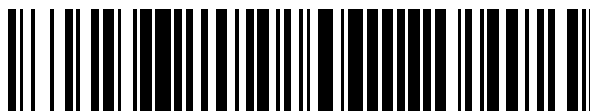


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 807**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06

(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2005 PCT/US2005/046763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2007 WO07001472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2005 E 05855344 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1890641**

54 Título: **Injerto vascular con resistencia al retorcimiento tras la sujeción**

30 Prioridad:

17.06.2005 US 692172 P

30.08.2005 WO PCT/US2005/031186

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

C.R. BARD, INC. (100.0%)

730 CENTRAL AVENUE

MURRAY HILL, NEW JERSEY 07974, US

72 Inventor/es:

BOGERT, DAVID L. y

ABBOTT, JAMIE

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 625 807 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

Injerto vascular con resistencia al retorcimiento tras la sujeción

5 **Antecedentes de la invención**

Los pacientes que padecen función renal reducida o insuficiencia renal a menudo tienen que someterse a tratamientos de hemodiálisis. Durante la diálisis, se extrae sangre del paciente y se hace circular a través de una máquina de hemodiálisis. La máquina elimina productos de desecho tóxicos y devuelve la sangre purificada al paciente. Normalmente, los tratamientos de diálisis se realizan tres veces a la semana durante la duración de la vida de un paciente a menos que se produzca un procedimiento de trasplante de riñón. Para llevar a cabo satisfactoriamente un tratamiento de hemodiálisis, debe hacerse circular la sangre a través de la máquina de hemodiálisis a de 150 a 600 ml/minuto o una velocidad de flujo superior durante aproximadamente 3-4 horas. Se cree que el flujo sanguíneo del sistema venoso es inadecuado para satisfacer la velocidad de flujo requerida y no son viables punciones repetidas de arterias grandes. Por tanto, a menudo se crean fístulas nativas para proporcionar acceso al flujo sanguíneo para las máquinas de hemodiálisis.

Si no están disponibles fístulas nativas o no pueden usarse para la hemodiálisis, entonces se colocan quirúrgicamente injertos vasculares, normalmente hechos de tubos de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), entre una arteria y una vena (injertos AV de ePTFE). Este procedimiento es especialmente útil en pacientes que no tienen vasos sanguíneos que soporten la construcción de una fístula nativa primaria más tradicional en el antebrazo. Los injertos AV de ePTFE, que están extruidos, se prefieren con respecto a injertos AV textiles, que están tejidos, tricotados, trenzados o formados de otra forma, por varios motivos, incluyendo la microestructura única caracterizada por nudos y fibrillas conferida a los injertos de ePTFE, lo que facilita el crecimiento interno de tejido al tiempo que proporciona simultáneamente un conducto estanco a los fluidos a través del cual puede fluir sangre; y la capacidad para proporcionar un injerto con una pared relativamente fina al tiempo que retiene características de resistencia necesarias.

Se usan extensamente injertos AV de politetrafluoroetileno expandido para tratamientos de hemodiálisis como fístulas de puente AV debido, al menos en parte, a la ventaja de hemocompatibilidad del material de ePTFE con respecto a otros materiales (tales como poliuretano). Sin embargo, un posible inconveniente del uso de injertos AV de ePTFE es que no pueden usarse de manera segura para extraer sangre para hemodiálisis hasta aproximadamente 14 días tras el implante. Se cree que esto se debe a la naturaleza no elastomérica de ePTFE, que no puede autosellarse tras la punción. Por tanto, mientras tanto, deben emplearse otros medios de diálisis (por ejemplo, catéteres de hemodiálisis, etc.). Tras 14 días, hay normalmente un crecimiento interno de tejido suficiente dentro de la superficie de ePTFE como para actuar como capa de sellante, y por tanto el injerto puede sellar la herida de punción creada al retirar la aguja de diálisis. Sin embargo, tal sellado requiere una combinación de presión y hemostasia, que no se presta a uniformidad debido a las muchas variables presentes durante tales procedimientos (nivel de experiencia del enfermero/técnico de diálisis, condiciones de operación, etc.). Por tanto es preferible tener un mecanismo de sellado para un injerto vascular de ePTFE que no sea dependiente de hemostasia y las variables acompañantes asociadas con la misma y que se selle inmediatamente tras la implantación de modo que no tengan que emplearse procedimientos de diálisis adicionales.

Por consiguiente, se ha mostrado o descrito que diversas técnicas de sellado, tales como la colocación de una capa de sellante elastomérico sobre ePTFE, y estructuras compuestas, proporcionan propiedades autosellantes inmediatas a un injerto AV de ePTFE. Los ejemplos de diversos tipos de sellantes elastoméricos, injertos de ePTFE, injertos autosellantes e injertos compuestos incluyen los dados a conocer en las siguientes patentes estadounidenses y solicitudes publicadas: patente estadounidense número (USPN) Re. 31.618. USPN 4.604.762; USPN 4.619.641; USPN 4.731.073; USPN 4.739.013; USPN 4.743.252; USPN 4.810.749; USPN 4.816.339; USPN 4.857.069; USPN 4.955.899; USPN 5.024.671; USPN 5.061.276; USPN 5.116.360; USPN 5.133.742; USPN 5.152.782; USPN 5.192.310; USPN 5.229.431; USPN 5.354.329; USPN 5.453.235; USPN 5.527.353; USPN 5.556.426; USPN 5.607.478; USPN 5.609.624; USPN 5.620.763; USPN 5.628.782; USPN 5.641.373; USPN 5.665.114; USPN 5.700.287; USPN 5.716.395; USPN 5.716.660; USPN 5.800.510; USPN 5.800.512; USPN 5.824.050; USPN 5.840.240; USPN 5.843.173; USPN 5.851.229; USPN 5.851.230; USPN 5.866.217; USPN 5.897.587; USPN 5.904.967; USPN 5.910.168; USPN 5.931.865; USPN 5.976.192; USPN 6.001.125; USPN 6.036.724; USPN 6.039.755; USPN 6.042.666; USPN 6.056.970; USPN 6.080.198; USPN 6.099.557; USPN 6.203.735; USPN 6.261.257; USPN 6.267.834; USPN 6.287.337; USPN 6.319.279; USPN 6.368.347; USPN 6.416.537; USPN 6.428.571; USPN 6.534.084; USPN 6.547.820; USPN 6.589.468; USPN 6.712.919; USPN 6.716.239; USPN 6.719.783; USPN 6.790.226; USPN 6.814.753; USPN 6.827.737; USPN 6.863.686; USPN 6.926.735; y la publicación estadounidense número (pub. estadounidense n.º) 2003/0004559; pub. estadounidense n.º 2003/0027775; pub. estadounidense n.º 2003/0100859; pub. estadounidense n.º 2003/0139806; pub. estadounidense n.º 2004/0033364; pub. estadounidense n.º 2004/0049264; pub. estadounidense n.º 2004/0054406; pub. estadounidense n.º 2004/0122507; pub. estadounidense n.º 2004/0182511; pub. estadounidense n.º 2004/0193242; y pub. estadounidense n.º 2004/0215337.

Antes de acceder a un injerto AV de ePTFE para hemodiálisis, se realiza normalmente una comprobación del flujo

sanguíneo a través del injerto sintiendo el pulso a través del injerto tocando suavemente la superficie de la piel. La capacidad para sentir el pulso a través del injerto se define generalmente como "palpabilidad". La mayoría de los injertos vasculares de ePTFE comerciales proporcionan una buena palpabilidad; sin embargo, cuando se coloca una capa de sellante elastomérico sobre la superficie de un sustrato de ePTFE, la palpabilidad del injerto puede verse comprometida si la capa es demasiado gruesa. Otro posible inconveniente del uso de injertos AV de ePTFE para hemodiálisis es que cuando se implantan, puede haber una tendencia a que el injerto forme un retorcimiento en el sitio de bucle. Se muestran ejemplos de un sitio de bucle típico en las FIGS. 1A (injerto 2 AV de bucle del antebrazo, desde la arteria braquial hasta la vena basilica) e 1B (injerto 4 AV de bucle del muslo, desde la arteria femoral hasta la vena femoral). El retorcimiento del injerto en el sitio de bucle puede obstruir el flujo sanguíneo, en cuyo caso se requeriría intervención médica inmediata. Claramente, tal intervención se ve fuertemente desfavorecida ya que aumenta la probabilidad de desenlaces adversos. Desafortunadamente, se ha descubierto que los injertos de ePTFE recubiertos con sellante elastomérico o formados de otra forma para abordar del problema del sellado pueden formar fácilmente retorcimientos, presumiblemente debido a la rigidez del injerto en la región de bucle.

Otro posible inconveniente de utilizar material de ePTFE es que es radialmente no distensible en comparación con un vaso sanguíneo nativo, lo que significa que la propagación de ondas de la sangre, que provoca que un vaso sanguíneo nativo se expanda y se contraiga como pulsos de flujo sanguíneo a través del mismo, se disipa a medida que se desplaza a través del injerto de ePTFE. Esta disipación del pulso puede conducir a diversas complicaciones, tales como discrepancia de distensibilidad con respecto al vaso del huésped. Desafortunadamente, hasta la fecha, se cree que no se ha desarrollado satisfactoriamente un injerto de ePTFE radialmente distensible que imite la distensibilidad de un vaso sanguíneo nativo. Por tanto, existe la necesidad de un injerto de ePTFE autosellante que supere algunas o todas las desventajas mencionadas anteriormente.

El documento US 2004/182511 describe un procedimiento de formación de un injerto de ePTFE y textil compuesto que comprende las etapas de proporcionar una capa de ePTFE, proporcionar una capa textil, aplicar un recubrimiento de agente de unión elastomérico a o bien una superficie de la capa de ePTFE o bien la capa textil, colocar la capa de ePTFE y la capa textil de manera concéntrica sobre un mandril, colocar el mandril dentro de una cámara de presión y aplicar un diferencial de presión y calentar hasta la unión adhesiva de la capa textil y la capa de ePTFE para proporcionar un montaje de material compuesto laminado. Con el fin de potenciar adicionalmente la resistencia al aplastamiento y retorcimiento del injerto, el injerto puede envolverse con un monofilamento de polipropileno. El monofilamento se envuelve en una configuración helicoidal y se adhiere a la superficie externa del injerto fundiendo parcialmente el monofilamento con el injerto o mediante el uso de un adhesivo.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un injerto vascular autosellante, que comprende:

un sustrato de ePTFE generalmente tubular, que incluye una sección de extremo proximal, una sección de extremo distal y una sección central situada entre la sección de extremo proximal y la sección de extremo distal, incluyendo al menos una de la sección de extremo proximal, sección central y sección de extremo distal una región autosellante; y

una primera moldura contigua a la superficie del sustrato de ePTFE a lo largo de al menos una porción de la sección central, comprendiendo la primera moldura sulfato de bario.

En tanto que se use el término "invención" y/o "modo de realización" a continuación, y/o se presenten características como opcionales, esto debe interpretarse de tal modo que la única protección buscada es la de la invención tal como se reivindica.

Por consiguiente, se describen en el presente documento injertos vasculares, y en particular injertos de ePTFE e injertos AV de ePTFE que proporcionan propiedades ventajosas. En un ejemplo, un injerto vascular autosellante incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular que tiene una primera superficie y una segunda superficie separada de la primera superficie, en el que el sustrato de ePTFE se selecciona del grupo que consiste en un injerto de alta porosidad, un injerto de paredes finas y combinaciones de los mismos, y una capa de sellante dispuesta sobre una de las superficies primera y segunda del sustrato. En otro ejemplo, un injerto autosellante incluye un sustrato de ePTFE tubular, en el que el sustrato de ePTFE es o bien un injerto de alta porosidad, un injerto de paredes finas o bien una combinación de los mismos, y una capa de sellante dispuesta sobre al menos una porción del sustrato.

En aún otro ejemplo, un injerto para su implantación como una fístula AV incluye un sustrato de ePTFE tubular y una capa de sellante dispuesta sobre al menos una porción del sustrato, en el que la capa de sellante tiene una pluralidad de secciones ranuradas separadas a lo largo de la longitud de la misma.

En otro ejemplo, un injerto vascular incluye una capa de sellante de polímero externa que rodea un sustrato y una capa de base, y una pluralidad de capas de espuma dispersadas entre el sustrato y la capa de polímero externa. Según un ejemplo alternativo, un injerto vascular incluye una capa de sellante interna de polímero que tiene un primer grosor y que rodea un sustrato; y una capa de espuma de poliuretano que rodea la capa de sellante interna,

teniendo la capa de espuma un segundo grosor mayor de 1,5 veces el primer grosor. En todavía otro ejemplo, un injerto vascular incluye un sustrato, que incluye una pared externa, una capa de sellante de base, que comprende un material sellante de polímero, dispuesta a lo largo de una longitud del sustrato, una primera capa de espuma, que comprende un material de espuma de polímero, dispuesta a lo largo de una longitud de la capa de base, una moldura incrustada al menos parcialmente en la primera capa de espuma, una segunda capa de espuma, que comprende un material de espuma de polímero, dispuesta a lo largo de una longitud de la primera capa de espuma y la moldura, y una capa externa, que comprende un polímero.

En un ejemplo alternativo, un procedimiento de formación de un injerto radialmente distensible incluye proporcionar un sustrato de ePTFE, dilatar radialmente el sustrato, disponer una capa de material elastomérico sobre el sustrato dilatado radialmente para proporcionar un sustrato recubierto, y calentar el sustrato recubierto. En otro ejemplo, un procedimiento de formación de un injerto vascular incluye proporcionar un sustrato de ePTFE, aplicar una primera capa de poliuretano a lo largo de una longitud del sustrato, comprimir longitudinalmente el sustrato, aplicar una segunda capa de poliuretano sobre la primera capa de poliuretano, envolver una capa de cinta de ePTFE alrededor del sustrato recubierto con poliuretano, haciendo pasar la cinta de ePTFE en primer lugar a través de una disolución de manera que se aplica una cantidad de disolución a la cinta de ePTFE. En aún otro ejemplo, un procedimiento de fabricación de un injerto de manguito vascular autosellante incluye situar una parte de cuello de un manguito sobre un primer extremo de un sustrato de ePTFE, sumergir el sustrato en un material sellante desde un segundo extremo del mismo hasta la parte de cuello del manguito, y sumergir el sustrato y la parte de cuello del manguito en el material sellante. En todavía otro ejemplo, un procedimiento de fabricación de un injerto vascular autosellante resistente al retorcimiento incluye proporcionar un sustrato de ePTFE generalmente tubular, disponer una capa de sellante sobre al menos una porción de una superficie externa del sustrato, y crear secciones ranuradas en la capa de sellante.

En un ejemplo adicional, un injerto vascular autosellante incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular que tiene una primera superficie y una segunda superficie separada de la primera superficie, y una capa de sellante dispuesta sobre una de las superficies primera y segunda, comprendiendo el sellante un material polimérico resistente a la deformación plástica tras la inserción de un elemento de punción a través de la capa de sellante. En otro ejemplo, un injerto vascular autosellante incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular, una capa de sellante dispuesta sobre al menos una porción del sustrato y una moldura dispuesta alrededor de una superficie de uno del sustrato y el sellante.

En aún otro ejemplo, un procedimiento de fabricación de un injerto vascular autosellante resistente al retorcimiento incluye proporcionar un sustrato de ePTFE generalmente tubular, disponer una capa de sellante sobre al menos una porción de una superficie externa del sustrato, situar una moldura sobre al menos una porción de la capa de sellante, y acoplar un injerto de manguito al injerto vascular. En otro ejemplo, un procedimiento de fabricación de un injerto de manguito vascular autosellante incluye unir una moldura dispuesta generalmente de manera helicoidal alrededor de un sustrato de ePTFE sustancialmente tubular que tiene un primer extremo y un segundo extremo que se extiende a lo largo de un eje longitudinal, acoplar un manguito vascular acampanado a uno de los extremos primero y segundo, y unir el manguito vascular acoplado y el sustrato de ePTFE generalmente tubular. En un ejemplo adicional, un procedimiento de fabricación de un injerto vascular autosellante incluye proporcionar una capa de sellante elastomérico a lo largo de una longitud de una superficie externa de un sustrato de ePTFE, y disponer una capa de espuma sobre al menos una porción de la capa de sellante, en el que el grosor de la capa de espuma es sustancialmente mayor que el grosor de la pared del sustrato. Según otro ejemplo alternativo, un procedimiento de fabricación de un injerto vascular autosellante incluye dispensar al menos una capa de material de poliuretano sobre una superficie de un sustrato de ePTFE, y unir un elemento de ePTFE al material de poliuretano aplicando un disolvente al elemento de ePTFE.

En un modo de realización, un injerto vascular autosellante tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular, que incluye una sección de extremo proximal, una sección de extremo distal y una sección central situada entre la sección de extremo proximal y la sección de extremo distal, incluyendo al menos una de la sección de extremo proximal, sección central y sección de extremo distal una región autosellante, y una primera moldura contigua a una superficie del sustrato de ePTFE a lo largo de al menos una porción de la sección central. En otro modo de realización, un injerto vascular incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular que define un eje longitudinal, una capa de matriz de poliuretano dispuesta alrededor del sustrato de ePTFE, y una primera moldura dispuesta en la matriz de poliuretano.

