

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 468**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/04** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2013 PCT/US2013/027566**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13130377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2013 E 13709638 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2819716**

54 Título: **Superficies biocompatibles perfeccionadas y dispositivos que incorporan tales superficies**

30 Prioridad:

**02.03.2012 US 201261606020 P**  
**22.02.2013 US 201313773937**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.07.2018**

73 Titular/es:

**W.L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)**  
**555 Paper Mill Road**  
**Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**KNISLEY, KEITH, A.;**  
**MARLA, VISHNU, T.;**  
**RADSPINNER, RACHEL;**  
**SILVAGNI, PAUL, A.;**  
**STRID, JASON, J. y**  
**VONESH, MICHAEL, J.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 674 468 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

Superficies biocompatibles perfeccionadas y dispositivos que incorporan tales superficies

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a materiales adecuados para utilizar en una variedad de dispositivos médicos, particularmente en dispositivos médicos adaptados para transportar o hacer contacto con la sangre, incluyendo dispositivos implantados o utilizados temporalmente en el cuerpo y dispositivos que transportan o están en contacto con la sangre de forma extracorpórea.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

- 10 Se utilizan una variedad de dispositivos para transportar sangre o hacer contacto de otro modo con la sangre tanto en cuerpos de mamíferos como de forma extracorpórea. Tales dispositivos incluyen injertos vasculares, stents e injertos de stent y otros dispositivos endoluminales, catéteres, parches vasculares, dispositivos de cierre por defecto, tubos para la sangre, etc. Generalmente, todos estos dispositivos deben realizar sus funciones designadas sin engendrar una formación de coágulos de sangre indeseados, acumulación de materiales oclusivos, u otra reacción adversa del vaso sanguíneo o de distintos componentes de la sangre.

- 15 Algunos investigadores creen que es deseable que ciertos dispositivos médicos que se pueden implantar, tal como injertos vasculares, sean lo bastante porosos para permitir que ciertos componentes de la sangre se unan a los dispositivos y crezcan en ellos pero no tan porosos que la sangre y/o el suero se fuguen a través del dispositivo. Por ejemplo, la patente de los EE.UU. N° 6.436.135 de Goldfarb describe un injerto de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) con una microestructura de nodos y fibrillas y grosores de pared específicos donde "... la distancia internodal media [de un injerto vascular], cuando es medida a lo largo del eje de expansión 12, debe caer dentro de un intervalo de valores relativamente estrechos, a saber entre 6 y 80 micrones aproximadamente". Col. 5, líneas 31-34. La patente establece que: "Cuando la distancia internodal media es menor que la dimensión mayor de un glóbulo rojo típico, o de 6 micrones aproximadamente, se ha observado un crecimiento interior celular inadecuado. En tales casos, la superestructura nodo/fibrilla esta así empaquetada apretada de modo que impida cualquier establecimiento o nutrición continuada de una neointima viable". Col. 5, líneas 48-53.

- 20 La patente de Goldfarb caracteriza parámetros particulares requeridos para proporcionar un injerto vascular adecuado implantado quirúrgicamente como sigue: "... un dispositivo vascular protésico formado a partir de un tubo de ánima pequeña de politetrafluoroetileno que ha sido calentado, expandido y sinterizado de modo que tenga una superestructura microscópica de nodos uniformemente distribuidos interconectados por fibrillas y caracterizado por: (a) una distancia internodal media que es (i) lo bastante grande para permitir la migración transmural de glóbulos rojos típicos y de fibroblastos [sic], y (ii) lo bastante pequeña para impedir tanto el flujo de sangre transmural a presiones normales como el crecimiento interior excesivo del tejido; y (b) un grosor de pared medio que es (i) lo bastante pequeño para proporcionar una conformidad mecánica apropiada a estructuras cardiovasculares adyacentes, y (ii) lo bastante grande, cuando es tomado en combinación con la distancia internodal asociada, para impedir la fuga y el crecimiento excesivo interior del tejido, para permitir un flujo de nutriente transmural [sic] libre y uniforme, y para asegurar la resistencia mecánica y facilidad de implantación". Col. 3, líneas 40-55.

- 30 Otras investigaciones sugieren que estas teorías de comportamiento de la sangre descritas en la patente de Goldfarb, particularmente cuando son aplicadas a seres humanos, pueden ser incorrectas. Por ejemplo, la patente de los EE.UU. 6.517.571 de Brauker y col., ha enseñado que el rendimiento de un injerto vascular o de un injerto de stent podría ser mejorado proporcionando una superficie de contacto con la sangre extremadamente lisa. Brauker y col., recomendaban emplear un injerto de base con una distancia internodal de entre 5 a 90 micrones, pero aplicando a continuación a ese tubo de base una película muy lisa para proporcionar una superficie luminal que resista o impida la adhesión de componentes sanguíneos oclusivos. Véase, por ejemplo, Col. 4, líneas 18-24; col. 6, líneas 1-5. Brauker y col., afirman: "La lisura superficial se cree que evita o reduce la adherencia de componentes sanguíneos oclusivos incluyendo plaquetas de la sangre que son típicamente de un diámetro de aproximadamente 2-4 micrones. El pequeño tamaño de poro (generalmente caracterizado como la longitud media de fibrilla de la microestructura de PTFE) es preferible menor de aproximadamente 5 micrones y más preferiblemente menor de aproximadamente 3 micrones. Se cree que la longitud de la fibrilla o tamaño del poro puede ser reducido hasta que la superficie lisa sea no porosa, sustancialmente no porosa o incluso totalmente no porosa". Col. 4, líneas 47-55.

- 40 El documento US 2006/233991 A1 muestra un injerto que comprende una combinación de una membrana de PTFE sin fibrillas y nodos y una membrana de PTFE con fibrillas y nodos.

- 45 Brauker y col., definen "lisura" como sigue: "El parámetro en cuestión para la lisura de la superficie luminal (valores superficiales) de la presente invención es  $R_q$ , que es la raíz media cuadrada de la rugosidad, definida como la media geométrica del perfil de rugosidad a partir de la línea media medida en la longitud de muestreo, expresada en unidades de RMS en micrones. La superficie luminal (es decir la superficie que hace contacto con la sangre) del injerto vascular de

la presente invención tiene una superficie al menos tan lisa como de aproximadamente 1,80 RMS en micrones...." Col. 4, líneas 25-33.

5 Proporcionando esta superficie de contacto (luminal) con la sangre excepcionalmente lisa, Brauker y col., buscan evitar la acumulación de elementos oclusivos al tiempo que se mantiene aún la función del injerto vascular. La patente establece que: "Este revestimiento superficial luminal está destinado a proporcionar una superficie lisa al injerto vascular que se cree que es sustancialmente no adherente a componentes sanguíneos oclusivos tales como plaquetas, fibrina y trombina, e impermeable a las células procedentes de la sangre, evitando con ello la formación de un revestimiento oclusivo que podría aumentar en último término de grosor a lo largo del tiempo y dar como resultado eventualmente una oclusión del injerto. Estos revestimientos de grosor progresivamente creciente se sabe que son particularmente 10 problemáticos en la anastomosis distal de injertos vasculares en que se ha documentado frecuentemente que ocurre una hiperplasia íntima en esa ubicación que conducirá a la oclusión y a la pérdida de permanencia del injerto. Aunque se impide sustancialmente que estos componentes sanguíneos oclusivos se peguen a la superficie del injerto inventivo, se cree que otros distintos componentes sanguíneos tales como, por ejemplo, distintas proteínas y/o células endoteliales, pueden aún adherirse a la superficie sin conducir a un revestimiento de los componentes sanguíneos oclusivos responsables de una neointima creciente a lo largo del tiempo". Col. 4, líneas 64, a col. 5, líneas 15.

Aunque la patente de Brauker y col., proporciona perfeccionamientos significativos en el rendimiento del dispositivo que se puede implantar al hacer contacto con la sangre, se ha encontrado que puede conseguirse una interacción dispositivo-vaso-sangre mucho mejor modificando significativamente la microestructura de la superficie que hace contacto con la sangre.

## 20 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona dispositivos médicos que se pueden implantar y que no se pueden implantar que tienen una superficie de contacto con la sangre que comprende una microestructura de politetrafluoroetileno según ha sido definido por la reivindicación 1.

25 Opcionalmente, la superficie de la presente invención puede incluir revestimientos bioactivos para una mejora adicional del rendimiento de la superficie en contacto con la sangre. Una ventaja particular de dispositivos que incorporan tales superficies inventivas es que pueden ser extremadamente delgados, a menudo menores de 100 micrones. Esto permite la creación de dispositivos de perfil menor o inferior que pueden ser implantados o utilizados con menos trauma para el paciente y mejor adaptabilidad a la anatomía del anfitrión.

30 Como se ha utilizado en este documento el término "superficie biocompatible", pretende abarcar una o más superficies expuestas de un material sintético que está configurado y es empleado para interactuar con una biología del anfitrión. En la medida en que los biomateriales de la presente invención interactúan con una corriente sanguínea del anfitrión, la superficie biocompatible de la presente invención puede ser denominada más específicamente como una "superficie de contacto con la sangre".

35 La superficie biocompatible de la presente invención puede ser incorporada a una amplia variedad de dispositivos médicos, incluyendo dispositivos implantados permanentemente tales como injertos vasculares, injertos de stent, válvulas, parches, y similares; dispositivos que son temporalmente introducidos en el cuerpo tales como catéteres, balones, filtros de sangre, y similares; y dispositivos extracorpóreos tales como tubos para la sangre utilizados en diálisis, máquinas de corazón-pulmón, y aplicaciones similares. Un experto en la técnica reconocerá también que los materiales de la presente invención pueden ser también adaptados para utilizar en una variedad de aplicaciones médicas sin 40 contacto con la sangre, incluyendo dispositivos que se pueden implantar utilizados para reparar distintos daños y defectos corporales, y dispositivos que se pueden implantar o extracorpóreos que hacen contacto y/o transfieren fluidos distintos de la sangre.

## BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos proporcionan una comprensión adicional de la invención e ilustran realizaciones de la invención:

45 La fig. 1 es una foto-micrografía, tomada a 250X, de una sección de una pared de un injerto vascular de la técnica anterior que ha sido implantado como un segmento de la arteria femoral en un can durante un período de ocho meses. Esta es la fig. 1 de la patente de los EE.UU 6.437.135 de Goldfarb;

50 La fig. 2 es una micrografía, tomada mediante un microscopio electrónico de barrido (SEM) a 1000X, que muestra una superestructura de nodo y fibrilla que caracteriza una superficie luminal de prótesis de vaso de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) de la técnica anterior. Esta es la fig. 2 en la patente de los EE.UU 6.436.135 de Goldfarb.

La fig. 3 es una micrografía SEM, tomada a 4900x, de una sección transversal longitudinal de un injerto vascular de ePTFE de superficie luminal lisa. Esta es la fig. 4C de la patente de los EE.UU 6.517.135 de Goldfarb.

