

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 065**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06

(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2005 PCT/US2005/043058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2006 WO06058322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2005 E 05852364 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 1890640**

54 Título: **Dispositivos implantables con reducción de fuga en el sitio de punción de aguja**

30 Prioridad:

29.11.2004 US 999276

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

04.12.2017

73 Titular/es:

**W.L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)
555 Paper Mill Road, P.O. Box 9206
Newark DE 19714, US**

72 Inventor/es:

**HOUSE, WAYNE, D.;
CULLY, EDWARD, H. y
POND, DANIEL, B.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 645 065 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

Dispositivos implantables con reducción de fuga en el sitio de punción de aguja

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de dispositivos implantables tales como injertos vasculares, parches y similares.

Antecedentes de la invención

10 Un problema común con los injertos vasculares es el sangrado a través de orificios perforados en la pared de un injerto mediante agujas de sutura o agujas de diálisis. Los injertos vasculares comercialmente disponibles se fabrican de manera más convencional de tejido de tereftalato de polietileno o de tubo de politetrafluoroetileno poroso, aunque también se han utilizado materiales de origen biológico tales como arterias o venas humanas o bovinas. Las agujas de sutura utilizadas para crear una anastomosis con estos injertos vasculares normalmente dan lugar a un sangrado significativo, a través de los orificios resultantes, que debe detenerse antes del cierre de la incisión quirúrgica. El tratamiento de diálisis en individuos que sufren de insuficiencia renal requiere que la sangre del individuo sea retirada, ciclada a través de una máquina de diálisis y devuelta al individuo. Una propuesta común para proporcionar el acceso necesario a hemodiálisis es el uso de un injerto vascular arteriovenoso implantado que puede ser canulado subcutáneamente mediante una aguja de diálisis conectada a una máquina de diálisis a través de longitudes de tubo. Estas agujas de diálisis también pueden producir sangrado no deseado en el lugar de la punción después de su retirada.

20 Los injertos vasculares actualmente utilizados para acceder a hemodiálisis se implantan normalmente durante aproximadamente 14 días antes de la canulación con una aguja de diálisis de modo que el injerto haya tenido tiempo de quedar rodeado de tejido fibrótico y de ese modo reducir el riesgo de hemorragia alrededor de la superficie externa del injerto después de la extracción de la aguja de diálisis. Un injerto vascular para aplicaciones de diálisis que permita una canulación temprana después de la implantación sin afectar a otras características positivas sería un paso importante en el campo del acceso a hemodiálisis.

25 El sangrado de la línea de sutura resultante de la introducción de una aguja de sutura en un injerto se agrava frecuentemente por la tensión aplicada a las suturas durante la construcción de la anastomosis, derivando generalmente la tensión en un alargamiento y agrandamiento del orificio creado por la penetración de la aguja de sutura. El sangrado a través de orificios de sutura debe ser detenido antes de que la incisión de acceso pueda cerrarse. Por tanto, el sangrado del orificio de sutura es responsable tanto del aumento de la pérdida de sangre como del aumento del tiempo de operación. Un injerto vascular que ofrezca un menor sangrado de sutura sería útil en ambos aspectos.

35 Un injerto vascular de acceso arteriovenoso se describe en la patente US 4.619.641 de Schanzer, que enseña la construcción de un injerto de acceso que comprende dos injertos vasculares tubulares de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) comercialmente disponibles, en relación coaxial con un espacio de aproximadamente 1 mm dispuesto entre los injertos interno y externo. El espacio se llena con un elastómero tal como silicona. Si bien esta construcción puede ofrecer un sangrado reducido después de retirar una aguja de diálisis, el injerto es rígido y, por consiguiente, es difícil trabajar con él durante la implantación. Una construcción similar se describe en el documento US 6.719.783 de Lentz *et al.*, que enseña expresamente que los injertos interno y externo de ePTFE tienen una porosidad diferente.

40 Delia Coma *et al.*, en la Patente US 4.955.899, enseñan la fabricación de un injerto tubular de ePTFE que tiene un revestimiento de un elastómero. El injerto se realiza comprimiendo longitudinalmente un tubo de ePTFE sobre un mandril, y revistiendo el tubo comprimido con el elastómero. Después de la retirada del mandril, el injerto resultante tiene cierto grado de compatibilidad longitudinal. Sin embargo, la provisión de una superficie externa expuesta de elastómero generalmente se considera no deseable.

45 House *et al.*, en la patente US 4.877.661, enseñan un injerto de ePTFE que ofrece compatibilidad longitudinal sin requerir un elastómero. Este injerto se realiza colocando un tubo de ePTFE sobre un mandril y comprimiéndolo longitudinalmente, y posteriormente exponiéndolo al calor. El tubo de ePTFE resultante tiene fibrillas curvadas (de la compresión longitudinal y la termo fijación) que actúan como muelles de horquilla, permitiendo buenas propiedades de flexión con resistencia al acodamiento y compatibilidad longitudinal. Aunque este injerto es eficaz como injerto de diálisis que sangra menos que un injerto de ePTFE convencional después de la retirada de una aguja, sería deseable menos sangrado.

50 Sowinski *et al.*, WO 2004/000375 y US 2004/0024442, enseñan un injerto tubular de ePTFE en el que un tubo de ePTFE se reviste con un elastómero interpenetrante y se comprime longitudinalmente. Se enseña además que las etapas de revestimiento y compresión son intercambiables. Tu *et al.*, EP 0256748 enseñan un proceso y un tubo similares. La Patente US 5.529.820 de Nomi *et al.* muestra un tubo de ePTFE provisto de un revestimiento interpenetrante de un elastómero sobre una superficie, para su uso como tubo de endoscopio.

La Patente US 5.061.276 de Tu *et al.* describe un injerto vascular que comprende un tubo compuesto de ePTFE y un elastómero, que tiene una capa externa de fibras poliméricas elastoméricas enrolladas bajo tensión alrededor de la circunferencia del injerto para provocar la retracción del tubo desde su tamaño original. La envoltura de fibras elastoméricas se proporciona con la intención de hacer que el injerto sea más compatible.

5 Myers *et al.*, Patente US 5.628.782, enseñan un injerto vascular de ePTFE para diálisis que proporciona una capa de fibras alrededor de la superficie externa de un injerto tubular de ePTFE. De preferencia, las fibras están provistas de una cubierta exterior de película de ePTFE para retener las fibras en la superficie de injerto. La presencia de las fibras proporciona un área de superficie grande a cualquier sangre que se escape de un sitio de punción, estimulando la hemostasis. Las fibras dan lugar a un injerto algo voluminoso con peores propiedades de
10 manipulación de injerto que muchos injertos vasculares convencionales. Otro injerto vascular de ePTFE para diálisis es enseñado por Silverman *et al.* en la patente US 5.931.865. Se describe una construcción tubular de múltiples capas, en la que una capa está bajo compresión longitudinal con relación a otra capa.

A pesar de las ventajas de los dispositivos anteriormente descritos, sigue existiendo la necesidad de injertos vasculares y de otros dispositivos implantables que ofrezcan propiedades de manipulación mejoradas al cirujano y
15 reduzcan aún más la fuga de fluidos corporales tales como sangre después de una punción con una aguja de sutura o una aguja de diálisis.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos implantables tales como injertos vasculares protésicos que, comparados con los dispositivos convencionales disponibles comercialmente, ofrecen una reducción de la pérdida
20 de sangre o de otros fluidos cuando el dispositivo es perforado con una aguja y la aguja se retira a continuación. El dispositivo puede hacerse de manera que sea relativamente delgado y flexible y con compatibilidad longitudinal (estiramiento), para que también ofrezca buena resistencia a la manipulación y al acodamiento. Aunque el dispositivo tiene preferiblemente forma tubular, también pueden fabricarse láminas planas o hacerse con otras formas.

25 El dispositivo tiene una utilidad concreta como injerto vascular, y más particularmente como injerto vascular para diálisis renal. También puede ser útil para otras muchas aplicaciones de dispositivos implantables tales como biliares o traqueales donde puede ser deseado un dispositivo que sea resistente a la fuga de fluido después de una perforación con una aguja, por ejemplo, para limitar la formación de orificios al montar un estent y un injerto juntos utilizando una sutura.

30 Los ejemplos que se proporcionan en el presente documento proporcionan dispositivos implantables y métodos para fabricar dispositivos tubulares implantables de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

El dispositivo comprende al menos unas capas interna y externa de un material poroso que tiene una microestructura de nodos interconectados por fibrillas curvadas y espacios vacíos entre fibrillas curvadas
35 adyacentes. Las capas interna y externa están unidas por un adhesivo elastomérico que interpenetra en los espacios vacíos de las superficies adyacentes de las capas interna y externa, es decir, la superficie interna de la capa externa y la superficie externa de la capa interna. También se proporciona una capa intermedia de material elastomérico. La capa intermedia se une a las capas porosas interna y externa mediante el adhesivo elastomérico interpenetrante.

40 Se ha encontrado que se obtiene una buena adhesión entre capas con sólo una pequeña profundidad de interpenetración en la pared del material poroso.

Preferiblemente, las capas interna y externa de material poroso que tienen una microestructura de nodos interconectados por fibrillas curvadas son de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). Este material tiene una larga historia de uso en varias aplicaciones de implantes, incluidas aplicaciones de contacto con la sangre tales como
45 suturas, injertos vasculares e injertos de estent. Se cree que también se pueden usar otros materiales biocompatibles con microestructuras de nódulos y fibrillas, tales como polipropileno o polietileno de peso molecular ultra alto. El material elastomérico puede ser un material tal como cauchos de silicona, poliuretanos o fluoroelastómeros (tales como, por ejemplo, los enseñados en la solicitud de patente publicada WO 2004/012783). No se requiere que el material elastomérico sea un material reticulado. El material elastomérico puede ser
50 opcionalmente poroso. Para la presente invención, se considera que los «materiales elastoméricos» son materiales poliméricos que pueden estirarse en una dirección al menos un diez por ciento mediante la aplicación de una fuerza relativamente baja y, al liberar la fuerza, volverá rápidamente a más o menos la dimensión original (es decir, la dimensión que tenía el material antes de la aplicación de la fuerza de estiramiento).