En aún otro modo de realización, un injerto de manguito vascular autosellante incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular, una región autosellante que se extiende a lo largo de una longitud del sustrato generalmente tubular entre un primer y segundo extremo del mismo, incluyendo la región autosellante al menos una de una capa de sellante y una capa de espuma, un elemento de ePTFE externo situado sobre al menos una porción de la región autosellante, una primera moldura situada sobre el sustrato en el primer extremo adyacente a la región autosellante, extendiéndose el elemento de ePTFE externo sobre al menos una porción de la primera moldura, una segunda moldura situada sobre el elemento de ePTFE externo en el primer extremo adyacente a la región autosellante, y un manguito vascular acampanado que tiene un extremo proximal situado sobre al menos una porción de las molduras primera y segunda.

En todavía otro modo de realización, un injerto vascular incluye un sustrato de ePTFE generalmente tubular que define un eje longitudinal que se extiende a través de porciones distales del sustrato de ePTFE, teniendo el sustrato de ePTFE una primera área de sección transversal alrededor del eje longitudinal, y un elemento elastomérico dispuesto alrededor del sustrato de ePTFE de modo que, a medida que el sustrato de ePTFE se curva para poner en contacto las porciones distales del sustrato con una clavija generalmente circular que tiene un diámetro de aproximadamente 20 milímetros o menos, el ePTFE incluye una segunda área de sección transversal del sustrato de ePTFE de al menos aproximadamente el 50% de la primera área de sección transversal en donde la segunda área de sección transversal está ubicada a aproximadamente 20 milímetros de la superficie externa de la clavija circular.

En un ejemplo, un procedimiento de fabricación de un injerto vascular resistente al retorcimiento incluye proporcionar un sustrato de ePTFE generalmente tubular, que incluye una sección de extremo proximal, una sección de extremo distal y una sección central situada entre la sección de extremo proximal y la sección de extremo distal, y unir una primera moldura a una superficie del sustrato de ePTFE a lo largo de al menos una porción de la sección central.

En otro ejemplo, un procedimiento de fabricación de un injerto de manguito vascular autosellante incluye proporcionar un sustrato de ePTFE generalmente tubular, que incluye una región autosellante que se extiende a lo largo de una longitud del sustrato generalmente tubular entre un primer y un segundo extremo del mismo, situar una primera moldura sobre el sustrato en el primer extremo adyacente a la región autosellante, disponer un elemento de ePTFE externo sobre al menos una porción de la región autosellante y la primera moldura, situar una segunda moldura sobre el elemento de ePTFE externo en el primer extremo adyacente a la región autosellante, y unir un manguito vascular acampanado al sustrato sobre al menos una porción de los cabezales primero y segundo.

Estos y otros modos de realización, características y ventajas de la presente invención resultarán más evidentes para los expertos en la técnica cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de la invención conjuntamente con los dibujos adjuntos que se describen en primer lugar brevemente.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A es una representación de un injerto AV de bucle implantado en el antebrazo de un paciente.

La FIG. 1B es una representación de un injerto AV de bucle implantado en el muslo de un paciente.

La FIG. 2 es una ilustración de un injerto de ePTFE que tiene un sustrato de ePTFE con una capa de sellante en cualquier lado de una porción media, que tiene una moldura en espiral alrededor de la misma.

La FIG. 3 es una ilustración del injerto de la FIG. 2 con una capa de espuma dispuesta sobre la capa de sellante y la moldura.

La FIG. 4 es una ilustración del injerto de la FIG. 3 con una cinta de ePTFE envuelta alrededor de la capa de espuma.

La FIG. 5 es una ilustración del injerto de la FIG. 4 mostrado en una configuración doblada.

La FIG. 6 es una ilustración de un injerto de ePTFE que tiene un sustrato de ePTFE con una capa de sellante a lo largo de su longitud, teniendo la capa de sellante secciones ranuradas cortadas en intervalos separados en la misma.

La FIG. 7 es una ilustración del injerto de la FIG. 6 mostrado en una configuración doblada.

La FIG. 8 es una ilustración de un injerto de ePTFE que tiene un sustrato de ePTFE con una capa de sellante en cualquier lado de una porción media, que tiene una moldura en espiral alrededor de la misma, teniendo la capa de sellante secciones ranuradas cortadas en intervalos separados en la misma.

La FIG. 9 es una ilustración del injerto de la FIG. 8 con una capa de espuma dispuesta sobre la capa de sellante y la moldura, mostrado en una configuración doblada.

La FIG. 10 es una ilustración de un injerto AV de ePTFE según la presente invención con múltiples capas de material.

La FIG. 11 es una ilustración de un modo de realización de un injerto AV de ePTFE según la presente invención.

La FIG. 12 es una ilustración de otro modo de realización de un injerto AV de ePTFE según la presente invención.

La FIG. 13 es una ilustración de aún otro modo de realización de un injerto AV de ePTFE según la presente invención.

La FIG. 14 es una ilustración de todavía otro modo de realización de un injerto AV de ePTFE según la presente invención.

5 La FIG. 15 es una ilustración de otro injerto AV de ePTFE según la presente invención.

La FIG. 16A es una vista en sección transversal longitudinal de una porción media de un primer modo de realización preferido de un injerto AV de ePTFE.

10 La FIG. 16B es una vista en sección transversal longitudinal de una porción media de un segundo modo de realización preferido de un injerto AV de ePTFE.

La FIG. 16C es una vista en sección transversal longitudinal de un diseño de extremo del primer modo de realización preferido de un injerto AV de ePTFE.

15 La FIG. 16D es una vista en sección transversal longitudinal de un diseño de extremo del segundo modo de realización preferido de un injerto AV de ePTFE.

20 La FIG. 16E es una vista en sección transversal longitudinal de una porción media o sección central de otro modo de realización de un injerto AV de ePTFE.

La FIG. 17 es una vista en perspectiva trasera de un manguito acoplable.

25 La FIG. 18 es una vista en perspectiva frontal de una porción de manguito de un injerto AV de ePTFE con manguito.

La FIG. 19 es una vista en sección transversal longitudinal de una sección de extremo de un modo de realización de una sección de extremo de un injerto de manguito AV de ePTFE.

30 La FIG. 20A es una vista lateral de un injerto vascular curvado alrededor de una clavija generalmente circular para ilustrar un protocolo para determinar la resistencia al retorcimiento.

La FIG. 20B es una vista en sección transversal de la FIG. 20A a lo largo de la línea 20B-20B, que ilustra un injerto que no se ha retorcido tras doblarlo alrededor de la clavija.

35 La FIG. 20C es una vista en sección transversal de la FIG. 20A, que muestra un cambio en el área de sección transversal del injerto en la FIG. 20A debido a retorcimiento tras doblarlo alrededor de la clavija.

Descripción detallada de los modos de realización preferidos

40 La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos se numeran de manera idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan modos de realización seleccionados y no se pretende que limiten el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción permitirá claramente a un experto en la técnica realizar y usar la invención, y describe varios modos de realización, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que se cree actualmente que es el mejor modo para llevar a cabo la invención.

50 Los ejemplos contenidos en el presente documento utilizan un sustrato de ePTFE. Tal como se conoce en la técnica, un sustrato de ePTFE puede fabricarse de varios modos, incluyendo, por ejemplo, extrusión de un tubo (sin costuras), extrusión de una lámina que se forma posteriormente para dar un tubo (una o más costuras), envoltura helicoidal de cinta de ePTFE alrededor de un mandril (por ejemplo, múltiples costuras o preferiblemente una única costura helicoidal), etc. Aunque el procedimiento preferido usado para formar un sustrato de ePTFE en la presente invención es extruir un tubo, debe apreciarse que son posibles otros procedimientos de formación y están dentro del alcance de la invención. Además, aunque se comenta que ePTFE es el material de elección para la capa de sustrato, un experto en la técnica apreciaría que otros materiales son también adecuados para su uso como sustrato, incluyendo, por ejemplo, poliéster, poliuretano y fluoropolímeros, tales como perfluoroelastómeros y similares.

60 Además, aunque las propiedades autosellantes de los injertos descritos en el presente documento se hacen con referencia a una pérdida de sangre debida a la retirada de una aguja de los mismos, debe apreciarse que las propiedades autosellantes se extienden a una pérdida de sangre que resulta de orificios de sutura creados en el injerto durante la implantación. Adicionalmente todavía, debe apreciarse que la discusión de materiales de poliuretano específicos en el presente documento con respecto a una capa de sellante son a modo de ejemplo solo y no deben utilizarse para limitar la invención. En particular, muchos tipos diferentes de materiales de poliuretano están dentro del alcance de la invención, como materiales de sellante elastomérico distintos de poliuretano. Tal como se usa en el presente documento, los términos elastómero, elastomérico, sellante y similares se usan de

manera intercambiable para referirse a una capa o capas de material generalmente flexible dispensadas o dispuestas sobre un sustrato que, en la mayoría de los casos, pueden conferir propiedades sellantes al mismo pero no se requiere que sea autosellante tras la punción.

- 5 Además, pueden incorporarse agentes bioactivos en el material (o materiales) que forman los injertos vasculares descritos en el presente documento. Pueden incorporarse agentes bioactivos con un material no metálico sintético (por ejemplo, Dacron, poliéster, PTFE, ePTFE, poliuretano, poliuretano-urea, siloxano, y combinaciones de los mismos) en al menos una de las superficies luminal y abluminal de los injertos; dispersados por todo el material no metálico sintético de los injertos; recubiertos sobre los mismos; recubiertos por pulverización sobre los mismos; injertos sumergidos en los mismos; depositados por vapor sobre los mismos; depositados por bombardeo catódico sobre los mismos; o usados para formar superficies radioopacas sobre los injertos. El material o las combinaciones de materiales usados (por ejemplo, Dacron, poliéster, PTFE, ePTFE, poliuretano, poliuretano-urea, siloxano, y combinaciones de los mismos) pueden incluir aditivos que modifican la superficie u otros materiales.
- 10
- 15 Debe enfatizarse que van a utilizarse variaciones en la configuración o composición del sustrato, agentes bioactivos, capas de sellante, capas de espuma, otras capas y otros parámetros de diseño con el injerto descrito en el presente documento. Por ejemplo, el porcentaje en peso de un agente bioactivo en el injerto puede variar de desde aproximadamente el 0,1 por ciento hasta aproximadamente el 90 por ciento, y lo más preferiblemente desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 60 por ciento; el tamaño de partícula promedio del agente bioactivo puede oscilar entre aproximadamente 20 nanómetros y aproximadamente 100 micrómetros, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros; la partícula de agente bioactivo puede ser porosa en determinadas configuraciones y no porosa en otras configuraciones; los agentes bioactivos pueden constituir el 100 por ciento de la superficie luminal o abluminal del injerto y pueden distribuirse homogéneamente por todo el cuerpo del injerto; los agentes bioactivos pueden constituir también una película adhesiva de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros.
- 20
- 25

Los agentes bioactivos pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos tales como partículas de carbono, partículas de plata, partículas de grafito, antibióticos (ametoprinrifampina o gentamicina); antibióticos macrólidos; agentes esteroideos o antiinflamatorios (por ejemplo, estradiol); agentes antineoplásicos; antifúngicos; antivirales; anticuerpos; agentes de secuencia genética; inhibidores de factores de crecimiento; angiogénesis; anti-angiogénesis; inhibidores de proteinasa; compuestos antiproliferativos o moduladores del ciclo celular (tales como rapamicina, sirolimús o paclitaxel). Otros agentes bioactivos también pueden incluir, pero no se limitan a agentes tales como, por ejemplo, agentes antiproliferativos/antimitóticos incluyendo productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza de manera sistémica L-asparagina y elimina células que no tienen la capacidad para sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios tales como inhibidores de G(GP) II_b/III_a y antagonistas de receptores de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (mecloreteamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfano, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina{cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antisecretorio (breveldina); antiinflamatorio: tal como esteroides supracorticoresnales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados de ácido salicílico, es decir aspirina; derivados de para-aminofenol es decir paracetamol; ácidos indol e indenoacéticos (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroarilacéticos (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimús (FK-506), sirolimús (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueantes de receptores de angiotensina; donadores de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR e inhibidores de cinasa de transducción de señales de receptores de factores de crecimiento; retenoides; inhibidores de ciclina/CDK; inhibidores de HMG co-enzima reductasa (estatinas); e inhibidores de proteasa.

30

35

40

45

50

55

60

Estos agentes pueden acoplarse con otros agentes, tales como hidroxiapatita (HA), u otras sales de calcio biocompatibles, incluyendo, pero sin limitarse a fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, fosfato de tetracalcio, y otros compuestos en la familia de fosfato de calcio o carbonato de calcio. Cualquiera del miembro de la familia de sales de calcio descrito puede utilizarse siempre que la sal no sea sustancialmente osteoinductora (es decir, formadora de hueso) en el injerto. Además, también pueden combinarse materiales cerámicos tales como tubos de carbono de

65

tamaño nanométrico, carbonato de calcio y materiales genéticos o virales con al menos uno de los materiales de injerto descritos en el presente documento.

Con respecto a la utilización de HA u otras sales de calcio biocompatibles, pueden usarse diversos procedimientos o técnicas conocidos por los expertos en la técnica para incorporar fármacos o compuestos bioactivos en los mismos. Por ejemplo, pueden añadirse fármacos tras fabricarse un material compuesto de HA-injerto. Pueden usarse técnicas basadas en disolventes orgánicos o acuosos para difundir los fármacos u otros agentes bioactivos al interior de las partículas de HA. Alternativamente, las partículas de HA pueden cargarse en primer lugar con fármacos u otros agentes bioactivos y luego incorporarse en el injerto. El fármaco u otro agente bioactivo puede liberarse rápidamente en el plazo de 60 minutos o puede liberarse de manera controlada desde pocos días hasta dos años. Puede usarse un recubrimiento cerámico o recubrimiento polimérico adicional sobre partículas de HA para controlar la liberación del fármaco u otro agente bioactivo.

Adicionalmente, cuando se usa ePTFE conjuntamente con HA, los injertos de HA-ePTFE compuestos pueden tener diferentes porosidades y estructuras de nudo-fibrilla. La porosidad del ePTFE puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, oscilando la distancia internodal o porosidad preferida entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros. Controlando las razones de expansión, los niveles de lubricante, el tamaño de partícula de la resina de PTFE y otros parámetros de procesamiento de ePTFE, pueden fabricarse injertos con diversas porosidades para proporcionar injertos acoplados a HA con regiones de diferentes porosidades. El injerto acoplado a HA también puede fabricarse usando múltiples capas de tubos de injerto de ePTFE. Los injertos basados en HA también pueden tener características adicionales descritas en el presente documento, tales como un manguito o manguitos para mejorar la permeabilidad, una moldura para mejorar la resistencia al retorcimiento y líneas de orientación visibles para ayudar durante la implantación u otros procedimientos quirúrgicos. Estos y otros aspectos de injertos que incorporan HA u otras sales de calcio biocompatibles se describen en la solicitud provisional estadounidense n.º 60/689.034, presentada el 8 de junio de 2005, titulada "Grafts and stent grafts having inorganic bio-compatible calcium salt".

Capa de sellante

En un modo de realización preferido de un injerto autosellante, el material de la capa de sellante utilizado es uno que se cree que presenta un bajo grado de fluencia o relajación de tensión. La fluencia o relajación de tensión de un material se produce debido a la deformación plástica del mismo, que en el contexto de los modos de realización preferidos puede producirse debido a la inserción de una aguja a través del material durante un periodo prolongado de tiempo. Los ejemplos de materiales adecuados para la capa de sellante incluyen, pero no se limitan a, policarbonato poliuretanos aromáticos, polieteruretanos, copolímeros de bloque de poliéter/poliamida, elastómeros de polidimetilsiloxano, otros elastómeros de silicona, etc. En particular, los poliuretanos preferidos que presentan un bajo grado de fluencia o relajación de tensión incluyen poliuretanos aromáticos. Además, la respuesta de sellado de la capa de sellante puede mejorarse a través de la manipulación del polímero mediante calentamiento, lo que da como resultado la disminución de la fluencia o relajación de tensión presentada por la capa de sellante y/o añadiendo partículas que incluyen poli(tereftalato de etileno) (poliéster) al material sellante, tal como se describe en detalle en el documento PCT/US05/31186, presentado el 30 de agosto de 2005, titulado "Self-Sealing PTFE Graft with Kink Resistance". Se indica además que el grosor del sellante tendrá un impacto en la respuesta de sellado del injerto, y que las características del injerto pueden manipularse a través del cambio del grosor del sellante, lo que puede ser adicionalmente a los procesos/procedimientos comentados anteriormente con respecto a mejorar la respuesta de sellado del injerto (es decir, tipo de sellante elegido, procesos de calentamiento, adición de partículas, etc.).