La fig. 4 es una micrografía SEM, tomada a 10.000x y que incluye una barra de escala de 1 micrón, que muestra la microestructura de una superficie biocompatible de una realización de la presente invención;

- La fig. 5 es una micrografía SEM que muestra la microestructura de la superficie biocompatible de la fig. 4, a un aumento de 5000x y que incluye una barra de escala de 1 micrón;
- La fig. 6 es una micrografía SEM, tomada a 10.000x, que muestra la microestructura de una superficie biocompatible de una realización de la presente invención;
- 5 La fig. 7 es una micrografía SEM de la fig. 4 que ilustra la identificación de 32 fibrillas más gruesas;
- La fig. 8A es una micrografía SEM de la fig. 4 que ilustra mediciones de distancia internodal representativas entre pares de nodos adyacentes;
- La fig. 8B es una micrografía SEM de la fig. 4 que ilustra la medición de anchuras nodulares representativas;
- 10 Las figs. 8C y 8D son las micrografías SEM de la fig. 4 que ilustran la selección aleatoria de nodos para la medición de distancias internodales;
- La fig. 9 es la micrografía SEM de la fig. 4 que ilustra mediciones de anchura de fibrilla representativas sobre seis de las fibrillas identificadas en la fig. 7;
- La fig. 10 es una micrografía SEM de la fig. 4 que ilustra mediciones de orientación de fibrillas representativas, de seis de las fibrillas identificadas en la fig. 7;
- 15 La fig. 11 es un diagrama de comparación que resume distinciones de caracterización media entre biomateriales polímeros utilizados para crear superficies biocompatibles de la técnica anterior y películas utilizadas en realizaciones de la presente invención;
- La fig. 12 es un diagrama de comparación que resume la caracterización media de las superficies biocompatibles de una realización tubular de la presente invención;
- 20 Las figs. 13A, 13B, 13C, y 13D son micrografías SEM tomadas cada una a 200x, de cuatro películas que tienen superficies biocompatibles de realizaciones de la presente invención;
- Las figs. 14A, 14B, 14C y 14D son micrografías SEM, tomadas cada una a 10.000x de las cuatro películas de las figs. 13A, 13B, 13C, en 13D, respectivamente;
- 25 La fig. 15 es una micrografía SEM, tomada a 250x de una superficie luminal de un dispositivo de control de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), que muestra una estructura de nodos y fibrillas de ePTFE en el lado izquierdo de la micrografía cubierta con células dispersadas y una delgada película de proteínas que llena los espacios inter-fibrillas. Flechas de bloque identifican el tejido celular confluyente que cubre la superficie en la derecha;
- La fig. 16 es una micrografía SEM, tomada a 1000x, de una superficie luminal de un dispositivo de control de ePTFE que muestra una estructura de nodos y fibrillas de ePTFE, con las flechas de bloque identificando nodos de ePTFE representativos y flechas lineales que identifican fibrillas representativas que interconectan los nodos. El tejido celular confluyente cubre la superficie en la derecha;
- 30 La fig. 17 es una micrografía SEM, tomada a 667x, de la superficie luminal de un dispositivo de control de ePTFE, que muestra la estructura de nodos y fibrillas de ePTFE. Flechas de bloque a la derecha de la micrografía identifican el tejido celular confluyente que cubre la superficie de biomaterial de ePTFE. La morfología del biomaterial de ePTFE está mostrada en el lado izquierdo ampliamente llenada con proteínas pero con algunos espacios inter-fibrillas vacíos visibles. Las flechas lineales identifican células que cubren la superficie de ePTFE;
- 35 La fig. 18 es una micrografía SEM, tomada a 500x, de una superficie luminal de una realización de la presente invención, con flechas de bloque que identifican el tejido celular confluyente representativo que cubre la superficie del biomaterial de ePTFE en la izquierda, y flechas lineales que identifican las células individuales representativas de morfología nuclear similar que cubren la superficie del biomaterial a la derecha;
- 40 La fig. 19 es una micrografía SEM, tomada a 1000x, de una superficie luminal de un dispositivo de ensayo inventivo, con flechas de bloque que identifican el tejido celular confluyente representativo que cubre la superficie de biomaterial en la parte superior de la imagen, y flechas lineales que identifican células individuales representativas de morfología nuclear similar que cubren la superficie en la parte inferior de la imagen. No hay espacios inter-fibrillas identificados que permitirían la infiltración de núcleos celulares;
- 45 La fig. 20 es una micrografía SEM, tomada a 2000x, de una superficie luminal de una realización de la presente invención, con las flechas lineales que identifican células individuales representativas de morfología similar que cubren la superficie del biomaterial. No hay espacios inter-fibrillas que permitirían infiltración de núcleos celulares;
- 50 La fig. 21A es una micrografía SEM, mostrada con una barra de escala de 1,0 micrón, de una fibrilla natural que puede ser encontrada en la superficie luminal (flujo) de una arteria humana, como ha sido publicado en Pretorius y col.,

"Comparative Scanning Electron Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals", *Int. J. Morphol.*: [online], 2009, Vol. 27, n.1, págs. 69-76, ISSN 0717-9502;

5 La fig. 21B es una micrografía SEM, tomada a 10.000x y que incluye una barra de escala de 1,0 micrón, que muestra la microestructura de una superficie biocompatible de la presente invención producida de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente solicitud;

10 La fig. 22 es una micrografía SEM, tomada a 2000x y que presenta una barra de escala de 10 micrones, que muestra una célula endotelial unida a una mata de fibrina hecha de trombina natural, y que muestra además la orientación bidireccional de la célula con largos salientes filamentosos y fondo fibrilar, como ha sido referido en Brunce y col., "Endothelial Cell Spreading on Fibrin Requieres Fibrinopeptide B Cleavage and Amno Acid Residues 15-42 of the  $\beta$  Chain", *J. Clin. Invest.*, Marzo de 1992, Vol. 89, págs.. 842-850;

15 La fig. 23 es una vista en sección transversal de una imagen ligera de histología de microscopio, que presenta una barra de 50 micrones y manchada con hematoxilina y eosina (H&E), de una pared de dispositivo de injerto vascular de ePTFE de control, que muestra un lumen de flujo en la parte superior de la imagen. Flechas de bloque indican neointima fibromuscular celular representativa que cubre y que infiltra biomaterial de injerto luminal. Las flechas lineales indican núcleos de células, eritrocitos y proteínas dentro de intersticios del biomaterial de ePTFE;

20 La fig. 24 es una vista en sección transversal de una imagen ligera de histología de microscopio, que presenta una barra de 50 micrones y manchada con (H&E), de una pared de dispositivo de injerto vascular que tiene una realización del material biocompatible inventivo, que muestra una superficie luminal en la parte superior de la imagen. Las flechas de bloque indican neointima fibromuscular celular representativa que cubre pero no se infiltra en el biomaterial de injerto luminal. El biomaterial está vacío de núcleos celulares;

La fig. 25 es una micrografía SEM, tomada a 10.000x y que incluye una barra de escala de 1 micrón, de fibras electrohiladas de polímero de policaprolactama ("nailon 6") que comprende otra realización de una superficie biocompatible de la presente invención;

25 La fig. 26 es una micrografía SEM, tomada a 10.000x y que incluye una barra de escala de 5 micrones, de fibras electrohiladas de un polímero termoplástico de poli fluoruro de vinilideno (PVDF) que comprende otra realización de una superficie biocompatible de la presente invención;

La fig. 27 es una micrografía SEM, tomada a 2000x de otra realización de una superficie biocompatible de la presente invención que comprende ePTFE y un revestimiento discontinuo de etileno propileno fluorado (FEP);

30 La fig. 28A es una vista en planta superior de un dispositivo de injerto de stent que incorpora una realización de la presente invención;

La fig. 28B es una vista en perspectiva agrandada de una extremidad del dispositivo de injerto de stent mostrado en la fig. 31A, que ilustra la adición de perforaciones hechas con láser de diámetro de 100 micrones en una de sus extremidades;

35 La fig. 29 es una vista lateral de un dispositivo de injerto de stent que incorpora una realización de la presente invención. Este dispositivo está configurado para reparar un aneurisma torácico aórtico;

La fig. 30 es una vista lateral de un dispositivo de injerto de stent que incorpora una realización de la presente invención. Este dispositivo está configurado para reparar un aneurisma abdominal aórtico;

La fig. 31 es una sección transversal del dispositivo ilustrado en la fig. 30, tomada a lo largo de la línea 31-31;

40 La fig. 32 es una vista en lanzado frontal del injerto de stent de las figs. 30 y 31 mostrado desplegado en un aneurisma abdominal aórtico;

La fig. 33 es una vista superior de un dispositivo de injerto vascular que incorpora una realización de la presente invención, mostrada en corte, implantado como un injerto de acceso arteriovenoso (A-V) en un antebrazo de un paciente;

La fig. 34 es una vista en perspectiva en tres cuartas partes de un dispositivo de reparación de defecto septal entregado por catéter que incorpora una realización de la presente invención;

45 La fig. 35 es una vista en sección transversal de un corazón que muestra el dispositivo de reparación del defecto septal de la fig. 34 implantado para reparar una abertura en el septum del corazón;

La fig. 36 es una vista en perspectiva en tres cuartas partes de un dispositivo de lámina que incorpora una realización de la presente invención;

50 La fig. 37 es una vista en perspectiva en tres cuartas partes de una prótesis de válvula cardíaca desplegada de manera endoluminal que incorpora una realización de la presente invención como valvas de válvula;

La fig. 38 es una representación esquemática de tubo para sangre extracorpóreo que incorpora una realización de la presente invención como la superficie de flujo del tubo;

La fig. 39 es una vista en sección transversal de un balón endoluminal que incorpora la realización de la presente invención como una cubierta de balón;

5 La fig. 40 es una vista en planta superior de un balón endoluminal que incorpora una realización de la presente invención como una superficie exterior del balón;

La fig. 41 es una representación esquemática de la construcción de un tubo a partir de película enrollada helicoidalmente que pone en práctica la presente invención;

10 La fig. 42 es una representación esquemática de un método para construir un tubo a partir de película aplicada longitudinalmente que pone en práctica la presente invención;

La fig. 43 es una representación esquemática de un método para construir un tubo a partir de una película aplicada circunferencialmente ("envoltura de cigarrillo") que pone en práctica la presente invención;

La fig. 44 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes de una realización de la presente invención que consiste de una o más capas de película de la presente invención;

15 La fig. 45 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes de una realización de la presente invención que comprende un tubo de la fig. 44 y una estructura de stent unida al tubo;

La fig. 46 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes de una realización de la presente invención que comprende un tubo de múltiples capas, estando las capas del tubo unidas juntas con un adhesivo continuo o discontinuo;

20 La fig. 47 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes del dispositivo de la fig. 46 que incluye además una estructura de stent unida al tubo;

La fig. 48 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes de una realización de la presente invención que comprende un tubo de múltiples capas, comprendiendo un componente interior del tubo la superficie biocompatible de la invención y comprendiendo un exterior componente del tubo un material o microestructura diferente;

25 La fig. 49 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes del dispositivo de la fig. 48 que incluye además una estructura de stent unida al tubo;

La fig. 50 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes de una realización de la presente invención que comprende un tubo de múltiples capas, comprendiendo un componente interior del tubo la superficie biocompatible de la invención y comprendiendo un componente exterior de tubo un material o microestructura diferente, y múltiples capas adicionales entre el componente interior del tubo y el componente exterior del tubo; y

30 La fig. 51 es una representación esquemática de una vista en perspectiva en tres cuartas partes del dispositivo de la fig. 50 que incluye además una estructura de stent unida al tubo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE LA INVENCION

35 Como se ha indicado en los Antecedentes de la invención, se han realizado intentos previos para proporcionar un conducto artificial para la sangre que se pueda implantar basándose en varias teorías. Las figs. 1 y 2 son foto-micrografías, tomada respectivamente a 250x y 1000x, de una sección de una pared de injertos vasculares de la técnica anterior como se ha ilustrado en la Patente de los EE.UU 6.436.135 de Goldfarb. La patente de Goldfarb describe una prótesis de vaso de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) que emplea una microestructura de nodos 10 y fibrillas 12.

40 La patente de Goldfarb muestra que la "distancia internodal" media de la microestructura "debe caer dentro de un intervalo de valores relativamente estrecho, por ejemplo entre 6 y 80 micrones aproximadamente", Col. 5, líneas 31-34. Cuando la distancia internodal es menor de 6 micrones, Goldfarb muestra que "la superestructura nodo/fibrilla esta así empaquetada apretada de modo que se impida o bien el establecimiento o bien la nutrición continuada de una neointima viable". Col. 5, líneas 51-53.