También, o además de, el material elastomérico como capa intermedia, el injerto puede incorporar un componente adicional (por ejemplo, metal o plástico) en la construcción de manera que proporcione a la construcción
55 estiramiento y un comportamiento de fuga reducido en el sitio de punción de aguja. Esto puede conseguirse, por ejemplo, con un metal superelástico tal como un alambre de nitinol formado como un estent, tal como una estructura trenzada tubular o un alambre metálico formado como una estructura de anillo o helicoidal. Esto ofrece una buena

flexibilidad para la curvatura, resistencia a la compresión transversal y proporciona "estiramiento" longitudinal a la construcción.

Aunque la realización preferida del injerto se hace con dos capas de material de injerto y un revestimiento elastomérico intermedio, el injerto también puede tener capas adicionales. Por ejemplo, pueden usarse tres capas de material de injerto alternando con dos capas de material elastomérico. Para todas las realizaciones, las capas de injerto pueden ser todas del mismo material o las capas de injerto pueden tener una o más características diferentes (por ejemplo, espesor de pared o longitud media de fibrilla). Igualmente, si se utiliza más de una capa elastomérica, las capas pueden ser iguales o pueden tener características diferentes. También es evidente que un injerto puede hacerse con diferentes estructuras a lo largo de diferentes partes de su longitud.

El injerto de la presente invención se extiende longitudinalmente. La longitud del injerto puede extenderse aplicando una ligera cantidad de tensión al injerto (por ejemplo, manualmente). Después de liberar la tensión, el injerto se recuperará rápidamente hasta aproximadamente la longitud original antes de la aplicación de tensión.

Los injertos tubulares pueden tener un diámetro constante entre los extremos del injerto, o alternativamente pueden ser ahusados, por lo que un extremo de un injerto tubular tiene un diámetro menor que el extremo opuesto. Otras configuraciones también pueden ser adecuadas, incluyendo dispositivos bifurcados y configuraciones de pared escalonada.

La combinación de tubos porosos internos y externos con fibrillas curvadas y la capa intermedia de material elastomérico ofrece la combinación altamente deseable y hasta ahora no alcanzada de reducción de fuga después de la retirada de una aguja de un sitio de punción, junto con una buena biocompatibilidad, estiramiento longitudinal y buenas propiedades de manipulación y flexión. Las buenas propiedades de flexión parecen ser el resultado del uso de tubos porosos internos y externos que tienen fibrillas curvadas a cada lado del material elastomérico. Las fibrillas curvadas adyacentes al meridiano externo de un tubo curvado pueden extenderse (enderezarse o estirarse) mientras que las fibrillas adyacentes al meridiano interno del tubo curvado pueden curvarse aún más, permitiendo de ese modo que el tubo se curve suavemente sin acodarse. También ofrece una buena retención de sutura, junto con una reducción de sangrado de la línea de sutura. Debido a la reducción de sangrado producido por la penetración de la aguja, un injerto vascular fabricado de acuerdo con la presente invención, cuando se usa para aplicaciones de diálisis, puede permitir una canulación temprana durante el periodo de tiempo posterior a la implantación que normalmente se reserva para la cicatrización antes de la canulación inicial.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista de un injerto vascular típico después de la implantación en un antebrazo humano para su uso como injerto de diálisis.

La figura 2A describe una representación esquemática de un nodo y una microestructura de fibrillas de la técnica anterior en la que las fibrillas son relativamente rectas.

La figura 2B es una fotomicrografía electrónica de barrido (aumento de 500X) de una microestructura de nódulos y fibrillas de la técnica anterior en la que las fibrillas son relativamente rectas.

La figura 2C describe una representación esquemática de un nodo y una microestructura de fibrillas de la técnica anterior en la que las fibrillas están curvadas.

La figura 2D es una fotomicrografía electrónica de barrido (aumento de 500X) de una microestructura de nódulos y fibrillas de la técnica anterior en la que las fibrillas están curvadas.

La figura 3A describe una vista esquemática en sección transversal longitudinal de la pared de un dispositivo de la presente invención que tiene dos capas de material poroso que tienen fibrillas curvadas, en la que las dos capas están unidas por un adhesivo elastomérico.

La figura 3B describe una vista en sección transversal de un dispositivo tubular fabricado según la figura 3A.

La figura 3C es una vista en perspectiva de un dispositivo tubular mostrado con una aguja de diálisis.

La figura 3D es una vista en perspectiva de un injerto de lámina.

La figura 4A describe una vista esquemática en sección transversal longitudinal de la pared de un dispositivo de la presente invención que tiene dos capas de material poroso que tienen fibrillas curvadas, en la que las dos capas están unidas por un adhesivo elastomérico y en la que el adhesivo elastomérico separa las dos capas de material poroso.

La figura 4B describe una vista en sección transversal de un dispositivo tubular fabricado según la figura 4A.

La figura 5A describe una vista esquemática en sección transversal longitudinal de la pared de un dispositivo de la presente invención que tiene dos capas de material poroso que tienen fibrillas curvadas, en la que las dos capas

están separadas por una capa de un material elastomérico y en la que todas las capas están unidas con adhesivo elastomérico.

La figura 5B describe una vista en sección transversal de un dispositivo tubular fabricado según la figura 5A.

5 La figura 5C es una vista esquemática en sección transversal longitudinal de la pared de un dispositivo fabricado como se muestra en figura 5A, que difiere solamente en que tiene capas adicionales de material poroso y de material elastomérico.

Las figuras 6A y 6B son análogas a las figuras 5A y 5B respectivamente, con la diferencia de que hay poco o ningún adhesivo elastomérico interpenetrante; los tubos se ajustan entre sí mediante interferencia diametral o mediante el uso de un adhesivo no interpenetrante o mediante unión térmica.

10 Las figuras 7A y 7B son fotomicrografías electrónicas de barrido (50X) que muestran una sección transversal longitudinal de un sitio de canulación de un injerto tubular comercialmente disponible de la técnica anterior.

Las figuras 8, 9 y 10 son fotomicrografías electrónicas de barrido (50X) de secciones transversales longitudinales de sitios de canulación de diferentes realizaciones de injertos tubulares de la presente invención.

Descripción detallada de los dibujos

15 La figura 1 es una vista de un injerto vascular típico después de la implantación en un antebrazo humano para su uso como un injerto de diálisis 1. La curvatura de radio relativamente pequeño del injerto 1 en su extremo distal es evidente.

20 La figura 2A es una representación esquemática de una sección transversal de un material poroso que tiene una microestructura de nodos 2 interconectados por fibrillas finas 4, con espacios vacíos entre fibrillas adyacentes. Esta microestructura, según se muestra, es generalmente de ePTFE. Las fibrillas de interconexión son relativamente rectas (la rectitud se exagera en figura 2A).

La figura 2B es una fotomicrografía electrónica de barrido (aumento de 500X) de una microestructura de nódulos y fibrillas de la técnica anterior en la que las fibrillas son relativamente rectas.

25 La figura 2C describe una representación esquemática de una sección transversal de un material poroso que tiene una microestructura de nodos 2 interconectados por fibrillas curvadas finas 14, de nuevo con espacios vacíos entre fibrillas adyacentes.

30 La figura 2D es una fotomicrografía electrónica de barrido (aumento de 500X) de una microestructura de nódulos y fibrillas de la técnica anterior en la que las fibrillas están curvadas. Estos materiales se fabrican generalmente utilizando materiales, como se muestra en figuras 2A y 2B, como precursores. Los materiales precursores se comprimen longitudinalmente (por ejemplo, hasta aproximadamente la mitad de la longitud del precursor) para hacer que las fibrillas se curven, y luego se tratan térmicamente (por ejemplo, durante 3 minutos en un horno programado a 380°C). Los precursores tubulares se comprimen longitudinalmente colocándolos sobre un mandril (preferiblemente de acero inoxidable, Inconel (R) u otro material resistente al calor) sobre el cual se ajustan completamente antes de someter el tubo a compresión longitudinal y tratamiento térmico; el mandril se retira después de dejarlo enfriar. Estos materiales muestran un estiramiento longitudinal resultante de las fibrillas curvadas 14. Los tubos fabricados según este método tienen buenas propiedades de flexión y manipulación y una buena resistencia al acodamiento. Para formas tubulares extruidas y expandidas longitudinalmente, las figuras 2C y 2D describen típicamente vistas en sección transversal longitudinal.

40 Las longitudes medias de fibrilla de estos materiales se pueden cambiar usando métodos de fabricación conocidos, y pueden variar, por ejemplo, de unas pocas micras o menos, a cien micras o más. La longitud media de fibrilla se determina a partir de una fotomicrografía de preferiblemente una sección transversal longitudinal de la pared de muestra, o alternativamente, de una superficie representativa de la muestra. Se considera que la longitud media de fibrilla es el promedio de diez mediciones, realizadas en la dirección predominante de las fibrillas, de la distancia entre nodos conectados por fibrillas. Las diez mediciones se realizan verificando primero que la fotomicrografía de una zona representativa de la muestra tiene una ampliación adecuada para mostrar al menos cinco fibrillas secuenciales dentro de la longitud de la fotomicrografía. Una serie de cinco mediciones se toman a lo largo de una línea recta trazada a través de la superficie de la fotomicrografía en la dirección predominante de las fibrillas seguido de una segunda serie de cinco mediciones realizadas a lo largo de una segunda línea trazada paralela a la primera. Cada medición constituye la distancia entre nodos adyacentes conectados por al menos una fibrilla. Se calcula la media de las diez mediciones obtenidas con este método para obtener la longitud media de fibrilla de la zona.

55 Las muestras que tienen fibrillas curvadas deben ser tensadas de forma moderada según sea necesario para enderezar sustancialmente las fibrillas antes de determinar la longitud media de fibrilla. Para materiales de ePTFE muy delgados tales como películas delgadas, se pueden estimar longitudes medias de fibrilla mediante examen visual de fotomicrografías electrónicas de barrido de ampliación adecuada para mostrar numerosas fibrillas de longitud completa dentro del límite de la fotomicrografía.