Injerto de ePTFE autosellante

Un injerto autosellante tal como se describe en el presente documento incluye un sustrato de ePTFE con una capa de sellante sobre el mismo, tal como se describe en el documento USPN 5.152.782 concedido a Kowligi *et al.* En particular, se han recubierto sustratos de ePTFE que un experto en la técnica clasifica como o bien un injerto de alta porosidad o bien un injerto de paredes finas con una capa de sellante y se han comparado con un injerto de paredes regulares con una capa de sellante, así como los tipos de injertos mencionados anteriormente sin una capa de sellante. El término "injerto de alta porosidad" tal como se usa en el presente documento significa un injerto que tiene una distancia internodal (IND) en el intervalo de desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 micrómetros. El término "injerto de paredes finas" tal como se usa en el presente documento significa un injerto que tiene un grosor de pared inferior a aproximadamente 500 micrómetros, más preferiblemente un grosor que oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 500 micrómetros. Al proporcionar un sustrato de ePTFE que es o bien un injerto de paredes finas o bien un injerto de alta porosidad (o una combinación de los mismos), una capa de sellante (por ejemplo, sellante elastomérico tal como poliuretano) dispuesta sobre el mismo de manera que penetra adecuadamente en la pared del sustrato de ePTFE tenderá a dominar la respuesta de cierre tras la retirada de la aguja, tal como se describe en detalle en el documento PCT/US05/31186, presentado el 30 de agosto de 2005, titulado "Self-Sealing PTFE Graft with Kink Resistance".

Injerto AV de ePTFE

Un injerto de ePTFE recubierto con un sellante, además de presentar propiedades autosellantes ventajosas, puede tener el inconveniente acompañante de disminuir considerablemente la resistencia al retorcimiento del injerto. Por tanto, pueden favorecerse modos de realización de un sustrato de ePTFE recubierto con solo una capa de sellante en el caso de que se implante un injerto AV de ePTFE de tal modo que no sea necesario ninguna doblez en el injerto. Cuando un injerto AV de ePTFE requiera una doblez para su implantación (tal como se muestra en los ejemplos de las FIGS. 1A y B), pueden requerirse etapas de procesamiento adicionales para conferir resistencia al retorcimiento al injerto.

Un primer ejemplo de una etapa de procesamiento para aumentar la resistencia al retorcimiento en un injerto de ePTFE recubierto, etapa que también confiere distensibilidad longitudinal al injerto, es una etapa de comprimir longitudinalmente el injerto de ePTFE antes de la etapa de recubrir el injerto de ePTFE con un sellante, tal como se muestra y se describe en el documento USPN 4.995.899 concedido a Della Corna *et al.* La compresión del injerto de ePTFE puede lograrse, por ejemplo, colocando el injerto de ePTFE sobre un mandril cilíndrico y aplicando una fuerza de compresión a lo largo de su eje longitudinal. La compresión del injerto de ePTFE antes del recubrimiento actúa aumentando la resistencia al retorcimiento al permitir que el injerto se estire en el diámetro externo de la doblez y se comprima en el diámetro interno de la doblez. Para injertos AV de ePTFE, la compresión longitudinal del injerto de ePTFE antes del recubrimiento con una capa de sellante se utiliza generalmente ya se empleen o no etapas de procesamiento.

Un segundo ejemplo de una etapa de procesamiento para aumentar la resistencia al retorcimiento en un injerto de ePTFE recubierto es una etapa de envolver una moldura alrededor de la superficie externa del injerto. Dependiendo de las especificaciones del injerto de ePTFE recubierto sobre el que se dispondrá la moldura (por ejemplo, propiedades de material del injerto, dimensiones del injerto, propiedades de material del sellante, dimensiones de la capa de sellante, uso previsto del injerto, ubicación de colocación prevista del injerto, etc.), son posibles varios parámetros de moldura. Por ejemplo, el grosor de la moldura, el tipo de material de moldura, la dureza de la moldura, la separación entre los enrollamientos de la moldura, la conformación de sección transversal de la moldura, y el ángulo de enrollamiento de la moldura pueden variarse todos para lograr el rendimiento previsto del injerto AV de ePTFE, y en particular la resistencia al retorcimiento del mismo. Además, puede incorporarse un pigmento radiopaco en la moldura para proporcionar radiopacidad para el contraste de rayos X. Los ejemplos de materiales radiopacos que van a incorporarse en la moldura incluyen, pero no se limitan a, sulfato de bario, subcarbonato de bismuto, trióxido de bismuto, tungsteno, tantalio, etc. En un modo de realización, la moldura incluye un material metálico que presenta radio opacidad. Aunque una moldura se ha ilustrado como un elemento alargado envuelto alrededor del ePTFE, debe indicarse que la moldura incluye elementos alargados distintos envueltos alrededor del ePTFE como elementos separados (por ejemplo, una pluralidad de anillos) o conectados entre sí directamente o a través de un elemento intermedio.

Un tercer ejemplo de una etapa de procesamiento para aumentar la resistencia al retorcimiento en un injerto de ePTFE recubierto es una etapa de deposición selectiva de materiales sellantes sobre la superficie del injerto. Tal deposición selectiva puede lograrse mediante ablación láser seccionada o ranurado de otra forma del material sellante a intervalos separados a lo largo de al menos una porción de la longitud del injerto de ePTFE recubierto. El ranurado puede lograrse a través del uso de un láser de CO₂ u otro instrumento que sea capaz de cortar ranuras de precisión a través de la capa de sellante hasta el sustrato de ePTFE. Las ranuras pueden cortarse dentro de la capa de sellante en cualquier ángulo o profundidad y pueden estar separadas cualquier longitud. Además, el ángulo de las ranuras y/o la longitud entre las ranuras pueden variarse a lo largo de longitudes seleccionadas. El ranurado del injerto de ePTFE recubierto como etapa de procesamiento puede usarse o bien solo o bien en combinación con las etapas de procesamiento mencionadas anteriormente y/o cualquier etapa de procesamiento no mencionada específicamente en el presente documento para aumentar la resistencia al retorcimiento en un injerto de ePTFE recubierto. Además, solo pueden ranurarse longitudes seleccionadas del injerto de ePTFE recubierto (por ejemplo, una porción media del injerto de ePTFE recubierto en donde el injerto va a doblarse tras la implantación).

Un cuarto ejemplo de una etapa de procesamiento para aumentar la resistencia al retorcimiento en un injerto de ePTFE recubierto es una etapa de colocar una capa de espuma sobre el injerto de ePTFE recubierto. La espuma puede incluir un polímero material y puede disponerse sobre la superficie externa de un injerto de ePTFE recubierto (que puede haber experimentado cualquiera de las etapas de procesamiento a las que se hizo referencia anteriormente solas o en combinación). Se proporcionan en detalle ejemplos de modos en los que una espuma de polímero puede disponerse sobre la superficie externa de un injerto de ePTFE recubierto en el documento PCT/US05/31186, presentado el 30 de agosto de 2005, titulado "Self-Sealing PTFE graft with Kink Resistance".

Un injerto de ePTFE recubierto puede prepararse además para su uso como injerto AV de ePTFE envolviendo con una capa externa de material poroso, tal como cinta de ePTFE. Se cree que la adición de una cinta de externa potencia el crecimiento interno de tejido dentro del injerto AV de ePTFE para anclar el injerto dentro del tejido corporal y también para reducir la exposición del fluido tisular a la(s) capa(s) de poliuretano. El grosor y la densidad de la envoltura externa pueden seleccionarse de modo que la resistencia al retorcimiento y la manipulación no se vean afectadas negativamente. Con respecto a adherir cinta de ePTFE a un material distinto de PTFE subyacente, tal como poliuretano, se ha descubierto que el uso concomitante de un disolvente, tal como THF, actúa uniendo la

cinta de ePTFE al material subyacente. El THF u otro disolvente puede aplicarse a la cinta de ePTFE mediante pulverización tras haberse aplicado la cinta al injerto (es decir, envuelta helicoidalmente) o empapando la cinta en el disolvente antes de envolver.

En un modo de realización preferido, se envuelve cinta de ePTFE sobre una capa de sellante, tal como poliuretano, tras hacerla pasar en primer lugar sobre o a través de un aparato de dispensación de disolvente. Por ejemplo, podría hacerse rotar un injerto sobre un mandril a medida que se alimenta cinta de ePTFE desde un carrete en un sistema de polea, pasando la cinta de ePTFE sobre un aparato de dispensación situado entre el mandril y el sistema de polea. El aparato de dispensación podría adoptar una variedad de configuraciones, pero en un modo de realización es un tubo presurizado con una o más aberturas, rendijas u otros orificios en el mismo conectados a un depósito que contiene el disolvente que va a dispensarse, un dispositivo de control de la presión y un regulador. Situada sobre el/los orificio(s) en el tubo de dispensación hay una esponja o artículo de funcionamiento similar que se satura con el disolvente tras el comienzo del procedimiento. A medida que la cinta de ePTFE se alimenta desde un carrete en el sistema de polea hasta el injerto sobre el mandril, pasa sobre la esponja del tubo de dispensación, de manera que se aplica una cantidad uniforme de disolvente a la cinta de ePTFE.

Las FIGS. 2-9 son ilustraciones de injertos de ePTFE recubiertos que incorporan una o más de las etapas de procesamiento identificadas anteriormente. La FIG. 2 muestra un sustrato 12 de ePTFE que tiene un recubrimiento 14 de poliuretano sobre porciones de su longitud que conduce hasta una porción media 16, pero que no incluye la porción media 16, que tiene una moldura 18 de PTFE envuelta helicoidalmente dispuesta sobre la misma. La FIG. 3 muestra una capa de espuma de polímero 22 sobre el injerto de ePTFE de la FIG. 2, mientras que la FIG. 4 muestra una envoltura externa de capa de cinta de ePTFE 24 envuelta helicoidalmente alrededor de la capa de espuma 22 de la FIG. 3 para crear un injerto 26 AV de ePTFE. La FIG. 5 muestra el injerto 26 de la FIG. 4 en una configuración en bucle (es decir, doblado a lo largo de la porción media 16), presentando una excelente resistencia al retorcimiento en un radio muy pequeño. La FIG. 6 muestra un injerto 28 que incluye un sustrato de ePTFE que tiene un recubrimiento de poliuretano sobre toda su longitud, teniendo el recubrimiento ranuras 32 cortadas en el mismo a un ángulo aproximadamente perpendicular al eje longitudinal del injerto. El injerto 28 tiene también un par de líneas de orientación paralelas que se extienden longitudinalmente a lo largo de una longitud del mismo. La FIG. 7 muestra el injerto 28 de la FIG. 6 en una configuración en bucle para demostrar la resistencia al retorcimiento proporcionada por las ranuras 32. La FIG. 8 muestra un injerto 38, similar al injerto 28, pero sin ninguna capa de sellante sobre una porción media 42, que en su lugar incluye una moldura 18 de PTFE envuelta helicoidalmente (como en la FIG. 2). La FIG. 9 muestra un injerto 38 con una capa de espuma 44 en una configuración en bucle, que presenta también una excelente resistencia al retorcimiento en un radio muy pequeño.

La FIG. 10 ilustra diferentes capas de material para un injerto AV de ePTFE tal como se describe en el presente documento. Debe apreciarse que la disposición de las capas en la FIG. 10 es para ejemplificar los diferentes tipos de capas y no refleja necesariamente el orden de las capas unas con respecto a las otras. Un sustrato 10 tubular de ePTFE, que puede incluir un injerto de pared fina o injerto de alta porosidad tal como se comentó anteriormente, está rodeado por un recubrimiento de base 20 de poliuretano. Este recubrimiento de base 20, que en un modo de realización está dispuesto sobre toda la longitud del sustrato de ePTFE 10, puede estar hecho de un material tal como poliuretano. Una porción del recubrimiento de base penetrará en la pared del injerto. Una capa de sellante 30 está dispuesta sobre el recubrimiento de base 20 y también puede estar hecha de poliuretano (u otros tipos de materiales, tal como se comentó anteriormente), que tiene un grosor que depende de varios factores tales como grosor de pared del injerto, tipo de sellante, etc. Sin embargo, generalmente, el grosor de la capa de sellante y el recubrimiento de base estará en el intervalo de aproximadamente 10-400 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 40 micrómetros para el recubrimiento de base 20, y aproximadamente 100 micrómetros totales para la capa de sellante y el recubrimiento de base. La capa de sellante 30 puede estar dispuesta sobre toda la longitud del injerto, pero en un modo de realización no está situada sobre cualquiera de los extremos del injerto ni en una porción media del injerto. Tal como se comentó anteriormente, la capa de sellante 30 puede estar ranurada a lo largo de longitudes seleccionadas del injerto para ayudar en la resistencia al retorcimiento. Situada sobre la capa de sellante 30 está una capa de espuma 40, seguida por una capa de moldura 50, otra capa de espuma 60 y una capa de envoltura 70 externa.

Las FIGS. 11-14 ilustran ejemplos de otros modos de realización preferidos de un injerto AV de ePTFE, cada uno de los cuales incorpora algunas o todas de las capas descritas en la FIG. 10. La FIG. 11 es una representación de la sección transversal de un injerto AV de ePTFE 100, en el que un sustrato 10 de ePTFE está recubierto a lo largo de su longitud por una capa de base 20. Por encima de la capa de base 20 en ubicaciones separadas axialmente está una capa de sellante 30, estando una capa de espuma 40 dispuesta sobre la capa de sellante 30 de manera que la capa de espuma 40 entra en contacto con la capa de base 20 en zonas sustancialmente carentes de la capa de sellante 30. Sobre la capa de espuma 40 se enrolla en espiral una moldura alrededor de una porción media del injerto 100, creando una capa de moldura 50 y se aplica otra capa de espuma 60. Alrededor de la capa de espuma 60, se sitúa una capa de envoltura 70 envolviendo un material tal como cinta de ePTFE (tal como se comentó anteriormente), que puede envolverse helicoidalmente. La FIG. 12 es una representación de la sección transversal de un injerto 200 AV de ePTFE, que es similar a un injerto 100 AV de ePTFE, siendo la diferencia que la capa de moldura 50 incluye una moldura enrollada en espiral a lo largo de longitudes separadas de una porción media del injerto 200 de manera que la moldura está situada en las ubicaciones en donde están presentes huecos en la capa

de sellante 30 (es decir, la moldura no se solapa con las longitudes del injerto 200 que contienen sellante 30). Una ventaja de este modo de realización es la capacidad para permitir a un cirujano desenrollar la moldura del injerto desde un extremo hasta cualquier longitud deseada con el fin de permitir la sutura del extremo del injerto en una anastomosis, al tiempo que se conserva la resistencia al retorcimiento del injerto hasta la anastomosis.

La FIG. 13 es una representación de la sección transversal de un injerto 300 AV de ePTFE, que tiene una capa de base 20 sobre un sustrato 10 de ePTFE. En este modo de realización, la capa de sellante 30 situada sobre la capa de base 20 es continua a lo largo de una porción media del injerto 300 con secciones 32 con forma de "V" cortadas hasta la capa de base 20. Tal como se ilustra, las secciones 32 ranuradas están separadas en tres intervalos pequeños seguidos por un intervalo largo. Sin embargo, tales intervalos podrían tener un patrón de numerosas formas diferentes para lograr la resistencia al retorcimiento y la flexibilidad deseadas para el injerto 300. Una capa de espuma 40 está dispuesta sobre la capa de sellante 30, seguida por una capa de envoltura 70. La FIG. 14 es una representación de la sección transversal de un injerto AV de ePTFE, que tiene una capa de sellante 30 similar a la de la FIG. 13, pero en lugar del intervalo largo de sellante 30 en una porción media del injerto 300, está situada una capa de moldura 50 en una porción media del injerto 400.

Debe apreciarse que cada uno de los injertos descritos anteriormente también puede incorporar una o más líneas de orientación longitudinales (por ejemplo, una o más tiras azules) a lo largo de una superficie externa de los mismos para garantizar una alineación apropiada (sin torcerse) durante la implantación. La línea o líneas de orientación también pueden ayudar durante la fabricación para garantizar que el injerto no se tuerce cuando se monta sobre un mandril giratorio o similar (para evitar, por ejemplo, un injerto con características no homogéneas). Por ejemplo, el sustrato de ePTFE para los injertos vasculares autosellantes comentados en el presente documento pueden fabricarse con una o más líneas coloreadas (por ejemplo, negras, azules, etc.) de modo que la alineación de la línea en el mandril sobre el que se coloca el sustrato (por ejemplo, para etapas de procesamiento adicionales en la construcción de un injerto vascular autosellante) proporciona confirmación visual al fabricante de que el injerto no está torcido. La línea o líneas de orientación pueden incorporarse sobre el sustrato usando un proceso de coextrusión convencional. La línea o líneas de orientación preferidas están hechas de un tinte o pigmento biocompatible negro, azul o verde. El color más preferido es el azul. Con respecto a la una o más líneas de orientación incorporadas sobre la superficie externa de un injerto vascular autosellante, puede realizarse un proceso de impresión. La línea o líneas sobre el sustrato o la superficie externa del injerto pueden ser líneas continuas, líneas discontinuas, o una combinación de las mismas para indicar el centro del injerto o para indicar diferentes regiones (tales como regiones de canulación) del injerto. Debe indicarse también que, en lugar de una línea o líneas, puede imprimirse o disponerse de otra forma un identificador alfanumérico o una combinación de línea(s) e identificador(es) alfanumérico(s) sobre la superficie de ePTFE.