45 La patente de los EE.UU 6.517.571 de Brauker y col., muestra la utilización de una estructura de contacto con la sangre empaquetada mucho más apretada de 5 micrones o menos que presenta una interfaz de sangre excepcionalmente lisa. La fig. 3 es una foto-micrografía SEM, tomada a 4900x, ilustrada como la fig. 4C en la patente de Brauker y col. En esta SEM, Brauker y col., ilustran una microestructura que está muy orientada en una dirección, estando indicada la dirección principal de orientación por la flecha 14.

50 Así la patente de Goldfarb dirige a un experto en la técnica a buscar una estructura microporosa que tenga una distancia internodal de 6 a 80 micrones de modo que permita el crecimiento celular interno. Tomando un enfoque diferente, la

patente de Brauker y col., enseña la utilización de materiales con una distancia internodal de menos de 5 micrones, pero una que está muy orientada en una dirección. Como se ha explicado a continuación, la presente invención emplea una microestructura de distancia internodal menor de 5 micrones que está también equilibrada en su microestructura. Esto proporciona un material que tiene un gran número de poros de tamaño de poro muy pequeño y que puede ser tanto muy delgada como muy fuerte, haciéndola particularmente adecuada para utilizar en dispositivos de bajo perfil.

### **Definiciones**

Se han utilizado las siguientes definiciones a lo largo de toda esta solicitud:

"Crecimiento celular interno", como es utilizado en este documento, define un estado por el que las células, incluyendo pero no estando contenidas a glóbulos rojos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, etc., se infiltran en la microestructura de un biomaterial de tal modo que sustancialmente todo el cuerpo de la célula, incluyendo el núcleo celular, reside dentro del biomaterial y por debajo de su superficie.

"Nodo", como es utilizado en este documento, define una masa microscópica de material polímero, que puede comprender cualquier masa de material a partir de una conglomeración relativamente grande de polímero a pequeños contactos de material existentes en la intersección o terminación de dos o más fibrillas.

"Fibrilla" como es utilizado en este documento, define fibras microscópicas de material polímero que se conectan entre dos o más nodos de polímero.

"Equilibrado" o "distribuido biaxialmente" como es utilizado en este documento, define una morfología de microestructura de polímero por la que la distancia internodal ("IND") en una primera dirección x es aproximadamente la misma que la IND en una dirección y perpendicular, con una relación preferida de IND en las direcciones x e y de aproximadamente 4:1 a 1:1. Esto es en contraste con la microestructura de los dispositivos de la técnica anterior mostrada en las figs. 1 a 3 por lo que los nodos y fibrillas exhiben una inclinación distinta a lo largo del eje x o y de la micrografía. Para ciertos materiales polímeros, tales como fluoropolímeros expandidos (por ejemplo, ePTFE), la microestructura equilibrada puede también reflejar resistencias mecánicas a tracción de matriz (MTS) aproximadamente iguales en las direcciones x e y. Cuando se emplea una relación de MTS en las direcciones x e y para determinar una microestructura equilibrada, se prefiere de nuevo que la relación sea aproximadamente de 4:1 a 1:1.

La microestructura de una superficie biocompatible de una realización de la presente invención esta mostrada en las micrografías SEM de las figs. 4 y 5. Estas micrografías, tomadas a 10.000x y a 5000x, respectivamente, y mostrando cada una barras de escala de 1 micrón, ilustran una microestructura de fibrillas cortas 20, del orden de 5 micrones o menos, y nodos 22 de interconexión relativamente pequeños.

No puede verse comparando las figs. 4 y 5 con la técnica anterior mostrada en las figs. 1 a 3, los nodos y fibrillas en los materiales de la invención de las figs. 4 y 5 tienen una orientación más equilibrada en direcciones perpendiculares que la orientación nodo-fibrilla muy asimétrica o alineada en la técnica anterior mostrada en las figs. 1 a 3.

Otra realización de la presente invención está mostrada en la micrografía SEM de la fig. 6. Esta micrografía, también tomada a 10.000x, ilustra fibrillas 20 cortas (5 micrones o menos) con nodos 22 incluso menores. De nuevo, la microestructura está relativamente equilibrada en direcciones perpendiculares.

Se ha demostrado que una microestructura de PTFE expandido (ePTFE) como se ha ilustrado en las figs. 4, 5 y 6 y como se ha descrito en este documento proporciona un rendimiento de contacto con la sangre opcional. Sin pretender limitar la presente invención a ninguna caracterización física particular de tal microestructura, esta microestructura puede ser cuantificada en una variedad de formas, tal como por distancias internodales medias ("IND"), grosores de fibrillas medios, dimensiones nodales medias, dimensiones de fibrillas y nodales relativas, orientación general de la microestructura, etc. Las definiciones y detalles de tales métodos de caracterización son descritos en mayor detalle a continuación y en los ejemplos incluidos en este documento.

Como punto de partida para la caracterización de un material utilizado en la presente invención, hemos empleado una micrografía SEM ampliada a 10.000x representativa de biomaterial con aproximadamente una EHT de 2000 V. A partir de esta micrografía, se ha seleccionado un muestreo representativo de al menos las 30 fibrillas más gruesas. Por ejemplo, la fig. 7 es la micrografía SEM de la fig. 4 que muestra la identificación de 32 fibrillas más gruesas (indicadas por las barras 24) utilizada para caracterizar la microestructura.

La fig. 8A muestra cómo medir la IND. En primer lugar, se toman las mediciones de las distancias más largas entre 30 o más nodos adyacentes en la micrografía, como se ha mostrado por las líneas 26 representativas de la IND. La longitud de la IND es medida de nodo a nodo. Así, donde una fibrilla corta a otra fibrilla (creando un punto nodal), tal como se ha indicado por las flechas 28a, 28b a lo largo de la línea de puntos 30, no es apropiada una medición de la IND más allá del punto de intersección. Por ejemplo, en la fig. 8A, midiendo las 32 INDs más largas, se ha determinado que las INDs oscilan desde 0,94 a 3,80 micrones, con una IND media de aproximadamente 1,7 micrones +/- 0,6 micrones. Aplicando una metodología similar a la micrografía SEM de la fig. 6, sus 32 INDs más largas oscilan desde 1,39 a 6,41 micrones, con una IND media de aproximadamente 2,95 micrones +/- 1,22 micrones.

Las figs. 8C y 8D muestran cómo seleccionar aleatoriamente un conjunto de nodos para determinar distancias internodales medias en una muestra. En este método, como se ha mostrado en la fig. 8C, las líneas de retículo horizontal y vertical son trazadas a través de la micrografía SEM de 10.000x, tal como la fig. 4, cada una al 50% de las dimensiones de la imagen y extendiéndose a través de la altura y anchura de la imagen. Cada punto está marcado donde una línea de retículo cruza un nodo, como se ha ilustrado con flechas en la fig. 8C. Como se ha mostrado en la fig. 8D, las distancias entre cada uno de tales módulos identificados puede ser medida a continuación definiendo la distancia desde un límite nodal al siguiente, como se ha ilustrado en las líneas oscuras de la fig. 8D. Las distancias a lo largo de las líneas de retículo que no están entre dos nodos son ignoradas, como se ha ilustrado por las líneas delgadas en la fig. 8D. Una vez que al menos se han hecho 30 mediciones de este modo, todas las distancias internodales pueden ser entonces medidas y determinadas las distancias medias.

Si no se han recogido al menos 30 mediciones a lo largo de las dos líneas de retículo, entonces se dibuja otro conjunto de líneas de retículo en el 10% de la anchura y altura de la imagen y puede recogerse un segundo conjunto de mediciones de distancia internodal. Este proceso puede continuar, dibujando líneas de retículo a intervalos del 10% a través de la imagen, hasta que se hayan recogido al menos 30 mediciones.

Utilizando los métodos de muestreo descritos anteriormente con respecto a las figs. 7, 8A, 8C y 8D, pueden definirse las propiedades relativas de las distintas superficies biocompatibles de la invención descritas en esta solicitud. Éstas están resumidas en la siguiente tabla:

Muestra	Figura	IND de las 32 mayores			32 IND aleatorias			X:Y IND *	Orientación Fibrilla
		Media (µm)	Desv. Est. (µm)	Rango (µm)	Media (µm)	Desv. Est. (µm)	Rango (µm)		
Técnica Anterior	11 (2ª columna)	46,7	8,6	34,2-65,9	15,7	10,9	4,5-44,5	0,6 (1,7)	15,0
Técnica Anterior	3	3,0	0,9	1,8-5,2	0,8	0,7	0,2-3,1	1,2	8,0
Superficie Inventiva	6	2,6	0,7	1,4-3,9	0,5	0,4	0,1-1,7	1,1	47,0
Superficie Inventiva	12 (2ª columna)	2,5	0,9	1,4-5,3	0,6	0,4	0,1-1,9	1,0	55,0
Superficie Inventiva	5	1,7	0,6	0,9-3,8	0,9	0,9	0,1-3,8	0,93 (1,1)	37,0
Superficie Inventiva	11 (5ª columna)	1,2	0,3	0,7-1,8	0,4	0,3	0,04-1,1	0,6 (1,7)	58,0
Superficie Inventiva	12 (3ª columna)	1,2	0,3	1,6-1,9	0,3	0,3	0,05-1,2	0,9 (1,1)	57,0

\* Si <1, inversa (es decir, Y:X) indicada entre paréntesis

La fig. 8B ilustra mediciones representativas de anchuras nodales por lo que se toma la dimensión más larga de cada nodo en una micrografía SEM a 10.000x, tal como la micrografía de la fig. 4. Como puede verse, la mayoría de los nodos en la estructura tienen pequeñas anchuras nodales bastante menores de 1 micrón. Sin embargo, como se ha mostrado ocasionalmente una serie de pequeños nodos pueden unirse en una estructura con anchura nodal significativamente mayor de 4 micrones o más. Las anchuras nodales medias se determinan a través de la selección de los 32 nodos más gruesos, como se ha descrito anteriormente con respecto a la fig. 7, y midiendo la mayor dimensión de cada uno, o a través del método de muestreo de retículo descrito anteriormente con respecto a la fig. 8C.

A partir de los métodos de muestreo descritos anteriormente en micrografías representativas, puede realizarse un número de mediciones adicionales. En la fig. 9, se han mostrado seis mediciones de grosor de fibrilla representativo a partir de las 32 fibrillas más gruesas identificadas en la fig. 7. Midiendo las partes más gruesas aproximadamente de cada una de las 32 fibrillas más gruesas, puede determinarse que las fibrillas más gruesas oscilan desde 0,17 a 0,40 µm de grosor, con un grosor medio de aproximadamente 0,24 micrones +/- 0,05 micrones. Aplicando una metodología similar a la micrografía SEM de la fig. 6, sus fibrillas más gruesas oscilan desde 0,09 a 0,17 micrones de grosor, con un grosor medio de aproximadamente 0,12 micrones +/- 0,02 micrones.

Empleando de nuevo las 32 fibrillas más gruesas identificadas de la fig. 7, en la fig. 10 pueden determinarse orientaciones de fibrillas representativas. En este caso, se ha determinado del grado de variación de cada una de las 32 fibrillas desde la orientación axial del dispositivo (como se ha descrito en la sección ejemplar siguiente y como se ha indicado por la línea horizontal 34). Seis de tales mediciones están mostradas en la fig. 10. Midiendo cada una de las 32

5 fibrillas más gruesas, puede determinarse que el grado de orientación desde la dirección axial oscila desde aproximadamente 4 a 90 grados, con una orientación media de aproximadamente 37 grados +/- 20 grados. Aplicando metodología similar a la micrografía SEM de la fig. 6, su grado de orientación desde la dirección axial oscila desde aproximadamente 7 a 87 grados, con una orientación media de aproximadamente 47 grados +/- 19 grados. En dispositivos con una orientación axial clara no, tal como un dispositivo de lámina o parche, puede elegirse una dirección axial arbitraria para determinar las orientaciones de fibrillas de acuerdo con la presente invención.

