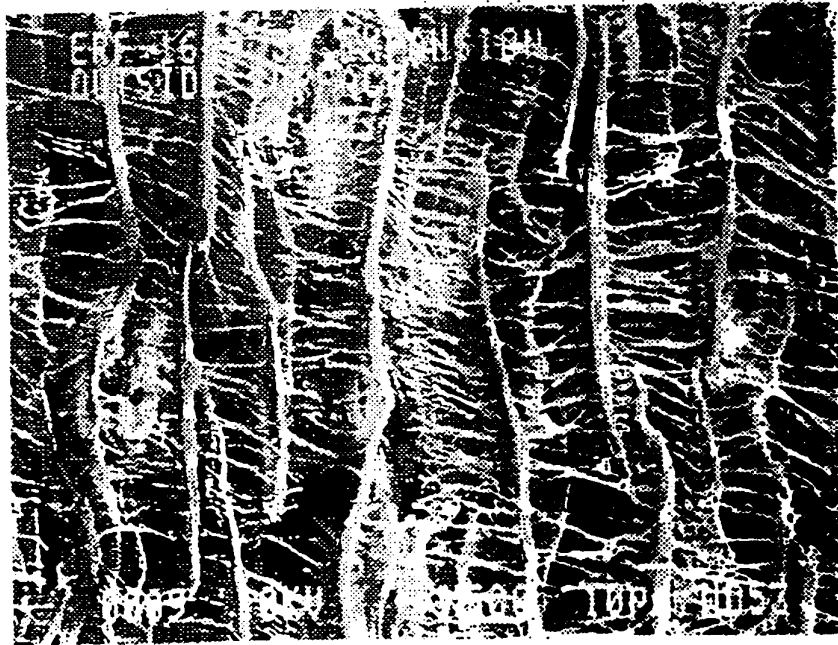


Fig. 24D