En el caso de que la superficie externa del injerto vascular autosellante incluya ePTFE, son necesarias composiciones de tinta especiales para garantizar la adherencia de la línea o líneas sobre la superficie de ePTFE. En un modo de realización, una composición de tinta para una línea de orientación para una superficie de ePTFE incluye un aglutinante polimérico adecuado que se adhiere bien a una superficie de ePTFE, un tinte o pigmento biocompatible, y un disolvente que disuelve un aglutinante polimérico. Además, la composición de tinta puede contener materiales sólidos blancos inorgánicos tales como dióxido de titanio (para ajustar el tono de la tinta) y un modificador de la viscosidad. Aunque pueden usarse muchos pigmentos o tintes para hacer la línea de orientación, pigmentos o tintes que tienen una larga historia de implantación humana son los más preferidos. Los compuestos de color preferidos en la tinta incluyen, pero no se limitan a: (ftalocianinato(2-)) cobre, D&C Azul n.º 9, D&C Verde n.º 5, complejo de clorofilina-cobre, aceite soluble, óxido de cromo-cobalto-aluminio, citrato férrico de amonio, D&C Azul n.º 5, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 6, dióxido de titanio, carbono, óxido de hierro, y similares. (Ftalocianinato(2-)) cobre es el compuesto azul más preferido. El color de la tinta (por ejemplo, negro, azul, etc.) puede determinarse observando bajo una luz que tiene una temperatura de aproximadamente 6500 grados Kelvin.

Se describe ahora un ejemplo preferido de un injerto AV de ePTFE producido según la descripción proporcionada. Se extruye un sustrato de ePTFE con una superficie interna revestida de carbono con una línea de orientación (también hecha de carbono) y se expande longitudinalmente de manera que la distancia internodal (IND) final sea de desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 40 micrómetros y el grosor de pared sea de desde aproximadamente 200 micrómetros hasta aproximadamente 300 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 260 micrómetros. El sustrato de ePTFE se sitúa sobre un mandril (por ejemplo, que tiene un diámetro de aproximadamente 6,3 mm) y el mandril se hace rotar a medida que se aplican dos pases de un policarbonato-poliuretano. El poliuretano se aplica usando una pistola de pulverización Binks modelo 2001 con un diámetro de orificio de boquilla menor de aproximadamente 1 mm, presurizándose el poliuretano y un disolvente, tal como THF, (con inhibidor de tipo no oxidante) desde la parte superior de la pistola de pulverización y mezclando con aire ambiental (aunque en un modo de realización se usa nitrógeno en lugar de aire) cuando el poliuretano se pulveriza desde la boquilla de la pistola de pulverización. La pistola de pulverización está separada del sustrato de ePTFE de aproximadamente 2 pulgadas hasta aproximadamente 15 pulgadas, preferiblemente menos de aproximadamente 3 pulgadas, mientras que el poliuretano se pulveriza sobre el sustrato. En el primer pase, se hace rotar el mandril a desde aproximadamente 150 rpm hasta aproximadamente 260 rpm, mientras que en el segundo pase, se hace rotar el mandril a desde aproximadamente 350 rpm hasta aproximadamente 675 rpm, preferiblemente a aproximadamente 435 rpm. Esto forma una capa de sellante o recubrimiento sobre el injerto, que tiene un grosor de

preferiblemente 100 micrómetros aproximadamente.

El primer pase de poliuretano, que está inicialmente disuelto en disolvente tal como se describió anteriormente hasta que se ha logrado una viscosidad deseada (la longitud de las hebras de poliuretano varía con la viscosidad, dando como resultado una viscosidad superior hebras más largas), se aplica a la pared externa del sustrato (penetrando algo de poliuretano en la pared externa) hasta que se ha aplicado un recubrimiento de base de poliuretano, que tiene un grosor de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 40 micrómetros. Debe indicarse que en algunas circunstancias, el poliuretano, tal como policarbonato-poliuretano, debe calentarse en primer lugar con el fin de que se disuelva en el disolvente. La estructura resultante (sustrato y primer pase de poliuretano) se comprime entonces longitudinalmente (por ejemplo, a mano) y se aplica el segundo pase, en el que se aplican recubrimientos adicionales de poliuretano sobre el sustrato y recubrimiento de base de poliuretano de la misma manera (pero con una rotación más rápida del mandril) hasta que el grosor total de la capa de sellante de poliuretano sea de aproximadamente 100 micrómetros (se usa un micrómetro láser para verificar el grosor).

Entonces se aplica una capa de espuma de poliuretano sobre la capa de sellante de poliuretano, que tiene un grosor de aproximadamente 700 micrómetros, de manera que el grosor de pared total de la estructura del injerto tras la aplicación de la capa de espuma es de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 1,1 mm. En un modo de realización preferido, la capa de espuma tiene un grosor igual al grosor del sustrato de ePTFE, o en un modo de realización más preferido, la capa de espuma tiene un grosor dos veces el grosor del sustrato de ePTFE, y en el modo de realización más preferido, la capa de espuma tiene un grosor mayor de dos veces el grosor del sustrato de ePTFE. La capa de espuma se aplica pulverizando policarbonato-poliuretano sobre la capa de sellante a una distancia de aproximadamente 12-20 pulgadas y preferiblemente a una distancia de aproximadamente 15 pulgadas. Tras la aplicación de la capa de espuma, se coloca la estructura del injerto en un horno fijado a una temperatura de aire de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente una temperatura de aire de aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 horas, para curar (es decir, para restablecer los enlaces de hidrógeno que se rompieron), tras lo cual, se envuelve helicoidalmente una moldura de poliuretano con sulfato de bario (que proporciona radiopacidad para la visualización) sobre la estructura del injerto curada. La moldura puede tener una variedad de conformaciones de sección transversal, incluyendo redonda, ovalada, etc., pero en un modo de realización preferido la moldura tiene una conformación rectangular.

Más específicamente, en un modo de realización preferido la moldura está hecha de Carbothane® PC-35 (dureza de 72 Shore D) con el 20% de carga de sulfato de bario (para aumentar la rigidez), suministrado por Polymer Engineering Group, Tempe, AZ, que tiene una conformación de sección transversal rectangular en la que el lado más largo es de aproximadamente 1 mm y el lado más corto es de aproximadamente 500 micrómetros, estando situado el lado más largo contra la superficie externa del injerto. En un procedimiento preferido de aplicación de la moldura a un injerto, la moldura se carga previamente mediante colocación bajo tensión de aproximadamente 500 gramos de fuerza a medida que se enrolla a través de una disolución de disolvente y alrededor de una superficie externa del injerto estando separados los enrollamientos adyacentes de la moldura desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 2 mm. La envoltura se realiza bajo tensión de modo que la moldura queda incrustada dentro de la capa de espuma. A continuación, se aplica otra capa de espuma, dando como resultado un grosor de pared global de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 5 mm, y lo más preferiblemente, la separación de la moldura a lo largo del área que va a canularse es de aproximadamente 4 mm y la moldura de flexión del centro es de aproximadamente 2 mm. Sobre esta capa de espuma se aplica una cinta de ePTFE, que se envuelve preferiblemente de manera helicoidal de modo que los bordes se solapan algo. La envoltura de cinta de ePTFE tiene la misma IND que el sustrato (es decir, de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros), pero tiene una pared mucho más fina de aproximadamente 90 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros. El grosor final del injerto de ePTFE es de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 2 mm, preferiblemente de aproximadamente 1,5 mm.

A medida que se envuelve la cinta de ePTFE, se aplica simultáneamente disolvente para ayudar en la unión de la cinta a la espuma (se cree que THF u otro disolvente aprótico disuelve el poliuretano, de manera que cuando se aplica una pequeña cantidad durante el proceso de envoltura, se desarrolla una unión mecánica entre los mismos). Se aplica tensión (por ejemplo, de aproximadamente 100 gramos de fuerza a aproximadamente 200 gramos de fuerza) durante el proceso de envoltura, lo que da como resultado que el poliuretano entre en la microestructura de ePTFE para ayudar en la unión. En este ejemplo, las regiones solapantes de cinta de ePTFE no se unen entre sí y en su lugar se unen a la espuma de poliuretano subyacente, lo que puede permitir distensibilidad longitudinal. Sin embargo, en otro modo de realización, las regiones solapantes de la cinta se adhieren entre sí. Se cree que la envoltura de la moldura y/o la cinta bajo tensión aumenta la respuesta de sellado del injerto. Entonces puede aplicarse una línea de orientación opcional longitudinalmente a lo largo de la longitud del injerto. Los extremos del injerto, que hasta este punto han permanecido descubiertos, se cubren ahora con una capa de poliuretano, seguido por una envoltura helicoidal de moldura, que se aplica en esta fase de modo que un médico puede retirar la moldura, si lo desea, sin afectar a la capa de moldura incrustada. La moldura se aplica con disolvente para ayudar en la unión.

Se describe ahora otro modo de realización preferido, en el que se utilizan los procedimientos de procesamiento y el

equipo descrito anteriormente, a menos que se indique otra cosa. Se extruye un sustrato de ePTFE con una superficie interna revestida de carbono con una línea de orientación (también hecha de carbono) y se expande longitudinalmente de manera que la distancia internodal (IND) final sea de desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 40 micrómetros y el grosor de pared sea de desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 500 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 200 micrómetros. El sustrato de ePTFE se sitúa sobre un mandril y se hace rotar el mandril a medida que se aplican dos pases de un policarbonato-poliuretano con disolvente a toda la longitud del sustrato. Tras el primer pase, se comprime longitudinalmente el sustrato aproximadamente el 20% y se mantiene a esta longitud mientras que se aplica el segundo pase a toda la longitud del sustrato, mediante lo cual el sustrato permanece a aproximadamente el 80% de su longitud original debido a los efectos del poliuretano. Los dos pases de poliuretano forman una capa de sellante sobre el injerto, que tiene un grosor de desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 100 micrómetros.

Entonces se aplica una primera capa de espuma de poliuretano sobre la capa de sellante de poliuretano tal como se describió anteriormente. Esta primera capa de espuma se aplica solo a una porción media del sustrato, de manera que cada extremo del sustrato está libre de la primera capa de espuma. La distancia desde el borde de cada extremo del sustrato hasta la primera capa de espuma es de hasta aproximadamente 5 cm. Tras la aplicación de la primera capa de espuma, se envuelve helicoidalmente una longitud de una primera moldura de poliuretano con sulfato de bario (bajo tensión tal como se describió anteriormente) sobre la porción media del sustrato que contiene la primera capa de espuma. La primera moldura tiene una conformación de sección transversal elíptica con dimensiones en el intervalo de aproximadamente 200 micrómetros a 600 micrómetros de altura y de 200 micrómetros a 1200 micrómetros de anchura. Se proporciona evaporación (por ejemplo, mediante temperatura ambiental o mediante calor) para eliminar el disolvente generalmente antes de la envoltura de la moldura. A continuación, se envuelve helicoidalmente una longitud de una segunda moldura (bajo tensión tal como se describió anteriormente) sobre cada extremo de la primera capa de espuma, desde aproximadamente 5 cm del borde del sustrato hasta aproximadamente 6 cm desde el borde del sustrato. Esta segunda moldura tiene también una conformación de sección transversal elíptica (que puede ser circular si los dos focos de la elipse son idénticos), pero tiene un área de sección transversal más pequeña que la de la primera moldura (por ejemplo, un diámetro de aproximadamente 100 micrómetros). Tras la aplicación de la segunda moldura, se aplica una segunda capa de espuma sobre la primera capa de espuma y la moldura a lo largo de la porción media del sustrato, cubriendo la segunda capa de espuma sustancialmente la primera capa de espuma sin extenderse longitudinalmente más allá de la primera capa de espuma. El grosor combinado total de las capas de espuma primera y segunda es de desde aproximadamente 300 micrómetros hasta aproximadamente 1500 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 700 micrómetros.

Un elemento de ePTFE, preferiblemente una longitud de cinta de ePTFE, se envuelve entonces alrededor de las capas de espuma combinadas bajo tensión y se hace pasar sobre o a través de un aparato de dispensación que aplica disolvente a la cinta antes de que la cinta entre en contacto con las capas de espuma combinadas. Los bordes de la cinta preferiblemente se solapan algo. La cinta de ePTFE tiene la misma IND que el sustrato (es decir, de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 40 micrómetros), pero tiene una pared mucho más fina de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 260 micrómetros. Otra longitud de la segunda moldura se envuelve entonces helicoidalmente sobre cada extremo del sustrato, desde aproximadamente el borde del sustrato hasta aproximadamente el borde de la cinta de ePTFE (que está sobre las capas de espuma combinadas), o a lo largo de una distancia de aproximadamente 6 cm en cada extremo del sustrato. Los dos extremos del sustrato (es decir, una longitud de aproximadamente 6 cm desde cada borde) se sumergen entonces rápidamente en el disolvente. Se preparan dos fundas generalmente tubulares de ePTFE que tienen cada una una longitud de aproximadamente 6 cm y se "atornillan" sobre los extremos del sustrato (es decir, se hacen rotar aplicando fuerza de modo que las fundas se mueven en una dirección hacia la porción media del sustrato, actuando la segunda moldura como "roscas") hasta que la segunda moldura está totalmente cubierta y la funda se extiende parcialmente sobre los bordes de la cinta de ePTFE. Los extremos con fundas se sumergen entonces rápidamente en disolvente y el injerto se coloca en un horno fijado a una temperatura de aire de aproximadamente 50°C durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 14 horas a aproximadamente 16 horas.

Las FIGS. 16A-16E ilustran modos de realización de injertos AV de ePTFE, representando la FIG. 16A y la FIG. 16C, respectivamente, un diseño de extremo y porción media actualmente preferido. Las FIGS. 16B y 16D ilustran un diseño de extremo y porción media preferido previo de un injerto AV de ePTFE. Con referencia en primer lugar a las FIGS. 16A y 16B, la porción media incluye un sustrato 80 de ePTFE, sobre el que está dispuesta una capa de sellante 80 (que podría incluir una o más capas tal como se describe en el presente documento), sobre la que está dispuesta/formada una capa de espuma 84 (que, de nuevo, podría incluir una o más capas tal como se describe en el presente documento). Incrustada en la capa de espuma 84 está una moldura 86 (es decir, la moldura 86 está dispuesta dentro de una matriz de poliuretano) y adherido a la superficie de la capa de espuma 84 y cubriendo la capa de espuma 84 está un elemento 88 de ePTFE. El injerto de la FIG. 16A es diferente del injerto de la FIG. 16B en al menos las siguientes formas: 1) el grosor de moldura se reduce aproximadamente el 16%; 2) el grosor de la capa de sellante 80 se reduce en aproximadamente el 67%; 3) la moldura 86 se desplaza aproximadamente el 44% más cercana a la capa de sellante 80; 4) el grosor de la capa de espuma se reduce aproximadamente el 26%; y 5) la

separación entre giros de la moldura aumenta aproximadamente el 18%. Estos cambios dieron como resultado un injerto de perfil reducido que mejoraba el funcionamiento del injerto.

Con respecto a las FIGS. 16C y 16D, también se cambió el diseño de los extremos del injerto AV de ePTFE para mejorar la funcionalidad y el rendimiento del injerto. En el diseño de los extremos previo mostrado en la FIG. 16D, se dispensó una primera capa de sellante 92 sobre un sustrato 90 de ePTFE, seguido por una capa 94 de cinta de ePTFE, y una segunda capa de sellante 96 dispuesta sobre la capa de cinta de ePTFE 94. Entonces se envolvió una moldura 98 sobre la segunda capa de sellante 96 y se adhirió a la misma. En el nuevo diseño mostrado en la FIG. 16C, se envuelve una moldura 99 de área de sección transversal más pequeña que la moldura 98 directamente sobre el sustrato 90 de ePTFE, se adhiere al mismo mediante procedimientos y procesos descritos en el presente documento. Una funda 102 de ePTFE, en vez de una envoltura de cinta de ePTFE, se empuja o atornilla entonces sobre la moldura 99, dando como resultado un perfil mucho más bajo para el extremo del injerto. La adherencia de la funda 102 de ePTFE al sustrato 90 de ePTFE también puede lograrse envolviendo en espiral el sustrato 90 con la moldura 99, disponiendo la funda 102 sobre la moldura 99 y pulverizando un disolvente adecuado tal como THF sobre la superficie externa de la funda 102 de modo que el disolvente penetre a través de la funda 102 externa y sobre la moldura 99, lo que provoca que la porción de poliuretano de la moldura 99 se ablande y forme una unión con tanto la funda 102 como el sustrato 90. Se cree que esta técnica permite una reducción sustancial en la delaminación de la funda 102 del sustrato 90 sin tener que pulverizar el sustrato con disolvente o tener que empapar la moldura 99 con disolvente.