Estas y otras caracterizaciones de los biomateriales empleados en la presente invención están descritas con más detalle a continuación.

10 Las figs. 13A, 13B, 13C, y 13D son micrografías SEM, tomadas cada una a 200x, de cuatro películas de PTFE expandido utilizadas para crear superficies biocompatibles de la presente invención. A este nivel de aumento, no se pueden discernir las microestructuras de estos materiales. En contraste, la microestructura de materiales de ePTFE utilizados en dispositivos de la técnica anterior, tales como el injerto vascular mostrado en la fig. 1 pueden ser discernidas a este nivel de aumento. Esta ilustra además la única microestructura de la presente invención.

15 A 10.000x, como se ha mostrado en las figs. 14A, 14B, 14C, y 14D, las microestructuras de cada una de estas cuatro superficies biocompatibles de la presente invención pueden ser vistas y distinguidas claramente. Aunque cada una de estas microestructuras es distinguida por su propia forma específica, comparten varias características, incluyendo que tienen una INds muy cortas, siendo similares relativamente en distancias internodales en las direcciones x e y (es decir, estando "equilibradas" morfológicamente), y teniendo nodos relativamente pequeños con relación a la longitud de la fibrilla. De hecho, las microestructuras de las figs. 14A, 14B, y 14C presentan nodos extremadamente pequeños, por lo  
20 que los nodos son esencialmente puntos nodales en la intersección de las fibrillas.

La creación y pruebas de estas variaciones de la presente invención están explicadas en los Ejemplos descritos a continuación.

Materiales de PTFE expandido utilizados en la presente invención tienen rangos de propiedades generales y preferidas que están resumidos en las tablas siguientes:

Tubo o película de ePTFE para utilizar en la creación de la superficie biocompatible inventiva	Rango General	Rango Preferido
Grosor	0,0001 a 0,1 mm	0,001 a 0,05 mm
Masa Por Área	0,1 a 40 g/m <sup>2</sup>	0,3 a 20 g/m <sup>2</sup>
Área/Masa	10 a 50 m <sup>2</sup> /g (>10,m <sup>2</sup> /g)	15 a 35 m <sup>2</sup> /g (>15 m <sup>2</sup> /g)
Punto de burbuja	200 a 1500 kPa	350 a 700 kPa
Flujo de Aire	0,01 a 30 Frazier	0,1 a 10 Frazier
Resistencia a Tracción de Matriz (MTS) en al Menos Una dirección	150 a 700 MPa	350 a 600 MPa
Relación de Equilibrio de MTS	4:1 a 1:1	1,5:1 a 1:1
Distancia Internodal Media	0,001 a 5 µm	1 a 5 µm, y más preferiblemente 1 a 3 µm
Anchura de Fibrilla	0,02 a 0,3 µm	0,05 a 0,2 µm
Anchura Nodal	0,1 a 1,5 µm	0,2 a 1,0 µm
Orientación de Fibrillas	20 a 70°	30 a 60°
Grosor de pared	0,001 a 5 mm	0,02 – 1,3 mm
Diámetro Interior (ID) Distancia Internodal	0,001 a 5 µm	1 a 5 µm, y más preferiblemente 1 a 3 µm
ID Anchura de Fibrilla	0,02 a 0,3 µm	0,05 a 0,2 µm
Relación de Equilibrio de Resistencia	4:1 a 1:1	1,5:1 a 1:1
Anchura Nodal	0,1 a 1,5 µm	0,2 a 1,0 µm
ID Orientación de Fibrillas	20 a 70°	30 a 60°

25 Para demostrar la funcionalidad de la superficie biocompatible de la presente invención, se ha llevado a cabo un estudio por el que un dispositivo de control de injerto de stent endoluminal (que comprende un bastidor de metal de nitinol unido

a un injerto de ePTFE) y empleando un revestimiento de heparina unido de manera covalente, comercialmente disponible bajo la marca registrada GORE VIABAHN® de W. L. Gore & Associates, Inc., fue implantado en la arteria carótida de un can durante un período de 60 días. Este producto comercial está caracterizado por una microestructura con una IND media de aproximadamente 47 micrones y una microestructura que está predominantemente expandida solo en un eje (orientada asimétricamente). A este respecto, la superficie biocompatible inventiva del dispositivo se parece a la microestructura mostrada en la columna 2 (encabezada "Tubo expandido para ID extruido, muy orientado") de la fig. 11 en la presente solicitud.

De manera similar, una realización de injerto de stent vascular de la presente invención hecho de acuerdo con el Ejemplo 3 siguiente, y que incluye también un revestimiento de heparina unido de manera covalente, fue implantado en una arteria carótida de un can bajo idénticas condiciones y durante el mismo período de tiempo. La microestructura de este dispositivo está caracterizada por una IND media de aproximadamente 1,7 micrones, y una microestructura que es esencialmente equilibrada en sus direcciones x e y. La superficie biocompatible es similar a la microestructura mostrada en las figs. 4 y 5 en la presente solicitud.

Después de 60 días de implantación, cada uno de estos dispositivos fue recogido y examinado bajo SEM. El dispositivo de control comercial funcionó de manera consistente con un rendimiento histórico, demostrando que no hay respuesta corporal negativa exterior y mostrando signos iniciales de endotelización típica de la superficie en contacto con la sangre, como se ha mostrado en las figs. 15, 16 y 17. De modo similar, el injerto de stent inventivo ha demostrado una respuesta corporal y celular exterior muy similar, como se ha mostrado en las figs. 18, 19, y 20. Esto es notable ya que la microestructura del injerto de stent inventivo comprende una microestructura mucho más ligera que del dispositivo de control. Como estos pequeños poros prohíben el crecimiento interno de los núcleos de células directamente, las células endoteliales respondieron aparentemente a la superficie de contacto con la sangre inventiva de una manera muy similar a una respuesta celular endotelial a un sustrato de fibrina natural.

La fig. 15 es una micrografía SEM, tomada a 250x de la superficie luminal de un dispositivo de control comercial implantado en una arteria carótida de un can durante 60 días, que muestra una estructura de nodos y fibrillas de ePTFE en el lado izquierdo de la micrografía cubierta con células dispersadas y proteínas que llenan los espacios inter-fibrillas. Flechas de bloque a la derecha de la micrografía identifican el tejido celular confluyente que cubre la superficie.

La fig. 16 es una micrografía SEM, tomada a 1000x, de la superficie luminal del dispositivo de control que muestra una estructura de nodos y fibrillas de ePTFE, con las flechas de bloque identificando nodos de ePTFE representativos. Las flechas lineales que identifican fibrillas representativas interconectan los nodos. De nuevo el tejido celular confluyente cubre la superficie en la derecha;

La fig. 17 es una micrografía SEM, tomada a 667x, de la superficie luminal del dispositivo de control, que muestra la estructura de nodos 10 y fibrillas 12 de ePTFE. Las flechas de bloque a la derecha de la micrografía identifican el tejido celular confluyente que cubre la superficie de biomaterial de ePTFE. La morfología del biomaterial de ePTFE está mostrada en el lado izquierdo ampliamente llenado con proteínas pero con algunos espacios inter-fibrillas vacíos visibles. Las flechas lineales identifican células que cubren la superficie de ePTFE; Obsérvese el pequeño tamaño de las células con relación a las grandes distancias entre nodos en la microestructura de la superficie luminal del dispositivo de control.

Por contraste, la fig. 18 es una micrografía SEM, tomada a 500x, de una superficie luminal de un dispositivo de ensayo inventivo, implantado en una arteria carótida de un can durante 60 días. Las flechas de bloque identifican el tejido celular confluyente representativo que cubre la superficie de biomaterial a la izquierda de la imagen. En el lado derecho de la imagen, pueden verse células endoteliales dispersadas y unidas a la microestructura apretada de la superficie inventiva de contacto con la sangre, consistentes con un fenotipo migratorio. Las flechas lineales identifican células individuales representativas de morfología nuclear similar que cubren la superficie de biomaterial base inventivo.

La fig. 19 es una micrografía SEM, tomada a 1000x, de una superficie luminal del dispositivo de ensayo de la invención. De nuevo las flechas de bloque identifican el tejido celular confluyente representativo que cubre la superficie de biomaterial de polímero en la parte superior de la imagen, y las flechas lineales identifican células individuales representativas de morfología nuclear similar que cubren la superficie en la parte inferior de la imagen. Debido a la apretada microestructura del biomaterial inventivo, no hay espacios inter-fibrillas identificados que permitirían la infiltración de núcleos celulares;

La fig. 20 es una micrografía SEM, tomada a 2000x, de una superficie luminal del dispositivo de ensayo de la invención, identificando las flechas lineales células individuales representativas de morfología similar que cubren la superficie del biomaterial. Como puede verse, las células parecen estar fácilmente unidas directamente al biomaterial de la invención subyacente. Obsérvese de nuevo que las células están dispersadas con orientación bidireccional de las células, y largos salientes filamentosos unidos a la superficie protésica. Esto es consistente con un fenotipo migratorio. No se ha visto evidencia de células redondeadas con orientación no polar. Además, no hay espacios inter-fibrillas que permitirían la infiltración de núcleos celulares.

Cuando se emplean los términos "íntima" o "íntimamente" con respecto a la unión celular al biomaterial de la presente invención, están destinados a soportar que, bajo una micrografía de 2000x o menos, las células parece que se unen

estrechamente al biomaterial subyacente sin que el cuerpo se aplique en primer lugar a una capa intermedia visible de otros materiales al biomaterial del sustrato, tales como otras células, fibrina, etc. Se sospecha que el cuerpo puede estar aplicando otros materiales al biomaterial del sustrato para facilitar la unión celular, tales como distintas proteínas y similares a un nivel molecular, pero por el contrario materiales intermedios mayores que se han encontrado típicamente en superficies artificiales de contacto con la sangre existentes antes de una endotelización satisfactoria, tal como fibrina, estos no son fácilmente distinguibles en micrografías de este aumento (es decir, de 500 a 2000x). Debería observarse que no se conoce aún la función de un componente de heparina unido de manera covalente utilizado en combinación con la microestructura inventiva para facilitar la unión y migración celular endotelial.

Es interesante observar que hay alguna similitud de morfología entre la superficie inventiva de la presente invención y las superficies de fibrina naturales que ocurren en un cuerpo de un mamífero que puede fomentar la unión de células endoteliales. La fig. 21A muestra una mata de fibrina natural que puede ser encontrada en la superficie luminal (flujo) de una arteria humana, como se ha publicado en Pretorius y col., "Comparative Scanning Electron Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals", *Int. J. Morphol.*: [online], 2009, Vol. 27, n.1, págs. 69-76, ISSN 0717-9502. Esta fibrina presenta una morfología de fibrillas esencialmente cortas, con una distancia internodal del orden de menos de 5 micrones, que se cortan en lo que son esencialmente puntos nodales pequeños. Además, la microestructura está esencialmente equilibrada en las direcciones x e y. La anchura de las fibrillas de fibrina se ha informado que es del orden de 23 a 441 nm.

La superficie biocompatible de la presente invención está mostrada bajo un aumento similar en la micrografía de la fig. 21B. Como puede verse, la microestructura artificial de la presente invención presenta una morfología notablemente similar a la de la fibrina natural, incluyendo que tiene fibrillas cortas (con una distancia internodal de 5 micrones), fibrillas que se cortan en pequeños puntos nodales, y estando la microestructura equilibrada aproximadamente en las direcciones x e y. Estas fibrillas tienen una anchura del orden del 90 a 320 nm.