Cuantificación de la curvatura de las fibrillas

La curvatura de las fibrillas también puede cuantificarse utilizando además una fotomicrografía como la descrita anteriormente que tenga una ampliación adecuada para mostrar al menos cinco fibrillas secuenciales a lo largo de la longitud de la fotomicrografía. La muestra de material debe estar en su estado relajado (es decir, sin tensión o compresión) cuando se fotografíe; se debe permitir que esté durante 24 horas en estado relajado a temperatura ambiente antes de ser fotografiada. La fotomicrografía se marca con dos líneas dibujadas paralelas separadas 24 mm entre ellas, aproximadamente centradas en la fotografía y orientadas de manera que las líneas sean sustancialmente paralelas a la dirección de las fibrillas. Moviéndose de izquierda a derecha a lo largo de la línea trazada superior, se determina que la distancia internodal "H" es la distancia entre los puntos de unión de nodo de la primera fibrilla distinta más cercana a la línea trazada. Una fibrilla distinta es aquella cuya longitud completa puede distinguirse visualmente. El desplazamiento vertical, una distancia "V", se mide a continuación como la longitud perpendicular desde la distancia "H" hasta el punto más lejano de la fibrilla. Si la fibrilla cruza la distancia "H" una o más veces, entonces se determina que la distancia "V" es la suma de las mediciones perpendiculares "V" máximas. La relación V/H se calcula para la fibrilla. Moviéndose hacia la derecha a lo largo de la línea trazada, se determinan las mediciones "V" y "H" para cuatro fibrillas adicionales. La fotografía se gira 180 grados y el proceso se repite para cinco fibrillas adicionales. Los valores medios de "V", "H" y V/H se calculan para las diez fibrillas examinadas. Las muestras con fibrillas curvadas tendrán normalmente una relación V/H mayor de aproximadamente 0,15.

La figura 3A describe una representación esquemática de una sección transversal de la presente invención 30. Dos capas de ePTFE 32 y 34, ambas con fibrillas curvadas 14, se unen mediante un revestimiento elastomérico mostrado como una zona sombreada 35 que se extiende dentro del espacio vacío de una parte del espesor de ambas capas adyacentes a las superficies en contacto de las dos capas de ePTFE 32 y 34. Para la forma tubular preferida (mostrada en sección transversal en la figura 3B), figura 3A puede considerarse que representa esquemáticamente una vista en sección transversal longitudinal en la que la capa 32 es una capa externa y la capa 34 es una capa interna.

La figura 3C ilustra una vista en perspectiva de una realización tubular (que muestra capas intermedias opcionales 38 o 39, descritas posteriormente en detalle), tal como parece estar canulada mediante una aguja típica de diálisis 31. Las realizaciones planas o de lámina del injerto 30, tal como se muestra mediante la vista en perspectiva de figura 3D, pueden hacerse simplemente cortando tubos acabados longitudinalmente, o fabricándolas en forma de lámina inicialmente. Tales láminas son relativamente flexibles y pueden curvarse de manera adecuada para adaptarse a las formas de varios componentes de cuerpo.

Un método preferido para hacer la realización tubular comienza con la instalación de un tubo precursor de ePTFE sobre un mandril (preferiblemente acero inoxidable o aleación de níquel-cromo-hierro tal como Inconel®) con un ligero ajuste con apriete entre el diámetro exterior del mandril y el diámetro interior del tubo de ePTFE. El tubo se instala sin compresión longitudinal, es decir, en un estado extendido longitudinalmente con las fibrillas en su estado convencional sustancialmente rectas (de acuerdo con figura 1). Aunque pueden usarse tubos precursores de ePTFE que tienen fibrillas curvadas, no son necesarios. Después se aplica un revestimiento relativamente delgado de un material elastomérico deseado sobre la superficie externa del tubo de ePTFE instalado sobre el mandril. Un material elastomérico preferido es una Silicona Adhesiva MED-1137 Tipo A de NuSil Silicone Technology (Carpenteria, CA). La aplicación del adhesivo elastomérico puede realizarse por diversos medios tales como pulverización, revestimiento por inmersión, cepillado o por distribución con dedos enguantados. Después de que la superficie externa del tubo de ePTFE interior se ha revestido con el adhesivo elastomérico, se instala un segundo tubo de ePTFE sobre el primero, preferiblemente con una pequeña cantidad de interferencia entre el diámetro interior del tubo exterior de ePTFE y el diámetro exterior del tubo interior. El par de tubos de ePTFE instalados coaxialmente se comprimen después longitudinalmente mientras están todavía instalados sobre el mandril. La cantidad de compresión longitudinal es una función de la cantidad deseada de estiramiento longitudinal en el injerto terminado; una compresión más longitudinal proporciona una mayor cantidad de estiramiento longitudinal. Una cantidad deseable de compresión longitudinal puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 100 por cien (es decir, los tubos coaxiales se comprimen a la mitad de su longitud original). Por tanto, la cantidad de compresión longitudinal puede ser de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 %, 180 %, 190 %, 200 %, etc. (es decir, hasta que se producen arrugas y una deformación no uniforme significativa del tubo).

Después de la compresión longitudinal, el adhesivo se cura. Se puede dejar curar a temperatura ambiente o puede curarse por otros medios tales como el uso de calor por encima de la temperatura ambiente.

Después del curado, los tubos coaxiales 32 y 34 se retiran del mandril. El adhesivo habrá interpenetrado en las superficies ajustadas de los tubos hasta una parte del espesor de cada tubo. Esto da como resultado una buena adhesión mecánica de los tubos coaxiales. La presencia del material elastomérico curado mantiene los tubos coaxiales 32 y 34 en un estado de compresión longitudinal por lo que la longitud del injerto coaxial resultante 30 es menor que la longitud longitudinalmente extendida de los tubos precursores instalados sobre el mandril antes de la etapa de compresión longitudinal. Tanto el tubo interior 34 como el tubo exterior 32 tienen fibrillas curvadas 14 que resultan del material elastomérico curado que mantiene los tubos coaxiales en un estado comprimido longitudinalmente.

Las fibrillas curvadas 14 proporcionan al injerto resultante 30 buenas propiedades de manipulación y flexión, así como resistencia al acodamiento. La combinación de las fibrillas curvadas 14 de las dos capas de ePTFE 32 y 34 y la presencia del adhesivo de silicona en las superficies unidas de los dos tubos de ePTFE (zona 35 de la figura 3A) proporciona menos sangrado en un sitio de punción hecho con una aguja durante el uso.

- 5 Los tubos elegidos pueden tener longitudes de fibrilla según se desee; no se requiere que ambos tubos tengan longitudes de fibrilla equivalentes. Se conocen tubos que tienen diferentes longitudes de fibrilla en sus superficies interna y externa y se pueden usar para uno o ambos tubos.

Los tubos seleccionados pueden tener segmentos densificados anulares u orientados helicoidalmente que alternan con segmentos no densificados a lo largo de su longitud para obtener una resistencia tangencial adicional si se desea. Un proceso preferido para hacer dicha estructura tubular de ePTFE soportada radialmente se describe de manera secuencial como sigue. Se obtiene un tubo de ePTFE expandido y extruido longitudinalmente y se instala coaxialmente sobre un mandril que tiene un diámetro exterior igual o ligeramente mayor que el diámetro interior del tubo de ePTFE. Los extremos del tubo se empujan después juntos de manera que la longitud del tubo sea al menos aproximadamente 50 %, y preferiblemente aproximadamente 20 %, de la longitud original del tubo antes de esta compresión longitudinal. El tubo y el mandril se calientan después en un horno de convección de aire programado a 380 °C durante aproximadamente 50 segundos. A continuación, se tratan térmicamente zonas predeterminadas del tubo comprimido mediante el uso de un láser (por ejemplo, un láser de CO₂ de 20 W modelo 2010, con una lente de longitud focal de 6,35 mm, Applied Laser Technology, Inc., Scottsdale, AZ) dirigido hacia la superficie giratoria del tubo donde se desea una zona densificada. Después del tratamiento con láser y del enfriamiento, el injerto se retira del mandril. Con una tensión moderada aplicada a los extremos del injerto, las partes no tratadas con el láser se extienden fácilmente hasta su longitud original. Las partes tratadas con el láser, sin embargo, no se pueden extender fácilmente. Estas partes más densas proporcionan el soporte radial al injerto.

Opcionalmente, uno o ambos tubos pueden tener una envoltura helicoidal de película de ePTFE para aumentar la resistencia tangencial. La superficie externa del injerto coaxial también puede estar provista de una estructura de refuerzo tal como anillos o de una estructura helicoidal de un material tal como PTFE no poroso o etileno propileno fluorado (FEP). Los anillos de refuerzo (o la estructura helicoidal de refuerzo) pueden proporcionarse opcionalmente de manera que puedan retirarse durante la cirugía. El material de refuerzo puede ser metal, tal como alambre de nitinol (por ejemplo, como estructura trenzada con alambre fino) o acero inoxidable, o puede ser plástico u otro material adecuado. Es evidente que se puede proporcionar una estructura de refuerzo dentro de la estructura coaxial, entre las superficies unidas de los tubos interno y externo.

También es evidente que la estructura tubular puede usarse como componente de injerto de un injerto de estent cuando se ajusta en un componente de estent. El estent puede estar fuera del injerto o el injerto puede estar fuera del estent. Del mismo modo, el componente de estent puede estar previsto entre los dos tubos coaxiales, en la zona de la interfaz.

35 El injerto puede estar provisto de una variedad de agentes terapéuticos para una variedad de propósitos, tales como fármacos antiinflamatorios, antibacterianos o antitrombogénicos. Tales agentes y tratamientos son conocidos en los campos de injertos vasculares y estents.

Los tubos elegidos pueden tener espesores de pared deseados. Sus espesores de pared pueden ser iguales o pueden elegirse para que sean diferentes. Generalmente, se prefiere que los espesores de pared combinados sean relativamente delgados para obtener una buena manipulación, por ejemplo, aproximadamente 0,8 mm o menos en un espesor combinado (por ejemplo, un espesor de pared de aproximadamente 0,7 mm, 0,6 mm, 0,5 mm, 0,4 mm, 0,3 mm, 0,2 mm o 0,1 mm). Es evidente que un espesor de pared mayor generalmente mejora la reducción del sangrado del sitio de punción, aunque a expensas de las propiedades de manipulación quirúrgica del injerto. Por tanto, el espesor de pared total elegido puede ser en cierto sentido una solución intermedia entre esas características.

La cantidad de interpenetración del adhesivo elastomérico en las superficies unidas de los tubos porosos instalados coaxialmente es una función de variables que incluyen la cantidad de material elastomérico aplicado, el método de aplicación, el tipo de material elastomérico elegido, la técnica de curado y la viscosidad del material elastomérico. Es evidente que estas variables también afectarán a la manipulación del injerto y a la cantidad de reducción de fuga del sitio de punción que se logrará. También es evidente que el grado de interpenetración puede mantenerse al mínimo con el fin de que se vea afectado solo un pequeño porcentaje del espesor de cada uno de los tubos interno y externo. El adhesivo puede proporcionarse para mantener la naturaleza porosa del injerto a través de su espesor (es decir, entre las superficies interna y externa).