En el modo de realización representado por la FIG. 16A, la capa de base 82 o sellante tiene aproximadamente 0,04 mm de grosor y la capa de espuma 84 se forma pulverizando una primera capa de espuma de aproximadamente 0,6 mm y secando esta primera capa de espuma antes de pulverizar una segunda capa de espuma de modo que la capa de espuma 84 total es de aproximadamente 1,2 mm. En el modo de realización representada por la FIG. 16C, la moldura 90 tiene un diámetro promedio de aproximadamente 0,2 mm separada a lo largo de aproximadamente 2 mm y dispuesta próxima a la superficie de contacto entre el sustrato 90 y la funda 102 externa en donde la funda 102 externa tiene aproximadamente 500 micrómetros.

La FIG. 16E ilustra una sección central o parte media preferida actualmente de un injerto AV de ePTFE. En determinadas circunstancias, un cirujano puede desear sujetar un injerto colocando un mecanismo de sujeción sobre el injerto para impedir que fluya fluido a través del injerto. Esta acción de sujeción puede afectar adversamente a determinadas propiedades de un injerto AV de ePTFE, tal como los descritos en las FIGS. 16A-D. En la FIG. 16E, una sección central 104 de un injerto AV de ePTFE se construye de manera diferente de la del resto de una región autosellante del injerto. En la sección central 104, se sitúa una moldura 86 que tiene un área de sección transversal relativamente grande directamente contra la superficie externa del sustrato 80 de ePTFE sin una capa de sellante intermedia. En un modo de realización, la moldura tiene una conformación de sección transversal elíptica con dimensiones en el intervalo de aproximadamente 300 micrómetros a aproximadamente 700 micrómetros de altura y de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 1200 micrómetros de anchura. En un modo de realización preferido la moldura 86 se envuelve helicoidalmente sobre la superficie del sustrato 80 de ePTFE tras hacerla pasar a través de un baño que incluye un disolvente, tal como THF, tal como se describió en detalle anteriormente. Entonces se dispone una capa de espuma sobre el sustrato de ePTFE a lo largo de la moldura, tal como se describió anteriormente. En un modo de realización, se dispone una capa sellante sobre el sustrato de ePTFE a lo largo de la moldura antes de la disposición de la capa de espuma.

Injerto de manguito autosellante

Las diversas configuraciones de injerto descritas en el presente documento pueden tener también uno o más manguitos proporcionados para ayudar en la unión a un vaso sanguíneo. Se describen injertos vasculares con manguitos, configuraciones de manguitos y procedimientos y aparatos para fabricar tales manguitos e injertos de manguito para la unión a vasos sanguíneos en los documentos USPN 6.273.912 concedido a Scholz *et al.*, USPN 6.746.480 concedido a Scholz *et al.*, la publicación de solicitud estadounidense n.º US 2004/0210302 concedida a Scholz *et al.*, los documentos USPN 6.190.590 concedido a Randall *et al.*, USPN 6.203.735 concedido a Edwin *et al.*, USPN 5.861.026 concedido a Harris *et al.*, USPN 6.221.101 concedido a Harris *et al.*, USPN 6.589.278 concedido a Harris *et al.*, y la publicación de solicitud estadounidense n.º US 2004/0064181 concedida a Harris *et al.*

El manguito puede estar hecho de ePTFE u otro material, tal como silicona o poliuretano, y puede unirse a un injerto AV de ePTFE o un injerto que tiene un sustrato de silicona, poliuretano u otro material. Un ejemplo de un manguito para su unión a un injerto se muestra en la FIG. 17, en donde una vista trasera del manguito 110 ilustra una sección de manguito 112 y una sección de cuello 114, en el que la sección de cuello 114 está separada a lo largo de al menos una porción de su longitud, facilitando por tanto la colocación del manguito sobre un extremo de un injerto. El manguito 110 puede unirse entonces al injerto, según las propiedades de material de cada uno. Por ejemplo, en el caso de que el manguito y la superficie del injerto para la unión del manguito sean ePTFE, el manguito puede unirse por medio de calentamiento tal como conoce un experto habitual en la técnica. Con respecto a modos de realización del injerto AV de ePTFE descrito anteriormente, el manguito podría colocarse sobre uno o ambos extremos del injerto en diversas fases de fabricación. En un modo de realización, como con la aplicación de la envoltura de cinta de ePTFE, se coloca un manguito de ePTFE sobre un extremo del injerto que tiene una capa de poliuretano aplicada

al mismo (por ejemplo, capa de base, espuma, etc.). Entonces se aplica un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente aprótico incluyendo dimetilacetamida (DMSE), dimetilformamida, THF, o sus mezclas, a la sección de cuello del manguito para disolver el poliuretano subyacente a la sección de cuello, lo que da como resultado la unión del manguito al injerto. La moldura u otras etapas de procesamiento, tal como se comenta en el presente documento, serían posibles entonces sobre la unión manguito/injerto.

En otro modo de realización, se forma un injerto de manguito por separado de un injerto AV de ePTFE tal como se describe en el presente documento. La porción tubular del injerto de manguito se une entonces al injerto AV de ePTFE estirando la pared del extremo abierto de la porción tubular (por ejemplo, mediante el uso de una herramienta de expansión) y deslizando sobre uno de los extremos del injerto AV de ePTFE. En un modo de realización, el injerto AV de ePTFE tiene una moldura externa, y el extremo abierto de la porción tubular del injerto de manguito se desliza sobre el injerto AV de ePTFE hasta que la porción tubular alcanza la porción de moldura externa del injerto AV de ePTFE, punto en el que la porción tubular del injerto de manguito se hace rotar o se "atornilla" sobre la moldura externa. La superficie interna de la porción tubular del injerto de manguito puede tener un adhesivo sobre la misma para ayudar en la unión o puede llevarse a cabo una unión adicional tras la etapa de unión inicial, si se desea.

En otro modo de realización, puede crearse un injerto de manguito autosellante impregnando poliuretano o un polímero similar dentro de la microestructura de un injerto de manguito de ePTFE mediante procedimientos de deposición a vacío, recubrimiento por pulverización o recubrimiento por inmersión tal como conoce un experto en la técnica. Una vez que se ha introducido el poliuretano o polímero similar, se retira cualquier polímero en exceso del exterior del injerto para permitir que se forme el poliuretano en los intersticios entre los nudos y las fibrillas del ePTFE. Otro modo de realización implica recubrir por pulverización un injerto de manguito de ePTFE con una combinación de polímero y disolvente tal como se comenta en el presente documento, seguido por aplicar una cinta de ePTFE o parche sobre el mismo para crear un laminado de ePTFE/polímero/ePTFE. En otro modo de realización, se crea un injerto de manguito autosellante conectando un manguito que tiene una porción de cuello con un injerto, recubriendo por inmersión el injerto en un material sellante (por ejemplo, poliuretano) hasta el punto de conexión entre el injerto y la parte de cuello del manguito, recubriendo por inmersión tanto el injerto como la porción de cuello en un material sellante (hasta el manguito), envolviendo helicoidalmente una moldura alrededor del material sellante a lo largo de la longitud del injerto y la porción de cuello, y recubriendo por inmersión la porción de cuello y el injerto con moldura en un material sellante (hasta el manguito).

En aún otro modo de realización, la porción de cuerpo tubular de un injerto de manguito de ePTFE se utiliza como sustrato de ePTFE para las diversas etapas de procesamiento tal como se describe en el presente documento para conferir autosellado, resistencia al retorcimiento, etc. al injerto. La porción de manguito del injerto de manguito de ePTFE puede estar en uno o ambos extremos del injerto y puede tener una capa de sellante aplicada sobre la misma o puede permanecer sin procesar. Por ejemplo, la porción de manguito puede tener un recubrimiento de poliuretano para mantener la conformación del manguito. En el caso de que la porción de manguito tenga una capa de sellante aplicada al mismo, el material sellante (por ejemplo, polímero) puede aplicarse en un patrón. En un modo de realización, un polímero aplicado a la porción de manguito de un injerto AV de ePTFE (con manguito) se realiza en un patrón de "rebordes" sobre la parte superior del manguito, tal como se ilustra en la FIG. 18. El polímero, tal como, por ejemplo, poliuretano, en las porciones de reborde 122 del manguito 120 proporciona regiones de sutura para que un médico mitigue o prevenga la hemorragia por el orificio de sutura tras la unión a un vaso sanguíneo. Estas porciones de reborde pueden crearse, por ejemplo, colocando una máscara sobre el manguito antes de que se aplique el polímero o mediante corte por láser de rebordes dentro del polímero una vez que se ha aplicado al manguito. Las porciones de reborde pueden adoptar diversas configuraciones y estar fijadas en una variedad de ángulos, tal como apreciaría un experto en la técnica. Además, en un modo de realización el material usado para crear los rebordes tiene una sustancia radiopaca incorporada en el mismo de modo que los bordes del manguito de ePTFE pueden identificarse fácilmente durante la cirugía.

En otro modo de realización, se crea un injerto de manguito de ePTFE situando un extremo proximal de un manguito sobre un extremo de un injerto AV de ePTFE, tras haberse situado una primera y segunda moldura sobre el extremo, tal como se ilustra en la FIG. 19. En este modo de realización, se utiliza una doble capa de moldura para reforzar la transición entre el sustrato de ePTFE y el manguito. El injerto 130 de manguito de ePTFE incluye una región autosellante 131, que incluye una capa de base 134 o sellante dispuesta sobre un sustrato 132 de ePTFE, sobre el que se dispone una primera capa de espuma 136, seguido por una moldura 139 y una segunda capa de espuma 138. En otros modos de realización, una o más de la capa de sellante 134, primera capa de espuma 136, segunda capa de espuma 138 y moldura 139 no se incluyen en la región autosellante 131. Adyacente a la región autosellante 131 en un extremo del sustrato 132 de ePTFE está situada una moldura 142, que entra en contacto con la superficie externa del sustrato 132. Tal como se comentó anteriormente, en un modo de realización en donde la moldura incluye poliuretano, la moldura puede tratarse o recubrirse en primer lugar con un disolvente tal como THF para ayudar en la adherencia de la moldura 142 al sustrato 132. La moldura puede incluir, por ejemplo, una longitud continua de moldura que se envuelve helicoidalmente alrededor del sustrato 132 bajo tensión o una pluralidad de anillos de moldura que están separados a lo largo de una longitud del extremo del sustrato 132. La distancia entre enrollamientos o anillos de moldura adyacentes de la moldura envuelta helicoidalmente en un modo de realización está en el intervalo de aproximadamente 1,2 mm a aproximadamente 2,8 mm.

Se sitúa entonces un elemento 140 de ePTFE sobre tanto la región autosellante 131 como una porción de la moldura 142. En un modo de realización, tal como se describió en detalle anteriormente, el elemento 140 de ePTFE es una longitud de cinta de ePTFE que puede hacerse pasar en primer lugar a través de un baño de disolvente, tal como THF, para ayudar en la unión de la cinta de ePTFE a una o ambas de la segunda capa de espuma 138 y la moldura 142. Se sitúa entonces una moldura 144 alrededor de una longitud del elemento 140 de ePTFE que cubre la moldura 142, adyacente a la región autosellante 131. Como con la moldura 142, la moldura 144 puede tratarse o recubrirse en primer lugar con un disolvente y/o puede enrollarse helicoidalmente alrededor del elemento 140 de ePTFE bajo tensión. En un modo de realización preferido, la moldura 144 se sitúa a lo largo del extremo del injerto de manera que enrollamientos o anillos adyacentes de la moldura 144 se colocan entre enrollamientos o anillos adyacentes de la moldura 142, tal como se ilustra en la FIG. 19. En un modo de realización, la moldura 142 se extiende sobre el elemento 140 de ePTFE durante una longitud en el intervalo de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 1,5 cm. Una vez que la moldura 144 se ha situado sobre el elemento 140 de ePTFE, se coloca un extremo proximal 152 de un manguito 150 sobre y se une al extremo del injerto AV de ePTFE para formar el injerto 130 de manguito AV de ePTFE. El manguito 150 puede unirse al injerto usando cualquiera de los procedimientos comentados anteriormente. En un modo de realización preferido, las molduras 142 y 144 tienen una conformación de sección transversal circular con un área de sección transversal que es sustancialmente equivalente entre sí pero que es menor que la moldura 139 en la región autosellante.

Los solicitantes han descubierto que la utilización de la moldura elastomérica dispuesta alrededor del sustrato de ePTFE proporciona un injerto vascular con resistencia al retorcimiento mayor que lo ha estado disponible. Además, se ha descubierto que la eliminación de una capa de base de poliuretano en contacto con el sustrato de ePTFE para aumentar eficazmente el grosor de la matriz de poliuretano (por ejemplo, capa de espuma de poliuretano) permite que el injerto vascular mantenga su propiedad autosellante con esencialmente el mismo nivel de resistencia al retorcimiento al tiempo que se reduce el efecto adverso de cualquier sujeción externa sobre el injerto. La "resistencia al retorcimiento" o flexibilidad de un injerto puede determinarse utilizando el siguiente protocolo en relación con las FIGS. 20A, 20B y 20C.

En este protocolo, se curva un injerto vascular alrededor de una clavija generalmente circular que tiene un diámetro predeterminado D. La superficie externa del injerto está configurada para entrar en contacto con la clavija en dos ubicaciones tangenciales en la clavija de prueba de modo que el injerto define una curva con un vértice de la curva coincidente con la superficie externa del injerto a una distancia L desde la superficie más cercana de la clavija hasta el vértice donde L es aproximadamente igual que D (FIG. 20A). Un injerto que no se retuerce mantiene por tanto un área de sección transversal próxima al vértice que es esencialmente igual que una primera área de sección transversal de un injerto que no se ha curvado alrededor de la clavija (FIG. 20B). El retorcimiento se define por tanto como el cambio en el área de sección transversal próxima al vértice en comparación con un injerto en una configuración generalmente lineal (es decir, no curvada) (FIG. 20C). Se cree que cuando más flexible es el injerto, más resistente al retorcimiento se hace el injerto. El umbral en el que la pérdida en área de sección transversal debido a retorcimiento reduce de manera adversa el flujo a través del injerto se define como un área de sección transversal inferior a aproximadamente el 50% de la primera área de sección transversal, y preferiblemente de aproximadamente el 66% de la primera área de sección transversal de un injerto no curvado para un diámetro dado de la clavija de prueba. Debe indicarse que el área de sección transversal puede determinarse en un injerto de sección transversal circular utilizando el diámetro interno del injerto usando la fórmula para el área circular (radio al cuadrado por la constante π). Sin embargo, para facilidad de cálculo, puede usarse en su lugar el diámetro exterior del injerto.

Se sometieron a prueba varios modos de realización de los injertos descritos en el presente documento usando el protocolo anterior con un diámetro de clavija D que comienza con 60 milímetros, 50 milímetros, 20 milímetros y 15 milímetros. Los injertos fueron capaces de mantener un área de sección transversal de al menos aproximadamente el 50% para clavijas a 60 mm, 50 mm, 20 mm y 15 mm. Se cree que hasta la fecha los solicitantes son los primeros en proporcionar un injerto vascular de ePTFE con moldura elastomérica que es resistente al retorcimiento porque el injerto es capaz de mantener un área de flujo de sección transversal de al menos aproximadamente el 50% con diámetros de clavija de prueba de 20 mm y 15 mm conjuntamente con el protocolo de prueba comentado anteriormente. Además, se cree que los solicitantes son los primeros en proporcionar un injerto vascular autosellante que tiene un sustrato de ePTFE y una moldura elastomérica resistentes al retorcimiento porque el injerto es capaz de mantener un área de flujo de sección transversal de al menos aproximadamente el 50% con diámetros de clavija de prueba de 20 mm y 15 mm.

Para simular adicionalmente el uso clínico de los injertos en donde los injertos se sujetan habitualmente aumentando por tanto la susceptibilidad al retorcimiento, se sujetaron tales injertos con una abrazadera dentada durante 45 minutos, se masajearon a mano hacia el área de sección transversal circular durante aproximadamente 5 segundos y se sometieron a prueba en el plazo de aproximadamente 10 minutos de la sujeción. Los modos de realización de los injertos vasculares descritos y mostrados en relación con la FIG. 16E eran capaces de mantener su resistencia al retorcimiento manteniendo su área de flujo de sección transversal de al menos el 50% del área de sección transversal original en un injerto no curvado para diámetros de clavija de prueba de 20 mm y 15 mm.

Aunque los modos de realización preferidos se han descrito en relación a Carbothane® PC-2585, disponible de Polymer Technology Group, otros poliuretanos adecuados, tales como, por ejemplo, Bionate®, Chronoflex® C (Cardiotech) con una dureza de 93 Shore A, policarbonatodiol (1,6-hexanodiol), 14,4-metilenbisfenildiisocianatoretano con 1,4-butanodiol/dimetilsilano (peso molecular del segmento blando del poliuretano de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000). El peso molecular promedio en peso (PM) para un poliuretano adecuado (es decir, el polímero completo) está en el intervalo de aproximadamente 25.000 g/mol a aproximadamente 500.000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 40.000 g/mol a aproximadamente 150.000 g/mol. En un modo de realización preferido, el peso molecular promedio en peso es de aproximadamente 50.000 g/mol. Finalmente, se indica que la moldura sobre el injerto tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, sus propiedades de rigidez) se cree que provoca que una aguja de diálisis o vaina de introductor se desvien de la moldura y se introduzcan en el injerto tras el contacto con la moldura.