Es además interesante que las respuestas celulares relativas conseguidas con la presente invención también reflejan respuestas celulares endoteliales deseables recogidas en la literatura. La fig. 22 es una micrografía SEM tomada a 2000x, que muestra una célula endotelial unida a una mata de fibrina hecha de trombina natural, como ha sido recogido en Brunce y col., "Endothelial Cell Spreading on Fibrin Requires Fibrinopeptide B Cleavage and Amno Acid Residues 15-42 of the  $\beta$  Chain", *J. Clin. Invest.*, Marzo de 1992, Vol. 89, págs.. 842-850. Esta micrografía es identificada por los autores como representativa de una unión celular endotelial deseable, mostrando la célula la orientación bidireccional y largos salientes filamentosos que se unen a un fondo de fibrillas. Como puede verse, esta morfología de células es similar a la unión celular al material inventivo mostrado en las figs. 18 a 20.

La fig. 23 muestra la sección transversal de una pared de un injerto de stent vascular de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) con heparina unida de manera covalente como está disponible comercialmente bajo la marca registrada GORE VIABAHN® de W. L. Gore & Associates, Inc., que fue implantada en la arteria carótida de un can durante un período de 60 días. Este producto comercial está caracterizado por una microestructura con una longitud de fibrilla media de aproximadamente 47 micrones y una microestructura que está predominantemente expandida solo en un eje. A este respecto, la superficie de contacto con la sangre del dispositivo se parece a la microestructura mostrada en la columna 2 (encabezada "Tubo expandido, extruido para ID, muy orientado") de la fig. 11 en la presente solicitud.

La fig. 23 muestra el tejido que hace contacto con el lumen del flujo orientado en la parte superior de la figura. Las flechas de bloque indican neointima fibromuscular celular representativa que cubre e infiltra biomaterial de injerto luminal. Las flechas lineales indican núcleos de células, eritrocitos y proteínas dentro de intersticios del biomaterial de ePTFE.

La fig. 24 muestra la sección transversal de una pared desde un injerto de stent vascular que incorpora una superficie de contacto con la sangre de la presente invención hecha de acuerdo con el Ejemplo 3 siguiente, que es implantado en una arteria carótida de un can bajo idénticas condiciones y durante el mismo período de tiempo que el dispositivo de la fig. 23. La microestructura de este dispositivo inventivo está caracterizada por una IND media de aproximadamente 1,7 micrones, y una microestructura que es esencialmente equilibrada en sus direcciones x e y. Esta superficie de contacto con la sangre se parece a la fig. 5 en la presente solicitud.

La fig. 24 muestra una matriz celular que hace contacto con el volumen de flujo en la parte superior de la imagen. Las flechas de bloque indican neointima fibromuscular celular representativa que cubre pero no se infiltra en el biomaterial de injerto luminal. El biomaterial está vacío de núcleos celulares. La respuesta celular mostrada en la fig. 24 demuestra que las células no están penetrando en la microestructura del material inventivo. Sin embargo parece que las células se están uniendo satisfactoriamente a la superficie del sustrato artificial y se está estableciendo una capa celular endotelial sana sobre la superficie del flujo del dispositivo.

Como se ha observado, se cree que puede emplear una variedad de materiales para conseguir los beneficios de la presente invención. Ciertamente materiales fluoropolímeros tales como PTFE y FEP son deseables por su biocompatibilidad probada, pero otros materiales hechos de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención pueden proporcionar un rendimiento comparable. A modo de ejemplo, la fig. 25 es una micrografía SEM, tomada a 10.000x de fibras electro-hiladas de polímero de policaprolactama ("nylon 6") que comprende una superficie biocompatible de la presente invención. Estas fibras como se ha mostrado comprenden filamentos de material que se

cortan en puntos nodales. Cada segmento entre puntos nodales comprende una longitud de menos de aproximadamente 5 micrones de longitud. De nuevo, esta microestructura está relativamente equilibrada en las direcciones x e y.

También pueden formarse fluoropolímeros termoplásticos en una superficie biocompatible de la presente invención. Como se ha mostrado en la fig. 26, se pueden fabricar fibras electro-hiladas de un polímero termoplástico de poli fluoruro de vinilideno (PVDF) que comprenden segmentos de filamentos cortos de menos de 5 micrones de longitud entre puntos nodales pequeños que se cortan. La microestructura está relativamente equilibrada en las direcciones x e y. En este caso, una manta cohesiva de fibras de PVDF electro-hiladas fue realizada utilizando una unidad NanoSpider NS Lab 500 (Elmarco, Inc., Morrisville, NC). El material de PVDF fue conformado hilando una solución al 14% de KYNAR 710 PVDF (Arkema Inc., King of Prussia, PA) en una mezcla de dimetilformamida (DMF):Acetona de 4:1. También en la solución había 90 ppm de bromuro de tetraetilamonio para mejorar la conductividad de la solución. Las condiciones de hilatura fueron de 47,5 kV, con una distancia de separación de electrodos de 135 mm, y una humedad del 35% a 23 °C. También pueden ser electro-hilados una variedad de otros materiales de una manera similar, tal como poliéster, elastómeros, fluoroelastómeros, hidrogeles, fibroina, etc.

Otro ejemplo de una superficie biocompatible de la presente invención está ilustrado en la micrografía SEM de la fig. 27. En este ejemplo, la superficie inventiva comprende una combinación de ePTFE con una microestructura apretada de nodos 36 y fibrillas 38, como se ha descrito en este documento, y un revestimiento discontinuo 40 de etileno propileno fluorado (FEP).

La superficie biocompatible de la presente invención puede ser incorporada en una amplia variedad de productos, incluyendo dispositivos que son introducidos temporalmente en un cuerpo, dispositivos que son implantados en el cuerpo, y dispositivos que hacen contacto con la sangre de forma extracorpórea. Sin pretender limitar la presente invención a ninguna forma particular del dispositivo, se han descrito ejemplos de cada uno de estos usos en las figs. 28 a 51 siguientes.

La fig. 28A muestra un dispositivo 42 de injerto de stent que comprende al menos un elemento 44 de stent y un elemento 46 de injerto que incorpora una superficie biocompatible de la presente invención. De esta forma, el injerto de stent 42 está diseñado para inserción en un vaso sanguíneo periférico, tal como en arterias de las piernas o brazos, para tratar condiciones oclusivas o de aneurisma en el vaso sanguíneo. La superficie biocompatible inventiva puede estar prevista en el interior, en el exterior, o en ambos lados del elemento de stent 44 en este tipo de dispositivo.

La superficie de la presente invención puede comprender materiales excepcionalmente fuertes que pueden estar configurados en dispositivos de contacto con la sangre muy delgados construidos a partir de muy pocas capas de material, hasta dispositivos relativamente gruesos construidos a partir de muchas capas de material inventivo y/o a partir de combinaciones de los polímeros de la presente invención con otros materiales. Como tal, los dispositivos hechos con el material inventivo pueden comprender grosores que oscilan desde bastante menos de 0,1 micrones 5 mm o más de grosor, incluyendo superficies que comprenden <0,1 mm, <0,05 mm, <0,01 mm, <0,005 mm, etc., de grosor.

La fig. 28B muestra una lista ampliada de una extremidad del dispositivo 42 de injerto de stent de la fig. 28A. Esta vista muestra la adición opcional de una serie de perforaciones 48 en una o ambas extremidades del dispositivo, que penetran en al menos una parte del material inventivo y pueden extenderse completamente a través de su grosor. Como se ha explicado adicionalmente en los ejemplos siguientes, tales perforaciones 48 se cree que ayudan a la unión de células al dispositivo. Las perforaciones 48 de esta forma pueden hacerse mediante una variedad de métodos, tales como con agujas o mediante el uso de láseres o aparato de aplicación de calor. En la forma mostrada, las perforaciones 48 son de aproximadamente 100 micrones de diámetro y están hechas utilizando un láser.

La fig. 29 muestra un dispositivo 50 de injerto de stent que incorpora una superficie de contacto con la sangre de la presente invención configurada para inserción en un vaso de diámetro grande, tal como para la reparación de la aorta torácica. El dispositivo comprende un injerto 52 que incorpora la superficie inventiva de uno o más elementos de stent 54 diseñados para entregar y mantener el elemento de injerto en contacto con las paredes de un vaso.

Las figs. 30 a 32 muestran un dispositivo 56 de injerto de stent que incorpora una superficie de contacto con la sangre de la presente invención configurado para reparar un vaso bifurcado, más ancho, tal como la aorta abdominal. Este dispositivo es de diseño y construcción similares al descrito en la patente de los EE.UU. 7.682.380 de Thomson y colaboradores. El dispositivo comprende uno o más elementos de injerto 58 y uno o más elementos de stent 60. La fig. 32 muestra el dispositivo desplegado en una aorta abdominal 62 para reparar un aneurisma 64 en ella. La superficie inventiva puede ser aplicada al dispositivo de una manera similar a la descrita en la patente de Thomson y col., con o sin el uso de elementos de tubo adicionales.

La fig. 33 es una vista superior de un dispositivo 66 de injerto vascular que incorpora una superficie de contacto con la sangre de la presente invención. Este dispositivo 66 está mostrado en corte implantado como un bypass entre una arteria 68 y una vena 70 en el antebrazo 72 de un paciente (comúnmente denominado como un injerto de acceso A-V). El injerto vascular 66 puede estar provisto de un refuerzo 74, anillos, alivio de tensión, componentes de elastómero, stents externos y/o internos, etc., como están previstos comúnmente en distintos dispositivos de injerto vasculares. De nuevo, la superficie inventiva puede ser utilizada en combinación con uno o más materiales distintos o el injerto vascular puede ser

construido totalmente a partir del material de la superficie que hace contacto con la sangre. Pueden utilizarse construcciones similares de injerto vascular para una amplia variedad de otros propósitos, incluyendo, sin limitación, procedimientos de bypass, reparaciones de aneurismas vasculares, reparaciones de oclusiones vasculares, etc.

5 Otro uso contemplado del material inventivo es en dispositivos utilizados para reparar defectos en vasos u órganos. Por ejemplo, las figs. 34 y 35 muestran un dispositivo de cierre 74, tal como un dispositivo de oclusión para reparar una  
 10 abertura en el septum del corazón. El dispositivo de cierre comprende un bastidor de expansión 76, tal como uno creado a partir de nitinol o acero, y una cubierta 78 que puede ser construida del material biocompatible de la presente invención o puede incluir el mismo. Como se ha mostrado en la fig. 35, el dispositivo 74 es entregado a un corazón 80 utilizando un catéter 82 y es desplegado para ocluir una abertura 84 entre las cámaras del corazón 86, 88. El uso de la superficie  
 15 inventiva para este propósito se cree que es beneficioso para mitigar la respuesta corporal extraña negativa del dispositivo in situ. Un experto en la técnica debería apreciar que hay una amplia variedad de otros oclusores, taponos que se pueden implantar, o dispositivos de embolización que pueden beneficiarse por inclusión de una superficie biocompatible de la presente invención.

20 Otro uso de la superficie biocompatible de la presente invención es como una lámina 90, tal como la mostrada en la fig. 40. La lámina 90 de ser construida totalmente a partir del material inventivo, o puede comprender un material compuesto con el material inventivo previsto en una o ambas superficies de la lámina 90 (y/o en una capa intermedia de la lámina). Láminas de esta forma pueden ser utilizadas para muchos propósitos diferentes, incluyendo para reparar orificios o  
 25 desgarros en vasos u órganos, para reforzar vasos u órganos debilitados, para conformar estructuras anatómicas in situ tales como válvulas, o para cualquier otro uso actualmente conocido o posteriormente propuesto para tal material en lámina. Además, el material en lámina puede ser también conformado en otras formas, tal como siendo enrollado o formado de otra manera en un tubo, y/o combinado con otros materiales para formar otros dispositivos, tales como injertos de stent, oclusores, válvulas cardíacas, etc.