55 Como se muestra mediante la sección transversal longitudinal esquemática de la figura 4A y la sección transversal de la realización tubular de la figura 4B, el adhesivo puede aplicarse en una cantidad que dé como resultado una capa 38 de adhesivo entre la capa interna 34 y la capa externa 32, de manera que la superficie interna de la capa externa 32 esté separada y no esté en contacto con la superficie externa de la capa interna 34. El adhesivo puede todavía interpenetrar en los espacios vacíos de ambas capas 32 y 34 más allá de estas superficies, como se indica con la zona 36 recubierta de adhesivo y sombreada.

La figura 5A describe una representación esquemática de una sección transversal de una realización alternativa en la que un injerto 30 incluye una capa específica 39 de material elastomérico. La realización preferida es de nuevo tubular (mostrada mediante la sección transversal de figura 5B), para la cual la figura 5A representa una sección transversal longitudinal de la pared de tal injerto tubular 30. La capa específica 39 de material elastomérico está unida con adhesivo a la superficie interna del tubo exterior 32 y a la superficie externa del tubo interior 34 mediante un adhesivo elastomérico.

La realización tubular de las figuras 5A y 5B se realiza mediante la instalación de un tubo de ePTFE seleccionado sobre un mandril con un ligero ajuste con apriete. El tubo de ePTFE se instala en su estado extendido (sin compresión longitudinal) de modo que las fibrillas estén en un estado sustancialmente recto. La superficie externa del tubo de ePTFE se reviste con adhesivo elastomérico como se ha descrito anteriormente. Se obtiene una longitud de tubo elastomérico (por ejemplo, tubo de silicona) que tiene un diámetro interior de aproximadamente la misma dimensión que el diámetro exterior del tubo de ePTFE instalado sobre el mandril. La longitud del tubo elastomérico debe ser mayor que la longitud del mandril. La longitud del tubo elastomérico se ajusta cuidadosamente sobre la superficie externa recubierta de adhesivo del tubo de ePTFE. Los extremos del tubo elastomérico deben extenderse más allá de los extremos del mandril. Se hace un nudo simple en un extremo del tubo elastomérico que se extiende más allá del extremo del mandril. Se aplica tensión a la longitud del tubo elastomérico desde el extremo opuesto hasta el nudo. La tensión se mantiene asegurando el extremo tensado al mismo extremo del mandril con medios adecuados. Por ejemplo, mientras se mantiene la tensión de manera que el tubo elastomérico esté en un estado longitudinalmente estirado, se hace otro nudo simple en el extremo opuesto del tubo elastomérico que se extiende más allá del extremo del mandril opuesto al primer nudo, manteniendo así la tensión en el tubo elastomérico mediante el par de nudos que aseguran el tubo elastomérico más allá de los extremos del mandril.

La superficie externa del tubo elastomérico tensado se reviste a continuación con adhesivo elastomérico, después de lo cual se instala un segundo tubo de ePTFE bajo una pequeña cantidad de tensión sobre el tubo elastomérico tensado. Ambos revestimientos del adhesivo elastomérico se curan después (o se dejan curar) mientras que la capa intermedia de tubo elastomérico permanece en tensión. Una vez terminado el curado, uno de los nudos en el tubo elastomérico puede deshacerse desde un extremo del mandril o, alternativamente, puede liberarse transversalmente del resto de la construcción coaxial, permitiendo que la construcción sea retirada del extremo opuesto del mandril. Después de la retirada, ambos extremos de la construcción pueden cortarse transversalmente para deshacer el segundo nudo y proporcionar un injerto con extremos perfectos cortados en ángulo recto.

Cuando se retira el primer nudo del tubo elastomérico deshaciéndolo o cortándolo, se libera la tensión en la longitud del tubo elastomérico y el tubo elastomérico recupera la mayor parte o la totalidad de su longitud pretensada original más corta. Esta recuperación aplica compresión a los tubos de ePTFE interior 34 y exterior 32, haciendo que las fibrillas de los tubos ePTFE 32 y 34 se conviertan en fibrillas curvadas 14.

Es evidente que la cantidad de estiramiento longitudinal disponible en el injerto terminado 30 será una función de la cantidad de tensión o estiramiento aplicada al tubo elastomérico durante el proceso de construcción. Esta cantidad se puede describir como una función del cambio de longitud entre los extremos cortados transversalmente del injerto medido antes de cortar y liberar la tensión sobre el tubo elastomérico estirado y medido nuevamente después de cortar y retirar el injerto terminado del mandril.

Las fibrillas curvadas 14 del injerto resultante 30 proporcionan también a esta realización buenas propiedades de manipulación y flexión, así como resistencia al acodamiento. La combinación de las fibrillas curvadas 14 de las dos capas de ePTFE 32 y 34 y la presencia del adhesivo elastomérico en las superficies unidas de los dos tubos de ePTFE y la capa específica 39 del tubo elastomérico proporciona, durante el uso, una reducción de sangrado en un sitio de punción hecho con una aguja.

Aunque la realización preferida del injerto se hace con dos capas de material de injerto y una capa elastomérica intermedia, el injerto también puede tener capas adicionales. Por ejemplo, pueden usarse tres capas de material de injerto alternando con dos capas de material elastomérico. La figura 5C es una vista esquemática en sección transversal longitudinal de la pared de un injerto hecha como se muestra en figura 5A, que difiere solamente porque tiene capas adicionales de material poroso y de material elastomérico. Es evidente que se pueden crear varias combinaciones de capas múltiples según se desee para cualquiera de las diferentes realizaciones.

Para todas las realizaciones, las capas de injerto pueden ser todas del mismo material o las capas de injerto pueden tener una o más características diferentes (por ejemplo, espesor de pared o longitud media de fibrilla). Igualmente, si se utiliza más de una única capa elastomérica, las capas pueden ser iguales o pueden tener características diferentes.

Las figuras 6A y 6B describen una representación esquemática en sección transversal de una alternativa a la de la figura 4A en la que no se usa ningún adhesivo elastomérico interpenetrante y los tubos ePTFE son simplemente un ajuste con apriete con la capa tubular elastomérica 39. Igualmente, se puede usar un adhesivo en lugar del ajuste con apriete en el que el adhesivo se aplica como un patrón discontinuo tal como una matriz de puntos, y por tanto sólo interpenetra en el área que entra en contacto con las superficies del tubo de ePTFE. No se requiere que dicho adhesivo discontinuo sea un adhesivo elastomérico.

Varios ejemplos de la presente invención se fabricaron utilizando materiales de injerto tubular de diferentes tipos (por ejemplo, espesor de pared) y con diferentes materiales elastoméricos para la capa intermedia. Después de la fabricación (incluido el curado de los materiales elastoméricos), los injertos terminados fueron sometidos a una prueba de canulación en la que el injerto se sometió a presión de agua y se canuló con una aguja. Los resultados de tal prueba se consideran únicamente como indicadores comparativos, debido al comportamiento totalmente diferente de tales injertos canulados cuando se implantan y contienen sangre que circula bajo presión.

Las pruebas consistieron generalmente en presurizar cada ejemplo individualmente con agua a 150 mm Hg a temperatura ambiente, canular el dispositivo de muestra con una aguja de diálisis de calibre 15, retirar la aguja y aplicar presión digital al orificio de la aguja durante un periodo de tiempo corto, normalmente de aproximadamente 10 segundos. Después de la retirada de la presión digital, el caudal (ml/minuto) de agua que sale por el orificio de la aguja se midió usando un sensor de flujo de desplazamiento positivo (Cole-Parmer Instruments Modelo No. MA0-125-T-20-AA conectado a una pantalla digital). Debido a la no linealidad del medidor de flujo, el sistema calibrado se usó con factores de corrección aplicados según se requiera.

Se utilizó una columna vertical de agua para suministrar la presión para esta prueba de fugas de cada ejemplo. Cada ejemplo se probó en una posición horizontal y a la misma altura con respecto a la columna de agua. El injerto de ejemplo para probar se conectó a la base de la columna de agua por una longitud corta de tubo que tiene un conector dentado en el extremo del tubo al que se ajustó el injerto mediante apriete. El extremo opuesto del injerto de ejemplo se cerró sujetándolo con fórceps. Cada ejemplo probado se comprobó para asegurarse de que no se había escapado agua antes de la canulación. Un lugar seleccionado al azar entre los extremos de injerto se canuló con una nueva aguja de acero inoxidable de calibre 15 (cono de aguja hipodérmica de aluminio Monoject 200 38,1 X 3,8 cm (15 X 1,5 pulgadas) bisel B, Sherwood Medical, St. Louis, MO). A continuación, se retiró la aguja y se aplicó presión digital a la ubicación del orificio de la aguja durante unos diez segundos y se liberó durante 40 segundos. Este uso de presión digital tenía como finalidad simular cualquier efecto resultante del uso convencional de presión digital en pacientes de diálisis. Se aplicó de nuevo presión digital durante aproximadamente un segundo, se liberó durante un segundo, se aplicó de nuevo durante un segundo y se liberó. Setenta segundos después de la liberación definitiva de presión digital, se registró el caudal indicado.

La canulación se llevó a cabo insertando la punta de la aguja en una superficie superior del injerto con el bisel de la aguja orientado hacia arriba, es decir, en dirección opuesta a la superficie del injerto. La punta de la aguja se insertó a través del injerto para intersectar el eje longitudinal del injerto. La aguja siempre estaba alineada con el injerto de modo que el eje longitudinal de la aguja y el eje longitudinal del injerto vascular estaban situados en un plano común durante la canulación. Cada aguja se orientó en un ángulo de unos 45 grados con respecto al eje longitudinal del injerto. Se tuvo cuidado de no dañar la superficie opuesta o inferior de cualquier ejemplo probado durante la canulación de la superficie superior.

Injertos vasculares de ePTFE convencionales de 6 mm de diámetro interior mostrarán un caudal de fuga normalmente mayor de aproximadamente 200 ml/minuto cuando se canulan en este aparato de prueba según el método descrito.

Ejemplo 1

Un ejemplo se hizo generalmente de acuerdo con las figuras 5A y 5B. Dos longitudes de 15cm con un diámetro interior de tubo de ePTFE de 6 mm, hechas mediante extrusión longitudinal y expansión (es decir, con fibrillas que son sustancialmente paralelas entre sí y orientadas en una dirección paralela a la longitud del tubo), se cortaron de una longitud mayor. Este tubo tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,4 mm y una longitud media de fibrilla de aproximadamente 22 micras.

