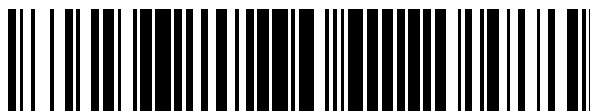


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 627**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/18** (2006.01)

**A61L 27/48** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2004 PCT/US2004/015438**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2004 WO04103208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2004 E 04752452 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 1633275**

54 Título: **Matrices elastoméricas reticuladas, su fabricación y su utilización en dispositivos implantables**

30 Prioridad:

**15.05.2003 US 471518 P**  
**23.10.2003 WO PCT/US03/33750**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.03.2018**

73 Titular/es:

**BIOMERIX CORPORATION (100.0%)**  
**142 WEST 57TH STREET, SUITE 4-A**  
**NEW YORK, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**DATTA, ARINDAM;**  
**FRIEDMAN, CRAIG;**  
**KLEMPNER, DANIEL y**  
**SENDIJAREVIC, AISA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 660 627 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

Matrices elastoméricas reticuladas, su fabricación y su utilización en dispositivos implantables

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a matrices elastoméricas reticuladas, a su fabricación y a usos que incluyen usos para dispositivos implantables en o para el tratamiento tópico de pacientes, tales como humanos y otros animales, con fines terapéuticos, nutricionales u otros fines útiles. Para estos y otros fines, los productos de la invención pueden usarse solos o pueden estar cargados con una o más sustancias liberables.

## Antecedentes de la invención

El enfoque de ingeniería tisular ("IT") generalmente incluye la administración de un sustrato de tejido biocompatible que sirve como soporte o armazón sobre el cual las células pueden unirse, crecer y/o proliferar, sintetizando así nuevo tejido por regeneración o crecimiento de tejido nuevo para reparar una herida o defecto. Se ha reconocido que las espumas biocompatibles de celdas abiertas tienen un potencial significativo para su uso en la reparación y regeneración de tejidos. Sin embargo, debido a su capacidad para descomponerse y ser absorbidos por el cuerpo sin causar una respuesta tisular adversa durante y después de que el cuerpo haya sintetizado tejido nuevo para reparar la herida, el trabajo previo en esta área se ha centrado en armazones de ingeniería tisular hechos de materiales sintéticos bioabsorbibles.

Se han realizado varios intentos para fabricar armazones de IT bioabsorbibles usando diversos procedimientos y materiales de procesamiento tales como los descritos en las patentes de los Estados Unidos números 5.522.895 (Mikos), la patente de los Estados Unidos Nº 5.514.378 (Mikos et al.), la patente de los Estados Unidos Nº 5.133.755. (Brekke), la Patente de Estados Unidos Nº 5.716.413 (Walter et al.), la Patente de Estados Unidos Nº 5.607.474 (Athanasios y otros), la Patente de Estados Unidos Nº 6.306.424 (Vyakarnam et al.), la Patente de Estados Unidos Nº 6.355.699 (Vyakarnam et al.), la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.677.355 (Shalaby et al.), la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.770.193 (Vacanti et al.), y la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.769.899 (Schwartz et al.). Los polímeros biocompatibles bioabsorbibles sintéticos usados en las referencias mencionadas anteriormente son bien conocidos en la técnica y, en la mayoría de los casos, incluyen poliésteres alifáticos, homopolímeros y copolímeros (al azar, en bloque, segmentados e injertados) de monómeros tales como ácido glicólico, glicolida, ácido láctico, lactida (d, l, meso o una mezcla de los mismos),  $\epsilon$ -caprolactona, carbonato de trimetileno y p-dioxanona.

Las principales debilidades de estos enfoques relacionados con armazones porosos tridimensionales bioabsorbibles utilizados para la regeneración tisular son la respuesta tisular indeseable durante el ciclo de vida del producto ya que los polímeros se biodegradan y la incapacidad para diseñar las características de degradación del armazón de IT in vivo, por lo tanto limitando severamente su capacidad de servir como armazones efectivos. Además, sigue existiendo la necesidad de un implante que resista la compresión en un dispositivo de administración durante la administración a un sitio biológico, por ejemplo, mediante un catéter, endoscopio, artroscopio o jeringa, capaz de expandirse y recuperarse resiliientemente para ocupar y permanecer en el sitio biológico, y de un tamaño de poro particular tal que el implante pueda incorporarse con el tejido de ese sitio para servir a un propósito terapéutico útil. Además, muchos materiales producidos a partir de espumas de poliuretano formadas por expansión durante el proceso de polimerización no son atractivos desde el punto de vista de la biodurabilidad porque se generan materiales indeseables que pueden producir reacciones biológicas adversas durante la polimerización, por ejemplo, carcinógenos, citotoxinas y similares. Por el contrario, los materiales de matriz elastomérica reticulados biodurables de la presente invención son adecuados para aplicaciones tales como implantes de IT a largo plazo, especialmente cuando se experimentan cargas y/o extensiones dinámicas, tales como en aplicaciones ortopédicas relacionadas con tejidos blandos.

Se conocen varios polímeros que tienen grados variables de biodurabilidad, pero los materiales comercialmente disponibles carecen de las propiedades mecánicas necesarias para proporcionar un dispositivo implantable que pueda comprimirse para la liberación del dispositivo de liberación y expandirse resiliientemente in situ, en el sitio biológico previsto, o carecen de suficiente porosidad para inducir el crecimiento celular interno y la proliferación. Algunas propuestas de la técnica se describen a continuación.

Brady et al., en la patente de los Estados Unidos Nº 6.177.522 ("Brady '522"), describen productos de poliuretano de policarbonato poroso implantables que comprenden un policarbonato que se describe como un copolímero al azar de alquil carbonatos. El polímero reticulado de Brady '522 comprende grupos de urea y biuret, cuando la urea está presente, y grupos de uretano y alofanato, cuando está presente uretano.

Brady et al., en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2002/0072550 A1 ("Brady '550"), describen productos de poliuretano poroso implantables formados a partir de un poliéter o un diol de cadena larga lineal de policarbonato. Brady '550 no describe ampliamente un implante de poliéter poroso bioestable o poliuretano de policarbonato que tenga un contenido de vacío superior al 85%. Se describe que el diol de Brady '550 está libre

de enlaces de carbono terciarios. Adicionalmente, se describe que el diisocianato de Brady '550 es diisocianato de 4,4'-difenilmetano que contiene menos del 3% de diisocianato de 2,4'-difenilmetano. Además, el producto de poliuretano espumado final de Brady '550 contiene enlaces isocianurato y no está reticulado.

5 Brady et al., en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0142413 A1 ("Brady '413"), describen un armazón de ingeniería de tejidos para el crecimiento o la reconstrucción de células, tejidos u órganos, que comprende un poliuretano con disolvente extraído o purificado y reticulado, por ejemplo un poliéter o un policarbonato, que tiene un alto contenido de vacío y área superficial. Ciertas realizaciones emplean un agente de expansión durante la polimerización para la creación de vacíos. Una cantidad mínima de abertura de la ventana de la celda se efectúa mediante una prensa manual o mediante trituración y la extracción con disolvente se usa para eliminar el residuo resultante. En consecuencia, Brady '413 no describe un producto reticulado resilientemente compresible o un proceso para hacerlo.

15 Gilson et al., en la Patente de Estados Unidos N° 6.245.090 B1 ("Gilson"), describen un implante de oclusión de un transcáteter de espuma de celda abierta con una superficie exterior porosa que se dice que tiene buenas propiedades de histéresis, es decir, que cuando se utiliza en un vaso que se expande y se contrae continuamente, se dice que es capaz de expandirse y contraerse más rápido que el recipiente. La espuma de celda abierta de Gilson no está reticulada.

20 Pinchuk, en las patentes estadounidenses números 5.133.742 y 5.229.431 ("Pinchuk '742" y "Pinchuk '431", respectivamente), describe un poliuretano resistente a las grietas que se dice que es útil para prótesis médicas, implantes, aislantes para techos y similares. El polímero es un polímero de poliuretano de policarbonato que está sustancialmente carente por completo de enlaces éter.

25 Szycher et al., en la patente de los Estados Unidos N° 5.863.267 ("Szycher"), describen un poliuretano de policarbonato biocompatible con segmentos internos de polisiloxano.

MacGregor, en la patente de los Estados Unidos N° 4.459.252, describe dispositivos o implantes protésicos cardiovasculares que comprenden una superficie porosa y una red de poros intersticiales interconectados debajo de la superficie en comunicación de flujo de fluido con los poros de la superficie. La Publicación preaprobación de Estados Unidos 2002/0072550 describe un implante de poliéter poroso bioestable o poliuretano de policarbonato que se fabrica a partir de diisocianato de difenilmetano, polietrametilenérglicol difuncional o un poliol de policarbonato, un catalizador de trimerización, un extensor de cadena, agua, un agente de reticulación, un catalizador de expansión y/o gelificante y un tensioactivo. El documento WO 00/67811 se refiere a un artículo de poliéter poliuretano bioestable que comprende un implante médico y/o un sustrato para el crecimiento de tejido y/o célula formado a partir de un diisocianato orgánico, un poliol de poliéter, un extendedor de cadena y un agente de expansión. El documento WO 98/05304 se refiere a un dispositivo celular biocompatible que tiene un armazón interno de espuma para proporcionar una superficie de crecimiento para las células encapsuladas que producen una molécula biológicamente activa o proporcionan una función biológica. La patente de los Estados Unidos Núm. 3.175.025 se refiere a un proceso para producir materiales celulares reticulados y a un proceso para producir materiales de poliuretano reticulados. La patente de los Estados Unidos N° 5.296.518 describe espumas de poliuretano - urea hidrófilas que se fabrican sin aditivos tóxicos y lixiviables. Para fabricar tales espumas, se usan prepolímeros ricos en óxido de etileno, de alto peso molecular y terminados en isocianato, en lugar de tensioactivos. La patente de los Estados Unidos N° 6.306.424 describe un material compuesto biocompatible hecho de una primera capa fibrosa unida a espumas porosas tridimensionales de celdas abiertas interconectadas que tienen un gradiente en composición y/o microestructura a través de una o más direcciones.

50 Gunatillake et al., en la patente de los Estados Unidos N° 6.420.452 ("Gunatillake '452"), describe un poliuretano elastomérico que contiene silicona resistente a la degradación. Gunatillake et al., en la patente de los Estados Unidos n° 6.437.073 ("Gunatillake '073"), describen un poliuretano que contiene silicona resistente a la degradación que, además, no es elastomérico.

Pinchuk, en la patente de los Estados Unidos N° 5.741.331 ("Pinchuk '331"), y sus patentes estadounidenses divisionales N° 6.102.939 y 6.197.240, describe supuestos problemas de estabilidad de policarbonato de fisuración y rotura de microfibras. Pinchuk '331 no describe un elemento poroso autoportante que ocupa espacio y tiene una compresibilidad elástica tridimensional que puede ser introducida por catéter, endoscopio o jeringa, ocupa un sitio biológico y permite el crecimiento interno y la proliferación celular en el volumen ocupado.

60 Pinchuk et al., en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0107330 A1 ("Pinchuk '330"), describe una composición para el suministro de implantación de un agente terapéutico que comprende: un copolímero de bloque biocompatible que tiene un bloque elastomérico, por ejemplo, poliolefina y un bloque termoplástico, por ejemplo, estireno y un agente terapéutico cargado en el copolímero de bloques. Las composiciones de Pinchuk '330 carecen de propiedades mecánicas adecuadas para proporcionar un elemento poroso compresible, endoscópico o introducible con jeringa, que puede ocupar un sitio biológico y permitir el crecimiento celular interno y la proliferación en el volumen ocupado.

Tuch, en la patente de los Estados Unidos N° 5.820.917, describe un dispositivo médico que contacta con la sangre recubierto con una capa de heparina soluble en agua, recubierta por un recubrimiento polimérico poroso a través del cual puede eluir la heparina. El recubrimiento polimérico poroso se prepara por métodos tales como precipitación de inversión de fase en un stent que produce un producto con un tamaño de poro de aproximadamente 0,5-10  $\mu\text{m}$ . Los tamaños de poro descritos por Tuch son demasiado pequeños para el crecimiento interno efectivo y la proliferación de sustratos no revestidos.

Las referencias anteriores no describen, por ejemplo, un dispositivo implantable que sea completamente adecuado para la liberación del dispositivo de administración, la recuperación elástica de esa liberación y la residencia a largo plazo como un almacén de ingeniería de tejidos con los beneficios terapéuticos, por ejemplo, reparación y regeneración de tejidos, asociada con poros interconectados de tamaño apropiado. Además, las referencias anteriores no describen, por ejemplo, dicho dispositivo que contiene porciones de policarbonato.

La descripción de la técnica anterior puede incluir ideas, descubrimientos, interpretaciones o divulgaciones, o asociaciones junto a de divulgaciones, que no eran conocidas en la técnica relevante antes de la presente invención, pero que fueron proporcionadas por la invención. Algunas de tales contribuciones de la invención pueden haberse señalado específicamente en este documento, mientras que otras contribuciones de la invención serán evidentes a partir de su contexto. Simplemente porque un documento puede haberse citado aquí, no se admite que el campo del documento, que puede ser bastante diferente del de la invención, sea análogo al campo o campos de la invención. La mención de cualquier referencia en la sección de antecedentes de esta aplicación no es una admisión de que la referencia es de la técnica anterior a la solicitud.

#### Resumen de la invención

Los dispositivos implantables de la invención, como se define en la reivindicación independiente 1, son útiles para muchas aplicaciones como implantes IT a largo plazo, especialmente cuando se experimentan cargas y/o extensiones dinámicas, tales como en aplicaciones ortopédicas relacionadas con tejidos blandos para reparación y regeneración. Los dispositivos implantables de la invención se pueden liberar mediante un dispositivo de administración, por ejemplo, catéter, endoscopio, artroscopio, laparoscopio, cistoscopio o jeringa, para la residencia a largo plazo en un paciente, por ejemplo, un mamífero. En una realización, la invención proporciona como un dispositivo implantable una matriz elastomérica biodurable, reticulada, resilientemente comprimible. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 29 días. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 2 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 6 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 12 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante más de 12 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 24 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 5 años. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante más de 5 años.

La estructura, morfología y propiedades de las matrices elastoméricas de esta invención se pueden diseñar o adaptar en un amplio rango de rendimiento variando los materiales de partida y/o las condiciones de procesamiento para diferentes usos funcionales o terapéuticos.

Un procedimiento para preparar un dispositivo implantable que comprende una matriz elastomérica reticulada se define en la reivindicación independiente 10. La capacidad de diseñar las propiedades de un dispositivo implantable para complementar los tejidos que están destinados a reparación y/o regeneración proporciona flexibilidad y el potencial para usar la invención descrita en este documento en una serie de aplicaciones ortopédicas. Un dispositivo implantable formado a partir de la matriz elastomérica reticulada biodurable, cuando se utiliza como almacén de IT en una realización, puede mantener sus características físicas y rendimiento in vivo durante largos períodos de tiempo, hasta la duración del dispositivo implantable. En otra realización, el dispositivo implantable no inicia una respuesta tisular indeseable durante largos períodos de tiempo, hasta la duración del dispositivo implantable. En otra realización, se cree que un alto contenido de vacío y/o un alto grado de reticulación permite que el dispositivo implantable se encarne y prolifere por completo con células que incluyen tejidos tales como fibroblastos, tejidos fibrosos, células sinoviales, células del estroma de médula ósea, células madre y/o células de fibrocartilago. Tal tejido encarnado y proliferado es capaz de proporcionar funcionalidad, tal como capacidad de carga, que el tejido original que se está reparando y/o reemplazando poseía previamente.

En una realización, la invención proporciona una matriz elastomérica que tiene una estructura reticulada. En otra realización, la matriz elastomérica, a medida que se encapsula y encarna con células y/o tejido, puede desempeñar un papel menos importante. En otra realización, la matriz elastomérica encapsulada y encarnada ocupa solo una pequeña cantidad de espacio, no interfiere con la función de las células y/o tejidos regenerados y no tiene tendencia a migrar.

El dispositivo implantable de la invención según la reivindicación 1 está reticulado, es decir, comprende una red de poros interconectados, ya sea formándose con una estructura reticulada y/o experimentando un proceso de reticulación. Esto proporciona permeabilidad a los fluidos en todo el dispositivo implantable y permite el crecimiento

interno y la proliferación celular en el interior del dispositivo implantable. Para este propósito, en una realización relacionada con aplicaciones ortopédicas y similares, la matriz elastomérica reticulada tiene poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica reticulada tiene poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica reticulada tiene poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica reticulada tiene poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica reticulada tiene poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde más de 250  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ .

En una realización, un dispositivo implantable comprende una matriz elastomérica reticulada que es flexible y elástica y puede recuperar su forma y la mayor parte de su tamaño después de la compresión. En otra realización, los dispositivos implantables de la invención tienen una compresibilidad elástica que permite que el dispositivo implantable se comprima en condiciones ambientales, por ejemplo, a 25 °C, desde una configuración relajada a una primera configuración compacta para entrega in vivo a través de un dispositivo de liberación y expandir a una segunda configuración funcional in situ. En otra realización, la matriz elastomérica 10 se expande en dimensión desde la primera configuración compacta a la segunda configuración funcional durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, para recuperar aproximadamente el 90% de la dimensión de precompresión (la dimensión antes de la compresión se aplica a lo largo de esta dimensión) en 30 segundos o menos en una realización, o en 20 segundos o menos en otra realización, cada una de una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 10 minutos.

En otra realización, la expansión desde la primera configuración compacta a la segunda configuración funcional ocurre en un corto periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente el 90% de recuperación en 120 segundos o menos en una realización, en 60 segundos o menos en otra realización, en 30 segundos o menos en otra realización, cada uno desde una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 30 minutos. En otra realización, la matriz elastomérica 10 se expande desde la primera configuración compacta a la segunda configuración funcional durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente el 95% de recuperación en 90 segundos o menos en una realización, o en 40 segundos o menos en otra realización, cada uno con una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 10 minutos. En otra realización, la expansión desde la primera configuración compacta a la segunda configuración funcional ocurre durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente el 95% de recuperación en 180 segundos o menos en una realización, en 90 segundos o menos en otra realización, en 60 segundos o menos en otra realización, cada uno desde una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 30 minutos. En otra realización, al menos una dimensión de la segunda configuración funcional es sustancialmente equivalente a, es decir, desde aproximadamente el 95% hasta aproximadamente el 105% de la dimensión correspondiente de la configuración relajada del dispositivo implantable. En otra realización, las dimensiones de la segunda configuración funcional son sustancialmente equivalentes a las dimensiones correspondientes de la configuración relajada del dispositivo implantable.

La presente invención puede proporcionar una matriz elastomérica verdaderamente reticulada, flexible, resiliente, biodurable, adecuada para la implantación a largo plazo y que tenga suficiente porosidad para estimular el crecimiento interno y la proliferación celular, in vivo.

En otra realización, que se define en la reivindicación independiente 10, la invención proporciona un proceso para producir una matriz elastomérica flexible, reticulada, resilientemente comprimible y biodurable, adecuada para la implantación en pacientes, comprendiendo el proceso formar poros interconectados en un elastómero biodurable mediante un proceso libre de residuos indeseables para producir una matriz elastomérica que tiene una estructura reticulada que, cuando se implanta en un paciente, es biodurable durante al menos 29 días y tiene una porosidad que proporciona permeabilidad a los fluidos en toda la matriz elastomérica y permite el crecimiento celular y la proliferación en el interior de la matriz elastomérica.

En otra realización, el proceso se lleva a cabo para proporcionar una configuración de matriz elastomérica que permite el crecimiento interno y la proliferación celular en el interior de la matriz elastomérica y la matriz elastomérica se puede implantar en un paciente, como se describe en este documento. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que tener un alto contenido de vacío y un alto grado de reticulación permite que los dispositivos implantables se encarnen completamente y proliferen con células que incluyen tejidos tales como tejidos fibrosos.

Los elastómeros reticulados pueden ser adecuados para muchas aplicaciones para dispositivos implantables a más largo plazo, especialmente en casos en que se experimentan cargas o extensiones dinámicas. La capacidad de diseñar las propiedades para que coincidan con los tejidos que están siendo objeto de reparación y regeneración puede proporcionar una gran flexibilidad y potencial para utilizar las invenciones descritas aquí en una serie de aplicaciones ortopédicas. La matriz elastomérica reticulada cuando se usa como armazón mantiene sus características físicas y rendimiento in vivo durante periodos de tiempo más largos y, de hecho, durante la vida útil del dispositivo implantable. Por lo tanto, no inicia una respuesta tisular indeseable durante el ciclo de vida del producto.

Los tejidos encarnados y proliferados proporcionan, por lo tanto, funcionalidad, tal como capacidad de soporte de carga, del tejido original que se está reparando o reemplazando.

En otra realización, como se define en la reivindicación independiente 14, la invención proporciona un proceso para preparar un dispositivo implantable elastomérico compuesto reticulado para su implantación en un paciente, comprendiendo el proceso el recubrimiento superficial o recubrimiento endoporoso de una matriz elastomérica reticulada biodurable con un material de recubrimiento seleccionado para fomentar el crecimiento interno y la proliferación celular. El material de recubrimiento puede comprender, por ejemplo, un recubrimiento de espuma de un material biodegradable, opcionalmente, colágeno, fibronectina, elastina, ácido hialurónico o una mezcla de los mismos. Alternativamente, el recubrimiento comprende un polímero biodegradable y un componente inorgánico. A continuación, se describen métodos para tratar a un paciente con el dispositivo implantable de la invención descrito en este documento. La redacción relacionada con el método para tratar un cierto trastorno con un dispositivo como se describe en el presente documento debe interpretarse como si dicho texto se refiere a dicho dispositivo para su uso en el tratamiento de los trastornos aquí mencionados a continuación. En una realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno ortopédico en un paciente, tal como un animal, comprendiendo el método:

- a) comprimir el dispositivo implantable de la invención descrito aquí desde una configuración relajada a una primera configuración compacta;
- b) administrar el dispositivo implantable comprimido al sitio in vivo del trastorno ortopédico a través de un dispositivo de administración; y
- c) permitir que el dispositivo implantable se recupere y expanda resilientemente hasta una segunda configuración funcional en el sitio in vivo.

En otra realización, el dispositivo implantable de la invención se inserta mediante un procedimiento quirúrgico abierto.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno ortopédico en un paciente que comprende administrar el dispositivo implantable de la invención al sitio in vivo del trastorno ortopédico con compactación insignificante o nula del dispositivo implantable, por ejemplo, en una realización aproximadamente una recuperación del 90% o mayor en 120 segundos o menos, en 75 segundos o menos en otra realización, en 60 segundos o menos en otra realización, en 30 segundos o menos en otra realización, cada una desde una tensión de compresión del 75% mantenida hasta 30 minutos.

En otra realización, el dispositivo implantable fabricado a partir de una matriz elastomérica reticulada biodurable proporciona un método para tratar los denominados trastornos de tejidos duros, por ejemplo, trastornos del tejido maxilofacial o craneal. En otra realización, el dispositivo implantable hecho de matriz elastomérica reticulada biodurable proporciona un método para tratar los trastornos de tejidos blandos, por ejemplo, aumento de tendón, reparación de cartílago articular, reparación y reconstrucción de menisco, reconstrucción de ligamento cruzado anterior, estabilización de un disco herniado, armazones para la sustitución del núcleo y armazones para la reparación del anillo.

En otra realización, el dispositivo implantable hecho de matriz elastomérica reticulada biodurable puede sembrarse con un tipo de célula y cultivarse antes de insertarse en el paciente, opcionalmente usando un dispositivo de administración. En otra realización, el dispositivo implantable se coloca en un sitio de regeneración y reparación de tejido del paciente después de someterse a cultivo celular in vitro.

#### Breve descripción de los dibujos

Algunas realizaciones de la invención, y de realización y uso de la invención, se describen en detalle a continuación, cuya descripción debe leerse y a la luz de la descripción anterior, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en el que los caracteres de referencia similares designan los mismos o similares elementos a lo largo de las diversas vistas, y en los cuales:

La Figura 1 es una vista esquemática que muestra una posible morfología para una parte de la microestructura de una realización de un producto elastomérico biodurable poroso de acuerdo con la invención;

La Figura 2 es un diagrama de flujo de bloques esquemático de un proceso para preparar un dispositivo implantable elastomérico biodurable poroso de acuerdo con la invención; y

La Figura 3 es una imagen de micrografía electrónica de barrido de la matriz elastomérica reticulada del Ejemplo 2.

#### Descripción detallada de la invención

Ciertas realizaciones de la invención comprenden productos de elastómeros biodurables reticulados, que también son compresibles y exhiben elasticidad en su recuperación, que tienen una diversidad de aplicaciones y pueden

emplearse, a modo de ejemplo, en la implantación biológica, especialmente en humanos, para implantes de IT a largo plazo, especialmente cuando se experimentan cargas y/o extensiones dinámicas, como en aplicaciones ortopédicas relacionadas con tejidos blandos; para aumento de tejido, soporte y reparación; para fines terapéuticos; para fines cosméticos, reconstructivos, urológicos o gastroesofágicos; o como sustratos para agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, fármacos, liberaciones. Otras realizaciones implican productos de elastómero biodurable reticulado para entrega in vivo mediante catéter, endoscopio, artroscopio, laparoscopio, cistoscopio, jeringuilla u otro dispositivo de administración adecuado y pueden implantarse satisfactoriamente o exponerse de otro modo a tejidos y fluidos vivos durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, al menos 29 días.

Existe una necesidad en medicina, tal como se reconoce en la presente invención, de dispositivos implantables inocuos que pueden administrarse a un sitio de paciente in vivo, por ejemplo, un sitio en un paciente humano, que puede ocupar ese sitio durante periodos prolongados de tiempo sin ser dañino para el anfitrión. En una realización, dichos dispositivos implantables también pueden integrarse finalmente, por ejemplo, encarnados con tejido. Se han propuesto diversos materiales poliméricos porosos biodegradables para el aumento y reparación de tejidos.

Sería deseable formar dispositivos implantables adecuados para su uso como armazones de ingeniería de tejidos u otros sustratos comparables, para soportar aplicaciones de propagación celular in vivo, por ejemplo en un gran número de aplicaciones ortopédicas especialmente en la unión de tejidos blandos, regeneración, aumento, apoyo y encarnación de un órgano protético. Sin estar sujeto a ninguna teoría en particular, se cree que tener un alto contenido de vacíos y un alto grado de reticulación permite que el dispositivo implantable se vuelva al menos parcialmente encarnado y/o proliferado, en algunos casos sustancialmente encarnado y proliferado, en algunos casos completamente encarnados y proliferados, con células que incluyen tejidos tales como fibroblastos, tejidos fibrosos, células sinoviales, células del estroma de médula ósea, células madre y/o células de fibrocartilago. Los tejidos encarnados y/o proliferados proporcionan, por lo tanto, funcionalidad, tal como capacidad de soporte de carga, del tejido original que se está reparando o reemplazando. Sin embargo, antes de la llegada de la presente invención, los materiales y/o productos que cumplen los requisitos para tales dispositivos implantables no han estado disponibles.

En términos generales, ciertas realizaciones de los productos elastoméricos biodurables reticulados de la invención comprenden, o están en gran parte, si no del todo, constituidos por una matriz reticulada altamente permeable formada por un elastómero polimérico biodurable que se puede comprimir resiliientemente para recuperar su forma después de su liberación a un sitio biológico. En una realización, la matriz elastomérica está químicamente bien caracterizada. En otra realización, la matriz elastomérica está bien caracterizada físicamente. En otra realización, la matriz elastomérica está químicamente y físicamente bien caracterizada.

Ciertas realizaciones de la invención pueden soportar el crecimiento celular y permitir el crecimiento celular interno y la proliferación in vivo y son útiles como dispositivos implantables biológicos in vivo, por ejemplo, para los armazones de ingeniería de tejidos que pueden usarse in vitro o in vivo para proporcionar un sustrato para la propagación celular.

En una realización, la matriz elastomérica reticulada de la invención facilita el crecimiento del tejido al proporcionar una superficie para la unión celular, la migración, la proliferación y/o el recubrimiento (por ejemplo, colágeno). En otra realización, cualquier tipo de tejido puede crecer hasta convertirse en un dispositivo implantable que comprende una matriz elastomérica reticulada de la invención, que incluye, a modo de ejemplo, tejido epitelial (que incluye, por ejemplo, tejido epitelial escamoso, cuboidal y columnar), tejido conjuntivo (que incluye, por ejemplo, tejido areolar, tejido denso regular e irregular, tejido reticular, tejido adiposo, cartilago y hueso), y tejido muscular (que incluye, por ejemplo, músculo esquelético, liso y cardíaco), o cualquier combinación de los mismos, por ejemplo, tejido fibrovascular. En otra realización de la invención, un dispositivo implantable que comprende una matriz elastomérica reticulada de la invención puede tener un crecimiento tisular sustancial en todo el volumen de sus poros interconectados.