30 Como se ha observado, el material biocompatible de la presente invención puede ser formado en valvas para distintos dispositivos de válvula, tales como la prótesis 92 de válvula cardíaca mostrada en la fig. 37. La válvula cardíaca 92 mostrada está diseñada para ser entregada mediante catéter y desplegada remotamente dentro del corazón. Como tal, la válvula comprende un bastidor expandible 94 y una o más valvas 96A, 96B, 96C de válvula formadas a partir del material biocompatible de la presente invención o que lo incluyen. Válvulas que incorporan material inventivo pueden también comprender válvulas que pueden ser implantadas a través de procedimientos quirúrgicos, y válvulas que pueden ser utilizadas en cualquier parte del cuerpo, tal como en el sistema venoso.

35 La fig. 38 muestra una representación esquemática de un tubo 98 para sangre extracorpóreo que incorpora la superficie biocompatible de la presente invención como superficie de flujo del tubo. El tubo de esta naturaleza puede ser utilizado para diálisis, para administración de sangre o de suero, en una máquina de corazón-pulmones, o en cualquier aplicación que manipule sangre de forma extracorpórea. El tubo puede ser construido totalmente a partir del material inventivo o el material inventivo puede ser combinado con otros materiales, tal como empleando el material de contacto con la sangre como un revestimiento para materiales convencionales de tubo para la sangre tales como PTFE, nailon, poliuretanos, o  
 40 silicona.

45 El material biocompatible de la presente invención puede también ser incorporado a dispositivos que son introducidos sólo temporalmente dentro del cuerpo de un paciente, tales como catéteres, balones, dispositivos de filtro de sangre, fundas para introductor, alambres de guía, etc. Dos ejemplos de tales usos están mostrados en las figs. 39 y 40. La fig. 39 ilustra un balón endoluminal 100 que incorpora el material inventivo como una cubierta 102 de balón sobre un balón de catéter. La cubierta 102 en este caso emplea el material inventivo como su superficie exterior (enfrentada a la sangre). Un balón 104 estanco a fluidos separado u otro elemento inflable/expandible está previsto dentro de la cubierta 102 para proporcionar la funcionalidad requerida.

50 La fig. 40 muestra otra forma de un balón endoluminal 106 que incorpora el material biocompatible de la presente invención como una superficie exterior 108 del balón de catéter. De esta forma, el material inventivo es combinado íntegramente con los elementos de contención de presión del balón.

55 Como puede verse, muchos de los usos del material biocompatible de la presente invención implican la conformación del material en una amplia variedad de construcciones tridimensionales. Descritos a continuación con referencia a las figs. 41 a 51 hay varios ejemplos de cómo pueden formarse dispositivos tubulares inventivos diferentes a partir del material inventivo. Estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos de las muchas maneras en las que la superficie biocompatible de la presente invención puede ser utilizada y no para ser limitativos de otros usos posibles.

Las figs. 41, 42, y 43 muestran tres métodos básicos para tomar una lámina, película, o cinta (siendo todas denominadas en general como una "película") de material inventivo y formarla a un tubo. La fig. 41 demuestra que un tubo 110 puede ser formado envolviendo una película estrecha 112 de material inventivo helicoidalmente alrededor de un mandril para conformar el tubo. La película incluye bordes 114a, 114b.

Alternativamente, la fig. 42 demuestra que puede formarse un tubo 110 aplicando una o más tiras de material de película 112 longitudinalmente a lo largo del eje eventual del tubo 110.

Además, la fig. 43 demuestra que puede formarse un tubo 110 envolviendo circunferencialmente la película 112 (es decir, de una manera comúnmente denominada como una "envoltura de cigarrillo").

Con respecto a cada una de las construcciones tubulares antes descritas de las figs. 41 a 43, debería apreciarse que la envoltura puede comprender una única capa de material o muchas capas aplicadas una sobre otra. Tal envoltura puede ser conseguida solapando los bordes del material de la película a cada vuelta o el material puede ser alineado de modo que los bordes hagan tope uno con otro o, en el caso de la aplicación de múltiples capas, puede dejarse un espacio entre los bordes de la película en cualquier capa dada. Las capas del tubo pueden ser unidas juntas aplicando calor y/o presión al tubo envuelto y/o incluyendo cosido, pegado, agente adhesivo u otro agente de unión al tubo envuelto para ayudar a mantenerlo junto. En cada uno de estos casos, el tubo de película así formado incluye al menos una costura integrada en el grosor del elemento de tubo de película. Debería apreciarse que cada uno de los métodos puede ser empleado individualmente o pueden combinarse entre sí y/o ser utilizados en combinación con otros dispositivos tubulares (tal como utilizándolos en combinación con un tubo envuelto separado o sin costura). Además, como se ha descrito con más detalle a continuación, el material inventivo puede ser combinado con otros materiales en el tubo para proporcionar beneficios adicionales.

La fig. 44 es una representación esquemática de un tubo 114 adecuado para transportar sangre que está construido a partir de múltiples capas de la película inventiva. Aplicando una película con un grosor de aproximadamente 0,0005 mm, el tubo puede tener un grosor de desde 0,0005 mm (con una única capa de película) hasta 5 mm o más (con muchas capas de película aplicadas una sobre otra). El lumen interior 116 del tubo presenta una superficie biocompatible de la presente invención con una microestructura que tiene una distancia internodal de menos de 5 micrones. Las capas de película pueden ser adheridas juntas utilizando solamente calor y presión, sin adhesivo separado.

Mostrado en la fig. 45 está el tubo 114 ilustrado en la fig. 44 con la adición de uno o más stents 118a, 118b u otros elementos de expansión o elementos de refuerzo unidos al tubo 114. Los stents 118 pueden ser unidos mediante cualesquiera medios adecuados, incluyendo mediante adhesivo, suturas, cinta, unión térmica o por láser, emparedado con otra estructura tubular, etc. En el ejemplo ilustrado, los stent 118 son unidos utilizando un cinta compuesta 120 de película/adhesivo.

La fig. 46 es una representación esquemática de otro ejemplo de un tubo 122 hecho de un material biocompatible de la presente invención. En esta construcción, se aplican múltiples capas de película 124 de la presente invención una sobre otra con capas continuas o discontinuas 126 de adhesivo empleadas entre algunas o todas las capas de película para ayudar a mantener las capas juntas. Adhesivos adecuados para esta utilización pueden incluir FEP, EFEP, THV, fluoroelastómeros (tales como copolímeros de TFE/PAVE), nailon, poliéster, poliuretano, etc. El tubo 122 incluye un lumen interior 128 con una superficie de contacto con la sangre de acuerdo con la presente invención.

Mostrado en la fig. 47 está el tubo 122 ilustrado en la fig. 46 con la adición de uno o más stents 130a, 130b u otros elementos de expansión o elementos de refuerzo unidos al tubo 122. De nuevo, los stents 130 pueden ser unidos al tubo mediante cualesquiera medios adecuados. En el ejemplo ilustrado, los stents 130 son unidos utilizando una cinta compuesta 132 de película/adhesivo.

La fig. 48 es una representación esquemática de otro ejemplo de un tubo 134 hecho con el material inventivo. En este ejemplo, el tubo 134 comprende un componente interior 136 del tubo que comprende una superficie biocompatible de la presente invención y un componente exterior 138 de tubo que comprende, por ejemplo, un material o microestructura diferente, tal como un tubo de conducto para la sangre convencional sin costuras con una microestructura de una interdistancia internodal mayor de 6 micrones (por ejemplo un tubo de injerto vascular de PTFE expandido convencional). El componente interior 136 del tubo y el componente exterior 138 del tubo pueden ser mantenidos juntos mediante calor y presión y/o mediante el uso de una capa adhesiva 140, como se ha descrito previamente. El tubo 134 incluye un lumen interior 142 con una superficie biocompatible de acuerdo con la presente invención.

Mostrado en la fig. 49 está el tubo 134 ilustrado en la fig. 48 con la adición de uno o más stents 144a, 144b u otros elementos de expansión o elementos de refuerzo unidos al tubo 134. De nuevo, los stents 144 pueden ser unidos al tubo mediante cualesquiera medios adecuados. En el ejemplo ilustrado, los stents 144 son unidos utilizando una cinta compuesta 146 de película/adhesivo

La fig. 50 es una representación esquemática de otro ejemplo de un tubo 148 hecho del material inventivo. En este ejemplo, el tubo 148 comprende un componente interior 150 de tubo que comprende una superficie biocompatible de la presente invención y un componente exterior 152 de tubo que comprende, por ejemplo, un material o microestructura diferentes, tal como un tubo de conducto para la sangre convencional sin costuras con una microestructura de una interdistancia internodal mayor de 6 micrones (por ejemplo un tubo de injerto vascular de PTFE expandido convencional). Una o más capas adicionales de materiales pueden estar emparedadas entre los componentes interior y exterior, tal como una capa 154 de adhesivo continua o discontinua, y otras capas de material 156, tales como materiales no porosos para resistir las fugas de fluido a través del tubo, materiales de administración de fármacos, elastómeros, materiales elastoméricos, elementos estructurales y/o de soporte, fluoropolímeros expandidos densificados, revestimientos de materiales impermeables o parcialmente impermeables, revestimientos de adhesivos, fármacos y otras sustancias bioactivas, etc. El tubo 148 incluye un lumen interior 158 con una superficie biocompatible de acuerdo con la presente

invención.

Mostrado en la fig. 51 está el tubo 148 ilustrado en la fig. 50 con la adición de uno o más stents 160a, 160b u otros elementos de expansión o elementos de refuerzo unidos al tubo 148. De nuevo, los stents 160 pueden ser unidos al tubo mediante cualesquiera medios adecuados, y pueden ser unidos al interior, exterior, y/o dentro del tubo. En el ejemplo  
5 ilustrado, los stents 160 son unidos utilizando una cinta compuesta 162 de película/adhesivo.

Como se ha observado, se cree que es deseable proporcionar una microestructura equilibrada en la película y superficies de la presente invención. El equilibrio de la resistencia mecánica de una película está indicada por cómo está de próxima a la unidad la relación de las resistencias mecánicas a tracción de la matriz de la película en dos direcciones ortogonales. Películas equilibradas exhiben típicamente relaciones de aproximadamente 4 a 1 o menos, y preferiblemente de 2 a 1 o menos, e incluso más preferiblemente de 1,5 a 1 o menos, o más preferiblemente una relación de aproximadamente 1 a 1.  
10

#### MÉTODOS DE ENSAYO Y EJEMPLOS:

La presente invención puede ser mejor comprendida por los siguientes métodos de ensayo y ejemplos de la invención. Debería comprenderse que los siguientes ejemplos tienen solamente propósitos ilustrativos.

15 Películas de fluoropolímeros, especialmente las de copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y las de politetrafluoroetileno expandido, tienen un número de beneficios que resultan a partir de su microestructura equilibrada, incluyendo proporcionar una estructura más uniforme y una resistencia mecánica equilibrada. Incluso más deseables para algunas aplicaciones son películas de microestructura equilibrada que poseen una resistencia mecánica muy elevada, esto es particularmente válido para aplicaciones con requerimientos de bajo perfil tales como injertos de stent y similares que son  
20 entregados de manera endovascular. La mayor resistencia mecánica permite también el uso de películas más delgadas, lo que ayuda en la capacidad de reducir el perfil del dispositivo que es muy deseable. Además, las películas fuertes resisten mejor la rotura en situaciones en las que un dispositivo es sometido a presiones elevadas, impulsos de presión, abrasión y similares.