Esta invención se ha descrito y se han representado ejemplos específicos de la invención. Aunque la invención se ha descrito en cuanto a variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos habituales en la técnica reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras tal como se describe. Por ejemplo, la envoltura o cinta de ePTFE no tiene que utilizarse con la capa de espuma con el fin de lograr la funcionalidad de autosellado del injerto vascular. Además, la pulverización de poliuretano tal como se describe y se ilustra en el presente documento puede utilizarse para aplicaciones distintas de aplicar poliuretano sobre un sustrato de injerto, tal como, por ejemplo, pulverizar poliuretano sobre una endoprótesis para producir una endoprótesis cubierta, pulverizar poliuretano sobre ambas superficies de una endoprótesis para producir una endoprótesis encapsulada, pulverizar un material tal como poliuretano sobre un bastidor para crear un filtro, etc. Como realización a modo de ejemplo, se incorpora un material trombótico en la capa de espuma. En otro modo de realización, los procedimientos, procesos y materiales descritos en el presente documento para crear un injerto se aplican para un parche para aplicaciones en las carótidas con el fin de reducir la hemorragia en el orificio de sutura. En aún otro modo de realización, las características descritas e ilustradas en el presente documento pueden ser aplicables a prótesis implantables distintas de un injerto autosellante tal como, por ejemplo, una endoprótesis cubierta, una endoprótesis-injerto o una endoprótesis parcialmente cubierta.

Además, cuando los procedimientos y las etapas descritos anteriormente indican que determinados acontecimientos se producen en un determinado orden, los expertos habituales en la técnica reconocerán que la ordenación de determinadas etapas puede modificarse y que tales modificaciones son según las variaciones de la invención. Adicionalmente, determinadas de las etapas pueden realizarse simultáneamente en un proceso paralelo cuando sea posible, así como realizarse secuencialmente tal como se describió anteriormente. Por tanto, se pretende que esta patente cubra lo que se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Injerto vascular autosellante, que comprende:

5 un sustrato (10, 12, 80, 90) de ePTFE generalmente tubular, que incluye una sección de extremo proximal, una sección de extremo distal y una sección central situada entre la sección de extremo proximal y la sección de extremo distal, incluyendo al menos una de la sección de extremo proximal, sección central y sección de extremo distal una región autosellante, y

10 una primera moldura (18, 50, 86, 98, 139) contigua a una superficie del sustrato de ePTFE a lo largo de al menos una porción de la sección central, comprendiendo la primera moldura sulfato de bario.
2. El injerto vascular según la reivindicación 1, en el que la sección central tiene una longitud en el intervalo de aproximadamente 5 cm a aproximadamente 12 cm.
- 15 3. El injerto vascular según la reivindicación 1 o 2, en el que la región autosellante incluye una capa de sellante (30, 82, 134) que tiene un grosor en el intervalo de 10 micrómetros a 300 micrómetros.
4. El injerto vascular según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sección de extremo proximal, la sección de extremo distal y la sección central comprenden una capa (22, 40, 84, 136) de matriz de poliuretano que define una capa de espuma.
- 20 5. El injerto vascular según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una de las secciones proximal y central comprende una segunda moldura (99, 142, 144).
- 25 6. El injerto vascular según la reivindicación 5, en el que la primera moldura comprende una primera área de sección transversal y la segunda moldura comprende una segunda área de sección transversal diferente de la primera área de sección transversal.
- 30 7. El injerto según la reivindicación 6, en el que la segunda área de sección transversal es menor que la primera área de sección transversal.
8. El injerto vascular según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sección de extremo proximal, la sección de extremo distal y la sección central comprenden un elemento de ePTFE externo.
- 35 9. El injerto según la reivindicación 8, en el que una de las secciones de extremo distal y proximal comprende otro elemento (88, 102, 140) de ePTFE que rodea al menos una porción del elemento de ePTFE externo.