En una realización, la invención comprende un dispositivo implantable que tiene suficiente compresibilidad elástica para ser suministrado por un "dispositivo de liberación", es decir, un dispositivo con una cámara para contener un dispositivo implantable elastomérico mientras se libera al sitio deseado, entonces se libera en el sitio, por ejemplo, usando un catéter, endoscopio, artroscopio, laparoscopio, cistoscopio o jeringa. En otra realización, el dispositivo implantable elastomérico así liberado recupera sustancialmente su forma después de la administración a un sitio biológico y tiene características adecuadas de biodurabilidad y biocompatibilidad para ser adecuado para la implantación a largo plazo.

La estructura, morfología y propiedades de las matrices elastoméricas de esta invención se pueden diseñar o adaptar en un amplio rango de rendimiento variando los materiales de partida y/o las condiciones de procesamiento para diferentes usos funcionales o terapéuticos.

Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que se puede cumplir un objetivo de la invención, proporcionar una estructura ligera y duradera que pueda llenar un volumen o cavidad biológica y que contenga suficiente

porosidad distribuida por todo el volumen, permitiendo uno o más de: oclusión, embolización, crecimiento interno celular, proliferación celular, regeneración tisular, unión celular, administración de fármacos, acción enzimática por enzimas inmovilizadas, y otros procesos útiles como se describe aquí incluyendo, en particular, las aplicaciones cuya prioridad se reivindica.

5 En una realización, las matrices elastoméricas de la invención tienen suficiente elasticidad para permitir una recuperación sustancial, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión, después de ser comprimidas para su implantación en el cuerpo humano, por ejemplo, un conjunto de baja compresión, por ejemplo, a 25 °C o 37 °C, y suficiente resistencia y caudal para que la matriz se use para la liberación controlada de agentes farmacéuticamente activos, como un fármaco, y para otros aplicaciones médicas. En otra realización, las matrices elastoméricas de la invención tienen suficiente elasticidad para permitir la recuperación de al menos aproximadamente el 60% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión después de ser comprimidas para su implantación en el cuerpo humano. En otra realización, las matrices elastoméricas de la invención tienen suficiente elasticidad para permitir la recuperación de al menos aproximadamente el 90% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión después de ser comprimidas para su implantación en el cuerpo humano.

20 En la presente solicitud, el término "biodurable" describe elastómeros y otros productos que son estables durante largos períodos de tiempo en un entorno biológico. Dichos productos no deberían presentar síntomas significativos de degradación, erosión o deterioro significativo de las propiedades mecánicas relevantes para su empleo cuando se exponen a entornos biológicos durante períodos de tiempo acordes con el uso del dispositivo implantable. El período de implantación puede ser semanas, meses o años; la vida útil de un producto implantado en el que se incorporan los productos elastoméricos de la invención, tal como un injerto o prótesis; o la vida de un paciente que aloja el producto elastomérico. En una realización, el período de exposición deseado debe entenderse que es al menos aproximadamente 29 días. En otra realización, se debe entender que el período de exposición deseado es de al menos 29 días. En una realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 2 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 6 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 12 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 24 meses. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 5 años. En otra realización, el dispositivo implantable es biodurable durante más de 5 años. Los productos biodurables de la invención también son biocompatibles. En la presente solicitud, el término "biocompatible" significa que el producto induce pocas reacciones biológicas adversas, si es que las produce, cuando se implantan en un paciente huésped. Consideraciones similares aplicables a "biodurable" también se aplican a la propiedad de "biocompatibilidad".

35 Se puede entender que un entorno biológico previsto in vivo, por ejemplo, el de un paciente huésped en el que se implanta el producto o al que se aplica tópicamente el producto, por ejemplo, un huésped mamífero tal como un ser humano u otro primate, una mascota o animal deportivo, un animal de ganado o alimento, o un animal de laboratorio. Todos estos usos se contemplan dentro del alcance de la invención. Como se usa en este documento, un "paciente" es un animal. En una realización, el animal es un ave, que incluye, pero no se limita a, un pollo, pavo, pato, ganso o codorniz, o un mamífero. En otra realización, el animal es un mamífero, que incluye pero no se limita a una vaca, caballo, oveja, cabra, cerdo, gato, perro, ratón, rata, hámster, conejo, cobaya, mono y un ser humano. En otra realización, el animal es un primate o un humano. En otra realización, el animal es un humano. Los materiales estructurales para los elastómeros porosos de la invención son poliuretanos de policarbonato y uretanos de urea de policarbonato. Tales elastómeros son generalmente hidrófobos pero, de acuerdo con la invención, se pueden tratar para que tengan superficies que sean menos hidrófobas o algo hidrófilas. En otra realización, tales elastómeros pueden producirse con superficies que son menos hidrófobas o algo hidrófilas.

50 Los productos elastoméricos biodurables reticulados de la invención se pueden describir como que tienen una "macroestructura" y una "microestructura", cuyos términos se usan en el presente documento en los sentidos generales descritos en los siguientes párrafos.

55 La "macroestructura" se refiere a las características físicas generales de un artículo u objeto formado por el producto elastomérico biodurable de la invención, tales como: la periferia exterior como se describe por los límites geométricos del artículo u objeto, ignorando los poros o vacíos; el "área de superficie macroestructural" que hace referencia a las áreas superficiales más externas como si todos sus poros estuvieran llenos, ignorando las áreas superficiales dentro de los poros; el "volumen macroestructural" o simplemente el "volumen" ocupado por el artículo u objeto que es el volumen delimitado por el área superficial macroestructural, o simplemente "macro"; y la "densidad aparente" que es el peso por unidad de volumen del artículo u objeto en sí mismo, a diferencia de la densidad del material estructural.

60 La "microestructura" se refiere a las características de la estructura interior del material elastomérico biodurable a partir del cual están constituidos los productos de la invención, tales como las dimensiones de los poros; área superficial del poro, que es el área total de las superficies del material en los poros; y la configuración de los puntales e intersecciones que constituyen la estructura sólida de ciertas realizaciones del producto elastomérico de la invención.



En referencia a la Figura 1, lo que se muestra por conveniencia es una representación esquemática de la morfología particular de una espuma reticulada. La Figura 1 es una forma conveniente de ilustrar algunas de las características y principios de la microestructura de algunas realizaciones de la invención. Esta figura no pretende ser una representación idealizada de una realización, ni es una representación detallada de una realización particular de los productos elastoméricos de la invención. Otras características y principios de la microestructura serán evidentes a partir de la presente especificación, o serán evidentes a partir de uno o más de los procesos de la invención para fabricar productos elastoméricos porosos que se describen en este documento.

#### Morfología

Descrito en general, la microestructura de la matriz elastomérica 10 biodurable porosa ilustrada, que puede ser, entre otros, un elemento individual que tiene una forma distinta o una entidad extendida, continua o amorfa, comprende una fase sólida 12 reticulada formada por un material elastomérico biodurable adecuado e intercalado dentro de él, o definido de ese modo, una fase hueca interconectada continua 14, siendo esta última una característica principal de una estructura reticulada.

En una realización, el material elastomérico del que está constituida la matriz elastomérica 10 puede ser una mezcla o fusión de múltiples materiales. En otra realización, el material elastomérico es un único elastómero polimérico sintético tal como se describirá con más detalle a continuación.

La fase vacía 14 normalmente estará llena de aire o gas antes de su uso. Durante el uso, la fase vacía 14 se llenará con líquido en muchos casos, pero no en todos, por ejemplo, con fluidos biológicos o fluidos corporales.

La fase sólida 12 de la matriz elastomérica 10, como se muestra en la figura 1, tiene una estructura orgánica y comprende una multiplicidad de puntales 16 relativamente delgados que se extienden entre e interconectan con una serie de intersecciones 18. Las intersecciones 18 son ubicaciones estructurales sustanciales donde tres o más puntales 16 se encuentran. Se pueden ver cuatro o cinco o más puntales 16 en una intersección 18 o en un lugar donde dos intersecciones 18 se pueden unir entre sí. En una realización, los puntales 16 se extienden de forma tridimensional entre las intersecciones 18 por encima y por debajo del plano del papel, lo que no favorece ningún plano particular. Por lo tanto, cualquier puntal 16 puede extenderse desde una intersección 18 en cualquier dirección con relación a otros puntales 16 que se unen en esa intersección 18. Los puntales 16 y las intersecciones 18 pueden tener formas generalmente curvas y definir entre ellos una multitud de poros 20 o espacios intersticiales en fase sólida 12. Los puntales 16 y las intersecciones 18 forman una fase sólida continua interconectada.

Como se ilustra en la Figura 1, los componentes estructurales de la fase sólida 12 de la matriz elastomérica 10, concretamente los puntales 16 y las intersecciones 18, pueden parecer tener una configuración algo laminar, como si algunos se cortaran de una sola hoja, se entenderá que esta apariencia puede atribuirse en parte a las dificultades de representar estructuras tridimensionales complejas en una figura bidimensional. Los puntales 16 y las intersecciones 18 pueden tener, y en muchos casos tendrán, formas no laminares que incluyen formas transversales circulares, elípticas y no circulares y secciones transversales que pueden variar en el área a lo largo de la estructura particular, por ejemplo, pueden ahusarse en secciones transversales más pequeñas o más grandes al atravesar su dimensión más larga.

Un pequeño número de poros 20 puede tener una pared de celda de material estructural también llamada "ventana" o "panel de ventana" tal como la pared de celda 22. Tales paredes de celda son indeseables en la medida en que obstruyen el paso de fluido y/o propagación y proliferación de tejidos a través de los poros 20. Las paredes de celda 22 pueden, en una realización, eliminarse en un paso de proceso adecuado, como reticulación tal como se describe a continuación.

A excepción de las terminaciones de los límites en la superficie macroestructural, en la realización mostrada en la Figura 1, la fase sólida 12 de la matriz elastomérica 10 comprende pocas, si las hay, estructuras de extremo libre, sin salida o que proyectan estructuras tipo "puntal" que se extienden desde los puntales 16 o intersecciones 18 pero no se conectan a otro puntal o intersección.

Sin embargo, en una realización alternativa, la fase sólida 12 puede estar provista de una pluralidad de tales fibrillas (no mostradas), por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 fibrillas por puntal 16 o intersección 18. En algunas aplicaciones, tales fibrillas pueden ser útiles, por ejemplo, por el área de superficie adicional que proporcionan.

Se puede considerar que los puntales 16 y las intersecciones 18 definen la forma y configuración de los poros 20 que componen la fase vacía 14 (o viceversa). Muchos de los poros 20, en la medida en que pueden identificarse discretamente, se abren y comunican, por la ausencia al menos parcial de las paredes de celdas 22, con al menos otros dos poros 20. En las intersecciones 18, tres o más poros 20 pueden considerarse para encontrarse e intercomunicarse. En ciertas realizaciones, la fase vacía 14 es continua o sustancialmente continua a lo largo de toda la matriz elastomérica 10, lo que significa que hay pocos o ningún poro de celda cerrada. Tales poros de celdas cerradas, el volumen interior de cada una de ellas no tiene comunicación con ninguna otra celda, por ejemplo, está

aislado de las celdas adyacentes por las paredes de celdas 22, representan pérdida de volumen útil y pueden obstruir el acceso de fluidos útiles a las estructuras de puntal interior 16 y la intersección 18 de la matriz elastomérica 10.

5 En una realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente el 30% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente el 25% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente el 20% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente el 15% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente 10% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente 5% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, los poros de las celdas cerradas, si están presentes, comprenden menos de aproximadamente 2% del volumen de la matriz elastomérica 10. La presencia de poros de las celdas cerradas se puede observar por su influencia en la reducción del caudal volumétrico de un fluido a través de matriz elastomérica 10 y/o como una reducción en el crecimiento celular interno y la proliferación en la matriz elastomérica 10. De acuerdo con la presente invención, la matriz elastomérica 10 está reticulada. En otra realización, la matriz elastomérica 10 está sustancialmente reticulada. En otra realización, la matriz elastomérica 10 está totalmente reticulada. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene muchas paredes de celdas 22 eliminadas. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene la mayoría de las paredes de celdas 22 eliminadas. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene sustancialmente todas las paredes de celdas 22 eliminadas.

25 En otra realización, la fase sólida 12, que puede describirse como reticulada, comprende una red continua de estructuras sólidas, tales como puntales 16 e intersecciones 18, sin terminaciones significativas, zonas aisladas o discontinuidades, que no sean los límites de la matriz elastomérica, en la cual una línea hipotética puede rastrearse completamente a través del material de la fase sólida 12 desde un punto en la red a cualquier otro punto en la red.

30 En otra realización, la fase vacía 14 es también una red continua de espacios intersticiales, o pasos de fluido intercomunicados para gases o líquidos, cuyos pasos de fluido se extienden a lo largo y están definidos por (o definen) la estructura de la fase sólida 12 de la matriz elastomérica 10 y se abre en todas sus superficies exteriores. En otras realizaciones, como se describió anteriormente, hay solo unas pocas, sustancialmente ninguna, o ninguna oclusión o poros de celdas cerradas que no se comuniquen con al menos otro poro 20 en la red vacía. También en esta red de fase vacía, una línea hipotética puede rastrearse completamente a través de la fase vacía 14 desde un punto en la red a cualquier otro punto en la red.

40 En concordancia con los objetivos de la invención, en una realización, la microestructura de la matriz elastomérica 10 se construye para permitir o estimular la adhesión celular a las superficies de la fase sólida 12, formación de neointima sobre la misma y crecimiento y proliferación celular y tisular en poros 20 de la fase vacía 14, cuando la matriz elastomérica 10 reside en ubicaciones adecuadas in vivo durante un período de tiempo.

45 En otra realización, dicho crecimiento y proliferación celular o tisular, que puede para algunos fines incluir fibrosis, puede producirse o estimularse no solo en las capas exteriores de los poros 20, sino en el interior más profundo y a lo largo de la matriz elastomérica 10. En esta realización, el espacio ocupado por la matriz elastomérica 10 se llena completamente por el crecimiento y proliferación celular y tisular en forma de fibrosis, cicatriz u otro tejido, excepto por el espacio ocupado por la fase sólida elastomérica 12. En otra realización, el las funciones de dispositivo implantables de la invención de modo que el tejido encarnado se mantiene vital, por ejemplo, mediante la presencia prolongada de una microvasculatura de soporte.

50 Para este fin, particularmente con respecto a la morfología de la fase vacía 14, en una realización la matriz elastomérica 10 está reticulada con poros abiertos interconectados. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que esto permite el riego natural del interior de la matriz elastomérica 10 con fluidos corporales, por ejemplo, sangre, incluso después de que una población celular se ha convertido en residente en el interior de la matriz elastomérica 10 para sostener esa población suministrando nutrientes a la misma y eliminando los productos de desecho de la misma. En otra realización, la matriz elastomérica 10 está reticulada con poros abiertos interconectados de un rango de tamaño particular. En otra realización, la matriz elastomérica 10 está reticulada con poros abiertos interconectados con una distribución de intervalos de tamaños.

60 Se pretende que los diversos parámetros físicos y químicos de la matriz elastomérica 10 que incluyen en particular los parámetros que se describirán a continuación, se seleccionen para estimular el crecimiento celular interno y la proliferación de acuerdo con la aplicación particular para la que está destinada una matriz elastomérica 10.

65 Se entenderá que tales construcciones de la matriz elastomérica 10 que proporcionan irrigación celular interna serán permeables a los fluidos y también pueden proporcionar acceso a fluidos a través y al interior de la matriz para fines distintos a la irrigación celular, por ejemplo, para la elución de agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, un fármaco u otros materiales biológicamente útiles. Tales materiales pueden asegurarse opcionalmente a las

superficies interiores de la matriz elastomérica 10.

En otra realización de la invención, la fase gaseosa 12 puede llenarse o ponerse en contacto con un gas de tratamiento suministrable, por ejemplo, un esterilizante tal como ozono o un sanador de heridas tal como óxido nítrico, siempre que la superficie macroestructural esté sellada, por ejemplo, mediante una membrana bioabsorbible para contener el gas dentro del producto implantado hasta que la membrana erosiona la liberación del gas para proporcionar un efecto terapéutico local o de otro tipo.

Las realizaciones útiles de la invención incluyen estructuras que están algo aleatorizadas, como se muestra en la Figura 1 donde las formas y tamaños de los puntales 16, las intersecciones 18 y los poros 20 varían sustancialmente, y las estructuras más ordenadas que también exhiben las características descritas de interpenetración tridimensional de fases sólidas y vacías, complejidad estructural y alta permeabilidad a los fluidos. Tales estructuras más ordenadas pueden producirse mediante los procesos de la invención como se describirá adicionalmente a continuación.

#### Porosidad

La fase vacía 14 puede comprender tan poco como un 50% en volumen de matriz elastomérica 10, en referencia al volumen proporcionado por los espacios intersticiales de la matriz elastomérica 10 antes de que se aplique cualquier recubrimiento o estratificación superficial de poro interior opcional. En una realización, el volumen de la fase vacía 14, como se acaba de definir, es desde aproximadamente un 70% hasta aproximadamente un 99% del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, el volumen de la fase vacía 14 es desde aproximadamente un 80% hasta aproximadamente un 98 % del volumen de la matriz elastomérica 10. En otra realización, el volumen de la fase vacía 14 es desde aproximadamente un 90% hasta aproximadamente un 98% del volumen de la matriz elastomérica 10.

Tal como se usa en el presente documento, cuando un poro es esférico o sustancialmente esférico, su dimensión transversal más grande es equivalente al diámetro del poro. Cuando un poro no es esférico, por ejemplo, elipsoidal o tetraédrico, su dimensión transversal más grande es equivalente a la mayor distancia dentro del poro de una superficie de poro a otra, por ejemplo, la longitud del eje mayor para un poro elipsoidal o la longitud del lado más largo para un poro tetraédrico. Como se usa en este documento, el "diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande" se refiere al diámetro promedio en número, para poros esféricos o sustancialmente esféricos, o al número medio de dimensión transversal más grande, para poros no esféricos.

En una realización que se refiere a aplicaciones ortopédicas y similares, para estimular el crecimiento celular interno y la proliferación y para proporcionar una permeabilidad a los fluidos adecuada, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de al menos aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de al menos aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de al menos aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de al menos aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de al menos aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es mayor que aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es mayor que 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es al menos aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es mayor que aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es mayor que 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de al menos aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

En otra realización que se refiere a aplicaciones ortopédicas y similares, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 no es mayor que aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 no es mayor que aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 no es mayor que aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 no es mayor que aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 no es mayor que aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ .

En otra realización relacionada con aplicaciones ortopédicas y similares, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a

aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 20 es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de los poros 10 es de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ .

En otra realización, un dispositivo implantable fabricado a partir de la matriz elastomérica 10 puede comprender tamaños de poros que varían desde poros pequeños, por ejemplo, 20  $\mu\text{m}$ , hasta grandes, por ejemplo, 500  $\mu\text{m}$ , en un único dispositivo. En otra realización, tal variación puede ocurrir a través de la sección transversal del material completo o a través de cualquier subsección de una sección transversal. En otra realización, tal variación ocurre en una transición gradual sistemática. En otra realización, dicha variación se produce de forma escalonada. Por ejemplo, la distribución del tamaño de poro puede ser de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 70  $\mu\text{m}$  en un extremo de un dispositivo implantable y de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  en otro extremo del dispositivo. Este cambio en la distribución del tamaño de poro puede tener lugar en una o más transiciones continuas o en uno o más pasos discretos. Tales variaciones en la distribución de tamaño de poro dan como resultado zonas de transición continuas o en pasos discretos, es decir, la transición de una distribución de tamaño de poro a otra puede ser más gradual en el caso de una transición o transiciones continuas, pero más distinta en el caso de un paso discreto o pasos con respecto a la orientación de los poros, pueden ocurrir transiciones similares en la orientación de los poros, con más poros orientados que hacen la transición a poros menos orientados o incluso en poros sustancialmente desprovistos de orientación a través de la sección transversal o a través de una subsección de la sección transversal. La diferencia en la distribución del tamaño de poro y/o orientación de los poros a través de una sección transversal de dispositivos implantables hechos de matriz elastomérica 10 puede permitir que el dispositivo sea diseñado para un comportamiento preferencial en términos de tipo de célula, unión celular, crecimiento celular y/o proliferación celular. Alternativamente, diferentes distribuciones de tamaño de poro y/o orientación de los poros a través de la sección transversal de dispositivos implantables hechos de matriz elastomérica 10 pueden permitir que el dispositivo sea diseñado para un comportamiento preferencial en términos de tipo de tejido, fijación de tejido, crecimiento de tejido y/o proliferación de tejidos.

Es bien sabido que las células se adherirán, proliferarán y se diferenciarán a lo largo y a través de los contornos de la estructura formada por la distribución del tamaño de poro. La orientación celular y la morfología celular darán como resultado un tejido modificado por ingeniería genética o recién formado que puede replicar o imitar sustancialmente las características anatómicas de los tejidos reales, por ejemplo, de los tejidos que se reemplazan. Esta morfología y orientación celulares preferenciales atribuidas a las variaciones de distribución de tamaño de poro continuo o escalonado, con o sin orientación de poro, puede ocurrir cuando el dispositivo implantable se coloca, sin siembra celular previa, en el sitio de reparación y regeneración de tejido. Esta morfología y orientación celular preferencial atribuida a la distribución de tamaño de poro continuo o por etapas también puede ocurrir cuando el dispositivo implantable se coloca en un paciente, por ejemplo, humano o animal, sitio de reparación y regeneración de tejido después de someterse a cultivo celular in vitro. Estas variaciones de distribución de tamaño de poro continuo o gradual, con o sin orientación de poro, pueden ser características importantes para los armazones de IT en una variedad de aplicaciones ortopédicas, especialmente en la fijación, reparación, regeneración, aumento y/o soporte de tejidos blandos que abarcan la columna vertebral, hombro, rodilla, mano o articulaciones, y en el crecimiento de un órgano protésico.

El tamaño de poro, la distribución del tamaño de poro, el área superficial, la permeabilidad a los gases y la permeabilidad a los líquidos se pueden medir por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos de medición se resumen, por ejemplo, por A. Jena y K. Gupta en "Advanced technology for evaluation of pore structure characteristics of filtration media to optimize their design and performance", disponible en [www.pmjapp.com/papers/index.html](http://www.pmjapp.com/papers/index.html), y en la publicación "A novel mercury free technique for determination of pore volume, pore size and liquid permeability". El aparato que se puede usar para llevar a cabo tales determinaciones incluye el porómetro de flujo capilar y el porosímetro de extrusión de líquido, cada uno disponible de Porous Materials, Inc. (Ithaca, NY).

#### Tamaño y forma

La matriz elastomérica 10 se puede fabricar fácilmente en cualquier tamaño y forma deseados. Es un beneficio de la invención que la matriz elastomérica 10 sea adecuada para la producción en masa de material a granel subdividiendo dicho material a granel, por ejemplo, mediante corte, troquelado, corte con láser o moldeo por compresión. En una realización, la subdivisión del stock a granel se puede hacer usando una superficie calentada. Es un beneficio adicional de la invención que la forma y configuración de la matriz elastomérica 10 pueda variar ampliamente y pueda adaptarse fácilmente a las morfologías anatómicas deseadas.

El tamaño, la forma, la configuración y otros detalles relacionados de la matriz elastomérica 10 pueden personalizarse para una aplicación o paciente particular o estandarizarse para la producción en masa. Sin embargo, las consideraciones económicas favorecen la estandarización. Con este fin, la matriz elastomérica 10 puede realizarse en un equipo que comprende piezas de dispositivo implantables elastoméricas de diferentes tamaños y

formas. Además, como se discute en otra parte en la presente especificación y como se describe en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad, múltiples matrices, por ejemplo, dos, tres o cuatro matrices elastoméricas individuales 10 pueden usarse como un sistema de dispositivo implantable para un único sitio biológico diana, dimensionado o conformado o dimensionado y conformado para funcionar cooperativamente para el tratamiento de un sitio diana individual.

El médico que realiza el procedimiento, que puede ser un cirujano u otro médico o veterinario, investigador o similar, puede entonces elegir uno o más dispositivos implantables del rango disponible para usar para un tratamiento específico, por ejemplo, tal como se describe en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad.

A modo de ejemplo, la dimensión mínima de la matriz elastomérica 10 puede ser de tan solo 0,5 mm y la dimensión máxima de hasta 100 mm o incluso mayor. Sin embargo, en una realización, se contempla que una matriz elastomérica 10 de tal dimensión destinada a implantación tendría una forma alargada, tal como las formas de cilindros, varillas, tubos o formas prismáticas alargadas, o una forma plegada, enrollada, helicoidal u otra configuración más compacta. De manera comparable, una dimensión tan pequeña como 0,5 mm puede ser una dimensión transversal de una forma alargada o de una cinta o dispositivo implantable similar a una lámina.

En una realización alternativa, una matriz elastomérica 10 que tiene una forma esférica, cúbica, tetraédrica, toroidal u otra que no tiene una dimensión sustancialmente alargada cuando se compara con cualquier otra dimensión y con un diámetro u otra dimensión máxima de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 500 mm puede ser útil, por ejemplo, para un sitio de aplicación ortopédica. En otra realización, la matriz elastomérica 10 que tiene dicha forma tiene un diámetro u otra dimensión máxima de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 20 mm.

Para la mayoría de las aplicaciones de dispositivos implantables, los tamaños macroestructurales de la matriz elastomérica 10 incluyen las siguientes realizaciones: formas compactas tales como esferas, cubos, pirámides, tetraedros, conos, cilindros, trapecoides, paralelepípedos, elipsoides, fusiformes, tubos o mangas, y formas mucho menos regulares que tienen dimensiones transversales de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 200 mm (en otra realización, estas dimensiones transversales son de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 100 mm); y formas de hoja o tira que tienen un espesor de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mm (en otra realización, estos grosores son de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mm) y dimensiones laterales de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mm (en otra realización, estas dimensiones laterales son de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mm).

Para el tratamiento de aplicaciones ortopédicas, una ventaja de la invención es que los elementos de matriz elastoméricos implantables pueden emplearse eficazmente sin necesidad de ajustarse estrechamente a la configuración del sitio de aplicación ortopédica, que a menudo puede ser complejo y difícil de modelar. Por lo tanto, en una realización, los elementos de matriz elastomérica implantables de la invención tienen configuraciones significativamente diferentes y más simples, por ejemplo, como se describe en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad.

Además, en una realización, el dispositivo implantable de la presente invención, o dispositivos implantables si se usa más de uno, no debe llenar completamente el sitio de aplicación ortopédica incluso cuando esté completamente expandido in situ. En una realización, el o los dispositivos implantables completamente expandidos de la presente invención son más pequeños en una dimensión que el sitio de aplicación ortopédica y proporcionan suficiente espacio dentro del sitio de aplicación ortopédica para asegurar la vascularización, crecimiento celular y proliferación, y para posible paso de sangre al dispositivo implantable. En otra realización, los dispositivos implantables completamente expandidos de la presente invención son sustancialmente iguales en una dimensión que el sitio de aplicación ortopédica. En otra realización, los dispositivos implantables completamente expandidos de la presente invención son más grandes en una dimensión que el sitio de aplicación ortopédica. En otra realización, el o los dispositivos implantables completamente expandidos de la presente invención tienen un volumen menor que el sitio de aplicación ortopédica. En otra realización, los dispositivos implantables completamente expandidos de la presente invención son sustancialmente del mismo volumen que el sitio de aplicación ortopédica. En otra realización, el o los dispositivos implantables completamente expandidos de la presente invención tienen un volumen mayor que el sitio de aplicación ortopédica. En otra realización, después de colocarse en el sitio de aplicación ortopédica, el (los) dispositivo(s) implantable(s) expandido(s) de la presente invención pueden hincharse, por ejemplo, hasta 1-20% en una dimensión, mediante absorción y/o adsorción de agua u otros fluidos corporales.

Algunas formas de dispositivo implantables útiles pueden aproximarse al contorno de una parte del sitio de aplicación ortopédico diana. En una realización, el dispositivo implantable tiene la forma de una forma y tamaño relativamente simples, convexos, en forma de plato o semiesféricos o hemielipsoidales, que son apropiados para tratar múltiples sitios diferentes en diferentes pacientes.

Se contempla, en otra realización, que tras la implantación, antes de que sus poros se llenen con fluidos biológicos, fluidos corporales y/o tejidos, tales dispositivos implantables para aplicaciones ortopédicas y similares no llenan, cubren o abarcan completamente el sitio biológico en el que residen y que una matriz elastomérica 10 implantada individual tendrá, en muchos casos aunque no necesariamente, al menos una dimensión de no más del 50% del sitio

biológico dentro de la entrada al mismo o más del 50% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de no más del 75% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o más del 75% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de no más del 95% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o más del 95% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado.