Para algunos usos, es también deseable proporcionar la superficie biocompatible de uno o más revestimientos que pueden ayudar en su función. Por ejemplo, cuando la superficie sirve como una prótesis vascular puede ser deseable incluir revestimientos tales como la heparina, paclitaxol, sirolimus, dexametasona, rapamicina, u otros agentes terapéuticos o bioactivos. Particularmente es deseable un revestimiento de heparina que está unido de manera covalente o de otra manera a la superficie de contacto con la sangre, tal como se ha descrito las patentes de los EE.UU. 6.461.665 de Sholander, y 6.159.142 de Holmer, ambas cedidas a Carmeda AB, Suecia. Otros agentes terapéuticos para una  
25 amplia variedad de aplicaciones que pueden ser utilizados con la presente invención pueden incluir, pero no están limitados a, agentes anti-trombóticos, agentes anticoagulantes, agentes anti-plaquetarios, trombolíticos, anti-proliferantes, antiinflamatorios, inhibidores de hiperplasia y restenosis, inhibidores celulares del músculo liso, antibióticos, antimicrobianos, analgésicos, anestésicos, factores de crecimiento, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la adhesión de células, promotores de la adhesión de células y fármacos que pueden mejorar la formación neointima tal como el crecimiento de células endoteliales  
30  
35

#### **Métodos de ensayo utilizados en los ejemplos:**

##### **Permeabilidad de película**

La permeabilidad está caracterizada por segundos de Gurley o número de Frazier. La permeabilidad incrementada es manifestada por menos segundos de Gurley (es decir menos tiempo para que un volumen dado de aire pase a través de la película a una presión dada) o mayores números de Frazier (es decir el caudal de aire a través de la película para una caída de presión dada y un área de muestra).  
40

##### **Mediciones de Gurley**

El ensayo del flujo de aire de Gurley mide el tiempo en segundos para que 100 cm<sup>3</sup> de aire fluyan a través de una muestra de 6,45 cm<sup>2</sup> a una presión de agua de 12,7 cm. Las muestras son medidas en un densímetro automático Gurley Densometer Model 4340, o aparato comparable. Los artículos que poseen valores de Gurley menores de aproximadamente 2 segundos son sometidos para el ensayo del número de Frazier ya que este ensayo proporciona valores más fiables para la caracterización de artículos muy permeables. Se utiliza el promedio de al menos tres mediciones.  
45

##### **Mediciones de Frazier**

50 La lectura de la permeabilidad de Frazier es el caudal de aire en pies cúbicos por pie cuadrado de área de muestra por minuto a una caída de presión diferencial a través de la muestra de ensayo de 12,7 mm de columna de agua. La permeabilidad del aire es medida sujetando una muestra de ensayo en un accesorio embreado con junta circular que proporciona una abertura circular de un diámetro de 17,2 cm. El lado de aguas arriba del accesorio de muestra es conectado a un caudalímetro en línea con una fuente de aire seco comprimido. El lado de aguas abajo del accesorio de

muestra está abierto a la atmósfera. El caudal a través de la muestra es medido y registrado como el número de Frazier. Se utiliza la media de al menos tres mediciones. Los datos del número de Frazier pueden ser convertidos a números de Gurley mediante el uso de la siguiente ecuación:  $Gurley = 3,126/Frazier$ , en la que el número de Gurley está expresado en unidades de segundos.

5 **Mediciones de resistencia de explosión**

El ensayo de resistencia mecánica de explosión mide la presión de agua requerida para romper mecánicamente un tubo. Se preparan muestras del tubo de película de 8 mm revistiéndolas con un tubo de látex de OD (diámetro exterior) de 8,0 mm por 0,8 mm de grueso. Las muestras del tubo de película de 5 mm son preparadas revistiéndolas con un tubo de látex de OD de 4,8 mm por 0,4 mm. Las muestras revestidas son cortadas aproximadamente a 140 cm. Se inserta una pequeña manguera metálica en una extremidad de la muestra revestida y se mantiene en su sitio con una abrazadera para crear un cierre estanco al agua. Una sujeción similar es colocada sobre la otra extremidad de la muestra. Se bombea agua a temperatura ambiente a la muestra a una tasa de 69 kPa/s través de la manguera metálica que está conectada a un sensor automatizado que registra la máxima presión conseguida antes de la rotura mecánica de la muestra del tubo. Los valores presentados para resistencia mecánica de explosión son la media de tres mediciones.

15 **Mediciones de punto de burbuja**

El tamaño del poro está caracterizado por el valor del punto de burbuja (BP). Valores de punto de burbuja más elevados (la presión requerida para hacer pasar una burbuja de aire a través de una muestra de película humedecida) indican menores tamaños de poro. El punto de burbuja y el tamaño del poro de flujo medio son medidos de acuerdo con las enseñanzas generales de ASTM F31 6-03 utilizando un Porómetro de Flujo Capilar (Modelo CFP 1500 AEXC de Porous Materials Inc., Ithaca, NY) o un procedimiento y/o aparato comparables. La película de muestra es colocada en la cámara de muestras y humedecida con Fluido de Silicona SilWick (disponible en Porous Materials Inc.) que tiene una tensión superficial de aproximadamente 20 dinas/cm. La sujeción inferior de la cámara de muestra tiene una inserción de disco metálico poroso de 2,5 cm de diámetro, 3,2 mm de grosor/40 micrones (Mott Metallurgical Farmington, CT), o aparato comparable, y la fijación superior de la cámara de muestra tiene un agujero de 3,175 mm de diámetro. Utilizando software Capwin, o un software comparable, se han establecido los siguientes parámetros como se ha especificado en la tabla inmediatamente siguiente. Los valores presentados para el punto de burbuja y el tamaño de poro de flujo medio son el promedio de dos mediciones.

Parámetro	Punto de Ajuste	Parámetro	Punto de Ajuste
Flujo máx. (cc/m)	200000	Tiempo min. Eq. (s)	30
Flujo de burbujas (cc/m)	100	presslew (cts)	10
F/PT (tiempo de burbujas antiguo)	50	flowslew (cts)	50
minbppres (PSI)	0	eqiter	3
Tiempo cero (s)	1	aveiter	20
Incr. v2 (cts)	10	Dif. Máx de pres. (PSI)	0,1
preginc (cts)	1	Dif. Máx de flujo (cc/m)	50
Retardo de impulso (s)	2	sartp (PSI)	1
Pres. máx. (PSI)	500	sartf (cc/m)	500
Anchura de impulso (s)	0,2		

**Mediciones de Grosor**

El grosor de película es medido colocando la película entre las dos placas de un medidor de grosor Kafer FZ1000/30 (Käfer Messuhrenfabrik GmbH, Villingen-Schwenningen, Alemania) o cualquier otro calibre adecuado u otra técnica de medición adecuada. Se utiliza el promedio de al menos tres mediciones.

**Mediciones de Carga de Rotura a Tracción y Cálculos de Resistencia Mecánica a Tracción de Matriz (MTS)**

La carga de rotura a tracción para películas y tubos es medida utilizando una máquina de ensayo a tracción INSTRON 5564 equipada con garras de caras planas y una celda de carga de 0,45 kN, o cualquier aparato de ensayo a tracción comparable. La longitud de medida es de 5,1 cm y la velocidad de la cabeza transversal es de 51 cm/min. La longitud de las muestras de 12,7 a 15,2 cm. La anchura de la muestra de película es de 2,5 cm. Las películas que pesan menos de 1 g/m<sup>2</sup> son ensayadas utilizando 4 capas por muestra para aumentar la resolución de medición. Cada muestra es pesada utilizando un Mettler Toledo Scale Model AG204, o aparato comparable. A continuación el grosor de las muestras es tomado utilizando el medidor de grosor Kafer FZ1000/30, o un aparato comparable. Las muestras son a continuación ensayadas individualmente en el dispositivo de ensayo a tracción. Se utiliza el promedio de al menos tres mediciones de

carga máxima (es decir la fuerza de pico). La resistencia a la tracción de matriz (MTS) longitudinal y transversal son calculadas utilizando la siguiente ecuación:

$$MTS = (carga\ máxima/área\ en\ sección\ transversal) * (densidad\ en\ volumen\ de\ PTFE) / (densidad\ de\ la\ película\ porosa),$$

donde la densidad volumétrica de PTFE y FEP es tomada como 2,2 g/cc.

## 5 **Micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM)**

Se han preparado muestras para el SEM montándolas sobre un montaje de aluminio de 12,7 mm de diámetro con el uso de un adhesivo de carbón conductor. Las muestras montadas son tensadas cuando son montadas para minimizar el aflojamiento de la microestructura. Las superficies de la muestra son puestas a tierra en los montajes con cinta de cobre y reciben un revestimiento pulverizado de iridio en un sistema Emitech K575X, o aparato comparable. Las imágenes de SEM son recogidas con un Leo Supra, o aparato comparable, utilizando una energía de haz de electrones de 2,0 kV. Cuando se ve con un aumento de 10,000X, la apertura final y la distancia de trabajo son seleccionadas para delimitar la profundidad de campo a menos de 5 µm. La dirección axial de una muestra del tubo (o dirección longitudinal de una muestra de película) corresponde a la dirección vertical o bien a la horizontal de la imagen. Las imágenes son guardadas en formato TIF con una resolución de al menos 1 píxel/10 nm, un tamaño mínimo de 512 x 512 píxeles, y una barra de escala calibrada superpuesta. Las microestructuras cuya imagen se ha formado utilizadas para distancia internodal, anchura nodal, anchura de fibrillas, y mediciones de orientación de fibrillas deberían ser representativas de la microestructura formada a lo largo de toda la mayoría de la superficie de película o de la superficie del dispositivo del que se ha tomado la muestra.

### **Distancia Internodal (IND)**

La distancia internodal es medida utilizando software Image-Pro® Plus versión 6.3 basado en PC por MediaCybernetics Inc., Bethesda, MD, o aparato comparable. El archivo TIF de una imagen de SEM obtenida a un aumento de 10.000X es importado y calibrado de acuerdo con la barra de escala superpuesta en la imagen. Se miden las distancias en línea recta entre los límites adyacentes de pares de nodos adyacentes. Las mediciones son realizadas sobre la superficie muy exterior (partes más superiores de la estructura si es discernible) de la microestructura. Partes de la microestructura que no aparecen en la superficie muy exterior son excluidas de las mediciones. Las líneas de medición que cortan el límite de cualquier otro nodo interpuesto son rechazadas. Los valores de distancia internodal presentados son la media de las 30 líneas o más (por ejemplo 32) de medición de cada imagen.

### **Anchura de Fibrillas**

La anchura de fibrillas es medida utilizando software Image-Pro® Plus versión 6.3 basado en PC por MediaCybernetics Inc., o aparato comparable. El archivo TIF de una imagen de SEM obtenida a un aumento de 10.000X es importado y calibrado de acuerdo con la barra de escala superpuesta en la imagen. Las mediciones son realizadas sobre la superficie muy exterior (partes más superiores de la estructura si es discernible) de la microestructura. Las fibrillas en la microestructura que no aparecen en la superficie muy exterior son excluidas de las mediciones. Se mide la distancia en línea recta de anchuras de fibrillas, que son ortogonales a la orientación de fibrillas. Las líneas de medición son tomadas en el punto más ancho de cada fibrilla. Los valores de anchura de fibrilla presentados son la media de al menos 30 líneas más anchas de medición desde cada imagen.

### **Relación de Distancias Internodales en Direcciones X e Y**

Como se ha observado, el grado de equilibrio de la microestructura de la superficie en contacto con la sangre de la presente invención puede ser determinado comparando la distancia internodal de la microestructura en direcciones perpendiculares. Esto puede conseguirse determinando la distancia internodal como se ha descrito anteriormente a lo largo de un primer eje de la microestructura y a continuación determinando la distancia internodal de la microestructura a lo largo de un eje perpendicular al primer eje. Dividir las dos distancias internodales perpendiculares proporciona la relación. Debería comprenderse que si la relación de IND es <1, entonces la relación puede ser invertida a una relación de Y: X.