Una de las longitudes de 15cm de tubo de ePTFE se ajustó sobre un mandril de acero inoxidable que proporcionó un ligero ajuste con apriete. Se aplicó tensión a los extremos del tubo de ePTFE con la mano para asegurar que el tubo no estuviera bajo ninguna compresión longitudinal y que las fibrillas de la microestructura estuvieran sustancialmente rectas. Esta etapa de tensado no se consideró fundamental, pero ayudó a asegurar la uniformidad del injerto resultante.

Ambos extremos del tubo de ePTFE se aseguraron temporalmente al mandril envolviendo helicoidalmente una tira de película de ePTFE fina alrededor de cada extremo del tubo. Un revestimiento de adhesivo de silicona de calidad médica (adhesivo de silicona Tipo A, Med-1137, Tecnología de silicona NuSil, Carpintería CA, diluido en 20 % en volumen con heptano) se aplicó a la superficie externa del tubo de ePTFE usando dedos humanos enguantados.

Se obtuvo una longitud de 30 cm de tubo de silicona (Parte T050PLAT374X354, Jamak Corp., Weatherford, TX). Este tubo tenía un diámetro interior de aproximadamente 9,0 mm y un diámetro exterior de aproximadamente 9,5 mm. Esta longitud de tubo de silicona se ajustó cuidadosamente sobre la superficie externa recubierta de adhesivo del tubo de ePTFE. Se hizo un nudo simple en un extremo del tubo de silicona que sobresalía más allá del extremo del mandril. Se aplicó tensión al extremo opuesto del tubo de silicona que sobresalía más allá del extremo opuesto del mandril, haciendo que el tubo de silicona se redujera con respecto a su diámetro interior y entrara en contacto completo con la superficie recubierta de adhesivo subyacente del tubo de ePTFE. A continuación, este extremo opuesto del tubo de silicona tensado se aseguró temporalmente a la superficie externa del mandril (que se extiende

más allá del extremo del tubo de ePTFE) mediante una envoltura hermética de una tira de película de ePTFE delgada, aplicada a mano. Un revestimiento del mismo adhesivo de silicona se aplicó después a la superficie externa del tubo de silicona tensado.

5 La segunda longitud de 15 cm de tubo de ePTFE fue forzada sobre la superficie externa de un mandril de acero inoxidable de 8 mm de diámetro, distendiendo así diametralmente el tubo de ePTFE que tenía un diámetro interior de 6 mm. La longitud de 15 mm diametralmente distendida de tubo de ePTFE se ajustó a continuación con cuidado sobre el tubo de silicona tensado recubierto con adhesivo funcionando desde el extremo asegurado al mandril mediante la envoltura de película de ePTFE. Cuando era coaxial con el tubo de ePTFE interior, se aplicó una ligera tensión a los extremos del tubo de ePTFE exterior para asegurar que no hubiera ninguna compresión longitudinal en el tubo de ePTFE y que las fibrillas de la microestructura fueran sustancialmente rectas. Por último, se aplicó temporalmente una envoltura helicoidal externa de película de ePTFE a la superficie externa del tubo de ePTFE exterior para asegurar un buen contacto entre las tres capas subyacentes.

10 Todo el proceso de construcción se completó de forma relativamente rápida, antes de que se efectuara cualquier tipo de curado sustancial de las capas de adhesivo de silicona. Una vez terminada esta construcción, se reservó durante la noche en un entorno a temperatura ambiente para permitir que las dos capas de adhesión de silicona se curaran.

15 Después del curado de adhesivo, se retiró la envoltura helicoidal externa de ePTFE. Ambos extremos del injerto resultante se recortaron cortando transversalmente, a través de las tres capas adyacentes, los extremos de los tubos de ePTFE con una cuchilla afilada, después de lo cual se retiró el injerto del mandril. La longitud del injerto resultante fue aproximadamente 55 % de la longitud original de los tubos de ePTFE debido a la compresión axial aplicada a esos tubos mediante la liberación de la tensión axial aplicada previamente sobre el tubo de silicona. El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 1,0 mm, medido por las caras planas opuestas de las mordazas de calibradores digitales calibrados (utilizados para todas las mediciones del espesor de pared de ejemplo descritas en este documento). Cuando se sometió a la prueba de canulación de aguja de diálisis, el injerto demostró una fuga de aproximadamente 16 ml/minuto. El injerto mostró buenas propiedades de flexión y ofreció estiramiento longitudinal.

Ejemplo 2

20 Se creó otro ejemplo de la misma manera que se describe para el Ejemplo 1, excepto que los dos tubos de ePTFE eran tubos de mayor espesor de pared y habían sido procesados comprimiéndolos longitudinalmente y tratados térmicamente para proporcionarles fibrillas curvadas antes de la construcción del ejemplo. Estos tubos precursores tenían un espesor de pared de aproximadamente 0,6 mm.

25 El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 1,0 mm. Parecía que el espesor de pared fue el resultado de la envoltura relativamente ajustada de la envoltura de película helicoidal aplicada temporalmente utilizada durante la construcción. Cuando se sometió a la prueba de la canulación de aguja de diálisis, el injerto demostró una fuga de aproximadamente 19 ml/minuto. El injerto mostró buenas propiedades de flexión y ofreció estiramiento longitudinal.

Ejemplo 3

30 Un ejemplo de un injerto tubular generalmente según las figuras 3A y 3B se hizo utilizando el mismo tubo de ePTFE que el utilizado para el Ejemplo 1. Una longitud de este tubo de ePTFE se ajustó sobre un mandril y se aseguró como se ha descrito para el Ejemplo 1, y se revistió con el mismo adhesivo de silicona de la misma manera. El segundo tubo, también como se ha descrito para el Ejemplo 1, se distendió a un diámetro interior de 8 mm. A continuación, el segundo tubo de ePTFE se instaló coaxialmente sobre el primer tubo de ePTFE recubierto con adhesivo, con tensión aplicada a los extremos del segundo tubo para asegurar que se extendiera completamente de manera longitudinal (con las fibrillas de la microestructura en una condición sustancialmente recta). Una envoltura helicoidal temporal de una tira de película delgada ePTFE se aplicó de manera uniforme alrededor de la superficie externa del tubo exterior. Los tubos coaxiales se comprimieron después juntos longitudinalmente, mediante la aplicación de una fuerza de compresión a ambos tubos empujando los extremos opuestos de los tubos uno hacia otro con la mano. No se formaron arrugas o grandes deformaciones en los tubos, debido en parte a la envoltura helicoidal temporal de la película de ePTFE. La longitud comprimida de los tubos coaxiales fue un poco menor de la mitad de la longitud antes de la compresión longitudinal. El conjunto resultante se reservó durante la noche a temperatura ambiente para permitir que el adhesivo de silicona se curara.

35 Después del curado durante la noche, se retiró la envoltura de película helicoidal de ePTFE temporal. Los extremos del injerto se recortaron cortando transversalmente con una cuchilla afilada, después de lo cual el injerto se retiró del mandril.

40 El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,9 mm. Cuando se sometió a la prueba de canulación de aguja de diálisis, el injerto demostró una fuga de aproximadamente 50 ml/minuto. El injerto mostró propiedades de flexión razonablemente buenas y ofreció estiramiento longitudinal.

5 Cuando dos muestras hechas de acuerdo con esta descripción se estiraron usando una máquina para pruebas de tracción Instron® a una velocidad de 100 mm/min, las muestras se estiraron un promedio de aproximadamente 12,5 % bajo una fuerza de 0,25 kg, aproximadamente 36.5 % bajo una fuerza de 0,5 kg y aproximadamente 54 % bajo una fuerza de 1 kg (Instron® modelo 5564 (Canton, MA) equipado con una célula de carga 10N y pinzas accionadas neumáticamente 2712- 002 (presión suministrada a 276 KPa) con caras de 25 mm por 12 mm moleteadas 2702-003, con el eje largo de la cara orientado para quedar paralelo al eje de prueba). Ambos injertos se recuperaron rápidamente a aproximadamente su longitud original con la liberación de la fuerza de extensión de longitud.

10 Se hicieron dos muestras más de acuerdo con esta descripción, con una de las dos muestras comprimida longitudinalmente como se describe para este ejemplo y la otra no comprimida. El resultado fue que el primero de estos dos injertos tenía fibrillas curvadas y el segundo no. Su comportamiento de flexión se comparó curvando de manera suave y progresiva cada muestra en comparación con plantillas de plástico con cortes semicirculares de diferentes radios, en incrementos de 1,6 mm (1/16 pulgadas), teniendo en cuenta el radio en el que se acodaba cada muestra. Cada uno de estos medidores definió de ese modo el radio exterior de la curva, es decir, el radio del meridiano exterior del tubo curvado. La muestra tubular con las fibrillas curvadas se acodó en un radio de curvatura de aproximadamente 14,3 mm, mientras que la muestra con las fibrillas rectas se acodó en un radio de curvatura de aproximadamente 31,8 mm. La muestra tubular de la presente invención pudo curvase así en radios de 30 mm, 25 mm, 22 mm, 20 mm, 19 mm, 18 mm, 17 mm, 16 mm y 15 mm sin acodamiento. La ventaja de las fibrillas curvadas en la construcción compuesta era evidente. Se prevé que es posible perfeccionar más las propiedades de flexión.

Ejemplo 4

20 Un ejemplo se hizo de manera similar al Ejemplo 1, excepto que el tubo de ePTFE exterior se sustituyó por un tubo de película de ePTFE más delgada hecha envolviendo helicoidalmente dos capas de una tira de película de ePTFE (aproximadamente 2,5 cm de anchura, 50 micras de longitud de fibrilla, espesor de 0,01 mm y 0,3 g/cc de densidad) alrededor de la superficie de un mandril de 10 mm de diámetro. La película se aplicó "en diagonal" envolviendo helicoidalmente primero en una dirección, y a continuación volviendo de nuevo sobre la primera envoltura. El paso de la envoltura helicoidal hizo que bordes adyacentes de la envoltura helicoidal quedaran separados aproximadamente 2,5 mm según se midió en la dirección de la longitud de tubo. El mandril envuelto con película se calentó durante 10 minutos en un horno de convección de aire a 370 °C, se retiró del horno y se dejó enfriar. Después de enfriarse, el tubo de película envuelto helicoidalmente se retiró del mandril.