En otra realización, tras la implantación, antes de que sus poros se llenen con fluidos biológicos, fluidos corporales y/o tejidos, tales dispositivos implantables para aplicaciones ortopédicas y similares sustancialmente llenan, cubren o abarcan el sitio biológico en el que residen y una matriz elastomérica 10 implantada individual tendrá, en muchos casos, aunque no necesariamente, al menos una dimensión de no más de aproximadamente el 100% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 100% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de no más de aproximadamente el 98% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá un 98% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de no más de aproximadamente el 102% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 102% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando.

En otra realización, tras la implantación, antes de que sus poros se llenen con fluidos biológicos, fluidos corporales y/o tejidos, tales dispositivos implantables para aplicaciones ortopédicas y similares llenan, cubren o abarcan el sitio biológico en el que residen y una matriz elastomérica 10 implantada individual tendrá, en muchos casos, aunque no necesariamente, al menos una dimensión de más de aproximadamente el 105% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 105% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de más de aproximadamente el 125% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 125% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de más de aproximadamente el 150% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 150% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de más de aproximadamente el 200% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 200% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual como se describió anteriormente tendrá al menos una dimensión de más de aproximadamente el 300% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 300% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando.

Se contempla, en otra realización, que incluso cuando sus poros se llenan con fluidos biológicos, fluidos corporales y/o tejido en el curso del tiempo, tales dispositivos implantables para aplicaciones ortopédicas y similares no llenan completamente, cubren o abarcan el sitio biológico en el que residen y que una matriz elastomérica 10 implantada individual tendrá, en muchos casos aunque no necesariamente, un volumen de no más del 50% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o más del 50% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de no más del 75% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o más del 75% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de no más del 95% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o más del 95% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado.

En otra realización, cuando sus poros se llenan con fluidos biológicos, fluidos corporales y/o tejido en el transcurso del tiempo, tales dispositivos implantables para aplicaciones ortopédicas y similares sustancialmente llenan, cubren o abarcan el sitio biológico en el que residen y una matriz elastomérica 10 implantada individual tendrá, en muchos casos, aunque no necesariamente, un volumen de no más de aproximadamente el 100% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 100% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de no más de aproximadamente el 98% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 98% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de no más de aproximadamente el 102% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 102% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando.

En otra realización, cuando sus poros se llenan con fluidos biológicos, fluidos corporales y/o tejido en el transcurso del tiempo, tales dispositivos implantables para aplicaciones ortopédicas y similares llenan, cubren o abarcan el sitio biológico en el que residen y una matriz elastomérica 10 implantada individual tendrá, en muchos casos, aunque no necesariamente, un volumen de más de aproximadamente el 105% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 105% del tejido dañado que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de más de aproximadamente el 125% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 125% del tejido dañado

que se está reparando o reemplazando. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de más de aproximadamente el 150% del sitio biológico dentro de la entrada al mismo o cubrirá el 300% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado. En otra realización, una matriz elastomérica 10 implantada individual con los poros llenos como se describió anteriormente tendrá un volumen de más de aproximadamente el 150% del sitio biológico dentro de la entrada o cubren el 300% del tejido dañado que está siendo reparado o reemplazado.

Propiedades físicas de la matriz elastomérica

La matriz elastomérica 10 puede tener cualquier densidad aparente adecuada, también conocida como gravedad específica, consistente con sus otras propiedades. Por ejemplo, en una realización, la densidad aparente, medida de acuerdo con el método de prueba descrito en el estándar ASTM D3574, puede ser de aproximadamente 0,005 g/cc a aproximadamente 0,15 g/cc (de aproximadamente 0,31 lb/pie<sup>3</sup> a aproximadamente 9,4 lb/pie<sup>3</sup>). En otra realización, la densidad aparente puede ser de aproximadamente 0,008 g/cc a aproximadamente 0,127 g/cc (de aproximadamente 0,5 lb/pie<sup>3</sup> a aproximadamente 8 lb/pie<sup>3</sup>). En otra realización, la densidad aparente puede ser de aproximadamente 0,015 g/cc a aproximadamente 0,115 g/cc (de aproximadamente 0,93 lb/pie<sup>3</sup> a aproximadamente 7,2 lb/pie<sup>3</sup>). En otra realización, la densidad aparente puede ser de aproximadamente 0,024 g/cc a aproximadamente 0,104 g/cc (de aproximadamente 1,5 lb/pie<sup>3</sup> a aproximadamente 6,5 lb/pie<sup>3</sup>).

La matriz elastomérica 10 puede tener cualquier área superficial microscópica adecuada consistente con sus otras propiedades. Los expertos en la técnica, por ejemplo, desde un plano expuesto del material poroso, pueden estimar rutinariamente el área superficial microscópica a partir de la frecuencia de poro, por ejemplo, el número de poros por milímetro lineal, y pueden estimar rutinariamente la frecuencia de poros a partir del diámetro promedio de la celda lateral en  $\mu\text{m}$ .

Otras propiedades físicas adecuadas serán evidentes o se volverán evidentes para los expertos en la técnica,.

Propiedades mecánicas de la matriz elastomérica

En una realización, la matriz 10 elastomérica reticulada tiene suficiente integridad estructural para ser autoportante y autoestable in vitro. Sin embargo, en otra realización, la matriz elastomérica 10 puede estar provista de soportes estructurales tales como nervios o puntales.

La matriz elastomérica reticulada 10 tiene una resistencia a la tracción suficiente que puede resistir la manipulación manual o mecánica normal durante la aplicación prevista y durante las etapas de postprocesamiento que pueden requerirse o desearse sin romperse, desmoronarse, fragmentarse o disgregarse de cualquier modo, desprendiendo piezas o partículas, o perdiendo su integridad estructural. La resistencia a la tracción de los materiales de partida no debe ser tan alta como para interferir con la fabricación u otro procesamiento de la matriz elastomérica 10.

Por lo tanto, por ejemplo, en una realización, la matriz elastomérica reticulada 10 puede tener una resistencia a la tracción desde aproximadamente 700 kg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 350.000 kg/m<sup>2</sup> (desde aproximadamente 1 psi a aproximadamente 500 psi). En otra realización, la matriz elastomérica 10 puede tener una resistencia a la tracción desde aproximadamente 700 kg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 70.000 kg/m<sup>2</sup> (desde aproximadamente 1 psi a aproximadamente 100 psi).

También es deseable un alargamiento a la tracción final suficiente. Por ejemplo, en otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 tiene un alargamiento a la tracción final de al menos aproximadamente el 25%. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene un alargamiento a la tracción final de al menos aproximadamente el 200%.

Una realización para su uso en la práctica de la invención es una matriz elastomérica reticulada 10 que es suficientemente flexible y elástica, es decir, comprimible resilientemente, para permitir que se comprima inicialmente en condiciones ambientales, por ejemplo, a 25 °C, desde una configuración relajada a una primera configuración compacta para la liberación a través de un dispositivo de liberación, por ejemplo, un catéter, endoscopio, jeringuilla, cistoscopio, trocar u otro instrumento introductor adecuado, para la liberación in vitro y, a partir de entonces, para expandir a una segunda, configuración funcional in situ. Además, en otra realización, una matriz elastomérica tiene la compresibilidad elástica descrita en este documento, después de ser comprimida aproximadamente el 5-95% de una dimensión original (por ejemplo, comprimida aproximadamente entre 19/20 y 1/20 de una dimensión original). En otra realización, una matriz elastomérica tiene la compresibilidad elástica descrita en este documento, después de haber sido comprimida aproximadamente del 10 al 90% de una dimensión original (por ejemplo, comprimida aproximadamente entre 9/10 y 1/10 de una dimensión original). Como se usa en este documento, la matriz elastomérica 10 tiene "compresibilidad elástica", es decir, es "comprimible resilientemente", cuando la segunda configuración funcional, in vitro, es al menos aproximadamente el 50% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es tal que la segunda configuración funcional, in vitro, es al menos aproximadamente el 80% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es

tal que la segunda configuración funcional, in vitro, es al menos aproximadamente el 90% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es tal que la segunda configuración funcional, in vitro, es al menos aproximadamente el 97% del tamaño de la configuración relajada en al menos una dimensión.

En otra realización, una matriz elastomérica tiene la capacidad de compresión elástica descrita en este documento, después de haber sido comprimida aproximadamente el 5-95% de su volumen original (por ejemplo, comprimida aproximadamente de 19/20 a 1/20 de su volumen original). En otra realización, una matriz elastomérica tiene la compresibilidad elástica descrita en este documento, después de haber sido comprimida aproximadamente entre el 10 y el 90% de su volumen original (por ejemplo, comprimida aproximadamente entre 9/10 y 1/10 de su volumen original). Como se usa en este documento, "volumen" es el volumen barrido por el contorno tridimensional más externo de la matriz elastomérica. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es tal que la segunda configuración funcional, in vivo, es al menos aproximadamente el 50% del volumen ocupado por la configuración relajada. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es tal que la segunda configuración funcional, in vivo, es al menos aproximadamente el 80% del volumen ocupado por la configuración relajada. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es tal que la segunda configuración funcional, in vivo, es al menos aproximadamente el 90% del volumen ocupado por la configuración relajada. En otra realización, la compresibilidad elástica de la matriz elastomérica 10 es tal que la segunda configuración funcional, in vivo, ocupa al menos aproximadamente el 97% del volumen ocupado por la matriz elastomérica en su configuración relajada.

En una realización, la matriz elastomérica 10 se expande desde la primera configuración compacta a la segunda configuración funcional durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente el 95% de recuperación en 90 segundos o menos en una realización, o en 40 segundos o menos en otra realización, cada una a partir de una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 10 minutos. En otra realización, la expansión desde la primera configuración compacta a la segunda configuración funcional ocurre durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente el 95% de recuperación en 180 segundos o menos en una realización, en 90 segundos o menos en otra realización, en 60 segundos o menos en otra realización, cada uno desde una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 30 minutos. En otra realización, la matriz elastomérica 10 se recupera en aproximadamente 10 minutos para ocupar al menos aproximadamente el 97% del volumen ocupado por su configuración relajada, después de una tensión de compresión del 75% mantenida durante hasta 30 minutos.

En una realización, la matriz elastomérica reticulada 10 tiene una resistencia a la compresión desde aproximadamente 700 kg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 350.000 kg/m<sup>2</sup> (desde aproximadamente 1 psi a aproximadamente 500 psi) con una tensión de compresión del 50%. En otra realización, la matriz 10 elastomérica reticulada tiene una resistencia a la compresión desde aproximadamente 700 kg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 70.000 kg/m<sup>2</sup> (desde aproximadamente 1 psi a aproximadamente 100 psi) con una tensión de compresión del 50%. En otra realización, la matriz 10 elastomérica reticulada tiene una resistencia a la compresión desde aproximadamente 7.000 kg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 420.000 kg/m<sup>2</sup> (desde aproximadamente 10 psi a aproximadamente 600 psi) con una tensión de compresión del 75%. En otra realización, la matriz 10 elastomérica reticulada tiene una resistencia a la compresión desde aproximadamente 7.000 kg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 140.000 kg/m<sup>2</sup> (desde aproximadamente 10 psi a aproximadamente 200 psi) a una tensión de compresión del 75%.

En otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 tiene un conjunto de compresión, cuando se comprime al 50% de su espesor a aproximadamente 25 °C, es decir, de acuerdo con ASTM D3574, de no más de aproximadamente el 30%. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene un conjunto de compresión de no más de aproximadamente el 20%. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene un conjunto de compresión de no más de aproximadamente el 10%. En otra realización, la matriz elastomérica 10 tiene un conjunto de compresión de no más de aproximadamente el 5%.

En otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 tiene una resistencia al desgarro, medida de acuerdo con el método de prueba descrito en el estándar ASTM D3574, desde aproximadamente 0,18 kg/cm lineal hasta aproximadamente 8,90 kg/cm lineal (desde aproximadamente 1 lb/pulgada lineal a aproximadamente 50 lb/pulgada lineal). En otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 tiene una resistencia al desgarro, medida de acuerdo con el método de prueba descrito en el estándar ASTM D3574, desde aproximadamente 0,18 kg/cm lineal hasta aproximadamente 1,78 kg/cm lineal (desde aproximadamente 1 lb/pulgada lineal hasta aproximadamente 10 lb/pulgada lineal).

La Tabla 1 resume la propiedad mecánica y otras propiedades aplicables a las realizaciones de la matriz elastomérica reticulada 10. Las propiedades mecánicas adecuadas adicionales serán evidentes, o pasarán a ser evidentes para los expertos en la técnica.



Tabla 1: Propiedades de la matriz elastomérica reticulada 10

Propiedades	Valores típicos
Gravedad específica/Densidad aparente	0,31-9,4 lb/pie <sup>3</sup> (0,005-0,15 g/cc)
Resistencia a la tracción	1-500 psi (700-350.000 kg/m <sup>2</sup> )
Alargamiento a la tracción final	≥ 25%
Resistencia a la compresión al 50% de compresión	1-500 psi (700-350.000 kg/m <sup>2</sup> )
Resistencia a la compresión al 75% de compresión	10-600 psi (7.000-420.000 kg/m <sup>2</sup> )
Juego de compresión al 50%, 22 horas a 25 °C	≤ 30%
Resistencia al desgarro	1-50 lbs/pulgada lineal (0,18-8,90 kg/lineal cm)

5 Las propiedades mecánicas de los materiales porosos descritos en el presente documento, si no se indica lo contrario, pueden determinarse de acuerdo con ASTM D3574-01 titulada "Standard test methods for flexible cellular materials - slab, bonded and molded urethane foams", u otro método similar conocido por ser apropiado por los expertos en la técnica.

10 Además, si se debe impartir porosidad al elastómero empleado para la matriz elastomérica 10 después de la reacción de polimerización en lugar de impartirla durante la misma, también es deseable una buena procesabilidad para la conformación y fabricación posterior a la polimerización. Por ejemplo, en una realización, la matriz elastomérica 10 tiene baja pegajosidad.

#### 15 Biodurabilidad y biocompatibilidad

En una realización, los elastómeros son suficientemente biodurables para ser adecuados para la implantación a largo plazo en pacientes, por ejemplo, animales o humanos. Los elastómeros biodurables y las matrices elastoméricas tienen propiedades químicas, físicas y/o biológicas para proporcionar una expectativa razonable de biodurabilidad, lo que significa que los elastómeros continuarán mostrando estabilidad cuando se implanten en un animal, por ejemplo, un mamífero, durante un período de al menos 29 días. El período previsto de implantación a largo plazo puede variar de acuerdo con la aplicación particular. Para muchas aplicaciones, pueden requerirse períodos de implantación sustancialmente más largos y para tales aplicaciones puede ser deseable la biodurabilidad durante períodos de al menos 6, 12 o 24 meses o 5 años o más. De especial beneficio son los elastómeros que pueden considerarse biodurables durante la vida de un paciente. En el caso del posible uso de una realización de matriz elastomérica 10 para tratar, por ejemplo, una deficiencia de la columna vertebral, debido a que tales condiciones pueden presentarse en pacientes humanos bastante jóvenes, quizás en su treintena, la biodurabilidad superior a 50 años puede ser ventajosa.

30 En otra realización, el período de implantación será al menos suficiente para que comience el crecimiento celular interno y la proliferación celular, por ejemplo, en al menos aproximadamente 4-8 semanas. En otra realización, los elastómeros están suficientemente bien caracterizados para ser adecuados para la implantación a largo plazo al mostrarse que tienen tales propiedades químicas, físicas y/o biológicas que proporcionan una expectativa razonable de biodurabilidad, lo que significa que los elastómeros continuarán presentando biodurabilidad cuando se implantan durante largos períodos de tiempo.

35 Sin estar ligado a ninguna teoría particular, la biodurabilidad de la matriz elastomérica de la invención puede promoverse seleccionando uno o varios polímeros biodurables como componente polimérico del material fluido utilizado en los procesos de moldeo sacrificial o liofilización para preparar una matriz elastomérica reticulada de la invención. Además, las consideraciones adicionales para promover la biodurabilidad de la matriz elastomérica formada por un proceso que comprende polimerización, entrecruzamiento, formación de espuma y reticulación incluyen la selección de componentes de partida que son biodurables y las relaciones estequiométricas de esos componentes, de modo que la matriz elastomérica conserva la biodurabilidad de sus componentes. Por ejemplo, la biodurabilidad de la matriz elastomérica se puede promover minimizando la presencia y formación de enlaces químicos y grupos, tales como grupos éster, que son susceptibles de hidrólisis, por ejemplo, a la temperatura y el pH del fluido corporal del paciente. Como un ejemplo adicional, puede realizarse una etapa de curado en exceso de aproximadamente 2 horas después de la reticulación y la formación de espuma para minimizar la presencia de grupos amino libres en la matriz elastomérica. Además, es importante minimizar la degradación que puede ocurrir durante el proceso de preparación de la matriz elastomérica, por ejemplo, debido a exposición a cizallamiento o energía térmica tal como puede ocurrir durante la mezcla, disolución, reticulación y/o formación de espuma, mediante formas conocidas por los expertos en la técnica.

55 Como se discutió previamente, los elastómeros biodurables y las matrices elastoméricas son estables durante períodos de tiempo prolongados en un entorno biológico. Tales productos no presentan síntomas significativos de rotura, degradación, erosión o deterioro significativo de las propiedades mecánicas relevantes para su uso cuando se exponen a entornos biológicos y/o tensiones corporales durante periodos de tiempo acordes con ese uso. Sin embargo, cierta cantidad de agrietamiento, fisuración o pérdida de dureza y rigidez (a veces denominada ESC o fisuración por tensión ambiental) puede no ser relevante para muchos usos ortopédicos y otros usos como se

describe en el presente documento. Muchas aplicaciones in vivo, por ejemplo, cuando la matriz elastomérica 10 se usa para tratamiento en un sitio de aplicación ortopédica, se expone a poco esfuerzo mecánico, si lo hay, y, por lo tanto, es poco probable que se produzca un fallo mecánico que conduzca a graves consecuencias para el paciente. Por consiguiente, la ausencia de ESC puede no ser un requisito previo para la biodurabilidad de elastómeros adecuados en aplicaciones para las que se pretende la presente invención porque las propiedades elastoméricas se vuelven menos importantes a medida que avanzan la endotelización, encapsulación y crecimiento y proliferación celular.

Además, en ciertas aplicaciones de implantación, se prevé que la matriz elastomérica 10 con el paso del tiempo, por ejemplo, entre 2 semanas y 1 año, pase a estar encerrada o encapsulada por tejido, tejido cicatricial o similar, o incorporada y totalmente integrada en, por ejemplo, el tejido que se está reparando o la luz del tejido que se está tratando. En esta condición, la matriz elastomérica 10 tiene una exposición reducida a fluidos biológicos móviles o circulantes. En consecuencia, las probabilidades de degradación bioquímica o liberación de productos indeseados, posiblemente nocivos, en el organismo huésped pueden atenuarse si no se eliminan.

En una realización, la matriz elastomérica tiene una buena biodurabilidad acompañada de una buena biocompatibilidad de manera que el elastómero induce pocas reacciones adversas, si las hay, in vivo. Con ese fin, en otra realización para el uso en la invención son los elastómeros u otros materiales que están libres de sustancias o estructuras biológicamente indeseables o peligrosas que pueden inducir tales reacciones o efectos adversos in vivo cuando se alojan en un sitio previsto de implantación durante el período previsto de implantación. Dichos elastómeros en consecuencia deberían carecer completamente o deberían contener solo cantidades muy bajas, biológicamente tolerables de citotoxinas, mutágenos, carcinógenos y/o teratógenos. En otra realización, las características biológicas para la biodurabilidad de los elastómeros a utilizar para la fabricación de la matriz elastomérica 10 incluyen al menos una de resistencia a la degradación biológica, y una citotoxicidad, hemotoxicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad o teratogenicidad extremadamente baja o ausencia total de los mismos.

#### Matrices elastoméricas de polimerización elastomérica, entrecruzamiento y formación de espuma

En realizaciones adicionales, la invención proporciona un elastómero biodurable poroso y un proceso para polimerizar, entrecruzamiento y formación de espuma del mismo que se puede usar para producir una matriz elastomérica reticulada 10 biodurable como se describe en este documento. De acuerdo con la invención, continua la reticulación.

Más particularmente, la invención proporciona un proceso para preparar una matriz de poliuretano elastomérico biodurable que comprende sintetizar la matriz a partir de un componente de polioli de policarbonato y un componente de isocianato mediante polimerización, entrecruzamiento y formación de espuma, formando poros, seguido de la reticulación de la espuma para proporcionar un producto reticulado. El producto se designa como poliuretano de policarbonato, que es un polímero que comprende grupos de uretano formados a partir de, por ejemplo, los grupos hidroxilo del componente de polioli de policarbonato y los grupos isocianato del componente de isocianato. En esta realización, el proceso emplea reacciones controladas para proporcionar un producto de elastómero reticulado con buenas características de biodurabilidad. De acuerdo con la invención, la polimerización se realiza para proporcionar un producto de espuma que emplea una química que evita componentes biológicamente indeseables o nocivos en el mismo.

En una realización, como un material de partida, el proceso emplea al menos un componente de polioli. Para los fines de esta solicitud, el término "componente de polioli" incluye moléculas que comprenden, en promedio, aproximadamente 2 grupos hidroxilo por molécula, es decir, un polioli difuncional o un diol, así como aquellas moléculas que comprenden, en promedio, más de aproximadamente 2 grupos hidroxilo por molécula, es decir, un polioli o un polioli multifuncional. Los ejemplos de polioles pueden comprender, en promedio, desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 grupos hidroxilo por molécula. En una realización, como un material de partida, el proceso emplea un componente de polioli difuncional. En esta realización, debido a que la funcionalidad del grupo hidroxilo del diol es de aproximadamente 2, no proporciona el llamado "segmento blando" con reticulación de segmento blando. En otra realización, como un material de partida del componente de polioli, el proceso emplea un componente de polioli multifuncional en cantidad suficiente para proporcionar un grado controlado de reticulación de segmentos blandos. En otra realización, el proceso proporciona suficiente reticulación de segmentos blandos para producir una espuma estable. En otra realización, el segmento blando está compuesto de un componente de polioli que generalmente es de un peso molecular relativamente bajo, en una realización desde aproximadamente 350 a aproximadamente 6.000 Dalton, y desde aproximadamente 450 a aproximadamente 4.000 Dalton en otra realización. Por lo tanto, estos polioles son generalmente líquidos o sólidos de bajo punto de fusión. Este polioli de segmento blando está terminado con grupos hidroxilo, ya sean primarios o secundarios. En otra realización, un componente de polioli de segmento blando tiene aproximadamente 2 grupos hidroxilo por molécula. En otra realización, un componente de polioli de segmento blando tiene más de aproximadamente 2 grupos hidroxilo por molécula; se requieren más de 2 grupos hidroxilo por molécula de polioli de algunas moléculas de polioli para producir reticulación de segmento blando.

En una realización, el número promedio de grupos hidroxilo por molécula en el componente de polioliol es de aproximadamente 2. En otra realización, el número promedio de grupos hidroxilo por molécula en el componente de polioliol es mayor que aproximadamente 2. En otra realización, el número promedio de grupos hidroxilo por molécula en el componente de polioliol es mayor que 2. En una realización, el componente de polioliol comprende un enlace de carbono terciario. En una realización, el componente de polioliol comprende una pluralidad de enlaces de carbono terciario.

En una realización, el componente de polioliol es un polioliol de poliéter, polioliol de poliéster, polioliol de policarbonato, polioliol de hidrocarburo, polioliol de polisiloxano, polioliol de poli(éter-co-éster), polioliol de poli(éter-co-carbonato), polioliol de poli(éter-co-hidrocarburo), polioliol de poli(éter-co-siloxano), polioliol de poli(éster-co-carbonato), polioliol de poli(éster-co-hidrocarburo), polioliol de poli(éster-co-siloxano), polioliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), polioliol de poli(carbonato-co-siloxano), polioliol de poli(hidrocarburos-co-siloxanos), o una mezcla de los mismos.

Los polioliolos de tipo poliéter son oligómeros de, por ejemplo, óxidos de alqueno tales como óxido de etileno u óxido de propileno, polimerizados con glicoles o alcoholes polihídricos, los últimos dan como resultado funcionalidades hidroxilo mayores de 2 para permitir la reticulación de segmentos blandos. Los polioliolos de tipo poliéster son oligómeros de, por ejemplo, el producto de reacción de un ácido carboxílico con un glicol o triol, tales como adipato de etilenglicol, adipato de propilenglicol, adipato de butilenglicol, adipato de dietilenglicol, ftalatos, policaprolactona y aceite de ricino. Cuando los reactivos incluyen aquellos con funcionalidades hidroxilo mayores que 2, por ejemplo, alcoholes polihídricos, es posible la reticulación de segmentos blandos.

Los polioliolos de tipo policarbonato resultan típicamente de la reacción, con un monómero de carbonato, de un tipo de diol de hidrocarburo o, para una pluralidad de dioles, dioles de hidrocarburo, cada uno con una longitud de cadena de hidrocarburo diferente entre los grupos hidroxilo. La longitud de la cadena de hidrocarburos entre los carbonatos adyacentes es la misma que la longitud de la cadena de hidrocarburos de los dioles originales. Por ejemplo, se puede preparar un polioliol de policarbonato difuncional haciendo reaccionar 1,6-hexanodiol con un carbonato, tal como hidrogenocarbonato de sodio, para proporcionar el polioliol de tipo policarbonato carbonato de 1,6-hexanodiol. El peso molecular para los productos disponibles comercialmente de esta reacción varía de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000 Dalton. Si el polioliol de policarbonato es un sólido a 25 °C, normalmente se funde antes del procesamiento posterior. Alternativamente, en una realización, un componente de polioliol de policarbonato líquido se puede preparar a partir de una mezcla de dioles de hidrocarburo, por ejemplo, las tres combinaciones o cualquier combinación binaria de 1,6-hexanodiol, ciclohexil-dimetanol y 1,4-butanodiol. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que tal mezcla de dioles de hidrocarburos rompe la cristalinidad del componente de polioliol de policarbonato del producto, convirtiéndolo en un líquido a 25 °C, y por lo tanto, en las espumas que lo comprenden, produciendo una espuma relativamente más blanda.

Cuando los reactivos usados para producir el polioliol de policarbonato incluyen aquellos con funcionalidades hidroxilo mayores que 2, por ejemplo, alcoholes polihídricos, es posible la reticulación del segmento blando. Los polioliolos de policarbonato con un número promedio de grupos hidroxilo por molécula mayor que 2, por ejemplo, un triol de policarbonato, pueden prepararse usando, por ejemplo, hexano triol, en la preparación del componente de polioliol de policarbonato. Para fabricar un componente de triol de policarbonato líquido, se pueden hacer reaccionar mezclas con otros materiales que comprenden hidroxilo, por ejemplo, trimetanol de ciclohexilo y/o butanotriol, con el carbonato junto con el hexano triol.

Los polioliolos de tipo hidrocarburo comercial típicamente resultan de la polimerización de radicales libres de dienos con monómeros de vinilo, por lo tanto, son típicamente materiales con terminación hidroxilo difuncional.

Los polioliolos de polisiloxano son oligómeros de, por ejemplo, siloxanos sustituidos con alquilo y/o arilo tales como dimetil siloxano, difenil siloxano o metil fenil siloxano, que comprenden grupos terminales hidroxilo. Los polioliolos de polisiloxano con un número promedio de grupos hidroxilo por molécula mayor que 2, por ejemplo, un triol de polisiloxano, se pueden preparar usando, por ejemplo, metilhidroximetilsiloxano, en la preparación del componente de polioliol de polisiloxano.

Un tipo particular de polioliol no necesita limitarse a los formados a partir de una sola unidad monomérica. Por ejemplo; un polioliol de tipo poliéter puede formarse a partir de una mezcla de óxido de etileno y óxido de propileno.

Adicionalmente, en otra realización, se pueden formar copolímeros o copolioliolos a partir de cualquiera de los polioliolos anteriores mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. De este modo, se pueden usar los siguientes copolímeros de polioliol de componente binario: polioliol de poli(éter-éster-éster), polioliol de poli(éter-co-carbonato), polioliol de poli(éter-co-hidrocarburo), polioliol de poli(éter-co-siloxano), polioliol de poli(éster-co-carbonato), polioliol de poli(éster-co-hidrocarburo), polioliol de poli(éster-co-siloxano), polioliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), polioliol de poli(carbonato-co-siloxano) y polioliol de poli(hidrocarburo-co-siloxano). Por ejemplo, un polioliol de poli(éter-co-éster) se puede formar a partir de unidades de poliéteres formados a partir de óxido de etileno copolimerizado con unidades de poliéster que comprenden adipato de etilenglicol. En otra realización, el copolímero es un polioliol de poli(éter-co-carbonato), polioliol de poli(éter-co-hidrocarburo), polioliol de poli(éter-co-siloxano), polioliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), polioliol de poli(carbonato-co-siloxano), polioliol de poli(hidrocarburo-co-siloxano) o una mezcla de los mismos. En otra realización,

el copolímero es un poliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), poliol de poli(carbonato-co-siloxano), poliol de poli(hidrocarbonato-co-siloxano) o una mezcla de los mismos. En otra realización, el copolímero es un poliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo). Por ejemplo, se puede formar un poliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo) polimerizando 1,6-hexanodiol, 1,4-butanodiol y un poliol de tipo hidrocarbonado con carbonato.