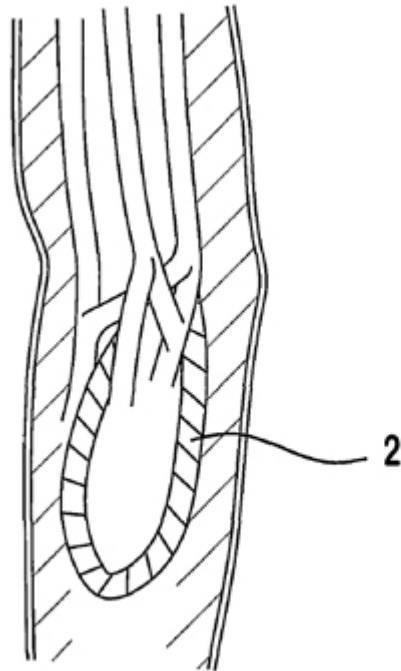


FIG. 1 A

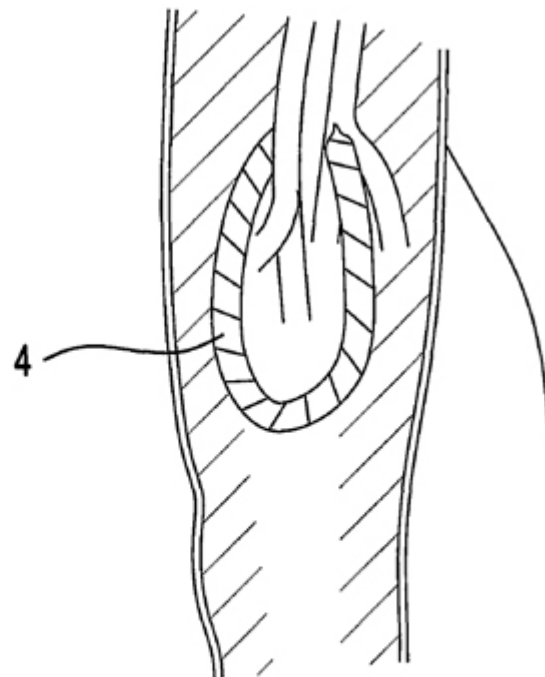


FIG. 1 B

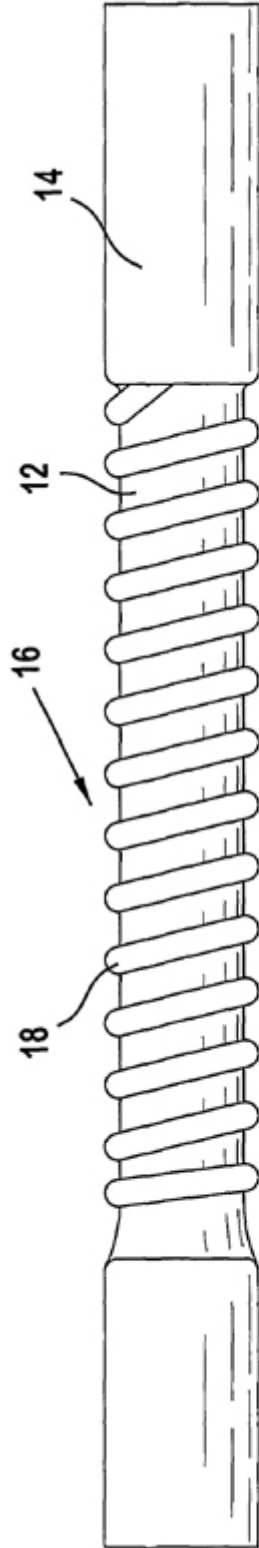


FIG. 2

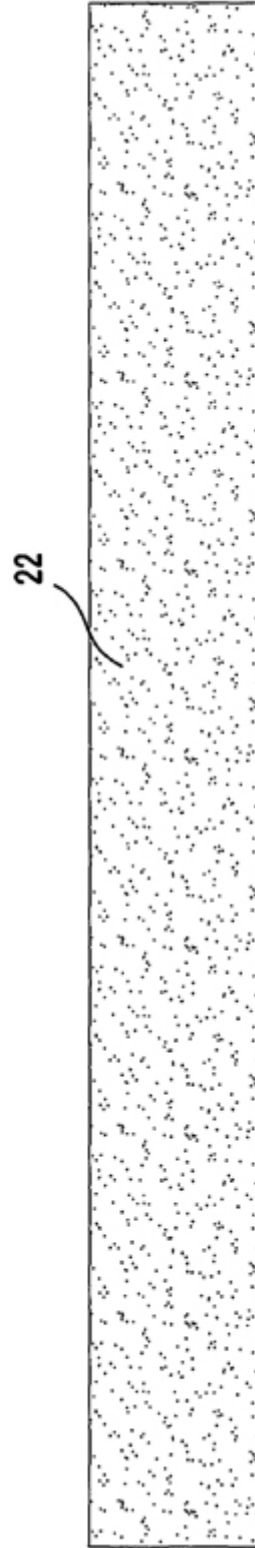


FIG. 3

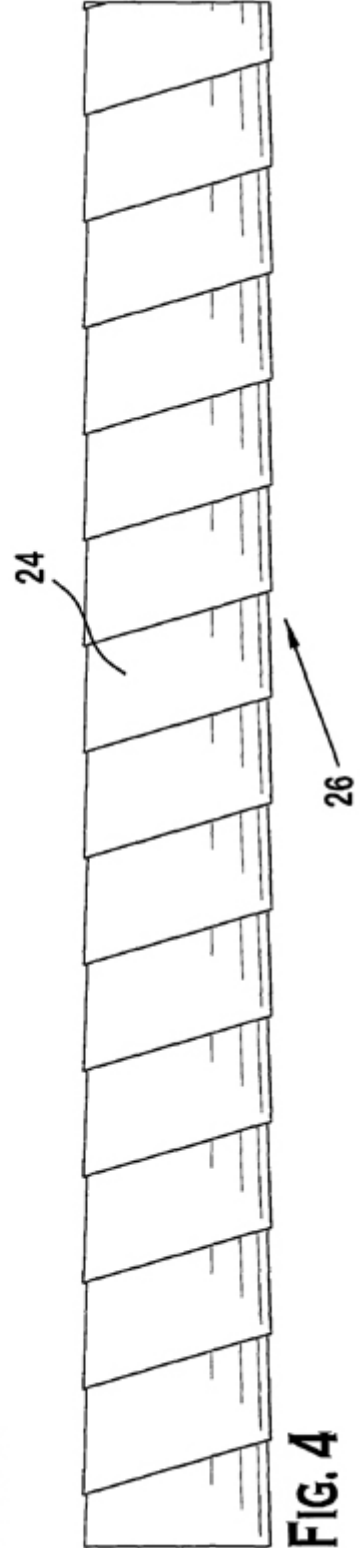


FIG. 4

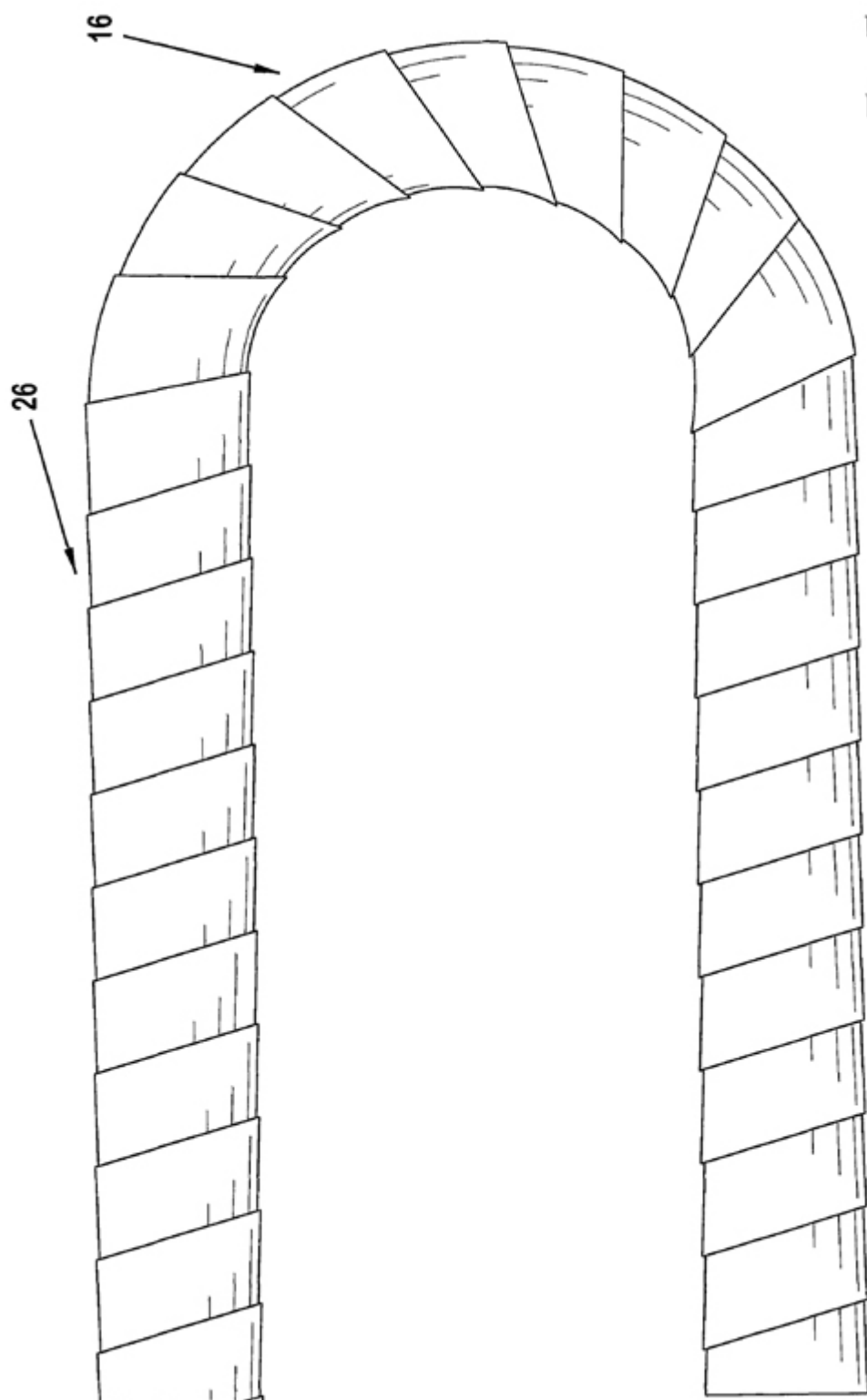


FIG. 5

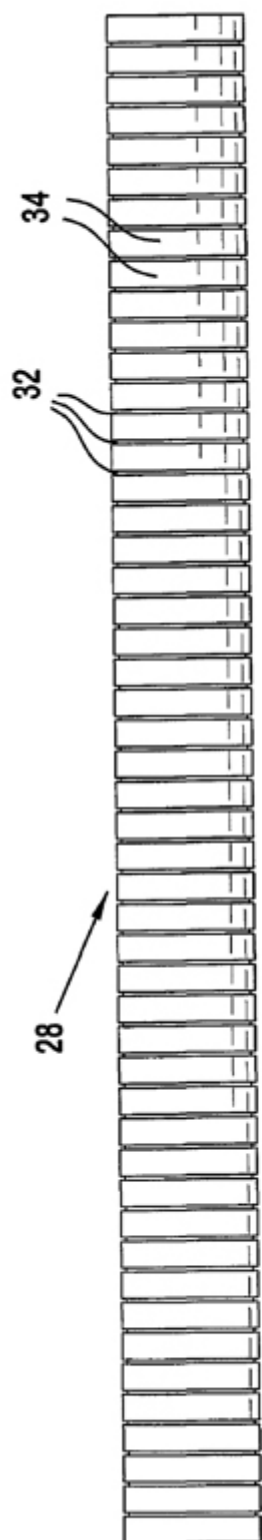


FIG. 6

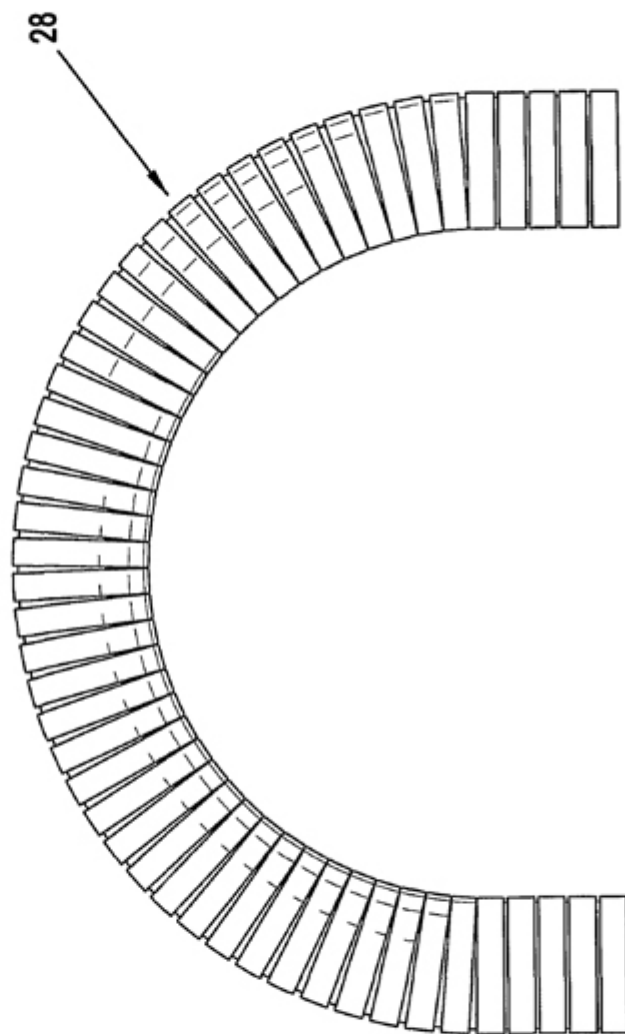


FIG. 7

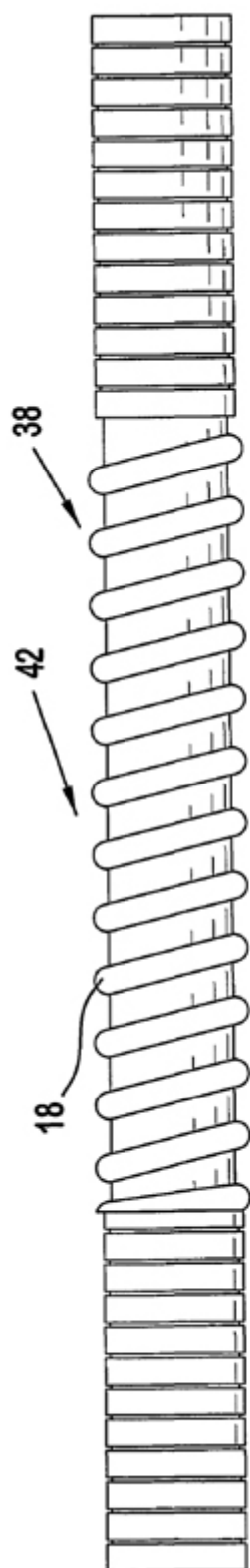


FIG. 8

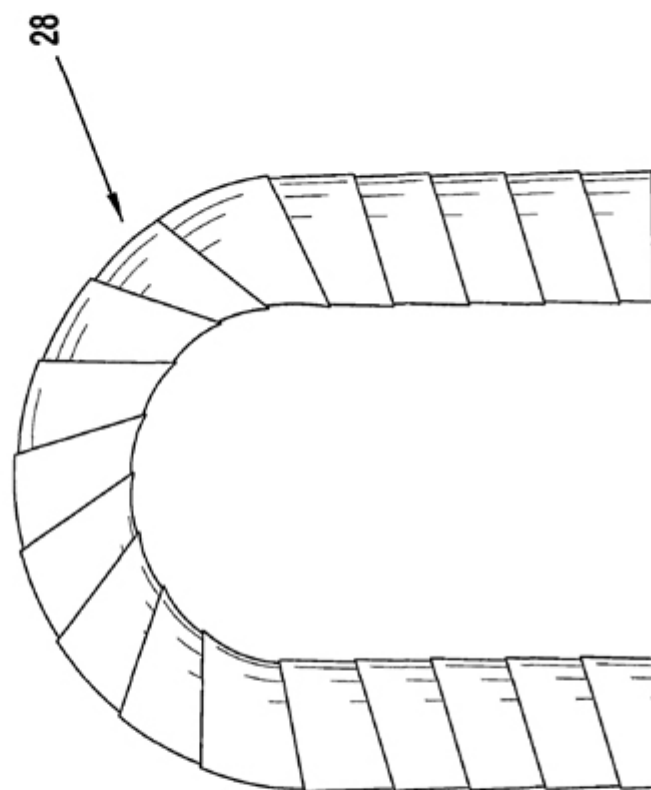


FIG. 9

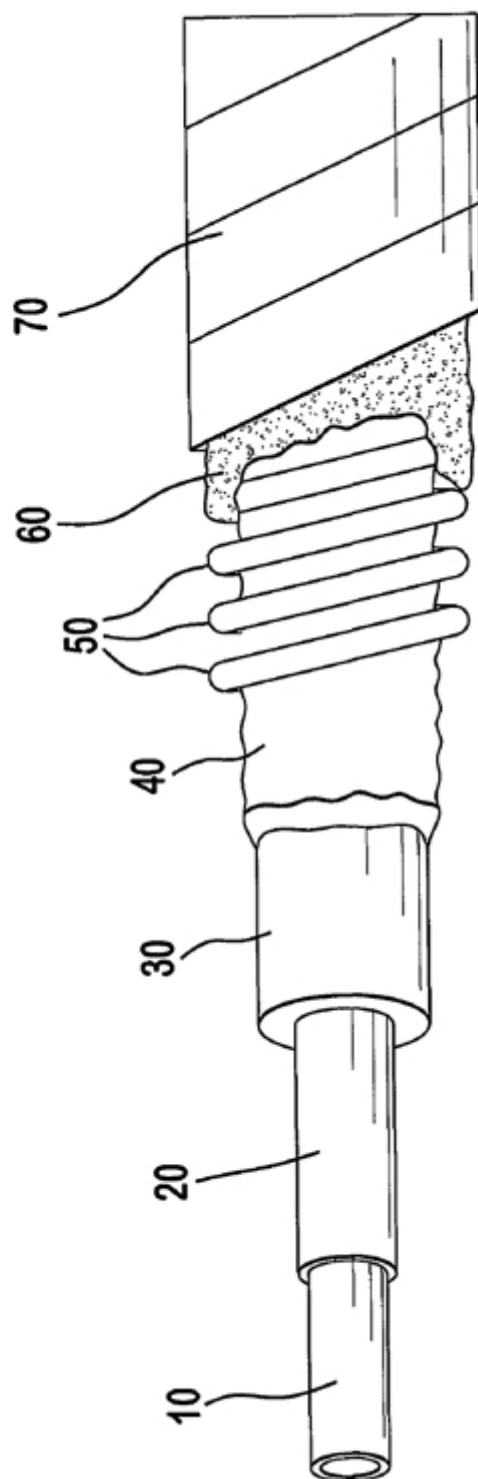


FIG. 10

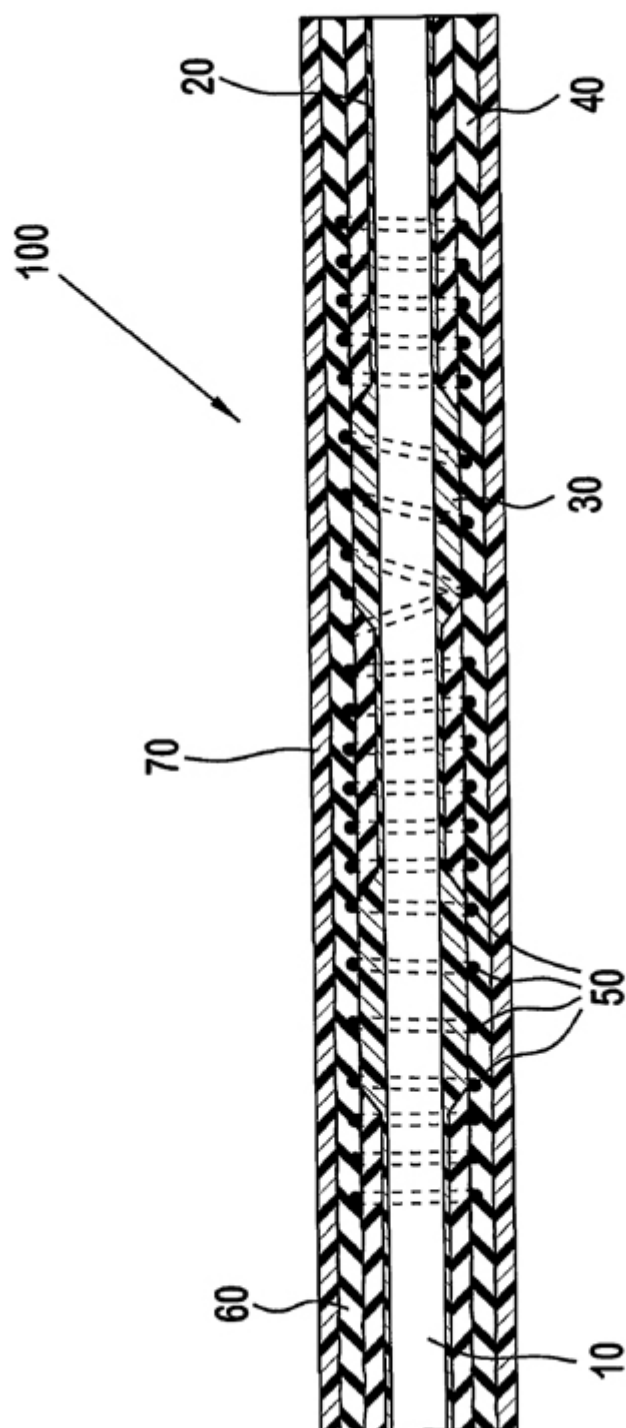


FIG. 11

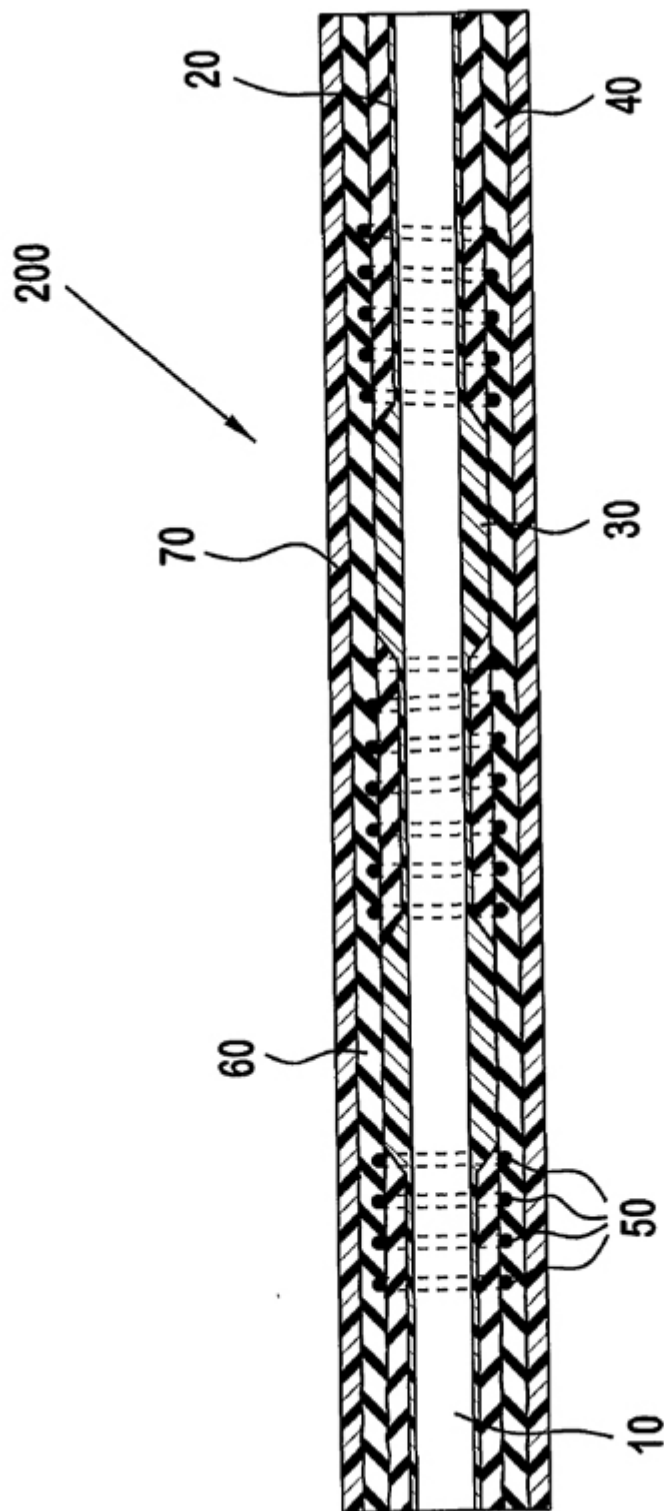