30 El tubo de película se instaló cuidadosamente sobre la superficie externa del tubo de silicona tensado recubierto con adhesivo. Se aplicó tensión a los extremos del tubo de película, haciendo que se redujera su diámetro y se adaptara a la superficie externa del tubo de silicona recubierto con adhesivo subyacente. La superficie externa de este conjunto se envolvió después helicoidalmente de manera temporal con otra capa de película de ePTFE y se reservó durante la noche para que curara. Después del curado, se retiró la envoltura de película exterior temporal. Los extremos del injerto se recortaron transversalmente como se describe anteriormente y el injerto se retiró del mandril.

35 El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,8 mm. Cuando se sometió a la prueba de canulación de aguja de diálisis, el injerto mostró una fuga de aproximadamente 50 ml/minuto. El injerto mostró buenas propiedades de flexión y ofreció estiramiento longitudinal.

Ejemplo 5

40 Un ejemplo se hizo como se ha descrito para el Ejemplo 1 con la diferencia de que los dos tubos de ePTFE eran más delgados, con un espesor de pared de aproximadamente 0,1 mm. Al final del proceso de construcción, mientras que el injerto ensamblado estaba todavía en el mandril, a la superficie externa se le proporcionó marcas a lo largo de sus intervalos de longitud de marcado de 1,0 cm de longitud. Después del curado del adhesivo elastomérico y de la retirada del injerto terminado del mandril y del recorte transversal de los extremos de injerto, se midió de nuevo la distancia entre las marcas. Esta distancia, sin ninguna tensión sobre el injerto (es decir, en un estado relajado), fue de aproximadamente 5,5 mm.

El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,6 mm. Cuando se sometió a la prueba de canulación de aguja de diálisis, el injerto demostró una fuga de aproximadamente 10 ml/minuto. El injerto mostró buenas propiedades de flexión y ofreció estiramiento longitudinal.

Ejemplo 6

50 Un ejemplo se hizo como se ha descrito para el Ejemplo 4 con la diferencia de que el tubo de ePTFE interior era más delgado, con un espesor de pared de aproximadamente 0,1 mm. Al final del proceso de construcción, mientras que el injerto ensamblado estaba todavía en el mandril, a la superficie externa se le proporcionó marcas a lo largo de sus intervalos de longitud de marcado de 10 mm de longitud. Después del curado del adhesivo elastomérico y de la retirada del injerto terminado del mandril y del recorte transversal de los extremos de injerto, se midió de nuevo la distancia entre las marcas. Esta distancia, sin ninguna tensión sobre el injerto (es decir, en un estado relajado), fue de aproximadamente 5,5 mm.

El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,4 mm. Cuando se sometió a la prueba de canulación de aguja de diálisis, el injerto demostró una fuga de aproximadamente 28 ml/minuto. El injerto mostró buenas propiedades de flexión y ofreció estiramiento longitudinal.

Ejemplo 7

5 Un ejemplo se hizo generalmente como se ha descrito en el Ejemplo 3, excepto que, antes de instalar el tubo de silicona sobre el tubo de ePTFE interior recubierto con adhesivo, un tubo de alambre de nitinol trenzado se instaló sobre el tubo de ePTFE interior. No se proporcionó ningún tubo de ePTFE exterior, dejando el tubo de silicona como tubo exterior (esta realización no forma parte de la invención).

10 El tubo de alambre trenzado se hizo de alambre de nitinol de 0,1 mm de diámetro (Parte SE 508, NDC, Inc., Fremont, CA). El trenzado se llevó a cabo en una máquina convencional para hacer trenzas tubulares (Steegeer USA, Inc., Spartanburg, SC), utilizando 32 hilos individuales de este alambre con una densidad de trenzado de aproximadamente 16 pasadas por cm.

Era evidente que esta muestra podía haber estado provista opcionalmente de un revestimiento tubular de ePTFE exterior.

15 El injerto resultante tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,8 mm. Cuando se sometió a la prueba de canulación de aguja de diálisis, el injerto demostró cero fugas. El injerto mostró buenas propiedades de flexión y ofreció estiramiento longitudinal.

20 Las figuras 7A-10 son fotomicrografías electrónicas de barrido (50X) de secciones transversales longitudinales de sitios de canulación de varios injertos vasculares tubulares. Todos los injertos mostrados en estas fotomicrografías fueron canulados por la misma persona, mientras que los injertos fueron presurizados con agua a temperatura ambiente como se describe anteriormente para las pruebas de los diferentes ejemplos. Las agujas de diálisis tenían 1,5 mm de diámetro y eran del mismo tipo que se describe anteriormente para las pruebas de los ejemplos. Se utilizaron agujas de diálisis para un máximo de dos pinchazos y luego se desecharon. La canulación se realizó con la misma técnica descrita anteriormente para los ejemplos. Las figuras 7A y 7B son fotomicrografías electrónicas de barrido de una sección transversal longitudinal a través del mismo sitio de canulación de un injerto disponible comercialmente de la técnica anterior, un Injerto Vascular de Pared Delgada Estirada GORE-TEX® de 6mm. Aunque la canulación de esta muestra dio como resultado un orificio restante relativamente pequeño a través de la pared de injerto después de la retirada de la aguja de diálisis, como se ve en la microfotografía, la anchura del orificio era todavía significativa (parece ser mayor de aproximadamente 200 micras, en comparación con el diámetro de aguja de 1500 micras). Las figuras 8, 9 y 10 son fotomicrografías de secciones transversales longitudinales de sitios de canulación de realizaciones de injertos de la presente invención realizadas, respectivamente, como se describe anteriormente en los Ejemplos 1, 3 y 5. Se ve que, después de la retirada de la aguja de diálisis, la abertura resultante aparece cerrada. Como se ha descrito anteriormente, todos estos injertos mostraron poca fuga cuando se probaron y al mismo tiempo ofrecieron buenas propiedades de manipulación a un cirujano.

35 Aunque los principios de la invención se han puesto de manifiesto en las realizaciones ilustrativas expuestas en este documento, será evidente para los expertos en la técnica hacer varias modificaciones en la estructura, disposición, proporción, elementos, materiales y componentes utilizados en la práctica de la invención. En la medida en que estas modificaciones no se aparten del ámbito de aplicación de las reivindicaciones adjuntas, se pretende que queden incluidas en las mismas.

40

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo implantable (30) que comprende:
 - a) una capa interna (34) de material poroso provista de una microestructura de nodos (2) y fibrillas (14) en la que una parte sustancial de dichas fibrillas (14) tienen una configuración curvada;
 - 5 b) una capa intermedia (35) que comprende un material elastomérico; y
 - c) una capa externa (32) de material poroso provista de una microestructura de nodos (2) y fibrillas (14) en la que una parte sustancial de dichas fibrillas (14) tienen una configuración curvada,

en el que cada una de dichas capas interna y externa (34, 32) de material poroso tiene un espesor y dicho material elastomérico se extiende en espacios vacíos del material poroso sobre una parte de dicho espesor, y
- 10 en el que una parte sustancial de dichas fibrillas (14) tiene una configuración curvada cuando la relación V/H es mayor de 0,15, en el que V es la distancia internodal de fibrilla, H es el desplazamiento vertical de fibrilla y la relación V/H se determina de acuerdo con el procedimiento definido en el párrafo de la descripción titulada «Cuantificación de la naturaleza curvada de las fibrillas».
2. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo (30) es tubular.
- 15 3. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que al menos una de dichas capas interna y externa (34, 32) comprende politetrafluoroetileno expandido.
4. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 3, en el que dicho dispositivo (30) es tubular.
5. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que al menos una de dichas capas interna y externa (34, 32) está provista de una envoltura helicoidal de película de politetrafluoroetileno expandido alrededor de al menos una parte de una superficie externa de dicha capa (34, 32).
- 20 6. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que dicho material elastomérico comprende silicona.
7. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que dicho material elastomérico comprende poliuretano.
8. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que dicho material elastomérico comprende un fluoroelastómero.
- 25 9. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que dicho dispositivo comprende además nitinol.
10. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que cada una de dichas capas interna y externa (34, 32) tiene una longitud y al menos una de dichas capas interna y externa (34, 32) tiene zonas de mayor densidad que se alternan con zonas de menor densidad que se alternan a lo largo de dicha longitud.
- 30 11. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 4, en el que al menos una de dichas capas interna y externa (34, 32) comprende una película de politetrafluoroetileno expandido.
12. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que dicho material elastomérico comprende silicona.
13. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que dicho material elastomérico comprende poliuretano.
- 35 14. Dispositivo implantable (30) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho material elastomérico comprende un fluoroelastómero.
15. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende además nitinol.
16. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que cada una de dichas capas interna y externa (34, 32) tiene una longitud y al menos una de dichas capas interna y externa (34, 32) tiene zonas de mayor densidad que se alternan con zonas de menor densidad a lo largo de dicha longitud.
- 40 17. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que la capa intermedia comprende un tubo elastomérico (39).
18. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un injerto vascular.
- 45 19. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que la capa interna (34) y la capa externa (32) son capas de politetrafluoroetileno expandido y están en contacto, estando unidas dichas capas interna (34) y externa (32) por un revestimiento elastomérico como capa intermedia (35) y dicho revestimiento elastomérico se extiende en

el espacio vacío de una parte del espesor de ambas capas adyacentes a las superficies en contacto de las dos capas (34, 32).

5 20. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que el dispositivo implantable es un injerto tubular (30), la capa interna (34) y la capa externa (32) son tubos de politetrafluoroetileno expandido y el material elastomérico de la capa intermedia (35) comprende una capa específica (39) de material elastomérico y un aditivo adhesivo, estando el material elastomérico unido con adhesivo a la superficie interna de la capa externa (32) y a la superficie externa de la capa interna (34).

10 21. Dispositivo implantable (30) según la reivindicación 1, en el que el dispositivo implantable es un injerto (30) provisto de capas adicionales de material poroso (14) y de material elastomérico (37), estando el material poroso adicional (14) previsto entre capas de material elastomérico (37).

22. Método para hacer un dispositivo implantable tubular (30) que comprende:

a) proporcionar unos tubos de politetrafluoroetileno expandido primero y segundo (34, 32), teniendo dichos tubos superficies externas, y teniendo cada tubo (34, 32) un espesor;

15 b) instalar dicho primer tubo de politetrafluoroetileno expandido (34) sobre un mandril con un ligero ajuste con apriete;

c) revestir al menos una parte de la superficie externa de dicho primer tubo (34) con un material elastomérico de manera que dicho material elastomérico se extienda en espacios vacíos del primer tubo (34) para una parte de dicho espesor de dicho primer tubo (34);

20 d) instalar dicho segundo tubo de politetrafluoroetileno expandido (32) sobre la superficie revestida de dicho primer tubo (34) de manera que dicho material elastomérico se extienda en espacios vacíos del segundo tubo (32) para una parte de dicho espesor de dicho segundo tubo (32);

e) comprimir longitudinalmente dichos tubos primero y segundo de politetrafluoroetileno expandido (34, 32);

f) curar dicho material elastomérico; y

g) retirar dichos tubos primero y segundo (34, 32) de dicho mandril.