En otra realización, el componente de poliol es un poliol de poliéter, poliol de policarbonato, poliol de hidrocarburo, poliol de polisiloxano, poliol de poli(éter-co-carbonato), poliol de poli(éter-co-hidrocarburo), poliol de poli(éter-co-siloxano), poliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), poliol de poli(carbonato-co-siloxano), poliol de poli(hidrocarbonato-co-siloxano) o una mezcla de los mismos. En otra realización, el componente de poliol es un poliol de policarbonato, poliol de hidrocarburo, poliol de polisiloxano, poliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), poliol de poli(carbonato-co-siloxano), poliol de poli(hidrocarbonato-co-siloxano) o una mezcla de los mismos. En otra realización, el componente de poliol es un poliol de policarbonato, poliol de poli(carbonato-co-siloxano), poliol de poli(hidrocarbonato-co-siloxano) o una mezcla de los mismos. En otra realización, el componente de poliol es un poliol de policarbonato, poliol de poli(carbonato-co-hidrocarburo), poliol de poli(carbonato-co-siloxano) o una mezcla de los mismos. En otra realización, el componente de poliol es un poliol de policarbonato.

Además, en otra realización, se pueden usar mezclas, mezclas y/o mezclas de polioles y copolios en la matriz elastomérica de la presente invención. En otra realización, el peso molecular del poliol varía. En otra realización, la funcionalidad del poliol varía.

En otra realización, como polioles de policarbonato difuncionales o polioles de hidrocarburos difuncionales no pueden, por sí mismos, inducir la reticulación de segmentos blandos, se introduce una mayor funcionalidad en la formulación mediante el uso de un componente extensor de cadena con una funcionalidad de grupo hidroxilo mayor que aproximadamente 2. En otra realización, se introduce una funcionalidad superior mediante el uso de un componente de isocianato con una funcionalidad de grupo isocianato mayor que aproximadamente 2.

Están disponibles dioles de policarbonato comerciales con pesos moleculares entre aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000 Dalton, tales como POLY-CD CD220 de Arch Chemicals, Inc. (Norwalk, CT) y PC-1733 de Stahl USA, Inc. (Peabody, MA). Los polioles hidrocarbonados comerciales están disponibles en Sartomer (Exton, PA). Los polioles de poliéter comerciales están disponibles fácilmente, tales como PLURACOL®, por ejemplo, PLURACOL® GP430 con funcionalidad de 3 y líneas LUPRANOL® de BASF Corp. (Wyandotte, MI), VORANOL® de Dow Chemical Corp. (Midland, MI), BAYCOLL® B, DESMOPHEN® y MULTRANOL® de Bayer Corp. (Leverkusen, Alemania), y de Huntsman Corp. (Madison Heights, MI). Los polioles de poliéster comerciales están fácilmente disponibles, tales como LUPRAPHEN® de BASF, policaprolactona TONE® y VORANOL de Dow, BAYCOLL A y la serie DESMOPHEN® U de Bayer, y de Huntsman. Los polioles de polisiloxano comerciales están fácilmente disponibles, tales como los de Dow.

El proceso también emplea al menos un componente de isocianato y, opcionalmente, al menos un componente de extensión de cadena para proporcionar el denominado "segmento duro". Para los fines de esta solicitud, el término "componente de isocianato" incluye moléculas que comprenden, en promedio, aproximadamente 2 grupos isocianato por molécula, así como aquellas moléculas que comprenden, en promedio, más de aproximadamente 2 grupos isocianato por molécula. Los grupos isocianato del componente de isocianato son reactivos con grupos reactivos de hidrógeno de los otros componentes, por ejemplo, con hidrógeno unido a oxígeno en grupos hidroxilo y con hidrógeno unido a nitrógeno en grupos amina del componente de poliol, extensor de cadena, reticulador y/o agua.

En una realización, el número promedio de grupos isocianato por molécula en el componente de isocianato es aproximadamente 2. En otra realización, el número promedio de grupos isocianato por molécula en el componente de isocianato es mayor que aproximadamente 2. En otra realización, el número promedio de grupos isocianato por molécula en el componente de isocianato es mayor que 2.

El índice de isocianato, una cantidad bien conocida por los expertos en la técnica, es la relación molar del número de grupos isocianato en una formulación disponible para la reacción respecto el número de grupos en la formulación que son capaces de reaccionar con esos grupos isocianato, por ejemplo, los grupos reactivos de diol, componente de poliol, extensor de cadena y agua, cuando están presentes. En una realización, el índice de isocianato es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1. En otra realización, el índice de isocianato es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,02. En otra realización, el índice de isocianato es de aproximadamente 0,98 a aproximadamente 1,02. En otra realización, el índice de isocianato es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0. En otra realización, el índice de isocianato es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,98.

Los diisocianatos ilustrativos incluyen diisocianatos alifáticos, isocianatos que comprenden grupos aromáticos, los denominados "diisocianatos aromáticos", o una mezcla de los mismos. Los diisocianatos alifáticos incluyen diisocianato de tetrametileno, 1,2-diisocianato de ciclohexano, 1,4-diisocianato de ciclohexano, diisocianato de hexametileno, diisocianato de isofozona, metileno-bis-(p-ciclohexil-isocianato) ("H<sub>12</sub> MDI"), o una mezcla de los mismos. Diisocianatos aromáticos incluye diisocianato de fenileno, diisocianato de 4,4'-difenilmetano ("4,4'-MDI"),

diisocianato de 2,4'-difenilmetano ("2,4'-MDI"), diisocianato de 2,4-tolueno ("2,4-TDI"), diisocianato de 2,6-tolueno ("2,6-TDI"), diisocianato de m-tetrametilxileno, o una mezcla de los mismos.

Los componentes de isocianato ejemplares que comprenden, en promedio, más de aproximadamente 2 grupos isocianato por molécula, incluyen un aducto de diisocianato de hexametileno y agua que comprende aproximadamente 3 grupos isocianato, disponibles comercialmente como DESMODUR® N100 de Bayer, y un trimero de diisocianato de hexametileno que comprende aproximadamente 3 grupos isocianato, disponibles comercialmente como MONDUR® N3390 de Bayer.

En una realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de al menos aproximadamente un 5% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. En otra realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de al menos 5% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. En otra realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. En otra realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de 5% a aproximadamente 50% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. En otra realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. En otra realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de 5% a aproximadamente 40% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. En otra realización, el componente de isocianato contiene una mezcla de 5% a aproximadamente 35% en peso de 2,4'-MDI equilibrado con 4,4'-MDI. Sin estar sujetos a ninguna teoría en particular, se cree que el uso de cantidades más altas de 2,4'-MDI en una mezcla con 4,4'-MDI resulta en una matriz elastomérica más blanda debido a la alteración de la cristalinidad del segmento duro que surge de la estructura asimétrica de 2,4'-MDI.

Los diisocianatos adecuados incluyen MDI, tal como ISONATE® 125M, ciertos miembros de la serie PAPI® de Dow e ISONATE 50 OP de Dow; isocianatos que contienen una mezcla de 4,4'-MDI y 2,4'-MDI, tales como RUBINATE® 9433 y RUBINATE 9258, de Huntsman, y MONDUR MRS 2 y MRS 20 de Bayer; TDI, por ejemplo, de Lyondell Corp. (Houston, TX); diisocianato de isoforona, tal como VESTAMAT® de Degussa (Alemania); H<sub>12</sub> MDI, tal como DESMODUR W de Bayer; y diversos diisocianatos de BASF.

Los componentes de isocianato adecuados que comprenden, en promedio, más de aproximadamente 2 grupos isocianato por molécula, incluyen el siguiente tipo de difenilmetano-diisocianato modificado, cada uno disponible de Dow: ISOBIND® 1088, con una funcionalidad de grupo isocianato de aproximadamente 3; ISONATE 143L, con una funcionalidad de grupo isocianato de aproximadamente 2,1; PAPI 27, con una funcionalidad de grupo isocianato de aproximadamente 2,7; PAPI 94, con una funcionalidad de grupo isocianato de aproximadamente 2,3; PAPI 580N, con una funcionalidad de grupo isocianato de aproximadamente 3; y PAPI 20, con una funcionalidad de grupo isocianato de aproximadamente 3,2.

Los extensores de cadena ilustrativos incluyen dioles, diaminas, alcanol aminas o una mezcla de los mismos. En una realización, el extensor de cadena es un diol alifático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. En otra realización, el extensor de cadena de diol se selecciona de etilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol o una mezcla de los mismos. En otra realización, el extensor de cadena es una diamina que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. En otra realización, el extensor de cadena de diamina se selecciona de etilendiamina, 1,3-diaminobutano, 1,4-diaminobutano, 1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 1,7-diaminoheptano, 1,8-diaminooctano, isoforona diamina o una mezcla de los mismos. En otra realización, el extensor de cadena es una alcanol-amina que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. En otra realización, el extensor de la cadena alcanol-amina se selecciona entre dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina, dimetiletanolamina, metildietanolamina, dietiletanolamina o una mezcla de las mismas.

Los extensores de cadena comercialmente disponibles incluyen la serie JEFFAMINE® de diaminas, triaminas y polieteraminas disponibles de Huntsman, VERSAMIN® isoforona diamina de Creanova, la serie de diaminas VERSALINK® disponible de Air Products Corp. (Allentown, PA), etanolamina, dietiletanolamina e isopropanolamina disponibles de Dow, y diversos extensores de cadena de Bayer, BASF y UOP Corp. (Des Plaines, IL).

En una realización, una pequeña cantidad de un ingrediente opcional, tal como un compuesto de hidroxilo multifuncional u otro reticulante que tiene una funcionalidad mayor que 2, por ejemplo, glicerol, está presente para permitir la reticulación. En otra realización, el agente de entrecruzamiento multifuncional opcional está presente en una cantidad justamente suficiente para lograr una espuma estable, es decir, una espuma que no se colapse para que no se vuelva diferente a una espuma. Alternativamente, o además, los aductos polifuncionales de isocianatos alifáticos y cicloalifáticos se pueden usar para producir la reticulación en combinación con diisocianatos aromáticos. Alternativamente, o además, pueden usarse aductos polifuncionales de isocianatos alifáticos y cicloalifáticos para producir la reticulación en combinación con diisocianatos alifáticos.

Opcionalmente, el proceso emplea al menos un catalizador en ciertas realizaciones seleccionadas de un catalizador de expansión, por ejemplo, una amina terciaria, un catalizador de gelificación, por ejemplo, dilaurato de dibutilestaño, o una mezcla de los mismos. Además, se sabe en la técnica que los catalizadores de amina terciaria también pueden tener efectos gelificantes, es decir, pueden actuar como un catalizador de expansión y de gelificación. Ejemplos de catalizadores de amina terciaria incluyen la línea TOTYCAT® de Toyo Soda Co. (Japón), la línea

TEXACAT® de Texaco Chemical Co. (Austin, TX), las líneas KOSMOS® y TEGO® de Th. Goldschmidt Co. (Alemania), la línea DMP® de Rohm and Haas (Filadelfia, PA), la línea KAO LIZER® de Kao Corp. (Japón) y la línea QUINCAT® de Enterprise Chemical Co. (Altamonte Springs, FL) . Ejemplos de catalizadores de organoestaño incluyen las líneas FOMREZ® y FOMREZ UL® de Witco Corporation (Middlebury, CT), las líneas COCURE® y COSCAT® de Cosan Chemical Co. (Carlstadt, NJ), y las líneas DABCO® y POLYCAT® de Air Products .

En ciertas realizaciones, el proceso emplea al menos un tensioactivo. Ejemplos de tensioactivos incluyen TEGOSTAB® BF 2370 de Goldschmidt, DC 5241 de Dow Corning (Midland, MI), y otras organosiliconas no iónicas, tales como los tipos de polidimetilsiloxano disponibles de Dow Corning, Air Products y General Electric (Waterford, NY).

En ciertas realizaciones, el proceso emplea al menos un abridor de celdas. Los ejemplos de abridores de celdas incluyen ORTEGOL® 501 de Goldschmidt).

Los poliuretanos reticulados se pueden preparar mediante enfoques que incluyen el proceso de prepolímero y el proceso de una sola inyección. Una realización que implica un prepolímero es la siguiente. Primero, el prepolímero se prepara mediante un método convencional de al menos un componente de isocianato (por ejemplo, MDI) y al menos un material de segmento blando multifuncional con una funcionalidad mayor que 2 (por ejemplo, un segmento blando basado en poliéter con una funcionalidad de 3). Luego, el prepolímero, opcionalmente al menos un catalizador (por ejemplo, dilaurato de dibutilestaño) y al menos un extensor de cadena difuncional (por ejemplo, 1,4-butanodiol) se mezclan en un recipiente de mezclado para curar o reticular la mezcla. En otra realización, la reticulación tiene lugar en un molde. En otra realización, la reticulación y la formación de espuma, es decir, la formación de poros, tienen lugar juntos. En otra realización, la reticulación y la formación de espuma tienen lugar juntos en un molde.

Alternativamente, se puede usar el denominado enfoque de "inyección única". Una realización de una inyección única no requiere una etapa de fabricación de prepolímero por separado. En una realización, los materiales de partida, tales como los descritos en el párrafo anterior, se mezclan en un recipiente de mezclado y luego se espuman y reticulan. En otra realización, los ingredientes se calientan antes de mezclarse. En otra realización, los ingredientes se calientan cuando se mezclan. En otra realización, la reticulación tiene lugar en un molde. En otra realización, la formación de espuma y la reticulación tienen lugar juntos. En otra realización, la reticulación y la formación de espuma tienen lugar juntos en un molde. En otra realización, todos los ingredientes excepto el componente de isocianato se mezclan en un recipiente de mezclado. El componente de isocianato se agrega luego, por ejemplo, con agitación a alta velocidad, y se produce la reticulación y la formación de espuma. En otra realización, esta mezcla de espuma se vierte en un molde y se deja que se eleve.

En otra realización, el componente de polioliol se mezcla con el componente de isocianato y otros aditivos opcionales, tales como un modificador de viscosidad, un agente tensioactivo y/o agente de apertura de celdas, para formar un primer líquido. En otra realización, el componente de polioliol es un líquido a la temperatura de mezclado. En otra realización, el componente de polioliol es un sólido, por lo tanto, la temperatura de mezclado se eleva de manera que el componente de polioliol se licua antes de la mezcla, por ejemplo, mediante calentamiento. A continuación, se forma un segundo líquido mezclando un agente de expansión y aditivos opcionales, tales como catalizador de gelificación y/o catalizador de expansión. Luego, el primer líquido y el segundo líquido se mezclan en un recipiente de mezclado y luego se espuman y reticulan.

En otra realización, cualquiera o todos los enfoques de procesamiento de la invención se pueden usar para fabricar espuma con una densidad mayor que 3,4 lbs/pie<sup>3</sup> (0,054 g/cc). En esta realización, no se usa, o se usa una cantidad mínima de reticulante, tal como glicerol; la funcionalidad del componente de isocianato es de 2,0 a 2,3; el componente de isocianato consiste esencialmente en MDI; y la cantidad de 4,4'-MDI es mayor que aproximadamente el 55% en peso del componente de isocianato. El peso molecular del componente de polioliol es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 Dalton. La cantidad de agente de expansión, por ejemplo, agua, se ajusta para obtener densidades de espuma no reticulada superiores a 3,4 lbs/pie<sup>3</sup> (0,054 g/cc). Una cantidad reducida de agente de expansión puede reducir el número de enlaces de urea en el material. Cualquier reducción en la rigidez y/o resistencia a la tracción y/o resistencia a la compresión causada por una menor reticulación y/o menos enlaces de urea puede compensarse mediante el uso de extensores de cadena difuncionales, tales como butanodiol, y/o aumentando la densidad de la espuma. Reducir el grado de reticulación y, en consecuencia, aumentar la tenacidad y/o alargamiento de la espuma para romperse, debería permitir una reticulación más eficiente porque el material de espuma de mayor densidad que resulta puede resistir mejor el impacto repentino que un proceso de reticulación puede proporcionar con un daño mínimo, si lo hay a los puntales 16.

En una realización, la invención proporciona un proceso para preparar una matriz biodurable de poliuretano flexible capaz de ser reticulada en base a un componente de polioliol de policarbonato y materiales de partida de componente de isocianato. En otra realización, se proporciona un proceso de polimerización de elastómero biodurable poroso para fabricar una matriz de poliuretano elástica que consiste en mezclar un componente de polioliol de policarbonato y un componente de isocianato alifático, por ejemplo H<sub>12</sub> MDI.

En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de enlaces isocianurato. En otra realización, la espuma no tiene enlaces isocianurato. En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de enlaces de biuret. En otra realización, la espuma no tiene enlaces biuret. En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de enlaces alofanato. En otra realización, la espuma no tiene enlaces alofanato. En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de enlaces isocianurato y biuret. En otra realización, la espuma no tiene enlaces isocianurato y biuret. En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de enlaces de isocianurato y alofanato. En otra realización, la espuma no tiene enlaces isocianurato y alofanato. En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de alofanato y enlaces biuret. En otra realización, la espuma no tiene enlaces alofanato y biuret. En otra realización, la espuma está sustancialmente libre de enlaces alofanato, biuret e isocianurato. En otra realización, la espuma no tiene enlaces alofanato, biuret e isocianurato. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se piensa que la ausencia de enlaces alofanato, biuret y/o isocianurato proporciona un grado mejorado de flexibilidad a la matriz elastomérica debido a la menor reticulación de los segmentos duros.

En ciertas realizaciones, se pueden incluir aditivos útiles para lograr una espuma estable, por ejemplo, tensioactivos y catalizadores. Al limitar las cantidades de tales aditivos al mínimo deseable mientras se mantiene la funcionalidad de cada aditivo, se puede controlar el impacto sobre la toxicidad del producto.

En una realización, se producen matrices elastoméricas de diversas densidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,15 g/cc (de aproximadamente 0,31 a aproximadamente 9,4 lb/pie<sup>3</sup>). La densidad se controla mediante, por ejemplo, la cantidad de agente de expansión o espumación, el índice de isocianato, el contenido de componente de isocianato en la formulación, la exotermia de la reacción, y/o la presión del entorno de formación de espuma.

Los ejemplos de agentes de expansión incluyen agua y los agentes de expansión físicos, por ejemplo, productos químicos orgánicos volátiles tales como hidrocarburos, etanol y acetona, y diversos fluorocarbonos y sus sustitutos más respetuosos con el medio ambiente, tales como hidrofluorocarbonos, clorofluorocarbonos e hidroclorofluorocarbonos. La reacción del agua con un grupo isocianato produce dióxido de carbono, que sirve como agente de expansión. Además, se pueden usar combinaciones de agentes de expansión, tales como agua con un fluorocarbono, en ciertas realizaciones. En otra realización, se usa agua como agente de expansión. Los agentes de expansión de fluorocarbono comerciales están disponibles en Huntsman, E.I. duPont de Nemours and Co. (Wilmington, DE), Allied Chemical (Minneapolis, MN) y Honeywell (Morristown, NJ).

Para el propósito de esta invención, por cada 100 partes en peso (o 100 gramos) de componente de polioliol (por ejemplo, polioliol de policarbonato, polioliol de polisiloxano) usado para hacer una matriz elastomérica mediante formación de espuma y reticulación, las cantidades de los otros componentes presentes, en peso, en una formulación son los siguientes: desde aproximadamente 10 a aproximadamente 90 partes (o gramos) de componente de isocianato (por ejemplo, MDI, sus mezclas, H<sub>12</sub>MDI) con un índice de isocianato de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1,10, desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6,0 partes (o gramos) de agente de expansión (por ejemplo, agua), desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 partes (o gramos) de catalizador de expansión (por ejemplo, amina terciaria), desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 8,0 partes (o gramos) de tensioactivo, y desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 8,0 partes (o gramos) de abridor de celdas. Por supuesto, la cantidad real de componente de isocianato utilizado está relacionada y depende de la magnitud del índice de isocianato para una formulación particular. Además, por cada 100 partes en peso (o 100 gramos) de componente de polioliol utilizado para fabricar una matriz elastomérica mediante formación de espuma y reticulación, las cantidades de los siguientes componentes opcionales, cuando están presentes en una formulación, son las siguientes en peso: hasta aproximadamente 20 partes (o gramos) de extensor de cadena, hasta aproximadamente 20 partes (o gramos) de reticulante, hasta aproximadamente 0,5 partes (o gramos) de catalizador gelificante (p. ej., un compuesto que contiene estaño), hasta aproximadamente 10,0 partes (o gramos) de agente de expansión (por ejemplo, hidrocarburos, etanol, acetona, fluorocarbonos), y hasta aproximadamente 15 partes (o gramos) de modificador de la viscosidad.

Las matrices con propiedades apropiadas para los propósitos de la invención, tal como se determina mediante pruebas, por ejemplo, una compresión aceptable ajustada a la temperatura del cuerpo humano, flujo de aire, resistencia a la tracción y propiedades de compresión, pueden reticularse.

En otra realización, el catalizador de gelificación, por ejemplo, el catalizador de estaño, se omite y opcionalmente se sustituye con otro catalizador, por ejemplo, una amina terciaria. En una realización, el catalizador de amina terciaria comprende una o más aminas no aromáticas. En otra realización, la reacción se lleva a cabo de modo que el catalizador de amina terciaria, si se emplea, se hace reaccionar completamente en el polímero, y se evitan los residuos del mismo. En otra realización, el catalizador de gelificación se omite y, en cambio, se usan temperaturas de formación de espuma más altas.

En otra realización, para mejorar la biodurabilidad y la biocompatibilidad, los ingredientes para el proceso de polimerización se seleccionan para evitar o minimizar la presencia en el producto final de una matriz elastomérica de sustancias biológicamente adversas o sustancias susceptibles de ataque biológico.

Una realización de preparación alternativa según la invención implica la sustitución parcial o total de agua como agente de expansión con esferas, cargas o partículas solubles en agua que se eliminan, por ejemplo, mediante lavado, extracción o fusión, después de la reticulación completa de la matriz.

## 5 Otros aspectos del proceso de la invención

10 Con referencia ahora a la figura 2, el diagrama de flujo de bloques esquemático mostrado da una visión general amplia de las realizaciones alternativas de los procesos de acuerdo con la invención por lo que un dispositivo implantable que comprende una matriz elastomérica 10 reticulada, biodurable y porosa puede prepararse a partir de elastómero crudo o reactivos de elastómero por una u otra de varias rutas de proceso diferentes.

15 En una primera ruta, los elastómeros preparados mediante un proceso de acuerdo con la invención, como se describe en el presente documento, se representan para comprender una pluralidad de celdas usando, por ejemplo, un agente o agentes de expansión, empleados durante su preparación. En particular, los materiales de partida 40, que pueden comprender, por ejemplo, un componente de polioli, un isocianato, opcionalmente un reticulante, y cualquier aditivo deseado tal como tensioactivos y similares, se emplean para sintetizar el polímero elastomérico deseado, en la etapa de síntesis 42, ya sea con o sin espuma significativa u otra actividad generadora de poros. Los materiales de partida se seleccionan para proporcionar propiedades mecánicas deseables y para mejorar la biocompatibilidad y biodurabilidad. El producto de polímero elastomérico de la etapa 42 se caracteriza a continuación, en la etapa 48, en cuanto a naturaleza química y pureza, propiedades físicas y mecánicas y, opcionalmente, también en cuanto a características biológicas, todas como se describió anteriormente, produciendo el elastómero 50 bien caracterizado. Opcionalmente, los datos de caracterización se pueden emplear para controlar o modificar la etapa 42 para mejorar el proceso o el producto, como se indica en la ruta 51.

25 Alternativamente, el elastómero 50 bien caracterizado se genera a partir de materiales de partida 40 y se suministra a la instalación de proceso por un vendedor comercial 60. Dichos elastómeros se sintetizan de acuerdo con métodos conocidos y posteriormente se vuelven porosos. Los ejemplos de elastómeros de este tipo son el elastómero de poliuretano aromático BIONATE® 80A y el elastómero de poliuretano alifático CARBOTHANE PC 3575A. El elastómero 50 puede hacerse poroso, por ejemplo, mediante un agente de expansión empleado en una reacción de polimerización o en una etapa de postpolimerización. En la etapa posterior a la polimerización (por ejemplo, comenzando con un elastómero o elastómeros ejemplares disponibles en el mercado), el agente o agentes de expansión pueden entrar en el (los) material (es) de partida, por ejemplo, mediante absorción y/o adsorción sobre los mismos, opcionalmente bajo la influencia de elevada temperatura y/o presión, antes de que el gas de expansión se libere del (de los) agente(s) de expansión para formar una matriz elastomérica que comprende poros. En una realización, los poros están interconectados. La cantidad de interconectividad puede depender, por ejemplo, de la temperatura aplicada al polímero, la presión aplicada al polímero, la concentración de gas en el polímero, la concentración de gas en la superficie del polímero, la tasa de liberación de gas y/o el modo de liberación de gas.

40 Si se desea, los reactivos poliméricos elastoméricos empleados en el material de partida 40 pueden seleccionarse para evitar subproductos o residuos adversos y purificarse, si es necesario, en la etapa 52. La síntesis de polímero, etapa 54, se lleva a cabo en la fase seleccionada y purificada materiales de partida y se lleva a cabo para evitar la generación de subproductos o residuos adversos. El polímero elastomérico producido en la etapa 54 se caracteriza a continuación, en la etapa 56, como se describió previamente para la etapa 48, para facilitar la producción de un elastómero 50 bien caracterizado de producto de alta calidad y bien definido. En otra realización, los resultados de la caracterización se utilizan para el control del proceso según lo indicado por la ruta 58 para facilitar la producción de un producto elastómero 50 bien definido de alta calidad y bien caracterizado.

50 La invención proporciona, en una realización, una matriz elastomérica biodurable reticulada que comprende elementos poliméricos que están diseñados específicamente para el propósito de la implantación biomédica. La matriz elastomérica comprende materiales poliméricos biodurables y se prepara mediante un proceso o procesos que evitan el cambio químico del polímero, la formación de subproductos indeseables y residuos que comprenden materiales de partida no reaccionados no deseados. En algunos casos, las espumas que comprenden poliuretanos y creadas mediante técnicas conocidas pueden no ser apropiadas para aplicaciones endovasculares, ortopédicas y relacionadas a largo plazo debido, por ejemplo, a la presencia de materiales de partida no reaccionados indeseables o subproductos indeseables. En una realización, la matriz elastomérica se forma a partir de material(es) elastomérico(s) polimérico(s) biodurable(s) disponible(s) comercialmente y se evita el cambio químico en los material(es) elastomérico(s) de partida en el proceso o procesos mediante los cuales se forma la matriz elastomérica porosa y reticulada.

60 En otra realización, las características químicas para la biodurabilidad de los elastómeros a usar para la fabricación de la matriz elastomérica 10 incluyen una o más de: buena estabilidad a la oxidación; una química que está libre o sustancialmente libre de enlaces propensos a la degradación biológica, por ejemplo, ciertos enlaces de poliéter o enlaces de éster hidrolizables que pueden introducirse incorporando un componente de polioli de poliéter o de poliéster en el poliuretano; un producto químicamente bien definido que está relativamente refinado o purificado y libre o sustancialmente libre de impurezas, reactivos, subproductos adversos; oligómeros y similares; un peso

65



molecular bien definido, a menos que el elastómero esté reticulado; y solubilidad en un disolvente biocompatible a menos que, por supuesto, el elastómero esté reticulado.

5 En otra realización, las características relacionadas con el proceso, que se refieren a un proceso utilizado para la preparación del elastómero de la fase sólida 12, para la biodurabilidad de los elastómeros a usar para la fabricación de la matriz elastomérica 10 incluyen uno o más de: reproducibilidad del proceso; control de proceso para la consistencia del producto; y evitación o eliminación sustancial de impurezas, reactivos, subproductos, oligómeros adversos y similares.

10 Los procesos de fabricación de poro, reticulación y otros procesos de postpolimerización de la invención discutidos a continuación son, en ciertas realizaciones, cuidadosamente diseñados y controlados. Con este fin, en ciertas realizaciones, los procedimientos de la invención evitan la introducción de residuos indeseables o que afecten de otro modo de forma adversa a las propiedades de biodurabilidad deseables de los materiales de partida. En otra realización, los materiales de partida pueden procesarse y/o caracterizarse adicionalmente para mejorar, 15 proporcionar o documentar una propiedad relevante para la biodurabilidad. En otra realización, las propiedades requeridas de los elastómeros se pueden caracterizar como apropiadas y las características del proceso se pueden adaptar o controlar para mejorar la biodurabilidad, de acuerdo con las enseñanzas de la presente especificación.