FIG. 12

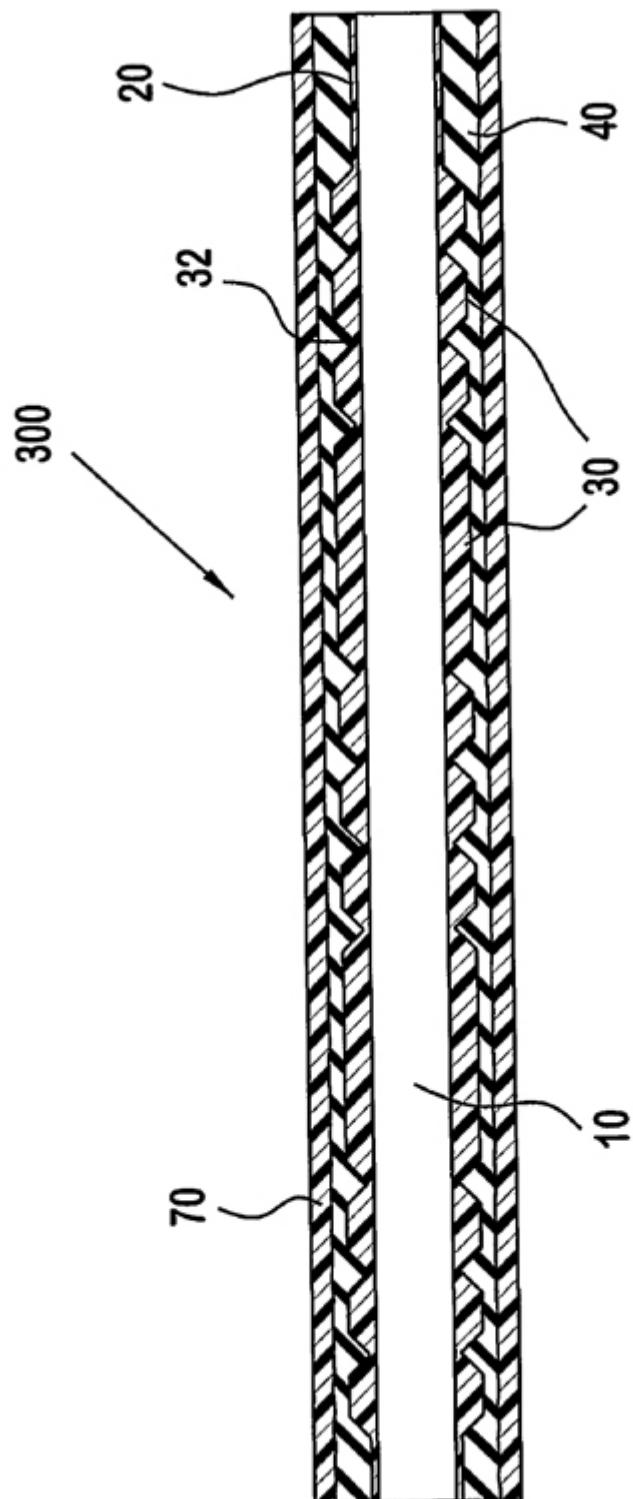


FIG. 13

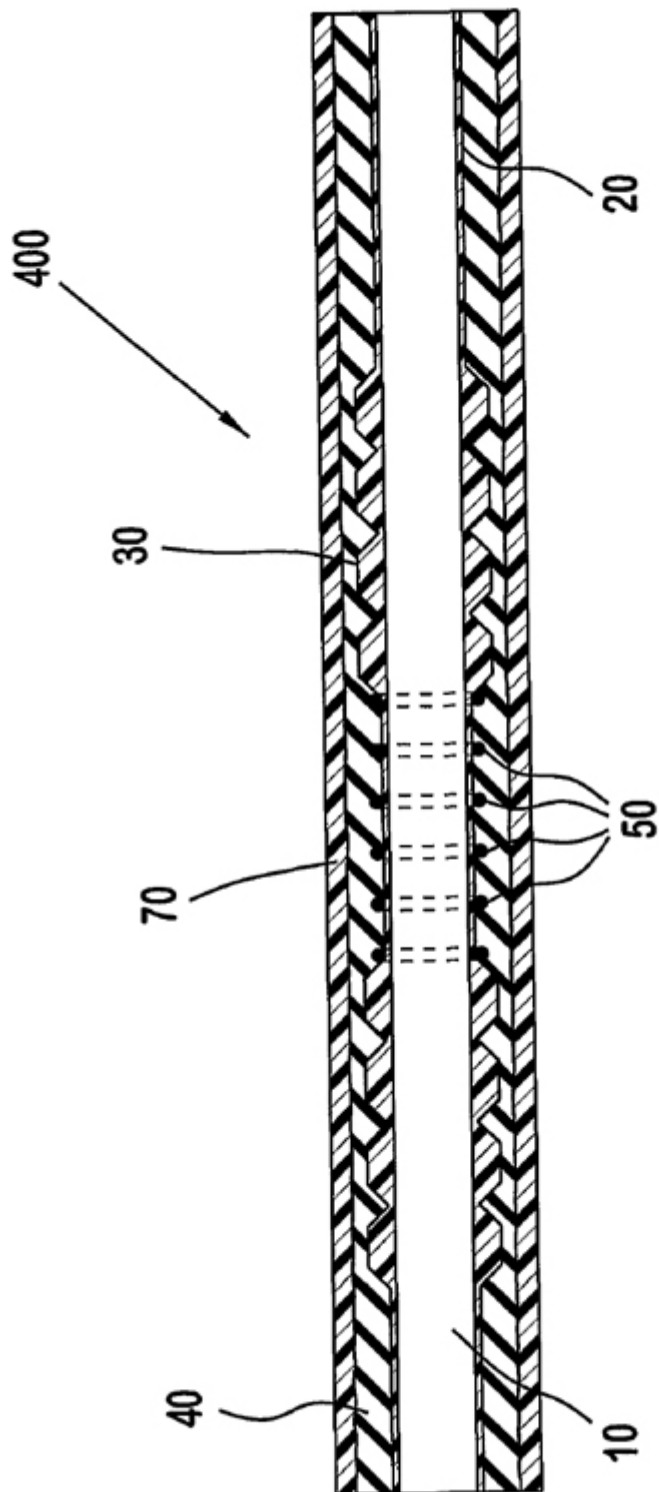


FIG. 14

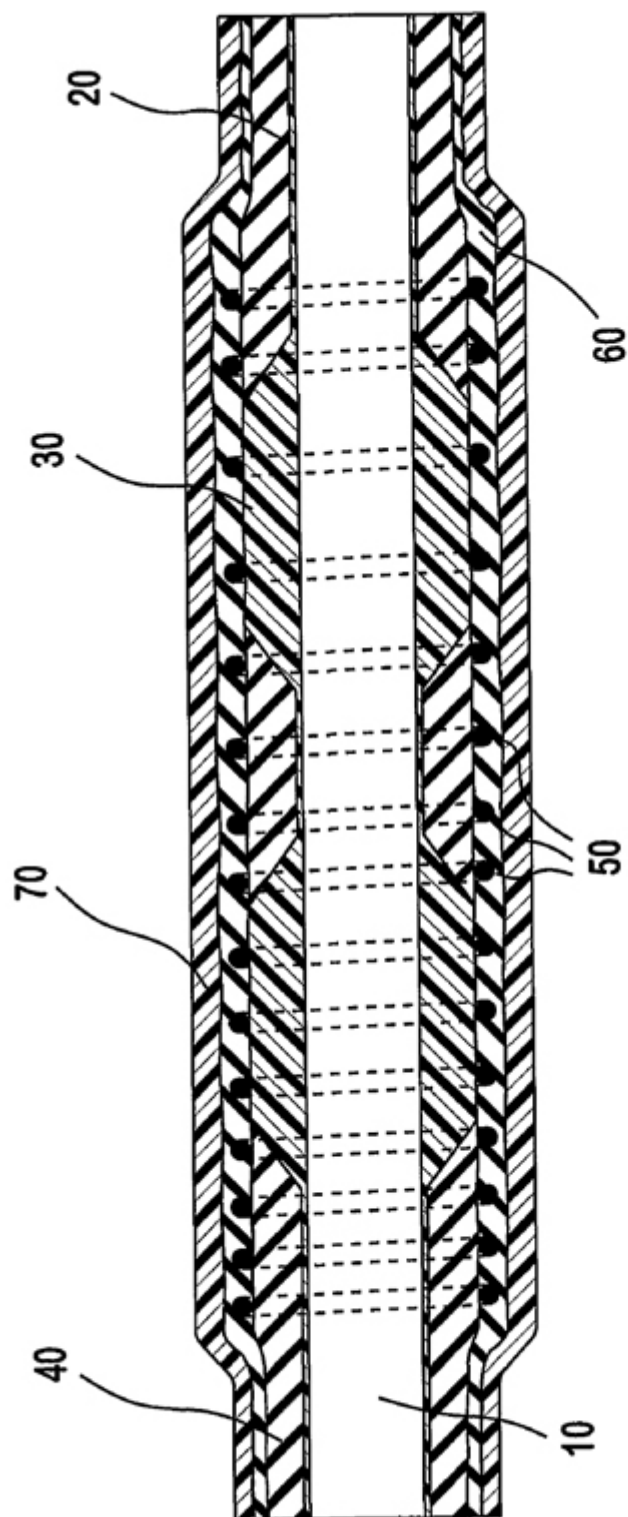


FIG. 15

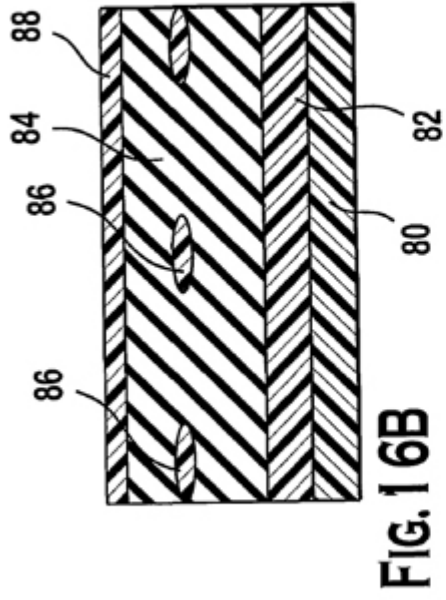


FIG. 16A

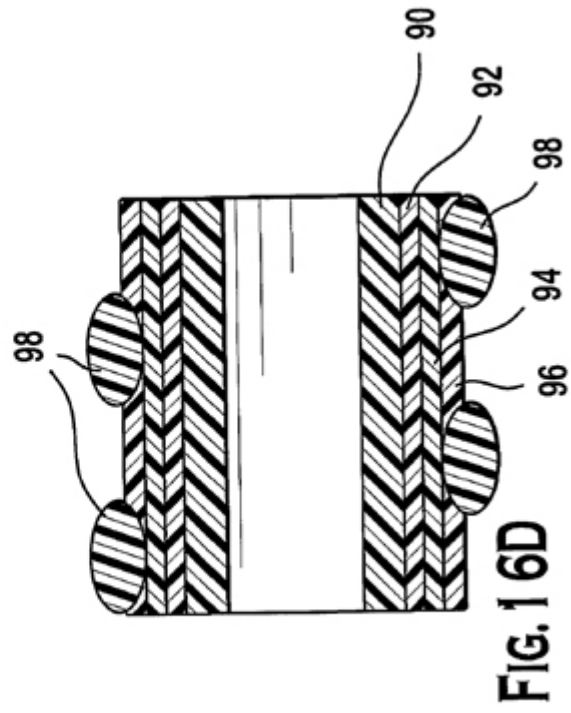


FIG. 16B

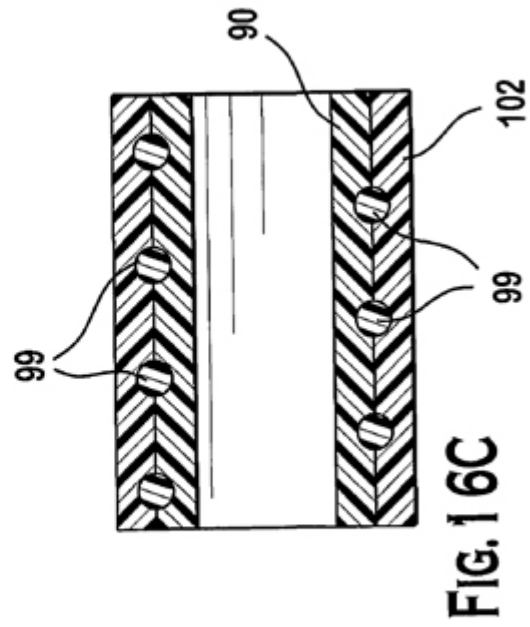
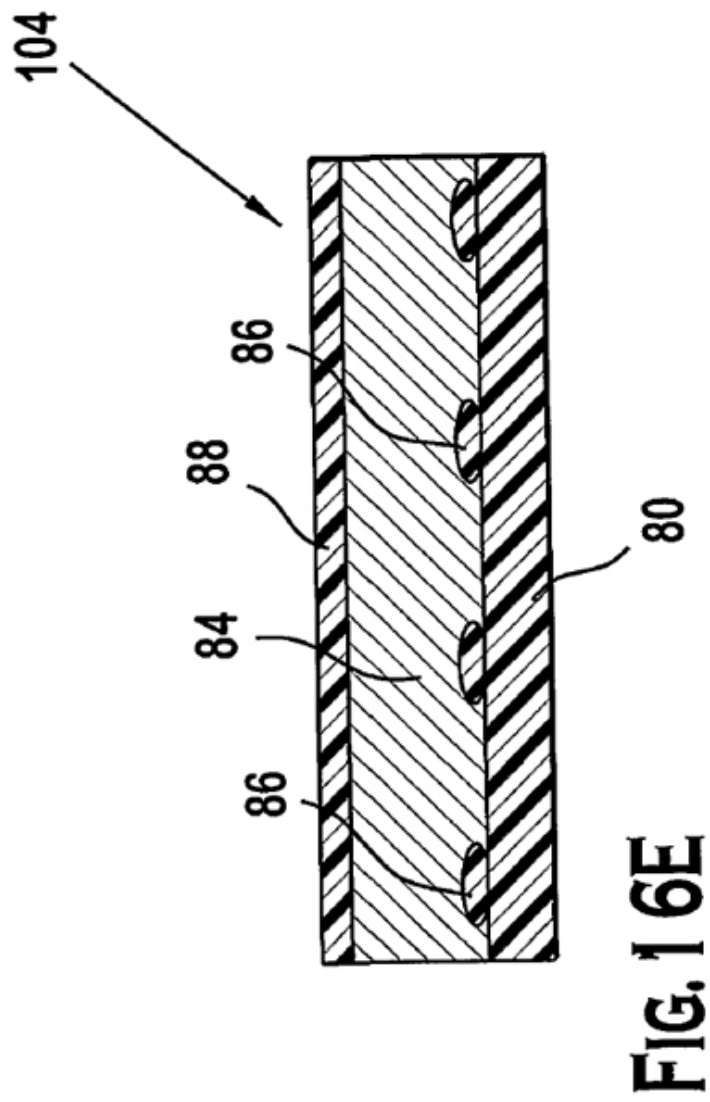


FIG. 16C



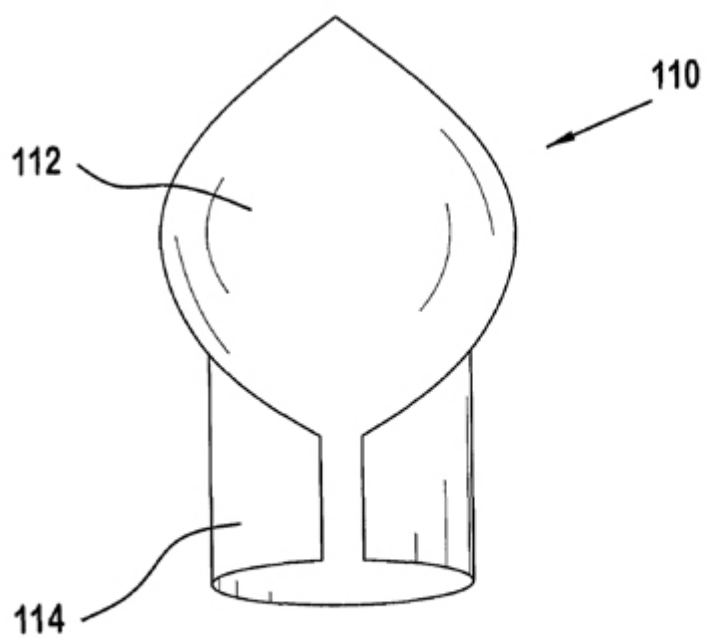


FIG. 17

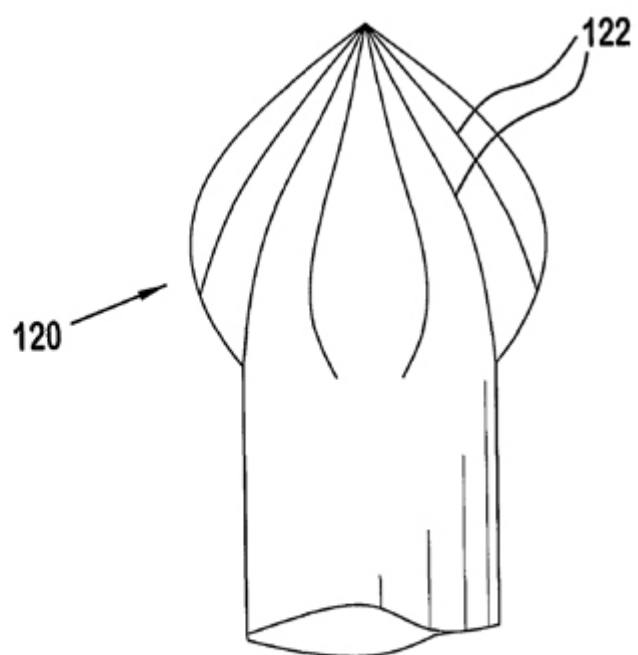


FIG. 18

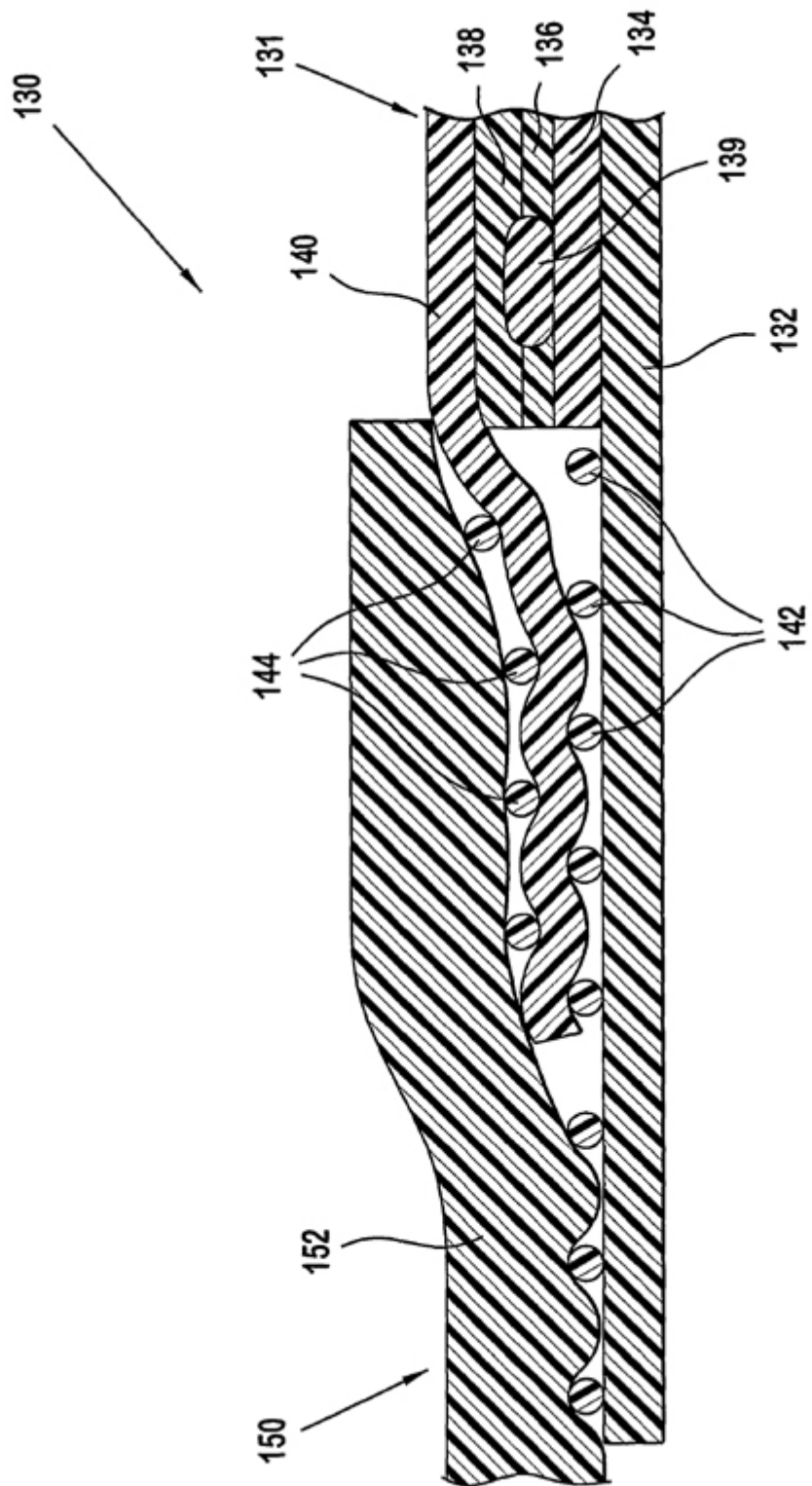


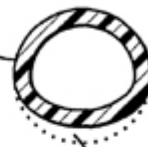
FIG. 19

FIG. 20B



SECCIÓN TRANSVERSAL
RETORCIDA

FIG. 20C



PÉRDIDA DE ÁREA

20B

FIG. 20A