25 23. Método para hacer un dispositivo implantable tubular (30) que comprende:

a) proporcionar unos tubos primero y segundo (34, 32) de politetrafluoroetileno expandido, teniendo dichos tubos superficies externas, y teniendo cada uno un espesor;

b) proporcionar un tubo elastomérico (37) provisto de una superficie externa;

30 c) instalar dicho primer tubo (34) de politetrafluoroetileno expandido sobre un mandril con un ligero ajuste con apriete;

d) revestir al menos una parte de la superficie externa de dicho primer tubo con un material elastomérico de manera que dicho material elastomérico se extienda en espacios vacíos del primer tubo (34) para una parte de dicho espesor de dicho primer tubo (34);

e) instalar dicho tubo elastomérico (37) sobre el primer tubo de politetrafluoroetileno expandido;

35 f) aplicar tensión longitudinalmente a dicho tubo elastomérico (37) y retener ambos extremos de dicho tubo elastomérico (37) para mantener dicho tubo elastomérico (37) en tensión;

g) revestir al menos una parte de la superficie externa de dicho tubo elastomérico (37) con un material elastomérico;

40 h) instalar dicho segundo tubo de politetrafluoroetileno expandido (32) sobre la superficie revestida de dicho tubo elastomérico (37) de manera que dicho material elastomérico se extienda en espacios vacíos del segundo tubo (32) para una parte de dicho espesor de dicho segundo tubo (32);

i) curar dicho material elastomérico; y

j) retirar los tres tubos (34, 37, 32) de dicho mandril y recortar ambos extremos del dispositivo implantable tubular resultante (30).

45 24. Dispositivo implantable (30) que se puede obtener de acuerdo con el método de la reivindicación 22 o de la reivindicación 23.

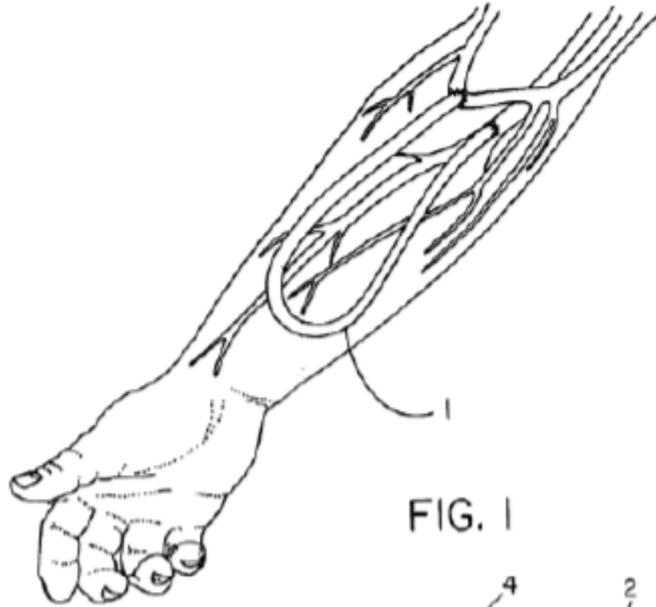


FIG. 1

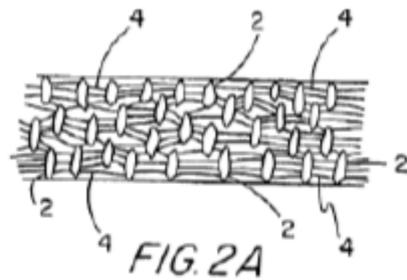


FIG. 2A
ESTADO DE LA TÉCNICA

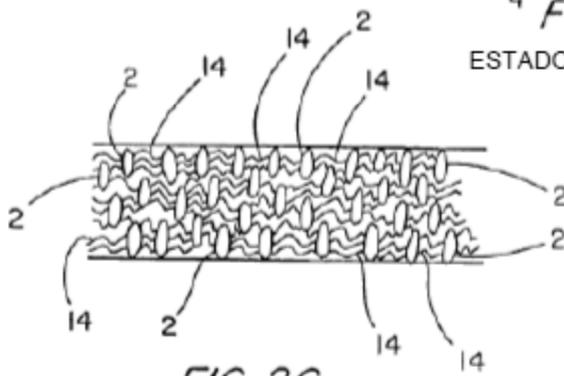


FIG. 2C
ESTADO DE LA TÉCNICA

FIG. 2B

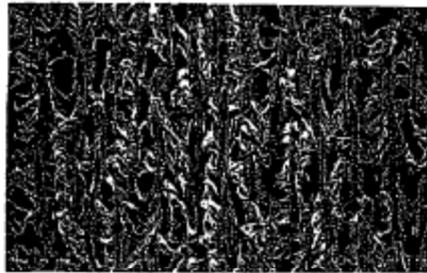
ESTADO DE LA TÉCNICA



DIRECCIÓN DE EXPANSIÓN

FIG. 2D

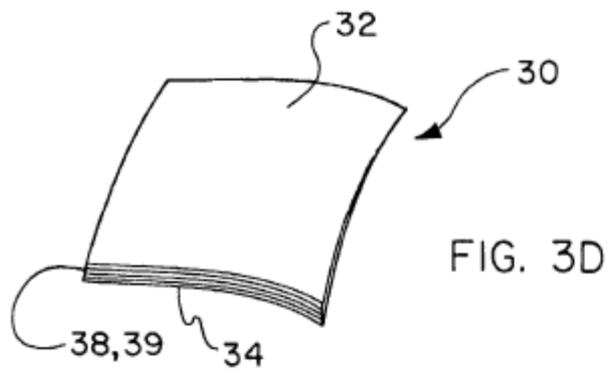
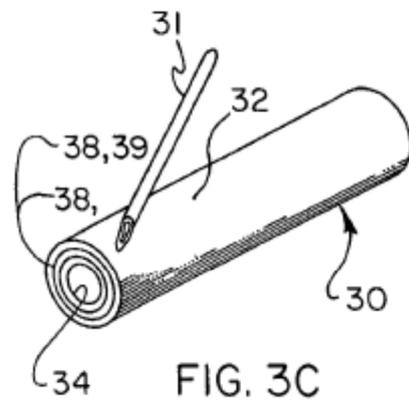
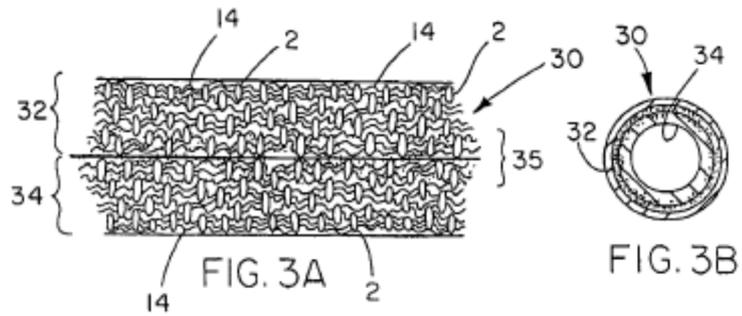
ESTADO DE LA TÉCNICA

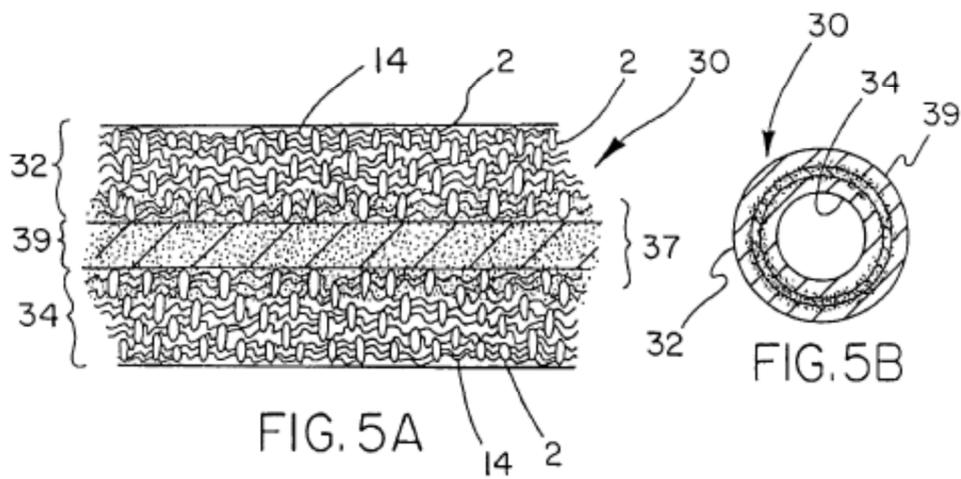
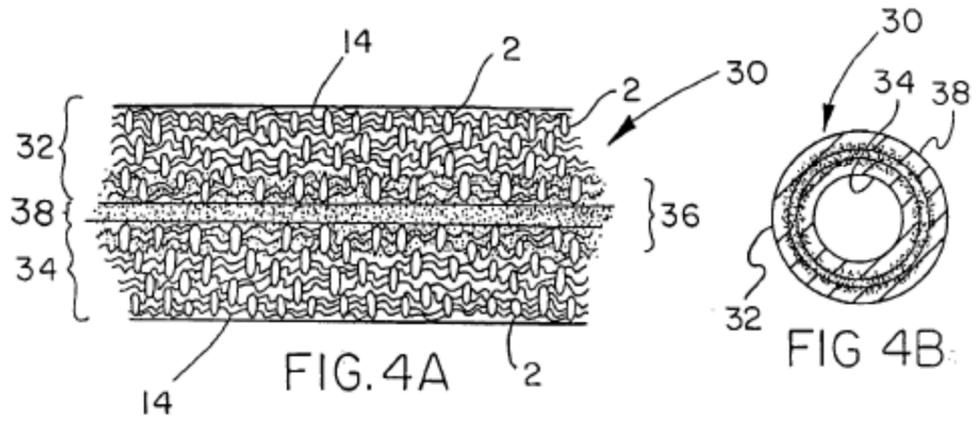