#### 20 Reticulación de matrices elastoméricas

La matriz elastomérica 10 se puede someter a cualquiera de una variedad de tratamientos de posprocesamiento para mejorar su utilidad, algunos de los cuales se describen en la presente memoria y otros serán evidentes para los expertos en la técnica. De acuerdo con la presente invención, la reticulación de una matriz elastomérica 10 de la invención se usa para eliminar al menos una porción de cualquier "ventana" interior existente, es decir, las paredes 25 de celdas residuales 22 ilustradas en la Figura 1. La reticulación tiende a aumentar la porosidad y la permeabilidad al fluido.

Los materiales porosos o de espuma con algunas paredes de celdas rotas se conocen generalmente como materiales o espumas de "celdas abiertas". En contraste, los materiales porosos conocidos como "reticulados" o "al menos parcialmente reticulados" tienen muchas, es decir, al menos aproximadamente el 40%, de las paredes de celdas que estarían presentes en un material poroso idéntico, excepto que se componen exclusivamente de celdas que están cerradas, al menos parcialmente eliminadas. Cuando las paredes de las celdas se eliminan parcialmente por reticulación, las celdas reticuladas adyacentes se abren, se interconectan y se comunican entre sí. Los 30 materiales porosos a partir de los cuales se han eliminado más paredes de celdas, es decir, al menos aproximadamente el 65% de las paredes de celdas, se conocen como "reticulados adicionalmente". Si la mayoría, es decir, al menos aproximadamente el 80%, o sustancialmente todas, es decir, al menos aproximadamente el 90%, de las paredes de celdas se han eliminado, entonces el material poroso que queda se conoce como "sustancialmente reticulado" o "totalmente reticulado", respectivamente. Se entenderá que, de acuerdo con este uso de la técnica, un material reticulado o espuma comprende una red de celdas interconectadas al menos parcialmente abiertas.

La "reticulación" generalmente se refiere a un proceso para eliminar al menos parcialmente las paredes de celdas, no meramente rompiéndolas o rasgándolas mediante un proceso de trituración. Además, la rotura indeseable crea desechos que deben eliminarse mediante un procesamiento posterior. En otra realización, el proceso de reticulación elimina sustancialmente por completo al menos una parte de las paredes de las celdas. La reticulación puede 45 efectuarse, por ejemplo, disolviendo al menos parcialmente las paredes de celdas, conocidas de diversas formas como "reticulación por disolvente" o "reticulación química"; o fundiendo, quemando y/o explotando al menos parcialmente las paredes de las celdas, conocidas de diversas formas como "reticulación por combustión", "reticulación térmica" o "reticulación por percusión". El material fundido que surge de las paredes de celdas fundidas puede depositarse en los puntales. De acuerdo con la presente invención, la reticulación por combustión se usa en los procesos de la invención para reticular la matriz elastomérica 10. En otra realización, todo el aire atrapado en los poros de la matriz elastomérica 10 se evacua por aplicación de vacío antes de la reticulación. En otra realización, la reticulación se realiza a través de una pluralidad de etapas de reticulación. En otra realización, se usan dos etapas de reticulación. En otra realización, una primera reticulación por combustión es seguida por una segunda reticulación por combustión. En otra realización, la reticulación por combustión es seguida por la reticulación química. En otra 50 realización, la reticulación química es seguida por la reticulación por combustión. En otra realización, una primera reticulación química es seguida por una segunda reticulación química.

En una realización relacionada con aplicaciones ortopédicas y similares, la matriz elastomérica 10 puede reticularse para proporcionar una estructura de poro interconectada, teniendo los poros un diámetro promedio u otra dimensión 60 transversal más grande de al menos aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz 65

elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal mayor de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal mayor de 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal mayor de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal mayor de 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

En otra realización relacionada con aplicaciones ortopédicas y similares, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de no más de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de no más de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de no más de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de no más de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de no más de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ .

En otra realización relacionada con aplicaciones ortopédicas y similares, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la matriz elastomérica puede reticularse para proporcionar poros con un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ .

Opcionalmente, la matriz elastomérica reticulada se puede purificar, por ejemplo, mediante extracción con disolvente, antes o después de la reticulación. Cualquiera de tales extracciones con disolventes, tales como con alcohol isopropílico, u otro proceso de purificación es, en una realización, un proceso relativamente suave que se lleva a cabo para evitar o minimizar un posible impacto adverso sobre las propiedades mecánicas o físicas de la matriz elastomérica que puede ser necesario para cumplir los objetivos de esta invención. De acuerdo con la invención reivindicada, se emplea la reticulación por combustión en la que se enciende una atmósfera combustible, por ejemplo, una mezcla de hidrógeno y oxígeno o metano y oxígeno, por ejemplo, mediante una chispa. En otra realización, la reticulación por combustión se realiza en una cámara de presión. En otra realización, la presión en la cámara de presión se reduce sustancialmente, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 6,67-20 Pascal (50-150 millitor) por evacuación durante al menos aproximadamente 2 minutos, anteriormente se introduce, por ejemplo, hidrógeno, oxígeno o una mezcla de los mismos. En otra realización, la presión en la cámara de presión se reduce sustancialmente en más de un ciclo, por ejemplo, la presión se reduce sustancialmente, se introduce un gas no reactivo tal como argón o nitrógeno, luego la presión se reduce sustancialmente de nuevo, anteriormente se introduce hidrógeno, oxígeno o una mezcla de los mismos. La temperatura a la que se produce la reticulación puede estar influenciada, por ejemplo, por la temperatura a la que se mantiene la cámara y/o por la relación de hidrógeno/oxígeno en la cámara. En otra realización, la reticulación por combustión es seguida por un período de recocido. En cualquiera de estas realizaciones de reticulación por combustión, la espuma reticulada puede lavarse opcionalmente. En cualquiera de estas realizaciones de reticulación por combustión, la espuma reticulada puede secarse opcionalmente.

En una realización, el proceso de reticulación se lleva a cabo para proporcionar una configuración de matriz elastomérica que favorece el crecimiento celular interno y la proliferación en el interior de la matriz. En otra realización, el proceso de reticulación se lleva a cabo para proporcionar una configuración de matriz elastomérica que favorece el crecimiento celular interno y la proliferación a lo largo de la matriz elastomérica configurada para la implantación, como se describe en este documento.

El término "configurar" y similares se usa para denotar la disposición, la configuración y el dimensionamiento de la correspondiente estructura a la que se aplica el término. Por lo tanto, la referencia a una estructura como "configurada" para un propósito pretende hacer referencia a toda la geometría espacial de la estructura relevante o parte de una estructura que se selecciona o diseña para servir al propósito indicado.

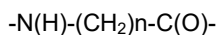
#### Otorgamiento de características endoporosas

Dentro de los poros 20, la matriz elastomérica 10 puede, opcionalmente, tener características además del volumen vacío o lleno de gas descrito anteriormente. En una realización, la matriz elastomérica 10 puede tener lo que aquí se denomina características de "endoporo" como parte de su microestructura, es decir, características de la matriz elastomérica 10 que están ubicadas "dentro de los poros". En una realización, las superficies internas de los poros 20 pueden estar "revestidas endoporosamente", es decir, revestidas o tratadas para impartir a esas superficies un grado de una característica deseada, por ejemplo, hidrofiliidad. El medio de recubrimiento o tratamiento puede tener capacidad adicional para transportarse o unirse a los ingredientes activos que luego pueden administrarse preferentemente a los poros 20. En una realización, este medio de recubrimiento o tratamiento puede usarse para facilitar la unión covalente de materiales a las superficies de los poros interiores, por ejemplo, como se describe en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad. En otra realización, el recubrimiento comprende un polímero biodegradable y un componente inorgánico, como hidroxiapatita. Los tratamientos hidrofílicos pueden efectuarse mediante tratamientos químicos o de radiación sobre la matriz elastomérica 10 reticulada fabricada, exponiendo el elastómero a un entorno hidrófilo, por ejemplo, acuoso, durante la fijación del elastómero, o mediante otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

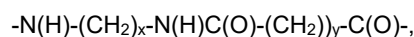
Además, se pueden aplicar uno o más recubrimientos endoporosos por contacto con un polímero biocompatible formador de película en una solución líquida de recubrimiento o en estado fundido en condiciones adecuadas para permitir la formación de una película de polímero biocompatible. En una realización, los polímeros usados para tales revestimientos son polímeros biocompatibles formadores de película con un peso molecular suficientemente alto para no ser cerosos o pegajosos. Los polímeros también deberían adherirse a la fase sólida 12. En otra realización, la resistencia de unión es tal que la película de polímero no se agrieta ni desaloja durante la manipulación o el despliegue de la matriz 10 elastomérica reticulada.

Los polímeros biocompatibles adecuados incluyen poliamidas, poliolefinas (por ejemplo, polipropileno, polietileno), poliésteres no absorbibles (por ejemplo, tereftalato de polietileno) y poliésteres alifáticos bioabsorbibles (por ejemplo, homopolímeros y copolímeros de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicólido, para-dioxanona, carbonato de trimetileno,  $\epsilon$ -caprolactona o una mezcla de los mismos). Además, los polímeros biocompatibles incluyen polímeros bioabsorbibles formadores de película; estos incluyen poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), oxalatos de polialquilo, poliamidas, poli(iminocarbonatos), polioctoésteres, polioxaésteres que incluyen polioxaésteres que contienen grupos amido, poliamidoésteres, polianhídridos, polifosfacenos, biomoléculas o una mezcla de los mismos. Para el propósito de esta invención, los poliésteres alifáticos incluyen polímeros y copolímeros de lactida (que incluye ácido láctico d-, l- y meso láctido),  $\epsilon$ -caprolactona, glicólido (incluido el ácido glicólico), hidroxibutirato, hidroxivalerato, para-dioxanona, carbonato de trimetileno (y sus derivados de alquilo), 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona o una mezcla de los mismos.

Los polímeros biocompatibles incluyen además polímeros biodurables formadores de película con una respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas, poli(met)acrilatos, poliésteres, óxidos de polialquilo (por ejemplo, óxido de polietileno), alcoholes de polivinilo, polietilenglicoles y polivinilpirrolidona, así como también hidrogeles, tales como los formados a partir de polivinilpirrolidinona reticulada y poliésteres. También se pueden usar otros polímeros como el polímero biocompatible siempre que puedan disolverse, curarse o polimerizarse. Dichos polímeros y copolímeros incluyen copolímeros de poliolefinas, poliisobutileno y etileno- $\alpha$ -olefina; polímeros acrílicos (incluyendo metacrilatos) y copolímeros; polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, tales como metil éter de polivinilo; haluros de polivinilideno tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo; polivinilcetonas; polivinil-aromáticos tales como poliestireno; ésteres de polivinilo tales como poli(acetato de vinilo); copolímeros de monómeros de vinilo entre ellos y con  $\alpha$ -olefinas, tales como copolímeros de etilen-metil metacrilato y copolímeros de etilen-vinil acetato; copolímeros de acrilonitrilo-estireno; resinas de ABS; poliamidas, tales como nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas; policarbonatos; polioximetilenos; poliimididas; poliéteres; resina epóxica; poliuretanos; seda artificial; rayón-triacetato; celofán; celulosa y sus derivados tales como acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa y éteres de celulosa (por ejemplo, carboximetil celulosa e hidroxialquil celulosas); o una mezcla de los mismos. Para el propósito de esta invención, las poliamidas incluyen poliamidas de las formas generales:



y



donde n es un número entero desde aproximadamente 4 a aproximadamente 13; x es un número entero desde aproximadamente 4 a aproximadamente 12; e y es un número entero desde aproximadamente 4 a aproximadamente 16. Debe entenderse que los listados de materiales anteriores son ilustrativos pero no limitativos.

Un dispositivo fabricado a partir de una matriz elastomérica 10 reticulada generalmente se recubre mediante un recubrimiento simple por inmersión o pulverización con un polímero, que comprende opcionalmente un agente farmacéuticamente activo, tal como un agente terapéutico o fármaco. En una realización, el recubrimiento es una solución y el contenido de polímero en la solución de recubrimiento es desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40% en peso. En otra realización, el contenido de polímero en la solución de recubrimiento es desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% en peso. En otra realización, el contenido de polímero en la solución de recubrimiento es desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% en peso.

El disolvente o mezcla de disolventes para la solución de recubrimiento se elige teniendo en cuenta, entre otros, el equilibrio adecuado de la viscosidad, el nivel de deposición del polímero, la velocidad de humectación y la velocidad de evaporación del disolvente para recubrir adecuadamente la fase sólida 12, como es conocido por los expertos en la materia. En una realización, el disolvente se elige de manera que el polímero sea soluble en el disolvente. En otra realización, el disolvente se elimina sustancialmente por completo del recubrimiento. En otra realización, el disolvente no es tóxico, ni cancerígeno y ambientalmente benigno. Los sistemas de disolventes mixtos pueden ser ventajosos para controlar la viscosidad y las velocidades de evaporación. En todos los casos, el disolvente no debe reaccionar con el polímero de recubrimiento. Los disolventes incluyen, entre otros: acetona, N-metilpirrolidona ("NMP"), DMSO, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, 1,1,2-tricloroetano ("TCE"), diversos freones, dioxano, acetato de etilo, THF, DMF y DMAC.

En otra realización, el polímero de recubrimiento formador de película es un polímero termoplástico que se funde, entra en los poros 20 de la matriz elastomérica 10 y, al enfriarse o solidificarse, forma un recubrimiento sobre al menos una porción del material sólido 12 de la matriz elastomérica 10. En otra realización, la temperatura de procesamiento del polímero de recubrimiento termoplástico en su forma fundida es superior a aproximadamente 60 °C. En otra realización, la temperatura de procesamiento del polímero de recubrimiento termoplástico en su forma fundida es superior a aproximadamente 90°C. En otra realización, la temperatura de procesamiento del polímero de recubrimiento termoplástico en su forma fundida es superior a aproximadamente 120°C.

En una realización adicional de la invención, se describe con más detalle a continuación; algunos o todos los poros 20 de la matriz elastomérica 10 están recubiertos o rellenos con un promotor de crecimiento celular interno. En otra realización, el promotor puede ser espumado. En otra realización, el promotor puede estar presente como una película. El promotor puede ser un material biodegradable para promover la invasión celular de la matriz elastomérica 10 in vivo. Los promotores incluyen materiales naturales que se pueden degradar enzimáticamente en el cuerpo humano o que son hidrolíticamente inestables en el cuerpo humano, como fibrina, fibrinógeno, colágeno, elastina, ácido hialurónico y polisacáridos absorbibles biocompatibles, como quitosano, almidón, ácidos grasos (y ésteres de los mismos), glucosoglicanos y ácido hialurónico. En algunas realizaciones, la superficie de poro de la matriz elastomérica 10 está recubierta o impregnada, como se describe en la sección anterior, pero sustituyendo el promotor por el polímero biocompatible o añadiendo el promotor al polímero biocompatible, para estimular el crecimiento interno y la proliferación celular.

En una realización, el proceso de recubrimiento o impregnación se realiza para asegurar que el producto "dispositivo implantable elastomérico compuesto", es decir, una matriz elastomérica reticulada y un recubrimiento, como se usa en este documento, retiene suficiente elasticidad después de la compresión de manera que puede ser liberado por el dispositivo de liberación, por ejemplo, un catéter, jeringa o endoscopio. Ahora se describirán algunas realizaciones de dicho dispositivo implantable elastomérico compuesto con referencia al colágeno, a modo de ejemplo no limitativo, con la comprensión de que se pueden emplear otros materiales en lugar de colágeno, como se describió anteriormente.

Una realización de la invención es un proceso para preparar un dispositivo implantable elastomérico compuesto que comprende:

a) infiltrar una suspensión acuosa de colágeno en los poros de un elastómero poroso reticulado, como la matriz elastomérica 10, que es opcionalmente un producto elastomérico biodurable; y

b) eliminar el agua, opcionalmente mediante liofilización, para proporcionar un recubrimiento de colágeno, en el que el recubrimiento de colágeno comprende opcionalmente una red interconectada de poros, en al menos una porción de una superficie de poro del elastómero poroso reticulado.

El colágeno se puede infiltrar forzando, por ejemplo, con presión, una suspensión acuosa de colágeno, suspensión o solución en los poros de una matriz elastomérica. El colágeno puede ser de tipo I, II o III o una mezcla de los mismos. En una realización, el tipo de colágeno comprende al menos un 90% de colágeno I. La concentración de colágeno es desde aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 2,0% en peso y el pH de la mezcla, suspensión o solución se ajusta desde aproximadamente 2,6 a aproximadamente 5,0 en el momento de la liofilización. Alternativamente, el colágeno se puede infiltrar sumergiendo una matriz elastomérica en una suspensión de colágeno.

En comparación con el elastómero reticulado no recubierto, el dispositivo implantable elastomérico compuesto puede tener una fase vacía 14 que se reduce ligeramente en volumen. En una realización, el dispositivo implantable elastomérico compuesto retiene una buena permeabilidad a los fluidos y una porosidad suficiente para el crecimiento interno y la proliferación de fibroblastos u otras células.

Opcionalmente, el colágeno liofilizado puede reticularse para controlar la tasa de degradación enzimática in vivo del recubrimiento de colágeno y/o para controlar la capacidad del recubrimiento de colágeno para unirse a la matriz elastomérica 10. El colágeno se puede reticular por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, calentando en una cámara de vacío, calentando en una atmósfera de gas inerte sustancialmente libre de humedad, poniendo el colágeno en contacto con vapor de formaldehído, o mediante el uso de glutaraldehído. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que cuando se implanta el dispositivo implantable de compuesto elastomérico, los agentes formadores de tejido que tienen una alta afinidad por el colágeno, tales como los fibroblastos, invadirán más fácilmente la matriz elastomérica impregnada de colágeno 10 que los de matriz no recubierta. Se cree además, nuevamente sin estar sujeto a ninguna teoría en particular, que a medida que el colágeno se degrada enzimáticamente, el tejido nuevo invade y rellena los vacíos que deja el colágeno degradado mientras también se infiltran y llenan otros espacios disponibles en la matriz elastomérica 10. Tal recubrimiento de colágeno o la matriz elastomérica impregnada 10 se considera, sin estar ligada por ninguna teoría particular, adicionalmente ventajosa para la integridad estructural proporcionada por el efecto de refuerzo del colágeno dentro de los poros 20 de la matriz elastomérica 10, que puede impartir mayor rigidez y estabilidad estructural a varias configuraciones de matriz elastomérica 10.

Los procedimientos para preparar un dispositivo implantable elastomérico compuesto recubierto de colágeno se ejemplifican en los Ejemplos 5 y 11. Otros procesos serán evidentes para los expertos en la técnica.

#### Dispositivos implantables revestidos

En algunas aplicaciones, un dispositivo fabricado a partir de la matriz elastomérica 10 puede tener al menos una porción de la superficie más externa o macroestructura revestida o fundida para presentar un área macro superficial más pequeña, porque el área superficial interna de los poros debajo de la superficie ya no es accesible. Sin estar sujetos a ninguna teoría particular, se cree que esta área de superficie disminuida proporciona una liberación y un transporte más predecibles y más fáciles a través de los tortuosos y largos canales dentro de los dispositivos de liberación. El recubrimiento superficial o fusión altera la "porosidad de la superficie", es decir, reduce al menos parcialmente el porcentaje de poros abiertos a la superficie o, en el límite, cierra por completo los poros de una superficie recubierta o fusionada, es decir, que la superficie no es porosa porque no tiene sustancialmente poros remanentes en la superficie revestida o fusionada. Sin embargo, el recubrimiento superficial o la fusión aún permiten que la estructura porosa interconectada interna de la matriz elastomérica 10 permanezca abierta internamente y sobre otras superficies no recubiertas o no fundidas; por ejemplo, la porción de un poro recubierto o fundido que no está en la superficie permanece interconectada a otros poros, y esas superficies abiertas restantes pueden fomentar el crecimiento celular interno y la proliferación. En una realización, una superficie recubierta y no recubierta es ortogonal entre sí. En otra realización, una superficie recubierta y no recubierta está en un ángulo oblicuo entre sí. En otra realización, una superficie recubierta y no recubierta es adyacente. En otra realización, una superficie recubierta y no recubierta no es adyacente. En otra realización, una superficie recubierta y no recubierta está en contacto entre sí. En otra realización, una superficie recubierta y no recubierta no está en contacto entre sí.

En otras aplicaciones, uno o más planos de la macro-superficie de un dispositivo implantable hecho de matriz elastomérica reticulada 10 pueden recubrirse, fundirse o fusionarse para mejorar su eficacia de unión a medios de unión, por ejemplo, anclajes o suturas, de modo que los medios de fijación no se desgarran ni se extraen del dispositivo implantable. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que la creación de macro-superficies de anclaje de contacto adicionales en el dispositivo implantable, como se describió anteriormente, inhibe la rotura o extracción al proporcionar menos huecos y una mayor resistencia.

La fusión y/o fundición selectiva de la capa macro superficial de la matriz elastomérica 10 se puede llevar a cabo de varias maneras diferentes. En una realización, un cuchillo o una cuchilla utilizada para cortar un bloque de matriz elastomérica 10 en tamaños y formas para fabricar dispositivos implantables finales se puede calentar a una temperatura elevada, por ejemplo, como se ejemplifica en el Ejemplo 8. En otra realización, un dispositivo de la forma y el tamaño deseados se corta de un bloque más grande de la matriz elastomérica 10 utilizando un dispositivo de corte por láser y, en el proceso, las superficies que entran en contacto con el rayo láser se fusionan. En otra realización, se usa un dispositivo de corte por láser en frío para cortar un dispositivo de forma y tamaño deseados. En otra realización más, se puede usar un molde calentado para proporcionar el tamaño y la forma deseados al dispositivo mediante el proceso de compresión por calor. Una matriz elastomérica 10 ligeramente sobredimensionada, cortada de un bloque más grande, puede colocarse en un molde calentado. El molde se cierra sobre la pieza cortada para reducir sus dimensiones generales al tamaño y forma deseados y fusionar esas superficies en contacto con el molde calentado, por ejemplo, como se ejemplifica en el Ejemplo 9. En cada una de las realizaciones mencionadas, la temperatura de procesamiento para la conformación y el tamaño es mayor de aproximadamente 15 °C en una realización. En otra realización, la temperatura de procesamiento para la conformación y redimensionado es superior a aproximadamente 100 °C. En otra realización, la temperatura de

procesamiento para la conformación y redimensionado es superior a aproximadamente 130 °C. En otra realización, la(s) capa(s) y/o porciones de la macro-superficie que no se fusionan están protegidas contra la exposición cubriéndolas durante la fusión de la macro-superficie.

5 El recubrimiento sobre la macro-superficie puede estar hecho de un polímero biocompatible, que puede incluir polímeros tanto biodegradables como no biodegradables. Los polímeros biocompatibles adecuados incluyen aquellos polímeros biocompatibles descritos en la sección previa. Debe entenderse que esa lista de materiales es ilustrativa pero no limitativa. En una realización, los poros superficiales se cierran aplicando un recubrimiento de polímero fundido absorbible sobre una matriz elastomérica conformada. Juntos, la matriz elastomérica y el recubrimiento forman el dispositivo. En otra realización, los poros superficiales se cierran aplicando un recubrimiento de solución de polímero absorbible sobre una matriz elastomérica conformada para formar un dispositivo. En otra realización, el recubrimiento y la matriz elastomérica, tomados conjuntamente, ocupan un volumen mayor que la matriz elastomérica no recubierta por sí sola.

15 El recubrimiento sobre la matriz elastomérica 10 se puede aplicar, por ejemplo, sumergiendo o pulverizando una solución de recubrimiento que comprende un polímero o un polímero que se mezcla con un agente farmacéuticamente activo. En una realización, el contenido de polímero en la solución de recubrimiento es de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso. En otra realización, el contenido de polímero en la solución de recubrimiento es de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso. En otra realización, el contenido de polímero en la solución de recubrimiento es de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso. En otra realización, la(s) capa(s) y/o porciones de la macro-superficie que no están recubiertas con solución están protegidas contra la exposición cubriéndolas durante el proceso de recubrimiento en solución de la macro-superficie. El solvente o mezcla de solvente para la solución de recubrimiento se elige, por ejemplo, en base a las consideraciones discutidas en la sección previa (es decir, en la sección "Otorgamiento de características endoporasas").

En una realización, el recubrimiento sobre la matriz elastomérica 10 se puede aplicar fundiendo un polímero de recubrimiento formador de película y aplicando el polímero fundido sobre la matriz elastomérica 10 mediante recubrimiento por inmersión, por ejemplo, como se ejemplifica en el Ejemplo 10. En otra realización, el recubrimiento sobre la matriz elastomérica 10 se puede aplicar fundiendo el polímero de recubrimiento formador de película y aplicando el polímero fundido a través de una matriz, en un proceso tal como extrusión o coextrusión, como una capa delgada de polímero fundido sobre un mandril formado por matriz elastomérica 10. En cualquiera de estas realizaciones, el polímero fundido recubre la macro superficie y puentea o tapona los poros de esa superficie, pero no penetra en el interior a una profundidad significativa. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que esto se debe a la alta viscosidad del polímero fundido. Por lo tanto, se mantiene la naturaleza reticulada de porciones de la matriz elastomérica eliminada de la macro-superficie, y partes de la macro-superficie de la matriz elastomérica que no están en contacto con el polímero fundido. Después de enfriar y solidificar, el polímero fundido forma una capa de recubrimiento sólido sobre la matriz elastomérica 10. En una realización, la temperatura de procesamiento del polímero de recubrimiento termoplástico fundido es al menos aproximadamente 60 °C. En otra realización, la temperatura de procesamiento del polímero de recubrimiento termoplástico fundido es al menos superior a aproximadamente 90 °C. En otra realización, la temperatura de procesamiento del polímero de recubrimiento termoplástico fundido es al menos superior a aproximadamente 120 °C. En otra realización, la(s) capa(s) y/o partes de la macrosuperficie que no están recubiertas por fusión están protegidas de la exposición cubriéndolas durante el proceso de recubrimiento por fusión de la macrosuperficie.

Otra realización de la invención emplea un dispositivo implantable elastomérico compuesto recubierto de colágeno, como se describió anteriormente, configurado como un manguito que se extiende alrededor del dispositivo implantable. El manguito de matriz de colágeno se puede implantar en un sitio de reparación y regeneración de tejido, ya sea adyacente o en contacto con ese sitio. Localizado de esta manera, el manguito de matriz de colágeno puede ser útil para ayudar a retener la matriz elastomérica 10, facilitar la formación de un sello de tejido y ayudar a evitar fugas. La presencia del colágeno en la matriz elastomérica 10 puede potenciar el crecimiento celular interno y la proliferación y mejorar la estabilidad mecánica, en una realización, mejorando la unión de fibroblastos al colágeno. La presencia de colágeno puede estimular una infiltración más temprana y/o más completa de los poros interconectados de la matriz elastomérica 10.

#### Cultivo tisular

La matriz elastomérica reticulada biodurable de esta invención puede soportar tipos celulares que incluyen células que secretan proteínas estructurales y células que producen proteínas que caracterizan la función del órgano. La capacidad de la matriz elastomérica para facilitar la coexistencia de múltiples tipos de células entre sí y su capacidad para soportar células secretoras de proteínas demuestra la aplicabilidad de la matriz elastomérica en el crecimiento de órganos in vitro o in vivo y en la reconstrucción de órganos. Además, la matriz elastomérica reticulada biodurable también se puede usar en la ampliación de líneas celulares humanas para su implantación en el cuerpo para muchas aplicaciones, incluyendo la implantación de fibroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, células sinoviales, células del estroma de la médula ósea, células madre, células de fibrocartilago, células endoteliales, células de músculo liso, adipocitos, cardiomiocitos, miocitos, queratinocitos, hepatocitos, leucocitos,

macrófagos, células endocrinas, células genitourinarias, células de vasos linfáticos, células de islotes pancreáticos, células musculares, células intestinales, células de riñón, células de vasos sanguíneos, células tiroideas, células paratiroides, células del eje pituitario adrenal-hipotalámico, células del conducto biliar, células ováricas o testiculares, células secretoras salivales, células renales, células epiteliales, células nerviosas, células madre, células progenitoras, mioblastos y células intestinales.

El enfoque para diseñar nuevos tejidos se puede obtener a través de la implantación de células sembradas en matrices elastoméricas (ya sea antes o a la vez o posteriores a la implantación). En este caso, las matrices elastoméricas pueden configurarse de forma cerrada para proteger las células implantadas del sistema inmune del cuerpo, o de una manera abierta para que las nuevas células puedan incorporarse al cuerpo. Por lo tanto, en otra realización, las células pueden incorporarse, es decir, cultivarse y proliferarse, sobre la matriz elastomérica previamente, a la vez o posteriormente a la implantación de la matriz elastomérica en el paciente.

En una realización, el dispositivo implantable hecho de matriz elastomérica reticulada biodurable puede sembrarse con un tipo de célula y cultivarse antes de insertarse en el paciente, opcionalmente usando un dispositivo de liberación, para el propósito explícito de reparación de tejido o regeneración de tejido. Es necesario realizar el cultivo de tejidos o células en un medio de cultivo adecuado con o sin estímulo, como estrés u orientación. Las células incluyen fibroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, células sinoviales, células del estroma de médula ósea, células madre, células de fibrocartilago, células endoteliales y células de músculo liso.

Las superficies de la matriz elastomérica reticulada biodurable que poseen diferentes morfología de poro, tamaño, forma y orientación se pueden cultivar con diferentes tipos de células para desarrollar dispositivos implantables de ingeniería de tejidos celulares que están específicamente dirigidos a aplicaciones ortopédicas, especialmente en la fijación de tejidos blandos, reparación, regeneración, aumento y/o soporte que abarca la columna vertebral, hombro, rodilla, mano o articulaciones, y en el crecimiento de un órgano protésico. En otra realización, todas las superficies de la matriz elastomérica reticulada biodurable que poseen una morfología, tamaño, forma y orientación de poros similares se pueden cultivar de esta manera.

En otras realizaciones, la matriz elastomérica reticulada biodurable de esta invención puede tener aplicaciones en las áreas de prótesis mamarias, alojamientos de marcapasos, vejigas de LVAD o como una matriz de puente de tejido.

#### Liberación de un agente farmacéuticamente activo

En otra realización, el polímero formador de película usado para revestir la matriz elastomérica reticulada 10 puede proporcionar un vehículo para el suministro y/o la liberación controlada de un agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, un fármaco, tal como se describe en las aplicaciones a las cuales se reclama prioridad. En otra realización, el agente farmacéuticamente activo se mezcla con, se une covalentemente y/o se adsorbe en o sobre el recubrimiento de la matriz elastomérica 10 para proporcionar una composición farmacéutica. En otra realización, los componentes, polímeros y/o mezclas usados para formar la espuma comprenden un agente farmacéuticamente activo. Para formar estas espumas, los componentes, polímeros y/o mezclas descritos anteriormente se mezclan con el agente farmacéuticamente activo antes de formar la espuma o el agente farmacéuticamente activo se carga en la espuma después de que esta se forme.

En una realización, el polímero de recubrimiento y el agente farmacéuticamente activo tienen un disolvente común. Esto puede proporcionar un recubrimiento que es una solución. En otra realización, el agente farmacéuticamente activo puede estar presente como una dispersión sólida en una solución del polímero de recubrimiento en un disolvente.

Una matriz elastomérica reticulada 10 que comprende un agente farmacéuticamente activo se puede formular mezclando uno o más agentes farmacéuticamente activos con el polímero utilizado para preparar la espuma, con el disolvente o con la mezcla de poliméricos disolventes y espumables. Alternativamente, un agente farmacéuticamente activo puede recubrirse sobre la espuma, en una realización, usando un vehículo farmacéuticamente aceptable. Si se emplea recubrimiento por fusión, entonces, en otra realización, el agente farmacéuticamente activo soporta temperaturas de procesamiento en estado fundido sin una disminución sustancial de su eficacia.

Las formulaciones que comprenden un agente farmacéuticamente activo se pueden preparar mezclando, uniendo covalentemente y/o adsorbiendo uno o más agentes farmacéuticamente activos con el recubrimiento de la matriz elastomérica reticulada 10 o incorporando el agente farmacéuticamente activo en revestimientos hidrofóbicos o hidrofílicos adicionales. El agente farmacéuticamente activo puede estar presente como un líquido, un sólido finamente dividido u otra forma física apropiada. Típicamente, pero opcionalmente, la matriz puede incluir uno o más aditivos convencionales, tales como diluyentes, vehículos, excipientes, estabilizantes y similares.

En otra realización, se puede aplicar un recubrimiento superior para retrasar la liberación del agente farmacéuticamente activo. En otra realización, se puede usar un recubrimiento superior como la matriz para el

suministro de un segundo agente farmacéuticamente activo. Se puede usar un recubrimiento estratificado, que comprende capas respectivas de polímero de hidrólisis rápida y lenta, para la liberación en etapas del agente farmacéuticamente activo o para controlar la liberación de diferentes agentes farmacéuticamente activos colocados en las diferentes capas. Las mezclas de polímeros también pueden usarse para controlar la velocidad de liberación de diferentes agentes farmacéuticamente activos o para proporcionar un equilibrio deseable de características de recubrimiento (por ejemplo, elasticidad, dureza) y características de administración de fármacos (por ejemplo, perfil de liberación). Se pueden usar polímeros con diferentes solubilidades en disolventes para acumular diferentes capas de polímero que pueden usarse para administrar diferentes agentes farmacéuticamente activos o para controlar el perfil de liberación de un agente farmacéuticamente activo.

La cantidad de agente farmacéuticamente activo presente depende del agente farmacéuticamente activo particular empleado y la afección médica que se trata. En una realización, el agente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad efectiva. En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo representa desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 60% del recubrimiento en peso. En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo representa desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 40% del recubrimiento en peso. En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo representa desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% del recubrimiento en peso.

Se pueden usar muchos agentes farmacéuticamente activos diferentes junto con la matriz elastomérica reticulada. En general, los agentes farmacéuticamente activos que se pueden administrar mediante composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, sin limitación, cualquier agente terapéutico o farmacéuticamente activo (que incluye pero no se limita a ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y carbohidratos) que posee características fisiológicas deseables para la aplicación al sitio de implante o administración a través de composiciones farmacéuticas de la invención. Los agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, agentes anticancerosos); agentes antirrechazo; analgésicos y combinaciones analgésicas; agentes antiinflamatorios; hormonas como esteroides; factores de crecimiento (que incluyen, entre otros, citocinas, quimiocinas e interleucinas) y otras proteínas de origen natural o genéticamente modificadas, polisacáridos, glicoproteínas y lipoproteínas. Estos factores de crecimiento se describen en The Cellular and Molecular Basis of Bone Formation and Repair por Vicki Rosen y R. Scott Thies, publicado por R. G. Landes Company, incorporado aquí como referencia. Terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de trombina, agentes antitrombogénicos, agentes trombolíticos, agentes fibrinolíticos, inhibidores del vasoespasmo, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, agentes antihipertensivos, agentes antimicrobianos, antibióticos, inhibidores de los receptores de glucoproteína de superficie, agentes antiplaquetarios, antimitóticos, inhibidores de microtúbulos, agentes antiseoretos, inhibidores de la actina, inhibidores de la remodelación, nucleótidos antisentido, antimetabolitos, antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, esteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes inmunosupresores, antagonistas de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento, agonistas dopaminérgicos, agentes radioterapéuticos, péptidos, proteínas, enzimas, componentes de la matriz extracelular, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), eliminadores de radicales libres, quelantes, antioxidantes, antipolimerasas, agentes antivirales, agentes de terapia fotodinámica y agentes de terapia génica.

Además, varias proteínas (incluyendo péptidos de cadena corta), agentes de crecimiento, agentes quimáticos, receptores de factores de crecimiento o partículas cerámicas pueden agregarse a las espumas durante el procesamiento, adsorberse sobre la superficie o rellenarse nuevamente en las espumas después de que las espumas estén hechas. Por ejemplo, en una realización, los poros de la espuma pueden llenarse parcial o completamente con polímeros o biopolímeros sintéticos reabsorbibles biocompatibles (tales como colágeno o elastina), materiales cerámicos biocompatibles (tales como hidroxiapatito) y combinaciones de los mismos, y opcionalmente pueden contener materiales que promueven el crecimiento del tejido a través del dispositivo. Tales materiales de crecimiento tisular incluyen, pero sin limitación, autoinjerto, aloinjerto o xenoinjerto de hueso, médula ósea y proteínas morfogénicas. Los biopolímeros también se pueden usar como materiales conductores o quimiotácticos, o como vehículos de entrega para factores de crecimiento. Los ejemplos incluyen colágeno recombinante, colágeno derivado de animales, elastina y ácido hialurónico. Los recubrimientos farmacéuticamente activos o los tratamientos superficiales también podrían estar presentes en la superficie de los materiales. Por ejemplo, las secuencias de péptidos bioactivos (RGD) podrían unirse a la superficie para facilitar la adsorción de proteínas y la posterior unión del tejido celular.

Las moléculas bioactivas incluyen, sin limitación, proteínas, colágenos (incluidos los tipos IV y XVIII), colágenos fibrilares (incluidos los tipos I, II, III, V, XI), colágenos FACIT (tipos IX, XII, XIV), otros colágenos (tipos VI, VII, XIII), colágenos de cadena corta (tipos VIII, X), elastina, entactina-1, fibrilina, fibronectina, fibrina, fibrinógeno, fibroglicano, fibroniodulina, fibulina, glicoproteína, vitronectina, laminina, nidogen, matrilina, perlecan, heparina, heparán sulfato, proteoglicanos, decorina, filagrina, queratina, sindecano, agrina, integrinas, agregan, biglicano, hueso sialoproteína, proteína de la matriz del cartílago, proteoglicano Cat-301, CD44, colinesterasa, HB-GAM, hialuronano, proteínas de unión del hialuronano, mucinas, osteopontina, plasminógeno, inhibidores del activador del plasminógeno, restrictina, serglicina, tenascina, trombospondina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tipo uroquinasa, versicano, factor von Willebrand, dextrano, arabinogalactano, quitosano, poliactida-glicolida, alginatos, pululano, gelatina y albúmina.



Las moléculas bioactivas adicionales incluyen, sin limitación, moléculas de adhesión celular y proteínas matricelulares, que incluyen las inmunoglobulinas (Ig, incluyendo anticuerpos monoclonales y policlonales), cadherina, integrina, selectina y superfamilias H-CAM. Los ejemplos incluyen, sin limitación, AMOG, CD2, CD4, CD8, C-CAM (CELL-CAM 105), galactosiltransferasa de superficie celular, conexinas, desmocolinas, desmogleína, fasciclinas, F11, complejo GP Ib-IX, moléculas de adhesión intercelulares, proteína tirosina fosfato comunes de antígeno de leucocitos (LCA, CD45), LFA-1, LFA-3, proteínas de unión a manosa (MBP), MTJC18, glicoproteína asociada a mielina (MAG), molécula de adhesión celular neural (NCAM), neurofascina, neuroglia, neurotactina, netrina, PECAM-1, PH-20, semaforina, TAG-1, VCAM-1, SPARC/osteonectina, CCN1 (CYR61), CCN2 (CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo), CCN3 (NOV), CCN4 (WISP-1), CCN5 (WISP-2), CCN6 (WISP-3), ocludina y claudina. Los factores de crecimiento incluyen, sin limitación, BMP (1-7), proteínas tipo BMP (GFD-5, -7, -8), factor de crecimiento epidérmico (EGF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), hormona de crecimiento (GH), factor de liberación de hormona de crecimiento (GHRF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), insulina, factores de crecimiento similares a insulina (IGF-I, IGF-II), proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), Multi-CSF (Il-3), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento tumoral, (TGF-alfa, TGF-beta), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetinas, factor de crecimiento placentario (PIGF), interleucinas y proteínas receptoras u otras moléculas que se sabe que se unen a los factores mencionados anteriormente. Los péptidos de cadena corta incluyen, sin limitación (designado por el código de aminoácidos de una sola letra), RGD, EILDV, RGDS, RGES, RFDS, GRDGS, GRGS, GRGDTP y QPPRARI.

#### Otro post-procesamiento de la matriz elastomérica reticulada

La matriz elastomérica 10 puede someterse a una etapa o etapas de procesamiento adicionales, además de la reticulación y la impartición de características endopóricas, ya discutidas anteriormente. Por ejemplo, la matriz elastomérica 10 puede hidrofilizarse endoporosamente, como se describió anteriormente, mediante tratamientos posteriores o colocando la matriz elastomérica en un entorno hidrófilo, para hacer que sus superficies microestructurales sean químicamente más reactivas. En otra realización, los compuestos biológicamente útiles, o las formulaciones de liberación controlada que los contienen, se pueden unir a las superficies endopóricas para la liberación y liberación local, realizaciones que se describen en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad.

En otra realización, los productos elaborados a partir de la matriz elastomérica 10 de la invención pueden ser recocidos para estabilizar la estructura. El recocido a temperaturas elevadas puede promover la cristalinidad en poliuretanos semicristalinos. La estabilización estructural y/o la cristalinidad adicional pueden proporcionar una estabilidad mejorada de la vida útil de los dispositivos implantables fabricados a partir de la matriz elastomérica 10. En una realización, el recocido se lleva a cabo a temperaturas superiores a aproximadamente 50 °C. En otra realización, el recocido se lleva a cabo a temperaturas superiores a aproximadamente 100 °C. En otra realización, el recocido se lleva a cabo a temperaturas superiores a aproximadamente 125 °C. En otra realización, el recocido se lleva a cabo durante al menos aproximadamente 2 horas. En otra realización, el recocido se lleva a cabo durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas. En poliuretanos reticulados, el curado a temperaturas elevadas también puede promover la estabilización estructural y la estabilidad de vida útil a largo plazo.

La matriz elastomérica 10 se puede moldear en cualquiera de una amplia variedad de formas y tamaños durante su formación o producción. La forma puede ser una configuración funcional, como cualquiera de las formas y configuraciones descritas en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad, o la forma puede ser para almacenamiento en masa. Los artículos almacenados pueden cortarse, recortarse, perforarse o conformarse posteriormente para su uso final. El tamaño y la forma se pueden llevar a cabo utilizando por ejemplo una cuchilla, punzón, taladro o láser. En cada una de estas realizaciones, la temperatura o temperaturas de procesamiento de las herramientas de corte para dar forma y tamaño pueden ser mayores que aproximadamente 100 °C. En otra realización, la temperatura de procesamiento de las herramientas de corte para dar forma y tamaño puede ser mayor de aproximadamente 130 °C. Los pasos de acabado pueden incluir, en una realización, el recorte de protuberancias macroestructurales de la superficie, tales como puntales o similares, que pueden irritar los tejidos biológicos. En otra realización, las etapas de acabado pueden incluir recocido térmico. El recocido puede llevarse a cabo antes o después del corte y conformado final.

La conformación y el dimensionamiento pueden incluir conformación y dimensionamiento personalizados para hacer coincidir un dispositivo implantable con un sitio de tratamiento específico en un paciente específico, como se determina mediante imágenes u otras técnicas conocidas por los expertos en la técnica. En particular, uno o un número pequeño, por ejemplo, menos de aproximadamente 6 en una realización y menos de aproximadamente 2 en otra realización, de matrices elastoméricas 10 pueden comprender un sistema de dispositivo implantable para tratar tejido dañado que requiere reparación y/o regeneración.

Las dimensiones de los dispositivos con forma y tamaño hechos a partir de la matriz elastomérica 10 pueden variar dependiendo de la reparación del tejido particular y el sitio de regeneración tratado. En una realización, la dimensión principal de un dispositivo antes de comprimirse y liberarse es de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 500 mm. En otra realización, la dimensión principal de un dispositivo antes de comprimirse y liberarse es de

aproximadamente 10 mm a aproximadamente 500 mm. En otra realización, la dimensión principal de un dispositivo antes de comprimirse y liberarse es de aproximadamente 50 mm a aproximadamente 200 mm. En otra realización, la dimensión principal de un dispositivo antes de comprimirse y liberarse es de aproximadamente 30 mm a aproximadamente 100 mm. La matriz elastomérica 10 puede presentar un conjunto de compresión al comprimirse y transportarse a través de un dispositivo de administración, por ejemplo, un catéter, una jeringa o un endoscopio. En otra realización, el conjunto de compresión y su desviación estándar se toman en consideración cuando se diseñan las dimensiones de precompresión del dispositivo.

En una realización, un paciente se trata usando un dispositivo implantable o un sistema de dispositivo que, por sí mismo, no llena por completo la cavidad diana u otro sitio en el que reside el sistema del dispositivo, en referencia al volumen definido en el interior de la entrada al sitio. En una realización, el dispositivo o sistema de dispositivo implantable no llena completamente la cavidad diana u otro sitio en el que reside el sistema de implante incluso después de que los poros de la matriz elastomérica estén ocupados por fluidos o tejidos biológicos. En otra realización, el volumen in situ completamente expandido del dispositivo o sistema de dispositivo implantable es al menos un 1% menor que el volumen del sitio. En otra realización, el volumen in situ completamente expandido del dispositivo o sistema de dispositivo implantable es al menos un 15% menor que el volumen del sitio. En otra realización, el volumen in situ completamente expandido del dispositivo o sistema de dispositivo implantable es al menos un 30% menor que el volumen del sitio.

En otra realización, el volumen in situ completamente expandido del dispositivo o sistema de dispositivo implantable es de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40% más grande que el volumen de la cavidad. En otra realización, el volumen in situ completamente expandido del dispositivo o sistema de dispositivo implantable es de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25% más grande que el volumen de la cavidad. En otra realización, la relación entre el volumen de dispositivo implantable y el volumen ocupado por el sitio de aplicación ortopédica es de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 90%. En otra realización, la relación entre el volumen del dispositivo implantable y el volumen ocupado por el sitio de aplicación ortopédica es de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 100%. En otra realización, la relación entre el volumen de dispositivo implantable y el volumen ocupado por el sitio de aplicación ortopédica es de aproximadamente un 90% a menos de aproximadamente un 100%. En otra realización, la relación entre el volumen del dispositivo implantable y el volumen ocupado por el sitio de aplicación ortopédica es de aproximadamente un 100% a aproximadamente un 140%. En otra realización, la relación entre el volumen del dispositivo implantable y el volumen ocupado por el sitio de aplicación ortopédica es de aproximadamente un 100% a aproximadamente un 200%. En otra realización, la relación entre el volumen de dispositivo implantable y el volumen ocupado por el sitio de aplicación ortopédica es de aproximadamente un 100% a aproximadamente un 300%.

El dispositivo o sistema de dispositivo implantable puede comprender una o más matrices elastoméricas 10 que ocupan una ubicación central en el sitio de tratamiento. En una realización, el dispositivo o sistema de dispositivo implantable puede comprender una o más matrices elastoméricas 10 que están ubicadas en una entrada o portal al sitio. En otra realización, el dispositivo o sistema de dispositivo implantable puede comprender una o más matrices elastoméricas 10 que abarcan y cubren el tejido dañado. En otra realización, el dispositivo implantable o sistema de dispositivo incluye una o más matrices elastoméricas 10 flexibles, posiblemente en forma de lámina. En otra realización, tales matrices elastoméricas, ayudadas por una hidrodinámica adecuada en el sitio de implantación, migran para yacer adyacentes a la pared de la cavidad.

Las matrices 10 elastoméricas reticuladas biodurables, o un sistema de dispositivo implantable que comprende tales matrices, se pueden esterilizar mediante cualquier método conocido en la técnica que incluya irradiación gamma, esterilización en autoclave, óxido de etileno, irradiación infrarroja e irradiación con haz de electrones. En una realización, los elastómeros biodurables usados para fabricar la matriz elastomérica 10 toleran dicha esterilización sin pérdida de propiedades físicas y mecánicas útiles. El uso de radiación gamma puede proporcionar una reticulación adicional para mejorar el rendimiento del dispositivo.

En una realización, los productos esterilizados se pueden envasar en paquetes estériles de papel, polímero u otro material adecuado. En otra realización, dentro de tales envases, la matriz elastomérica 10 se comprime dentro de un miembro de retención para facilitar su carga en un dispositivo de administración, tal como un catéter o endoscopio, en una configuración comprimida. En otra realización, la matriz elastomérica 10 comprende un elastómero con un conjunto de compresión que le permite expandirse a una proporción sustancial de su volumen precomprimido, por ejemplo, a 25°C, al menos un 50% de su volumen precomprimido. En otra realización, la expansión se produce después de que la matriz elastomérica 10 permanece comprimida en dicho paquete por tiempos de almacenamiento y distribución comerciales típicos, que normalmente excederán los 3 meses y pueden ser de hasta 1 o 5 años desde su fabricación hasta su uso.

#### Radio-Opacidad

En una realización, el dispositivo implantable puede hacerse radio-opaco para facilitar la formación de imágenes in vivo, por ejemplo, adhiriéndose, uniéndose covalentemente y/o incorporando en la propia matriz elastomérica

partículas de un material radio-opaco. Los materiales radiopacos incluyen titanio, tántalo, tungsteno, sulfato de bario u otro material adecuado conocido por los expertos en la técnica.

#### Usos de dispositivos implantables

5 La matriz elastomérica reticulada 10, y los sistemas de dispositivos implantables que la incorporan, se pueden usar como se describe en las aplicaciones a las que se reivindica la prioridad. En un ejemplo no limitante, se selecciona una o más matrices elastoméricas reticuladas 10 para un sitio determinado. Cada uno, a su vez, se comprime y carga en un dispositivo de administración, tal como un catéter, endoscopio, jeringa o similar. El dispositivo de administración se serpentea a través de la vasculatura u otro sistema de vasos del paciente huésped deseado y la matriz elastomérica reticulada 10 se libera del dispositivo de administración y se ancla, por ejemplo, se sutura, en el sitio diana de reparación o regeneración. Una vez liberada en el sitio, la matriz elastomérica reticulada 10 se expande resiliientemente hasta su tamaño y forma original y relajada, por supuesto, hasta su limitación de conjunto de compresión y cualquier flexión, drapeado u otra conformación a la anatomía del sitio que el dispositivo implantable pueda adoptar. En otra realización, el dispositivo implantable se inserta mediante un procedimiento quirúrgico abierto.

20 En una realización, las entidades celulares tales como fibroblastos y tejidos pueden invadir y crecer en la matriz elastomérica 10 reticulada. A su debido tiempo, tal crecimiento puede extenderse a los poros interiores 20 y los intersticios de la matriz elastomérica 10 reticulada insertada. Eventualmente, la matriz elastomérica 10 puede rellenarse sustancialmente con proliferación de crecimiento celular que proporciona una masa que puede ocupar el sitio o los espacios vacíos en él. Los tipos de crecimiento de tejido posible incluyen, pero no se limitan a, tejidos fibrosos y tejidos endoteliales.

25 En otra realización, el dispositivo implantable o sistema de dispositivo provoca el crecimiento celular interno y la proliferación en todo el sitio, a lo largo del límite del sitio, o a través de algunas de las superficies expuestas, sellando así el sitio. Con el tiempo, esta entidad fibrovascular inducida que resulta del crecimiento interno del tejido puede provocar que el dispositivo implantable se incorpore en el conducto. El crecimiento tisular interno puede conducir a una resistencia muy efectiva a la migración del dispositivo implantable a lo largo del tiempo. También puede prevenir la recanalización del conducto. En otra realización, el crecimiento tisular interno es tejido cicatricial que puede ser duradero, inocuo y/o mecánicamente estable. En otra realización, en el transcurso del tiempo, por ejemplo durante 2 semanas a 3 meses hasta 1 año, la matriz 10 elastomérica reticulada implantada se llena completamente y/o se encapsula mediante tejido, tejido fibroso, tejido cicatricial o similar.

35 Otros usos de la matriz elastomérica reticulada 10 incluyen la implantación biológica, especialmente en humanos, para el aumento, soporte, regeneración y/o reparación de tejidos; para fines terapéuticos; o para fines cosméticos, reconstructivos, maxilofaciales, craneales, urológicos, gastroesofágicos u otros. Los dispositivos implantables fabricados a partir de matriz elastomérica reticulada 10 pueden usarse como armazones de ingeniería tisular u otros sustratos comparables para soportar aplicaciones de propagación celular in vitro en, por ejemplo, aplicaciones ortopédicas tales como fijación de tejidos blandos, regeneración, aumento o soporte y en el crecimiento de tejidos de órganos protésicos. La matriz elastomérica reticulada 10 puede usarse para implantaciones a más largo plazo para muchas aplicaciones. La falta demostrada de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad, citotoxicidad u otros efectos biológicos adversos también puede ser ventajosa para la ingeniería de tejidos y otras aplicaciones.

45 En otra realización, las propiedades de la matriz elastomérica reticulada 10 se modifican genéticamente para que coincidan con el tejido al que se apunta, lo que proporciona flexibilidad y potencial para su uso en una serie de aplicaciones. Las propiedades de las matrices elastoméricas pueden diseñarse, por ejemplo, controlando la cantidad de reticulación, cantidad de cristalinidad, composición química, tipo químico del disolvente o mezcla de disolventes (cuando se usa un disolvente en el procesamiento), condiciones de recocido, condiciones de curado y grado de reticulación. A diferencia de los polímeros biodegradables, cuando se usa como armazón, la matriz elastomérica reticulada 10 mantiene sus características físicas y rendimiento in vivo durante largos períodos de tiempo. Por lo tanto, no inicia una respuesta tisular indeseable como se observa en los implantes biodegradables cuando se rompen y degradan. El alto contenido de vacíos y el grado de reticulación de la matriz elastomérica reticulada 10 permite el crecimiento interno del tejido y la proliferación de células dentro de la matriz. En una realización, el tejido crecido internamente y/o las células proliferadas ocupan desde aproximadamente un 51% hasta aproximadamente un 99% del volumen de la fase vacía 14 interconectada del dispositivo implantable original, proporcionando de ese modo funcionalidad, tal como capacidad de soporte de carga, del tejido original que está siendo reparado o reemplazado.

60 En otra realización, las características del dispositivo implantable y su funcionalidad, como se explicó anteriormente, lo hacen adecuado para estructuras de ingeniería de tejidos para tratar una serie de aplicaciones ortopédicas, que incluyen la unión, regeneración, aumento o soporte de tejidos blandos; y crecimiento interno de tejidos de órganos protésicos y similares, que incluyen pero no se limitan a dispositivos de reparación y regeneración que abarcan la columna vertebral, el hombro, la rodilla, la mano o las articulaciones, como se analiza en detalle en aplicaciones a las que se reivindica prioridad.

65

En una realización, la matriz elastomérica reticulada 10 puede conformarse apropiadamente para formar un dispositivo de cierre para sellar la abertura de acceso en el anillo resultante de una discotomía con el fin de reforzar y estabilizar el anillo discal en caso de disco herniado, también conocido como prolapso del disco o un disco deslizado o abultado. El dispositivo de cierre puede comprimirse y administrarse dentro de la abertura del anillo mediante una cánula utilizada durante el procedimiento de discotomía. El dispositivo puede fijarse a la abertura mediante al menos los dos mecanismos siguientes: primero, la naturaleza elástica hacia el exterior de la fase sólida reticulada 12 puede proporcionar un medio mecánico para evitar la migración; en segundo lugar, la fase sólida reticulada 12 puede servir como un armazón para soportar el crecimiento de fibrocartilago en la fase vacía interconectada 14 de la matriz elastomérica. Se puede obtener un aseguramiento adicional mediante el uso de anclajes, suturas o pegamentos y adhesivos biológicos, como conocen los expertos en la técnica. El dispositivo de cierre puede soportar el crecimiento de fibrocartilago en la matriz elastomérica del dispositivo implantable.

En otra realización, el dispositivo implantable hecho de matriz elastomérica reticulada biodurable proporciona un método para tratar los denominados trastornos de tejidos duros, por ejemplo, trastornos del tejido maxilofacial o craneal. En otra realización, el dispositivo implantable hecho de matriz elastomérica reticulada biodurable proporciona un método para tratar los trastornos de tejidos blandos, por ejemplo, aumento de tendón, reparación de cartilago articular, reparación y reconstrucción de menisco, reconstrucción de ligamento cruzado anterior, estabilización de disco herniado y armazones para la reparación del núcleo y la reparación del anillo.

En otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 se puede fabricar en un parche sintético que se puede anclar, por ejemplo, suturando en su lugar, para proporcionar soporte a los tendones mientras cicatrizan, permitiendo el aumento y refuerzo del tendón in situ. Esto es particularmente útil para el manguito rotador o la reparación del cartilago donde el tejido del tendón se ha deteriorado y el tendón restante no es lo suficientemente fuerte como para sostener las suturas necesarias para el anclaje exitoso de tendones, donde los tendones y músculos se han contraído y no se pueden estirar lo suficiente para volverlos a unir (tendones retraídos), o para los tendones, músculos o tejidos que se han roto por una lesión. El parche sintético puede servir como armazón para el crecimiento interno del tejido para aumentar el tendón y proporcionar soporte durante el proceso de curación. Tal dispositivo implantable también puede permitir la reparación de tendones que de otro modo no funcionarían y que no pueden reconectarse sin algún tipo de armazón.

En otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 puede fabricarse en un armazón biodurable o sustrato que, cuando se implanta en un modo acelular, serviría para apoyar la reparación y regeneración del tejido del cartilago articular, con utilidad potencial en el tratamiento de lesiones de rodilla, por ejemplo, para la reparación del menisco y la reconstrucción del ligamento cruzado anterior ("LCA"). Alternativamente, el dispositivo implantable puede proporcionar una base para aplicaciones de terapia celular para apoyar la reparación y regeneración del tejido del cartilago articular, con utilidad potencial por ejemplo en la reparación de menisco y la reconstrucción de LCA. El dispositivo implantable biodurable puede servir como molde para células autólogas de un paciente, que pueden cultivarse en un entorno de laboratorio ex vivo y luego implantarse en el defecto del cartilago articular del paciente. La capacidad del dispositivo implantable para incorporar agentes osteoinductores, tales como factores de crecimiento, por ejemplo, factores de crecimiento autólogos derivados de plaquetas y glóbulos blancos, permite que se funcione para modular la función celular e inducir proactivamente el crecimiento interno del tejido. El dispositivo implantable resultante llenaría los defectos del cartilago, apoyaría la reparación y regeneración del tejido autólogo y permitiría la posterior integración en una rodilla dañada.