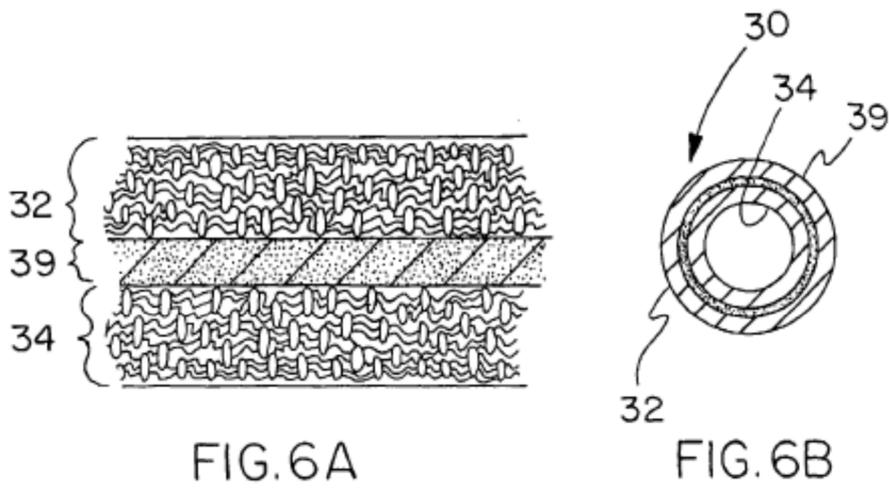
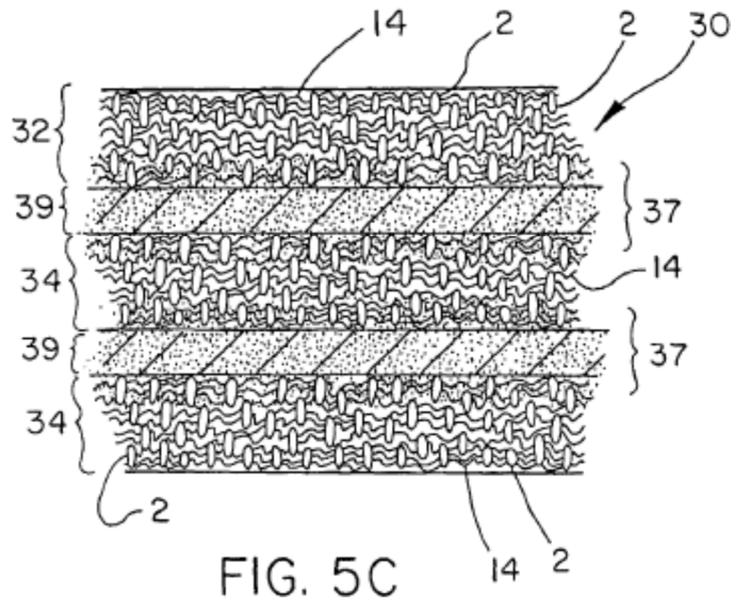
DIRECCIÓN DE EXPANSIÓN



DIRECCIÓN DE COMPRESIÓN







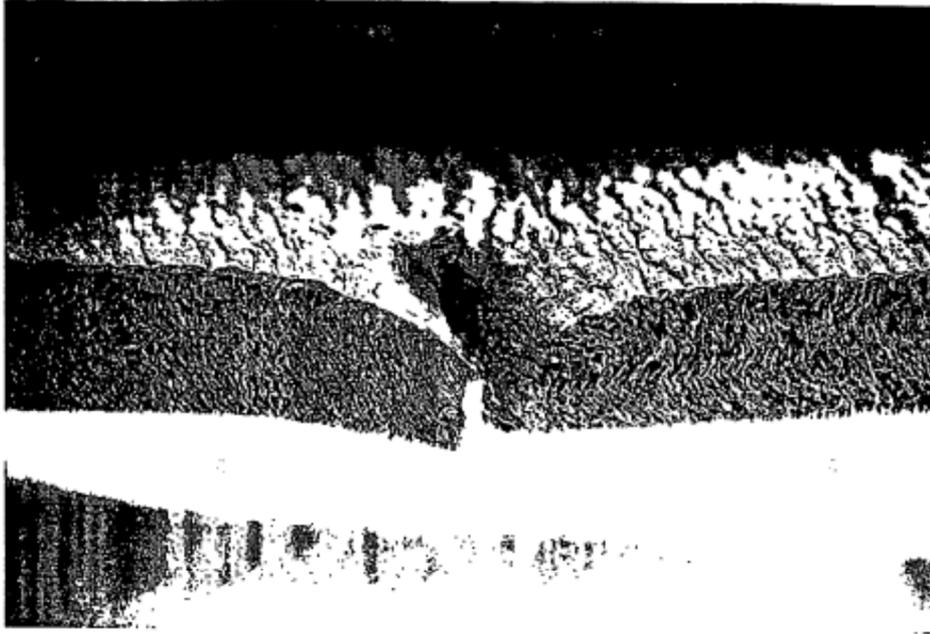


Fig. 7A

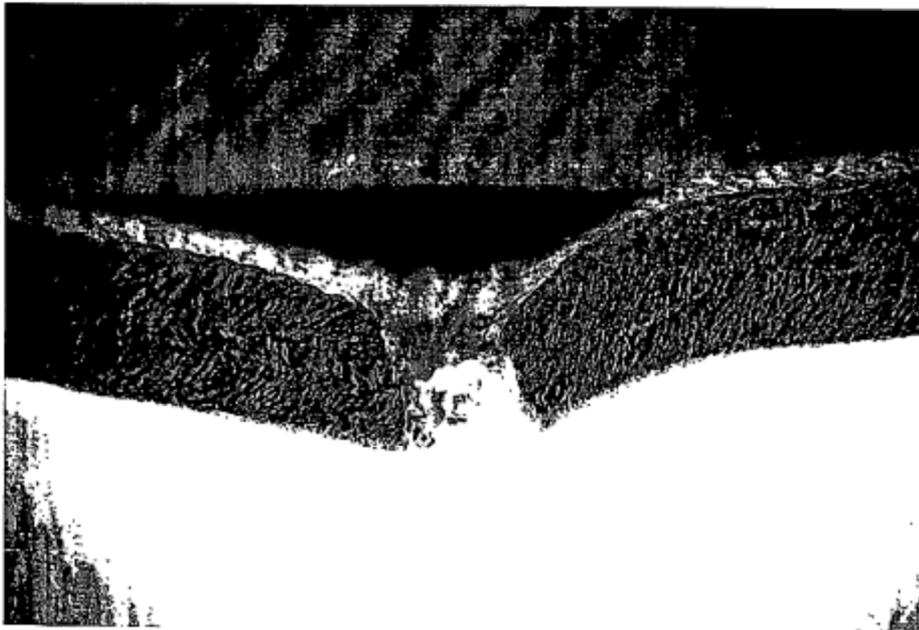


Fig. 7B



Fig. 8

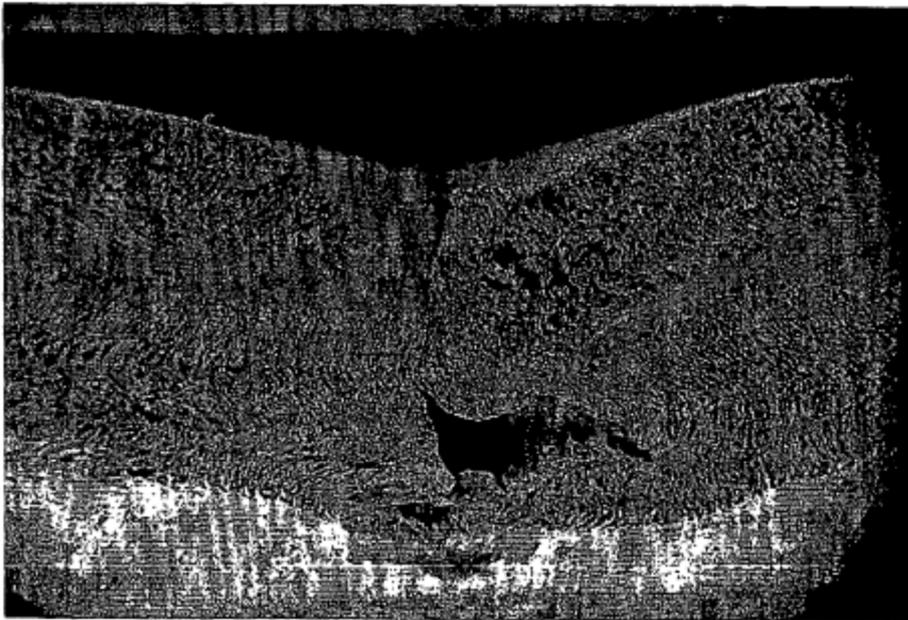


Fig. 9

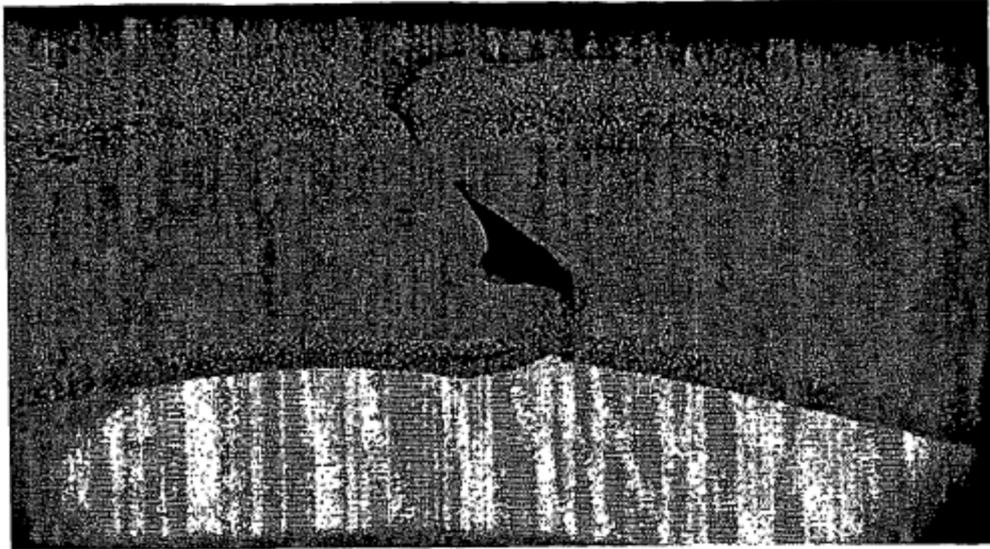


Fig. 10