En otra realización, la matriz elastomérica reticulada 10 puede fijarse mecánicamente a una lesión. La matriz elastomérica reticulada puede ubicarse dentro, adyacente y/o cubriendo la lesión diana. La matriz elastomérica reticulada puede servir como relleno del defecto, tejido de reemplazo, refuerzo de tejido y/o parche de aumento. En otra realización, la matriz elastomérica reticulada puede abarcar defectos y servir para rellenar un espacio en el tejido nativo, por ejemplo, tejido maxilofacial o craneal.

En una realización adicional, los dispositivos implantables descritos en este documento pueden usarse como un vehículo de administración de fármacos. Por ejemplo, la fase sólida biodurable 12 se puede mezclar, unir covalentemente y/o adsorber en un agente terapéutico. Cualquiera de una variedad de agentes terapéuticos puede administrarse mediante el dispositivo implantable, por ejemplo, aquellos agentes terapéuticos descritos anteriormente en este documento.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente ciertas realizaciones de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la presente invención.

## Ejemplo 1

## Fabricación de una matriz de poliuretano reticulado

5 El isocianato aromático RUBINATE 9258 (de Huntsman) se usó como el componente de isocianato. RUBINATE 9258 es un líquido a 25 °C. RUBINATE 9258 contiene 4,4'-MDI y 2,4'-MDI y tiene una funcionalidad de isocianato de aproximadamente 2,33. Se usó un diol, poli(1,6-hexanocarbonato)diol (POLY-CD CD220 de Arch Chemicals) con un peso molecular de aproximadamente 2.000 Dalton como componente de polioliol y era un sólido a 25 °C. Se usó agua destilada como agente de expansión. El catalizador de expansión utilizado fue la amina terciaria trietilendiamina  
10 (33% en dipropilenglicol; DABCO 33LV de Air Products). Se usó un tensioactivo a base de silicona (TEGOSTAB® BF 2370 de Goldschmidt). Se usó un abridor de celdas (ORTEGOL® 501 de Goldschmidt). El modificador de la viscosidad fue el carbonato de propileno (de Sigma-Aldrich) para reducir la viscosidad. Las proporciones de los componentes que se usaron se dan en la Tabla 2.

15 Tabla 2

Ingrediente	Partes en peso
Componente de polioliol	100
Modificador de viscosidad	5,80
Tensioactivo	0,66
Abridor de celdas	1,00
Componente de isocianato	47,25
Índice de isocianato	1,00
Agua destilada	2,38
Catalizador de expansión	0,53

El componente de polioliol se licuó a 70 °C en un horno de aire circulante, y 100 g del mismo se pesaron en una taza de polietileno. Se añadieron 5,8 g de modificador de la viscosidad al componente de polioliol para reducir la viscosidad y los ingredientes se mezclaron a 3100 rpm durante 15 segundos con el eje de mezclado de un mezclador de perforación para formar la "Mezcla-1". Se añadieron 0,66 g de tensioactivo a la Mezcla-1 y los ingredientes se mezclaron tal como se describió anteriormente durante 15 segundos para formar la "Mezcla-2". A continuación, se añadieron 1,00 g de abridor de celdas a la Mezcla-2 y los ingredientes se mezclaron tal como se describió anteriormente durante 15 segundos para formar la "Mezcla-3". Se añadieron 47,25 g de componente de isocianato a la Mezcla-3 y los ingredientes se mezclaron durante 60 ± 10 segundos para formar el "Sistema A".

25 Se mezclaron 2,38 g de agua destilada con 0,53 g de catalizador de expansión en una copa de plástico pequeña durante 60 segundos con una varilla de vidrio para formar el "Sistema B".

30 El sistema B se vertió en el Sistema A lo más rápido posible evitando el derrame. Los ingredientes se mezclaron vigorosamente con el mezclador de perforación como se describió anteriormente durante 10 segundos y luego se vertieron en una caja de cartón de 22,9 cm x 20,3 cm x 12,7 cm con sus superficies interiores cubiertas por papel de aluminio. El perfil de formación de espuma fue el siguiente: tiempo de mezcla de 10 segundos, tiempo de crema de 17 segundos y tiempo de elevación de 85 segundos.

35 2 minutos después del comienzo de la formación de espuma, es decir, el momento en que se combinaron los sistemas A y B, la espuma se colocó en un horno de aire circulante mantenido a 100-105 °C para su curado durante aproximadamente 55 a aproximadamente 60 minutos. A continuación, la espuma se retiró del horno y se enfrió durante 15 minutos a aproximadamente 25 °C. La piel se eliminó de cada lado con una sierra de cinta. A continuación, se aplicó presión manual a cada lado de la espuma para abrir las ventanas de la celda. La espuma se reemplazó en el horno de circulación de aire y se postcuró a 100-105 °C durante 4 horas adicionales.

40 El diámetro medio de poro de la espuma, según se determina a partir de observaciones de microscopía óptica, era mayor que aproximadamente 275 µm.

45 El siguiente ensayo de espuma se llevó a cabo de acuerdo con ASTM D3574. La densidad aparente se midió usando muestras de dimensiones 50 mm x 50 mm x 25 mm. La densidad se calculó dividiendo el peso de la muestra por el volumen de la muestra. Se obtuvo un valor de densidad de 2,81 lbs/pie<sup>3</sup> (0,0450 g/cc).

50 Se llevaron a cabo ensayos de tracción en muestras que se cortaron paralelas o perpendiculares a la dirección del aumento de la espuma. Los especímenes de tracción con forma de hueso de perro se cortaron a partir de bloques de espuma. Cada muestra de ensayo midió aproximadamente 12,5 mm de espesor, aproximadamente 25,4 mm de ancho y aproximadamente 140 mm de largo; la longitud del calibre de cada espécimen fue de 35 mm y el ancho del calibre de cada espécimen fue de 6,5 mm. Se midieron las propiedades de tracción (resistencia a la tracción y alargamiento hasta la rotura) usando un instrumento de prueba universal INSTRON Modelo 1122 con una velocidad de cruceta de 500 mm/min (19,6 pulgadas/minuto). La resistencia a la tracción promedio perpendicular a la dirección

55

del aumento de la espuma se determinó como 29,3 psi (20.630 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento hasta la rotura perpendicular a la dirección de la elevación de la espuma fue del 266%.

Ejemplo 2

Reticulación de una espuma de poliuretano reticulada

La reticulación de la espuma descrita en el Ejemplo 1 se llevó a cabo mediante el siguiente procedimiento. Se colocó un bloque de espuma de aproximadamente 15,25 cm x 15,25 cm x 7,6 cm (6 pulg x 6 pulg x 3 pulg) en una cámara de presión, se cerraron las puertas de la cámara y se mantuvo un sellado hermético con la atmósfera circundante. La presión dentro de la cámara se redujo por debajo de aproximadamente 100 millitorr por evacuación durante al menos aproximadamente 2 minutos para eliminar sustancialmente todo el aire en la espuma. Una mezcla de hidrógeno y gas oxígeno, presente en una relación suficiente para soportar la combustión, se cargó en la cámara durante un período de al menos aproximadamente 3 minutos. El gas en la cámara fue encendido por una bujía. La ignición explotó la mezcla de gases dentro de la espuma. Se creyó que la explosión había eliminado al menos parcialmente muchas de las paredes de celdas entre poros contiguos, formando así una matriz elastomérica reticulada.

El diámetro promedio de poro de la matriz elastomérica reticulada, según se determina a partir de observaciones de microscopía óptica, era mayor que aproximadamente 275 μm. La Figura 3 es una imagen de micrografía electrónica de barrido de la matriz elastomérica reticulada de este ejemplo que demuestra, por ejemplo, la comunicación y la interconectividad de los poros en la misma.

La densidad de la espuma reticulada se determinó como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvo un valor de densidad posterior a la reticulación de 2,83 lbs/pie<sup>3</sup> (0,0453 g/cc).

Se llevaron a cabo ensayos de tracción en muestras de espuma reticulada como se describe en el Ejemplo 1. La resistencia a la tracción promedio después de la post-adhesión perpendicular a la dirección de la elevación de la espuma se determinó como aproximadamente 26,4 psi (18,560 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento posterior a la reticulación para romperse perpendicularmente a la dirección de la elevación de la espuma era aproximadamente 250%. La resistencia a la tracción promedio después de la reticulación paralela a la dirección del aumento de la espuma se determinó como aproximadamente 43,3 psi (30,470 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento posterior a la reticulación para romper paralelo a la dirección del aumento de la espuma era de aproximadamente el 270%.

Se realizaron pruebas de compresión usando muestras que medían 50 mm x 50 mm x 25 mm. Las pruebas se realizaron usando un Instrumento de Prueba Universal INSTRON Modelo 1122 con una velocidad de cruceta de 10 mm/min (0,4 pulgadas/minuto). Las resistencias de compresión posteriores a la reticulación al 50% de compresión, paralelas y perpendiculares a la dirección de la elevación de la espuma, se determinaron que eran 1,53 psi (1.080 kg/m<sup>2</sup>) y 0,95 psi (669 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente. Se determinó que las resistencias a la compresión de la post-adhesión al 75% de compresión, paralelas y perpendiculares a la dirección del aumento de la espuma, eran 3,53 psi (2,485 kg/m<sup>2</sup>) y 2,02 psi (1,420 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente. El conjunto de compresión post-reticulación, determinado después de someter la muestra reticulada al 50% de compresión durante 22 horas a 25 °C y luego liberar la tensión de compresión, paralelamente a la dirección de la elevación de la espuma, se determinó que era aproximadamente del 4,5%.

La recuperación elástica de la espuma reticulada se midió sometiendo cilindros de espuma de 1 pulgada (25,4 mm) de diámetro y 0,75 pulgadas (19 mm) a una compresión uniaxial de 75% en su dirección longitudinal durante 10 o 30 minutos y midiendo el tiempo requerido para la recuperación al 90% ("t-90%") y al 95% ("t-95%") de su longitud inicial. El porcentaje de recuperación de la longitud inicial después de 10 minutos ("r-10") también se determinó. Las muestras separadas se cortaron y se analizaron con su dirección de longitud paralela y perpendicular a la dirección de aumento de la espuma. La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos de un promedio de dos pruebas.

Tabla 3

Tiempo comprimido (min)	Orientación de la muestra de prueba	t-90% (seg)	t-95% (seg)	r-10 (%)
10	Paralelo	6	11	100
10	Perpendicular	6	23	100
30	Paralelo	9	36	99
30	Perpendicular	11	52	99

En contraste, una espuma comparable con poca o ninguna reticulación típicamente tiene valores de t-90 superiores a aproximadamente 60-90 segundos después de 10 minutos de compresión.

Ejemplo 3

Fabricación de una matriz de poliuretano reticulada

- 5 Los componentes usados fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 1. Las proporciones de los componentes que se usaron se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Ingrediente	Partes por peso
Componente de polioliol	100
Modificador de viscosidad	5,80
Tensioactivo	1,10
Abridor de celdas	1,00
Componente de isocianato	62,42
Índice de Isocianato	1,00
Agua destilada	3,39
Catalizador de expansión	0,53

- 10 El componente de polioliol se licuó a 70 °C en un horno de aire circulante, y 100 g del mismo se pesaron en una taza de polietileno. Se añadieron 5,8 g de modificador de la viscosidad al componente de polioliol para reducir la viscosidad y los ingredientes se mezclaron a 3100 rpm durante 15 segundos con el eje de mezclado de un mezclador de perforación para formar la "Mezcla-1". Se añadieron 1,10 g de tensioactivo a la Mezcla-1 y los ingredientes se mezclaron tal como se describió anteriormente durante 15 segundos para formar la "Mezcla-2". A continuación, se añadieron 1,00 g de abridor de celdas a la Mezcla-2 y los ingredientes se mezclaron tal como se describió anteriormente durante 15 segundos para formar la "Mezcla-3". Se añadieron 62,42 g de componente de isocianato a la Mezcla-3 y los ingredientes se mezclaron durante 60 ± 10 segundos para formar el "Sistema A".

- 20 Se mezclaron 3,39 g de agua destilada con 0,53 g de catalizador de expansión en una copa de plástico pequeña durante 60 segundos con una varilla de vidrio para formar el "Sistema B".

- 25 El sistema B se vertió en el Sistema A lo más rápido posible evitando el derrame. Los ingredientes se mezclaron vigorosamente con el mezclador de perforación como se describió anteriormente durante 10 segundos y luego se vertieron en una caja de cartón de 22,9 cm x 20,3 cm x 12,7 cm con sus superficies interiores cubiertas por papel de aluminio. El perfil de formación de espuma fue el siguiente: 11 segundos de tiempo de mezcla, 27 segundos de crema y 100 segundos de elevación.

- 30 2 minutos después del comienzo de la formación de espuma, es decir, el tiempo cuando se combinaron los sistemas A y B, la espuma se colocó en un horno de aire circulante mantenido a 100-105 °C para el curado durante aproximadamente 55 a aproximadamente 60 minutos. A continuación, la espuma se retiró del horno y se enfrió durante 10 minutos a aproximadamente 25 °C. La piel se eliminó de cada lado con una sierra de cinta. A continuación, se aplicó presión manual a cada lado de la espuma para abrir las ventanas de la celda. La espuma se reemplazó en el horno de circulación de aire y se postcuró a 100-105 °C durante 4,5 horas adicionales.

- 35 El diámetro de poro promedio de la espuma, según se determina a partir de observaciones de microscopía óptica, fue mayor que aproximadamente 325 µm.

- 40 La densidad de la espuma se determinó como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvo un valor de densidad de 2,29 lbs/pie<sup>3</sup> (0,037 g/cc).

- 45 Se llevaron a cabo ensayos de tracción en las muestras de espuma como se describe en el Ejemplo 1. La resistencia a la tracción promedio paralela a la dirección de la elevación de la espuma se determinó como aproximadamente 33,8 psi (23,770 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento hasta la rotura paralelo a la dirección de la elevación de la espuma era aproximadamente del 123%. La resistencia a la tracción promedio perpendicular a la dirección del aumento de la espuma se determinó como aproximadamente 27,2 psi (19.150 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento hasta la rotura perpendicularmente a la dirección de la elevación de la espuma era aproximadamente del 134%.

Ejemplo 4

Reticulación de una espuma de poliuretano reticulada y fabricación de dispositivos implantables

La reticulación de la espuma descrita en el Ejemplo 3 se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

La densidad de la espuma reticulada se determinó como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvo un valor de densidad posterior a la reticulación de 2,13 lbs/pie<sup>3</sup> (0,034 g/cc).

5 Se llevaron a cabo ensayos de tracción en muestras de espuma reticulada como se describe en el Ejemplo 1. La resistencia a la tracción promedio después de la post-adhesión paralela a la dirección de la elevación de la espuma se determinó como aproximadamente 31,1 psi (21.870 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento hasta la rotura posterior a la reticulación en paralelo a la dirección del aumento de la espuma era de aproximadamente del 92%. La resistencia a la tracción promedio después de la reticulación perpendicular a la dirección de la elevación de la espuma se determinó como aproximadamente 22,0 psi (15.480 kg/m<sup>2</sup>). Se determinó que el alargamiento hasta la rotura posterior a la reticulación perpendicularmente a la dirección del aumento de la espuma era aproximadamente del 110%.

15 Se realizaron ensayos de compresión en muestras de espuma reticulada como se describe en el Ejemplo 2. Las resistencias de compresión posteriores a la reticulación, al 50% y al 75% de compresión, cada una paralela a la dirección del aumento de la espuma se determinaron en 1,49 psi (1.050 kg/m<sup>2</sup>) y 3,49 psi (2.460 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente. Los conjuntos de compresión posteriores a la reticulación, paralelos a la dirección del aumento de la espuma, al 50% y 75% de compresión, cada uno determinado después de someter la muestra reticulada a la cantidad de compresión indicada durante 22 horas a 25 °C y liberando posteriormente el esfuerzo de compresión, se determinó en aproximadamente un 4,7% y 7,5%, respectivamente.

20 Los dispositivos implantables en forma de hongo, con una cabeza o tapa cilíndrica plana de aproximadamente 16 mm de diámetro y aproximadamente 8 mm de longitud, y un vástago cilíndrico estrecho de aproximadamente 10 mm de diámetro y aproximadamente 8 mm de longitud, se maquinaron a partir de la espuma reticulada. A continuación, las muestras se esterilizaron exponiéndolas a una dosis de radiación gamma de aproximadamente 2,3 Mrad.

#### 25 Ejemplo 5

Fabricación de dispositivos implantables recubiertos de colágeno

30 El colágeno de tipo I, obtenido por extracción de una fuente bovina, se lavó y se cortó en fibrillas. Se preparó una suspensión acuosa de colágeno al 1% en peso agitando enérgicamente el colágeno y el agua y añadiendo ácido inorgánico a un pH de aproximadamente 3,5. La viscosidad de la suspensión fue de aproximadamente 500 centipoises.

35 Los dispositivos implantables en forma de hongo preparados de acuerdo con el Ejemplo 4 se sumergieron completamente en la solución de colágeno, impregnando así cada dispositivo implantable con la solución. A continuación, los dispositivos impregnados de suspensión de colágeno se colocaron en bandejas metálicas que se colocaron en un estante de liofilizador previamente enfriado a -45 °C. Después de que la suspensión en los dispositivos se congelara, la presión dentro de la cámara de liofilización se redujo a aproximadamente 113,3 Pascales (100 millitorr), sublimando así el agua de la suspensión de colágeno congelada dejando una matriz de colágeno porosa depositada dentro de los poros de los dispositivos implantables reticulados. A partir de entonces, la temperatura se elevó lentamente a aproximadamente 25 °C, luego la presión se devolvió a 1 atmósfera. El tiempo de tratamiento total en el liofilizador fue de aproximadamente 21-22 horas.

45 Después de que los dispositivos implantables se retiraran del liofilizador, el colágeno se reticuló colocando los implantes impregnados de colágeno seco en contacto con vapor de formaldehído durante aproximadamente 21 horas. A continuación, las muestras se esterilizaron exponiéndolas a una dosis de radiación gamma de aproximadamente 2,3 Mrad.

#### 50 Ejemplo 6

Dissectomía: Implantación de implantes en espacios lumbares L1 a L4 en cerdos

55 Los mini cerdos yucatecos que pesaban aproximadamente 55-65 kg se sometieron cada uno a una dissectomía de los espacios lumbares L1 a L4. La dissectomía consistió en una anulotomía y una nucleotomía posterolateral paralelas al procedimiento quirúrgico clínico aceptado en humanos. Los dispositivos implantables en forma de seta fabricados mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 5 y 6 se implantaron en una anulotomía lateral anterior de 3 mm para reparar el defecto anular. Se siguió el procedimiento de cierre estándar. Cada uno de los dispositivos implantables de la invención funcionaba bien, por ejemplo, se expandía de forma conformable, borraba el defecto anular y mantenía su posición. No hubo eventos agudos adversos asociados con el procedimiento y todos los animales sujetos se recuperaron sin incidentes.



Ejemplo 7

Determinación del crecimiento tisular

5 Para determinar el grado de crecimiento interno y proliferación celular usando un dispositivo implantable de matriz elastomérica reticulada de la invención, se realizó cirugía en la que tales dispositivos implantables reticulados se colocan en el tejido subcutáneo de ratas Sprague-Dawley.

10 Se da acceso a ocho ratas Sprague-Dawley que pesan desde aproximadamente 375 g a aproximadamente 425 g cada una a comida y agua ad libitum antes de inducir la anestesia con una inyección intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital sódico.

15 Después de la anestesia, los animales se colocan en una almohadilla térmica y se mantienen a una temperatura de 37 °C durante todo el procedimiento y el período de recuperación inmediato. Con los animales en posición supina, se realiza una pequeña incisión en la pared abdominal de la línea media con un bisturí número 15. Se realiza una incisión en la piel y el tejido subcutáneo, y la fascia superficial y las capas musculares se separan del tejido subcutáneo con una disección roma. Un dispositivo implantable de matriz elastomérica reticulada de poliuretano cilíndrico, fabricado de acuerdo con cualquiera de los ejemplos de la presente descripción y que mide aproximadamente 5 mm de diámetro y 8 mm de longitud, se inserta entonces en el bolsillo subcutáneo cerca de la espina dorsal de cada animal. La piel se cierra con suturas permanentes. Los animales son devueltos a sus jaulas y se les permite recuperarse.

25 Los animales tienen acceso a alimentos y agua ad libitum durante los próximos 14 días, luego cada dispositivo implantable y el tejido circundante se retira del abdomen. Al final de los 14 días, cada animal es sacrificado de la siguiente manera. La anestesia se induce con una inyección intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital sódico y los animales son sacrificados mediante dióxido de carbono. Se abre la incisión previa. El segmento del abdomen que contiene el dispositivo implantable se retira. Para cada animal, el dispositivo implantable y la pared abdominal de grosor completo se colocan en formalina para su preservación.

30 La evaluación histopatológica del dispositivo implantable dentro del abdomen se realiza por tinción con H&E convencional. Los portaobjetos de histología resultantes se examinan en busca de evidencias de crecimiento y/o proliferación tisular.

Ejemplo 8

35 Dispositivo implantable con superficie selectivamente no porosa

40 Se usa una pieza de material reticulado fabricado de acuerdo con el Ejemplo 2. Para cortar un cilindro de 10 mm de diámetro y 15 mm de longitud de la pieza se usa una cuchilla caliente con filo de cuchillo. La temperatura de la cuchilla está por encima de 130 °C. Las superficies de la pieza en contacto con la cuchilla calentada parecen estar fusionadas y no porosas debido al contacto con la cuchilla calentada. Aquellas superficies de la pieza que se pretende que permanezcan porosas, es decir, que no se fusionen, no están expuestas a la cuchilla calentada.

Ejemplo 9

45 Dispositivo implantable con superficie selectivamente no porosa

50 Se utiliza una pieza ligeramente sobredimensionada de material reticulado fabricado de acuerdo con el Ejemplo 2. La pieza ligeramente sobredimensionada se coloca en un molde calentado a una temperatura superior a 130 °C. El molde se cierra sobre la pieza para reducir las dimensiones generales al tamaño deseado. Al retirar la pieza del molde, las superficies de la pieza en contacto con el molde parecen estar fusionadas y no porosas por el contacto con el molde. Aquellas superficies de la pieza que se pretende que permanezcan porosas, es decir, que no se fusionen, están protegidas contra la exposición al molde calentado. Se usa una cuchilla caliente con filo de cuchillo para cortar de la pieza un cilindro de 10 mm de diámetro y 15 mm de longitud.

Ejemplo 10

Dispositivo implantable revestido por inmersión con superficie selectivamente no porosa

60 Se utiliza una pieza de material reticulado fabricado de acuerdo con el Ejemplo 2. Se aplica un recubrimiento de copolímero que contiene 90% molar de PGA y 10% molar de PLA a la macrosuperficie de la siguiente manera. El copolímero de PGA/PLA se funde en una extrusora a 205 °C y la pieza se sumerge en la masa fundida para recubrirla. Aquellas superficies de la pieza que han de permanecer porosas, es decir, que no van a ser recubiertas por la masa fundida, están cubiertas para protegerlas y no están expuestas a la masa fundida. Tras su retirada, la masa fundida se solidifica y forma una fina capa de recubrimiento no poroso en las superficies de la pieza con la que entra en contacto.

## Ejemplo 11

## Fabricación de una matriz elastomérica recubierta de colágeno

- 5 El colágeno de tipo I, obtenido por extracción de piel bovina, se lava y se corta en fibrillas. Se prepara una suspensión acuosa de colágeno al 1% en peso agitando energicamente el colágeno y el agua y añadiendo ácido inorgánico a un pH de aproximadamente 3,5.

10 Una matriz de poliuretano reticulada preparada de acuerdo con el Ejemplo 2 se corta en una pieza que mide 60 mm por 60 mm por 2 mm. La pieza se coloca en una bandeja poco profunda y la suspensión de colágeno se vierte sobre ella de modo que la pieza quede completamente sumergida en la suspensión durante aproximadamente 15 minutos, y la bandeja se agita opcionalmente. Si es necesario, el exceso de solución se decanta de la pieza y la pieza impregnada en la solución se coloca en una bandeja de plástico, que se coloca en una bandeja de liofilizador mantenida a 10 °C. La temperatura de la bandeja del liofilizador se reduce de 10 °C a -35 °C a una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 1 °C/minuto y la presión dentro del liofilizador se reduce a aproximadamente 10 pascales (75 millitorr). Después de mantener a -35 °C durante 8 horas, la temperatura de la bandeja se eleva a una velocidad de aproximadamente 1 °C/hora a 10 °C y luego a una velocidad de aproximadamente 2,5 °C/hora hasta alcanzar una temperatura de 25 °C. Durante la liofilización, el agua sublima de la suspensión de colágeno congelado dejando una matriz de colágeno porosa depositada dentro de los poros de la pieza de matriz de poliuretano reticulado. La presión vuelve a 1 atmósfera.

Opcionalmente, la pieza de matriz de poliuretano poroso revestida de colágeno se somete a tratamiento térmico adicional a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 24 horas en una corriente de gas nitrógeno para reticular el colágeno, proporcionando de este modo una integridad estructural adicional.

## Ejemplo 12

## Fabricación de una matriz reticulada de poliuretano reticulado

- 30 Se usaron dos isocianatos aromáticos, RUBINATE® 9433 y RUBINATE 9258 (cada uno de Huntsman, que comprenden cada uno una mezcla de 4,4'-MDI y 2,4'-MDI), como componente de isocianato. RUBINATE 9433 tiene una funcionalidad de isocianato de aproximadamente 2,01. RUBINATE 9258 tiene una funcionalidad de isocianato de aproximadamente 2,33. Se usó un carbonato de 1,6-hexanodiol modificado (PESX-619, Hodogaya Chemical Co. Ltd., Kawasaki, Japón), es decir, un diol, con un peso molecular de aproximadamente 2.000 Dalton como el componente de polioli. Cada uno de estos ingredientes es un líquido a 25 °C. El reticulante utilizado fue glicerol, que es trifuncional. Se usó agua como agente de expansión. El catalizador de gelificación era dilaurato de dibutilestano (DABCO T-12, de Air Products). El catalizador de expansión era trietilendiamina (DABCO 33LV). Se usó un tensioactivo a base de silicona (TEGOSTAB® BF 2370). Se usó un abridor de celdas (ORTEGOL® 501). Las proporciones de los componentes que se usaron se muestran en la Tabla 5.

40

Tabla 5

Ingrediente	Partes en peso
Componente de polioli	100
Componente de isocianato	
RUBINATE 9433	60,0
RUBINATE 9258	17,2
Índice de isocianato	1,03
Agente de reticulación	2,5
Agua	3,4
Catalizador gelificante	0,12
Catalizador de expansión	0,4
Agente tensioactivo	1,0
Dispositivo de apertura de celda	0,4

- 45 El enfoque de inyección única se usó para hacer la espuma. En esta técnica, todos los ingredientes, excepto el componente de isocianato, se mezclaron en un vaso de precipitados a 25 °C. El componente de isocianato se añadió después con agitación a alta velocidad. La mezcla espumosa se vertió luego en una forma de cartón, se dejó que subiera, y luego se curó posteriormente durante 4 horas a 100 °C. El perfil de formación de espuma fue el siguiente: tiempo de mezcla de 10 segundos, 15 segundos de crema, 28 segundos de elevación y 100 segundos sin pegajosidad.

- 50 El diámetro de poro promedio de la espuma, como se observó mediante microscopía óptica, fue de aproximadamente 435 µm.

La densidad de la espuma se determinó como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvo un valor de densidad de 2,5 lbs/pie<sup>3</sup> (0,040 g/cc).

5 Las propiedades de tracción de la espuma se determinaron como se describe en el Ejemplo 1. La resistencia a la tracción, medida en muestras que se cortaron perpendicularmente o en paralelo a la dirección de la elevación de la espuma, fue de aproximadamente 41 psi (28.930 kg/m<sup>2</sup>) y aproximadamente 69 psi (48.580 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente. El alargamiento hasta la rotura fue aproximadamente del 76%.

10 Las pruebas de compresión se realizaron como se describe en el Ejemplo 2. La resistencia a la compresión, a partir de mediciones hechas en muestras cortadas perpendicularmente a la dirección del aumento de la espuma, al 50% y 75% de compresión, fue de aproximadamente 6,1 psi (4.290 kg/m<sup>2</sup>). ) y aproximadamente 19,2 psi (13.510 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente.

15 Se midió la resistencia al desgarro de la espuma con muestras que medían aproximadamente 152 mm x 25 mm x 12,7 mm. Se realizó un corte de 40 mm en la dirección larga de cada espécimen a través del grosor de la muestra de 12,7 mm, comenzando en el centro de un lado de 25 mm de ancho. La resistencia al desgarro se midió usando un Instrumento de Prueba Universal INSTRON Modelo 1122 con una velocidad de cruceta de 500 mm/min (19,6 pulgadas/minuto). Se determinó que la resistencia al desgarro era de aproximadamente 2,3 libras/pulgada (0,41 kg/cm).

20 La reticulación de la espuma se lleva a cabo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo de referencia 13

25 Fabricación de una matriz reticulada de poliuretano reticulado

La reticulación química de la espuma no reticulada del Ejemplo 12 se lleva a cabo sumergiendo la espuma en una solución acuosa al 30% en peso de hidróxido sódico durante 2 semanas a 25 °C. Luego, la muestra se lava repetidamente con agua y se seca durante 24 horas en un horno a 100 °C. La muestra resultante está reticulada.

30 Ejemplo 14

Fabricación de una matriz reticulada de poliuretano reticulado

35 El componente de isocianato fue RUBINATE 9258, como se describe en el Ejemplo 1. El componente de polioliol fue 1,6-hexanodiol carbonato (PCDN-980R, Hodogaya Chemical), con un peso molecular de aproximadamente 2.000 Daltons. Este polioliol era un sólido a 25 °C mientras que el isocianato era líquido a esta temperatura. Se usó agua como agente de expansión. Se usó el catalizador de gelificación, el catalizador de expansión, el agente tensioactivo y el agente de apertura de celdas del Ejemplo 12. Las proporciones de los componentes utilizados se describen en la Tabla 6.

Tabla 6

Ingrediente	Partes en peso
Componente de polioliol	100
Componente de isocianato	53,8
Índice de isocianato	1,00
Agua	2,82
Catalizador gelificante	0,04
Catalizador de expansión	0,3
Tensioactivo	2,04
Abridor de celdas	0,48
Modificador de viscosidad	5,70

45 El componente de polioliol se precalentó a 80 °C y luego se mezcló con el componente de isocianato, un modificador de la viscosidad de carbonato de propileno (que sirve como reductor de la viscosidad para esta formulación), el tensioactivo y el abridor de celdas para formar un líquido viscoso. A continuación, se añadió una mezcla de agua, catalizador gelificante y catalizador de expansión mezclando de forma vigorosa. La mezcla espumosa se vertió luego en una forma de cartón, se dejó que subiera, y luego se curó posteriormente durante 4 horas a 100 °C. El perfil de formación de espuma fue el siguiente: 10 segundos de tiempo de mezcla, 15 segundos de tiempo de crema, 60 segundos de tiempo de elevación y 120 segundos de tiempo sin adherencia.

55 La densidad, las propiedades de tracción y la resistencia a la compresión de la espuma se determinaron como se describe en los Ejemplos 1 y 2. Se obtuvo un valor de densidad de 2,5 lbs/pie<sup>3</sup> (0,0400 g/cc). La resistencia a la tracción, medida en muestras que se cortaron paralelas o perpendiculares a la dirección del aumento de la espuma, fue de aproximadamente 43 psi (30.280 kg/m<sup>2</sup>) y 28 psi (19.710 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente. El alargamiento hasta la

rotura fue aproximadamente del 230% independientemente de la dirección. La resistencia a la compresión medida en las muestras que se cortaron perpendicularmente a la dirección de la elevación de la espuma, al 50% y 75% de compresión, fue de aproximadamente 2,41 psi (1.700 kg/m<sup>2</sup>) y aproximadamente 4,96 psi (3.490 kg/m<sup>2</sup>), respectivamente.

5

La espuma se reticula mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

#### Ejemplo 15

#### 10 Fabricación de una matriz de poliuretano reticulado

El componente de isocianato fue RUBINATE 9258, como se describe en el Ejemplo 1. Se usó un polioli que comprende policarbonato de 1,6-hexametileno (Desmophen LS 2391, Bayer Polymers), es decir, un diol, con un peso molecular de aproximadamente 2.000 Daltons como el componente de polioli y era un sólido a 25 °C. Se usó agua destilada como agente de expansión. Se usó el catalizador de expansión, el agente tensioactivo, el agente de apertura de celdas y el modificador de la viscosidad del Ejemplo 1. Las proporciones de los componentes que se usaron se dan en la Tabla 7.

15

Tabla 7

Ingrediente	Partes en peso
Componente de polioli	100
Modificador de la viscosidad	5,76
Tensioactivo	2,16
Abridor de celdas	0,48
Componente de isocianato	53,8
Índice de isocianato	1,00
Agua destilada	2,82
Catalizador de expansión	0,44

20

El componente de polioli se licuó a 70 °C en un horno de aire circulante, y 150 g del mismo se pesó en una taza de polietileno. Se añadieron 8,7 g de modificador de viscosidad al componente de polioli para reducir la viscosidad y los ingredientes se mezclaron a 3100 rpm durante 15 segundos con el eje de mezclado de un mezclador de perforación para formar la "Mezcla-1". Se añadieron 3,3 g de tensioactivo a la Mezcla-1 y los ingredientes se mezclaron tal como se describió anteriormente durante 15 segundos para formar la "Mezcla-2". A continuación, se añadieron 0,75 g de abridor de celdas a la Mezcla-2 y los ingredientes se mezclaron tal como se describió anteriormente durante 15 segundos para formar la "Mezcla-3". Se añadieron 80,9 g de componente de isocianato a la Mezcla-3 y los ingredientes se mezclaron durante 60 ± 10 segundos para formar el "Sistema A".

25

30 Se mezclaron 4,2 g de agua destilada con 0,66 g de catalizador de expansión en una copa de plástico pequeña durante 60 segundos con una varilla de vidrio para formar el "Sistema B".

30

El sistema B se vertió en el Sistema A lo más rápido posible evitando el derrame. Los ingredientes se mezclaron vigorosamente con el mezclador de perforación como se describió anteriormente durante 10 segundos y luego se vertieron en una caja de cartón de 22,9 cm x 20,3 cm x 12,7 cm con sus superficies interiores cubiertas por papel de aluminio. El perfil de formación de espuma fue el siguiente: tiempo de mezcla de 10 segundos, tiempo de crema 18 segundos y tiempo de elevación 85 segundos.

35

2 minutos después del comienzo de la formación de espuma, es decir, el tiempo en que se combinaron los Sistemas A y B, la espuma se colocó en un horno de aire circulante mantenido a 100-105 °C para el curado durante 1 hora. A continuación, la espuma se retiró del horno y se enfrió durante 15 minutos a aproximadamente a 25 °C. La piel se eliminó de cada lado con una sierra de cinta y se aplicó presión manual a cada lado de la espuma para abrir las ventanas de la celda. La espuma se reemplazó en el horno de circulación de aire y se postcuró a 100-105 °C durante 5 horas adicionales.

40

45 El diámetro medio de poro de la espuma, según se determina a partir de observaciones de microscopía óptica, fue de aproximadamente 340 μm.

45

La densidad de la espuma se determinó como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvo un valor de densidad de 2,5 lbs/pie<sup>3</sup> (0,040 g/cc).

50

Las propiedades de tracción de la espuma se determinaron como se describe en el Ejemplo 1. La resistencia a la tracción, determinada a partir de muestras que se cortaron perpendicularmente a la dirección de la elevación de la espuma, fue de 24,64 ± 2,35 psi (17.250 ± 1.650 kg/m<sup>2</sup>). El alargamiento hasta la rotura, determinado a partir de muestras que se cortaron perpendicularmente a la dirección de la elevación de la espuma, fue de 215 ± 12%.

55

Las pruebas de compresión se realizaron como se describe en el Ejemplo 2. La resistencia a la compresión, determinada a partir de muestras que se cortaron paralelamente a la dirección de la elevación de la espuma al 50% de compresión, fue de  $1,74 \pm 0,4$  psi ( $1.225 \pm 300$  kg/m<sup>2</sup>). El grupo de compresión, determinado a partir de muestras que se cortaron paralelamente a la dirección de la elevación de la espuma después de someter las muestras a una compresión del 50% durante 22 horas a 40 °C y luego liberar la tensión de compresión, fue de aproximadamente el 2%.

La resistencia al desgarro de la espuma se realizó como se describe en el Ejemplo 12. Se determinó que la resistencia al desgarro era  $2,9 \pm 0,1$  libras por pulgada ( $1,32 \pm 0,05$  kg/cm).

La estructura de poros y su interconectividad se caracterizaron usando un porosímetro de extrusión líquida (Porous Materials, Inc., Ithaca, NY). En esta prueba, los poros de una muestra cilíndrica de 25,4 mm de diámetro y 4 mm de espesor se rellenaron con un fluido humectante que tenía una tensión superficial de aproximadamente 19 dinas/cm, luego la muestra se cargó en una cámara de muestra con una membrana microporosa, con poros de aproximadamente 27 μm de diámetro, colocado debajo de la muestra. A partir de entonces, la presión de aire por encima de la muestra se incrementó lentamente para extruir el líquido de la muestra. Para un fluido humectante con baja tensión superficial, como el utilizado, el líquido humectante que llenaba espontáneamente los poros de la muestra también llenaba espontáneamente los poros de la membrana microporosa debajo de la muestra cuando la presión sobre la muestra empezaba a aumentar. A medida que la presión continuó aumentando, los poros más grandes de la muestra se vaciaban más temprano. Incrementos adicionales en la presión sobre la muestra condujeron al vaciado de poros cada vez más pequeños a medida que la presión iba en aumento. El líquido desplazado pasó a través de la membrana y se midió su volumen. Por lo tanto, el volumen del líquido desplazado permitió que se obtuviera el volumen interno accesible al líquido, es decir, el volumen de intrusión de líquido. Además, la medición del flujo de líquido bajo presión creciente pero en ausencia de la membrana microporosa debajo de la muestra, esta vez usando agua como fluido, permitió determinar la permeabilidad del líquido. Se determinó que el volumen de intrusión de líquido de la espuma era de 4 cc/g y se determinó que la permeabilidad del agua a través de la espuma era de 1 l/min/psi/cc ( $0,00142$  l/min/(kg/m<sup>2</sup>)/cc).

#### Ejemplo 16

##### Reticulación de una espuma de poliuretano reticulada

La reticulación de la espuma descrita en el Ejemplo 15 se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se llevaron a cabo ensayos de tracción en muestras de espuma reticulada como se describe en el Ejemplo 15. La resistencia a la tracción posterior a la reticulación, medida en muestras que se cortaron perpendicularmente a la dirección de la elevación de la espuma, fue de aproximadamente 23,5 psi ( $16.450$  kg/m<sup>2</sup>). El alargamiento de rotura posterior a la reticulación, medido en muestras que se cortaron perpendicularmente a la dirección del aumento de la espuma, fue aproximadamente 194%.

Los ensayos compresivos de la espuma reticulada se realizaron como se describe en el Ejemplo 2. La resistencia a la compresión posterior a la reticulación, medida en muestras cortadas paralelamente a la dirección de aumento de espuma, a una compresión del 50% y 75%, fue de aproximadamente 0,9 psi ( $625$  kg/m<sup>2</sup>) y aproximadamente 2,5 psi ( $1.770$  kg/m<sup>2</sup>), respectivamente.

La estructura de poros y su interconectividad se caracterizan usando un porosímetro de extrusión líquida como se describe en el Ejemplo 15. Se determinó que el volumen de intrusión de líquido de la espuma reticulada era de 28 cc/g y la permeabilidad del agua a través de la espuma reticulada se determinó que era de 413 L/min/psi/cc ( $0,59$  L/min/(kg/m<sup>2</sup>)/cc). Estos resultados demuestran, por ejemplo, la interconectividad y la estructura de poros continuos de la espuma reticulada.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo implantable que comprende:
  - 5 una matriz elastomérica reticulada, resilientemente compresible, que comprende una red continua de estructuras sólidas que definen un espacio vacío en ella, en el que dicho espacio vacío comprende una pluralidad de poros interconectados que forman una red continua de pasos intercomunicados que se extienden desde una porción interior a una superficie exterior de dicha matriz,
  - 10 donde dicha matriz comprende un poliuretano de policarbonato reticulado, biocompatible, o policarbonato de urea uretano, y donde dicha matriz está formada por reticulación por combustión de una espuma o material poroso, por lo que las paredes de las celdas están al menos parcialmente explotadas.
2. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 29 días.
3. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 6 meses.
- 20 4. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo implantable es biodurable durante al menos 12 meses.
5. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que dichos poros tienen un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de al menos 20  $\mu\text{m}$ .
- 25 6. El dispositivo implantable de la reivindicación 5, en el que los poros tienen un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de entre 20  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ .
7. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que dichos poros tienen un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande de entre 150  $\mu\text{m}$  y 250  $\mu\text{m}$ .
- 30 8. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en el que dichos poros tienen un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde entre 250  $\mu\text{m}$  y 600  $\mu\text{m}$ .
- 35 9. El dispositivo implantable de la reivindicación 8, en el que dichos poros tienen un diámetro promedio u otra dimensión transversal más grande desde más de 250  $\mu\text{m}$  hasta 500  $\mu\text{m}$ .
10. Un proceso para preparar un dispositivo implantable que comprende una matriz elastomérica reticulada, comprendiendo el proceso mezclar:
  - 40 a) un componente de polioli de policarbonato,
  - b) un componente de isocianato,
  - c) un agente de expansión,
  - d) un agente de reticulación o un extensor de cadena,
  - 45 e) un extensor de cadena,
  - f) al menos un catalizador,
  - g) al menos un abridor de celdas, y
  - h) un tensioactivo;
- 50 espumar y reticular la mezcla; y reticular dicha mezcla reticulada mediante reticulación por combustión para formar la matriz reticulada que comprende una red continua de estructuras sólidas que definen un espacio vacío en ella, comprendiendo dicho espacio vacío una pluralidad de poros interconectados que forman una red continua de pasos intercomunicados que se extienden desde una porción interior a una superficie exterior de dicha matriz, donde dicha matriz comprende un poliuretano de policarbonato reticulado, biocompatible, o policarbonato de urea uretano, y donde dicha matriz está formada por reticulación por combustión de una espuma o material poroso, por lo que las paredes de las celdas están al menos parcialmente explotadas.
- 55 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el componente de polioli de policarbonato comprende un diol de policarbonato difuncional.
- 60 12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el componente de isocianato comprende diisocianato de tetrametileno, 1,2-diisocianato de ciclohexano, 1,4-diisocianato de ciclohexano, diisocianato de hexametileno, diisocianato de isoforona, isocianato de metilen-bis-(p-ciclohexilo), diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 4,4'-

difenilmetano, diisocianato de 2,4'-difenilmetano, diisocianato de 2,4-tolueno, diisocianato de 2,6-tolueno, diisocianato de m-tetrametilxileno, o una mezcla de los mismos.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el número medio de grupos isocianato por molécula en el componente de isocianato es 2.

10 14. Un proceso para preparar un dispositivo implantable elastomérico compuesto reticulado, el proceso que comprende recubrir endoporosamente dicha matriz elastomérica reticulada de la reivindicación 1 con un material de recubrimiento seleccionado para estimular el crecimiento interno celular, la proliferación celular o una mezcla de los mismos.

15 15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el material de recubrimiento comprende un recubrimiento de espuma de un material biodegradable, comprendiendo el material biodegradable colágeno, fibronectina, elastina, ácido hialurónico o una mezcla de los mismos.

16. El proceso de la reivindicación 15, en el que el material de recubrimiento comprende colágeno.

17. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

20 que dicha matriz comprende un poliuretano de policarbonato reticulado biocompatible o policarbonato de urea-uretano formado por una reacción de una mezcla que comprende: (i) un poliol de policarbonato, y (ii) un componente de isocianato que comprende al menos un 5% en peso de dicho componente de isocianato de diisocianato de 2,4'-difenilmetano equilibrado con diisocianato de 4,4'-difenilmetano, y en el que dicha matriz está sustancialmente libre de enlaces isocianurato.

25 18. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, en el que dicha matriz está sustancialmente libre de enlaces isocianurato.

30 19. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, en el que dicha matriz está sustancialmente libre de enlaces alofanato y biuret.

20. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, en el que dicho policarbonato poliuretano o policarbonato de urea uretano comprende reticulaciones por glicerol.

35 21. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, en el que dicho espacio vacío comprende del 70% al 99% del volumen de dicha matriz.

40 22. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, en el que dicho espacio vacío comprende de 80% a 98% del volumen de dicha matriz.

23. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, en el que dicho espacio vacío comprende de 90% a 99% del volumen de dicha matriz.

45 24. El dispositivo implantable de la reivindicación 17, en el que dicho espacio vacío comprende del 90% al 99% del volumen de dicha matriz, y en el que el número promedio de grupos isocianato por molécula en el componente de isocianato es mayor que 2.

50 25. El dispositivo implantable de la reivindicación 1 o 17, donde dicho policarbonato poliuretano o policarbonato urea uretano se forma mediante una reacción de un policarbonato poliol y un componente de isocianato, donde el número promedio de grupos isocianato por molécula en el componente de isocianato es mayor que 2.

26. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la matriz está formada por un proceso que comprende las etapas de:

55 (a) sintetizar una espuma de policarbonato de poliuretano o policarbonato de urea uretano que tiene una estructura sólida que comprende una pluralidad de paredes de celdas que definen una pluralidad de poros haciendo reaccionar una mezcla que comprende:

60 (i) un poliol de policarbonato,  
 (ii) un componente de isocianato que comprende al menos un 5% en peso de dicho componente de isocianato de diisocianato de 2,4'-difenilmetano equilibrado con diisocianato de 4,4'-difenilmetano, y  
 (iii) un agente de expansión para formar dicha pluralidad de poros (b) reticulando mediante la eliminación parcial de al menos dicha pluralidad de paredes de celda.

65

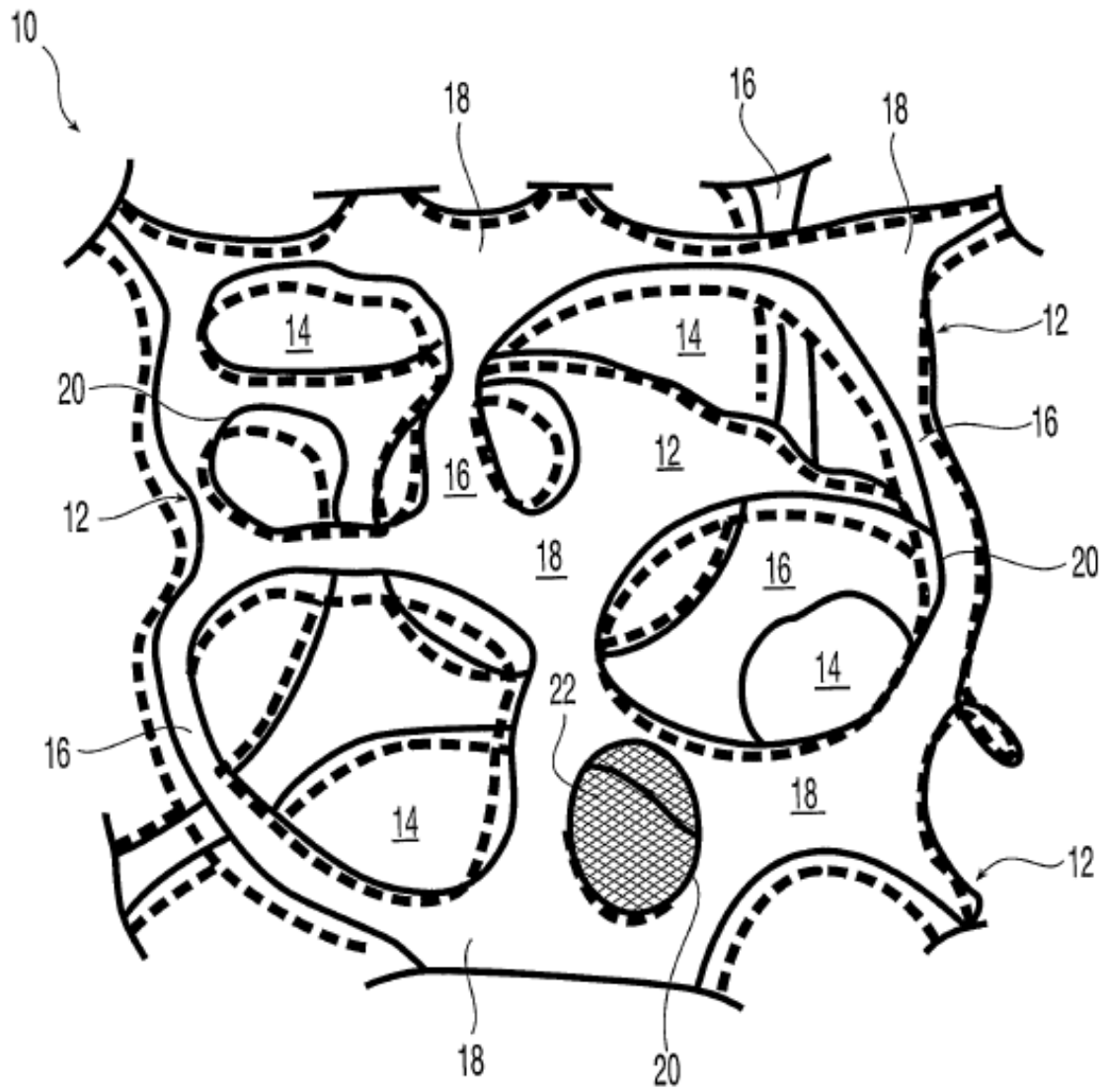
27. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha etapa de eliminación (b) comprende:

- 5 (i) introducir dicha espuma de policarbonato de poliuretano o policarbonato de urea uretano en una cámara de presión,  
(ii) reducir la presión de dicha cámara de presión,  
(iii) cargar un gas combustible en dicha cámara de presión, y  
(iv) encender dicho gas combustible dentro de dicha cámara de presión.

10 28. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho gas combustible comprende hidrógeno y oxígeno.

29. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha mezcla comprende además glicerol.





*Fig. 1*

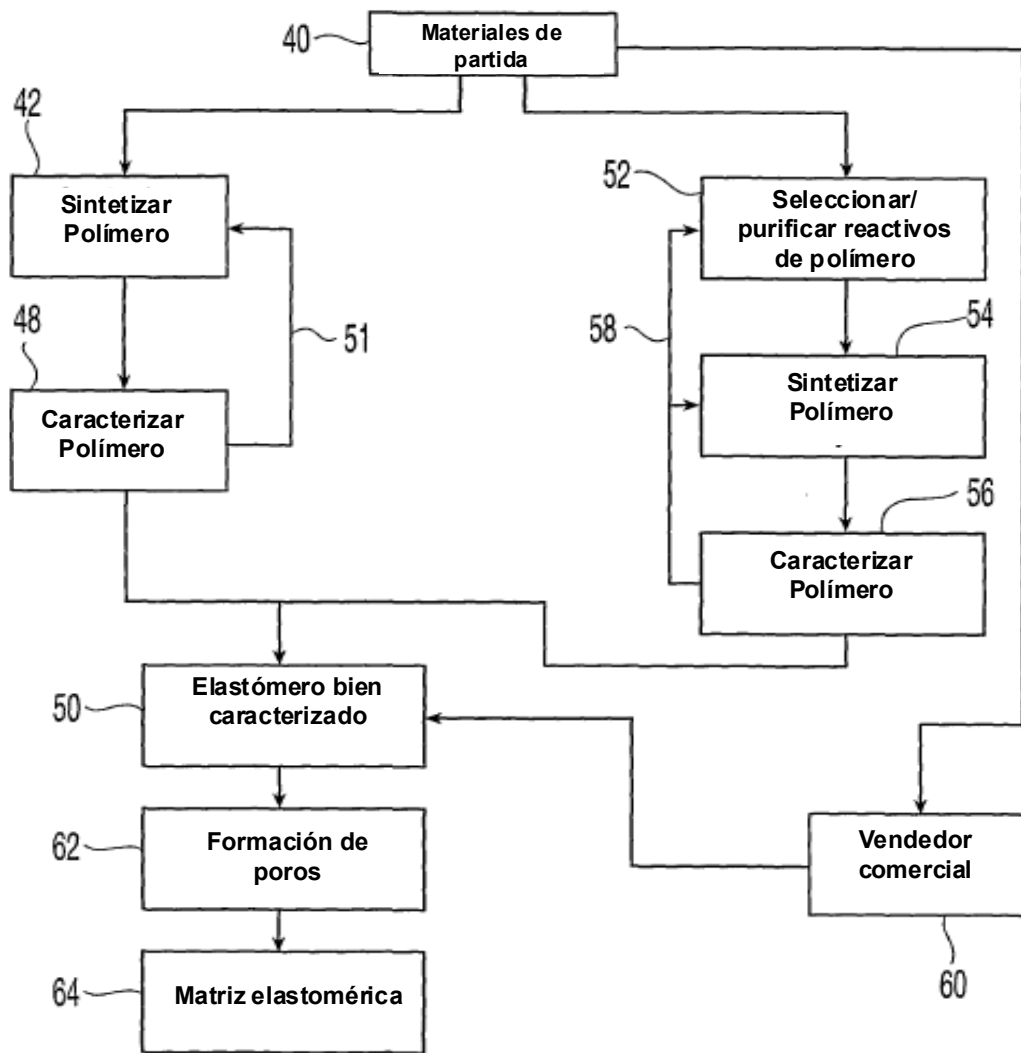
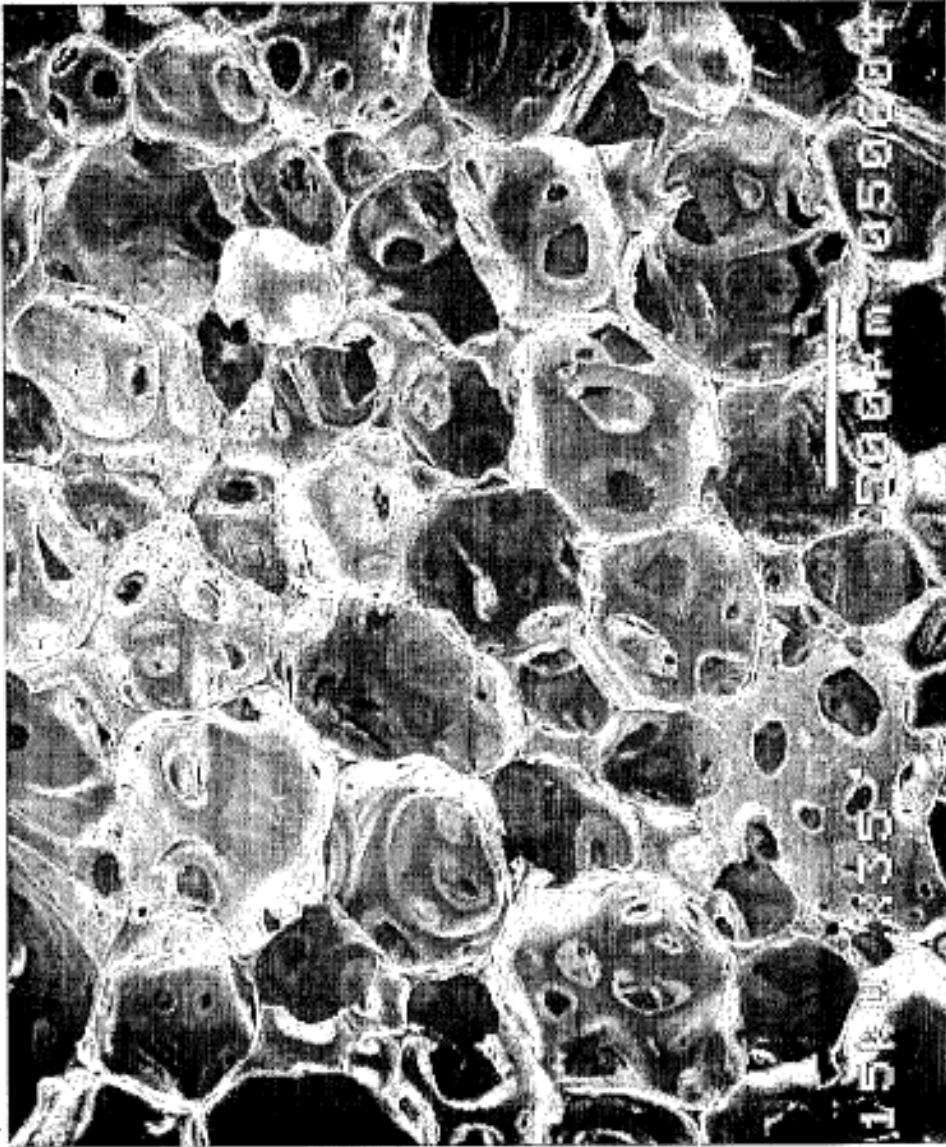


Fig. 2



*Fig. 3*