## 45 **Anchura de nodos**

Como se ha descrito, la anchura de nodos de la microestructura de la superficie biocompatible de la presente invención puede ser determinada empleando una micrografía SEM ampliada a 10.000x representativa de biomaterial con aproximadamente una EHT de 2000 V. A partir de esta micrografía, se selecciona un muestreo representativo de al menos 30 nodos más gruesos. Midiendo las partes aproximadamente más gruesas de cada uno de los nodos más gruesos, se determina la anchura nodal. Los valores presentados son la media de los 32 nodos más anchos de cada imagen. Alternativamente, las mediciones de anchura nodal pueden también ser hechas empleando el método de selección de retículo previamente descrito con respecto a la determinación de IND.

### **Orientación de fibrillas**

La orientación de fibrillas se midió utilizando un software Image-Pro® Plus versión 6.3 basado en PC por MediaCybernetics Inc., o aparato comparable. Se utilizó la imagen calibrada a partir de las mediciones de anchura de fibrillas. La dirección axial del tubo (o "dirección longitudinal" de una película (es decir, la dirección en la que el polímero se expandió)) está marcada con una línea de trazos recta. Se han tomado los ángulos de medición para las mismas fibrillas y en los mismos lugares que las mediciones de anchura de fibrillas. Se han dibujado líneas continuas rectas a lo largo de las fibrillas, paralelas a su orientación. Se ha tomado un ángulo de medición en el ángulo agudo entre la línea recta continua y la línea recta de trazos. Los valores de orientación de fibrillas presentados son la media de los 32 ángulos de medición de cada imagen.

## **EJEMPLOS**

### 10 Ejemplo 1:

Se ha mezclado polvo fino de polímero de PTFE de peso molecular elevado, un ejemplo del cual está descrito en la patente de los EE.UU 4.576.869 de Malhotra, con Isopar K (Exxon Mobil Corp., Fairfax, VA) en la proporción de 0,160 g/g de polvo fino. El polvo lubricado es comprimido en un cilindro para formar un pellet y colocado en un horno ajustado a 70 °C durante aproximadamente 12 horas. Los pellets comprimidos y calentados son extruidos a presión para producir cintas de aproximadamente 15,2 cm de ancho por 0,73 mm de grueso. Se producen dos rollos separados de cinta y son depositados en capas juntas entre rodillos de calandrado a un grosor de 0,51 mm. La cinta es a continuación estirada transversalmente a 56 cm (es decir, a una relación de 3,7:1) y apretada. La cinta es expandida longitudinalmente de manera simultánea y secada a 250 °C entre bancadas de rodillos. La relación de velocidad entre la segunda bancada de rodillos y la primera bancada de rodillos, y por tanto la relación de expansión, es 4:1. La cinta longitudinalmente expandida es a continuación expandida transversalmente a una temperatura de aproximadamente 350 °C a una relación de 27:1 y a continuación contenida y calentada en un horno ajustado a 380 °C durante aproximadamente 25 segundos. El proceso produce una delgada película con una microestructura apretada muy fibrilada. Las propiedades para esta película ejemplar aparecen en la columna encabezada "Película Inventiva, 1ª Realización" de la Tabla de la fig. 11.

Un mandril de acero inoxidable redondo de 8,2 mm es envuelto helicoidalmente con poliimida de 0,03 mm de grueso sacrificable dividida a una anchura de 6,4 mm utilizando un paso de 6,0 mm/rev. La película antes descrita es dividida a una altura de 6,4 mm y se aplican dos envolturas helicoidales de capas cruzadas sobre la poliimida a pasos individuales de 2,8 y 2,5 mm/rev. La muestra es contenida y calentada en un horno de calentamiento por inducción de cuarzo/carbono de 32 mm de diámetro interior ajustado a 440 °C durante aproximadamente 50 segundos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la muestra es retirada del mandril y la poliimida sacrificable es retirada del diámetro interior del injerto de ePTFE. Las propiedades para este ejemplo del tubo de película aparecen en la columna encabezada "4 Capas de 1ª Realización de Película Inventiva, con Trama Cruzada" de la Tabla de la fig. 12.

### Ejemplo 2:

Se ha mezclado polvo fino de polímero de PTFE, como se ha descrito y mostrado en la Patente de los EE.UU 6.541.589 de Baillie, con Isopar K (Exxon Mobil Corp., Fairfax, VA) en la proporción de 0,209 g/g de polvo fino. El polvo lubricado es comprimido en un cilindro para formar un pellet y colocado en un horno ajustado a 49 °C durante aproximadamente 12 horas. Los pellets comprimidos y calentados son extruidos a presión para producir cintas de aproximadamente 15,2 cm de ancho por 0,73 mm de grueso. Se producen dos rollos separados de cinta y son depositados en capas juntas entre rodillos de calandrado a un grosor de 0,40 mm. La cinta es a continuación estirada transversalmente a 32 cm (es decir, a una relación de 4,7:1) y luego secada a una temperatura de 230 °C. La cinta seca es expandida longitudinalmente entre bancadas de rodillos sobre una placa calentada ajustada a una temperatura de 345 °C. La relación de velocidad entre la segunda bancada de rodillos y la primera bancada de rodillos, es 22:1. La cinta longitudinalmente expandida es a continuación expandida transversalmente a una temperatura de aproximadamente 350 °C a una relación de 41:1 y a continuación contenida y calentada en un horno ajustado a 380 °C durante aproximadamente 45 segundos. El proceso produce una película equilibrada fuerte y delgada con una microestructura apretada muy fibrilar similar a las mostradas en la Patente de los EE.UU N° 7.306.729 de Bacino y col. Las propiedades para esta película ejemplar aparecen en la columna encabezada "Película Inventiva, 2ª Realización" de la Tabla de la fig. 11.

Un tubo de ePTFE sacrificable de 0,10 mm (pared) de grueso es estirado sobre un mandril de acero inoxidable redondo de 8,0 mm y a continuación envuelto helicoidalmente con poliimida de 0,03 mm de grueso sacrificable dividido a una anchura de 12,7 mm utilizando un paso de aproximadamente 12,0 mm/rev. La película descrita anteriormente es dividida a una anchura de 14,0 cm y 60 vueltas circunferenciales son aplicadas sobre la poliimida. La muestra es contenida y calentada en un horno Greiv NT-1000 ajustado a 370 °C durante aproximadamente 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el mandril y los materiales sacrificables son retirados del diámetro interior del injerto de ePTFE. Las propiedades para este ejemplo de tubo de película aparecen en la columna encabezada "60 Capas de 2ª Realización de Película Inventiva, Envuelta Circunferencial" de la Tabla de la fig. 12.

### 55 Ejemplo 3

Se ha mezclado polvo fino de polímero de PTFE de peso molecular elevado, un ejemplo del cual está descrito en la Patente de los EE.UU 4.576.869 de Malhotra, con Isopar K (Exxon Mobil Corp., Fairfax, VA) en la proporción de 0,160

5 g/g de polvo fino. El polvo lubricado es comprimido en un cilindro para formar un pellet y colocado en un horno ajustado a 70 °C durante aproximadamente 12 horas. Los pellets comprimidos y calentados son extruidos a presión para producir cintas de aproximadamente 15,2 cm de ancho por 0,73 mm de grueso. Se producen dos rollos separados de cinta y son depositados en capas juntas entre rodillos de calandrado a un grosor de 0,51 mm. La cinta es a continuación estirada transversalmente a 56 cm (es decir, a una relación de 3,7:1) y contenida. La cinta es expandida longitudinalmente de manera simultánea y secada a 250 °C entre bancadas de rodillos. La relación de velocidad entre la segunda bancada de rodillos y la primera bancada de rodillos, y por tanto la relación de expansión, es 4:1. La cinta longitudinalmente expandida es a continuación expandida transversalmente a una temperatura de aproximadamente 350 °C a una relación de 27:1 y a continuación contenida y calentada en un horno ajustado a 380 °C durante aproximadamente 25 segundos. El proceso produce una delgada película con una microestructura apretada muy expandida.

10 Un mandril de acero inoxidable redondo de 5 mm es envuelto helicoidalmente con poliimida de 0,03 mm de grueso sacrificable dividida a una anchura de 6,4 mm utilizando un paso de 6,4 mm/rev. La película antes descrita es dividida a una anchura de 6,4 mm y se aplican dos envolturas helicoidales de capas cruzadas sobre la poliimida a pasos individuales de 5,6 y 5,5 mm/rev. La muestra es contenida y calentada en un horno de calentamiento por inducción SS de 32 mm de diámetro interior ajustado a 380 °C durante aproximadamente 40 segundos seguido por un horno de aire calentado forzado a 575 °C durante aproximadamente 20 segundos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el mandril y la poliimida sacrificada son retirados del diámetro interior del injerto de ePTFE.

15 Utilizando el proceso general descrito en la Patente de los EE.UU número 6.042.605 de Martín y col., el injerto antes descrito es convertido a un injerto de stent auto expandible de 5 mm de diámetro por 5 cm de longitud con un alambre de nitinol de 0,15 mm de diámetro envuelto helicoidalmente y una película de unión de injerto de FEP/ePTFE de 0,02 mm de grueso. En una extremidad del injerto de stent, el injerto está perfilado para corresponder con el patrón de envoltura del alambre de nitinol.

20 La extremidad no perfilada de los injertos de stent resultantes es a continuación perforada con agujeros a través de la pared del material de injerto. Un láser de 25 W de CO<sub>2</sub> con controles giratorios es utilizado para crear las perforaciones. Los injertos de stent son montados sobre un mandril de acero inoxidable que ha sido ligeramente chorreado con arena para ayudar en la difusión de la energía láser. Las perforaciones han sido consideradas para proporcionar pasos transmuralmente para las células y por ello facilitar el crecimiento rápido interior a través de los agujeros del injerto ya que no se espera que ninguna sea capaz de penetrar a través de la microestructura. Los agujeros pasantes son de aproximadamente 100 µm de diámetro y están dispuestos en un patrón triangular dentro de los vértices del bastidor de stent. El patrón está limitado en tamaño para asegurar que el láser no dañará el stent de nitinol. En virtud de este diseño, el bastidor de stent contiene vértices de distintos tamaños. También, la extremidad perfilada requieren menos patrones de perforación que la extremidad recta. Aproximadamente se han realizado con láser 33 agujeros en los vértices más anchos; aproximadamente se han realizado con láser 18 agujeros en los vértices menores. Después del tratamiento con láser, los dispositivos son limpiados e inspeccionados.

25 Utilizando los procesos generales descritos en las Patentes de los EE.UU N° 6.461.665 de Sholander, y 6.559.132 de Holmer, el injerto de stent antes descrito recibe un revestimiento de heparina unido de manera covalente. A continuación se carga sobre un sistema de entrega comercial GORE VIABAHN® Endoprosthesis (W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Ariz.) utilizando los procesos convencionales.

30 El injerto de stent revestido con heparina antes descrito es implantado de manera endovascular en la arteria carótida derecha de un sujeto canino. La única medicación que ha recibido el sujeto después de la implantación es de 81 mg de aspirina y 50 mg de dipiridamol por día. Después de 60 días, el animal es sometido a la eutanasia y el dispositivo es recuperado. La SEM de superficie y la histología sobre muestras embebidas en plástico revela que no hay penetración celular del material del injerto nominal a lo largo de toda la longitud del dispositivo. Diapositivas representativas de la histología de este procedimiento están incluidas en este documento como las figs. 26 y 27.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar que tiene una superficie de contacto con la sangre que comprende una microestructura de politetrafluoroetileno de nodos y fibrillas tanto en una dirección x como en una dirección y sustancialmente perpendicular:
- 5 en donde los nodos y fibrillas tienen una distancia media entre nodos adyacentes de 5 micrones o menos; y
- en donde la anchura media de los 32 nodos más anchos en una micrografía SEM de 10,000x representativa es menor de 1,5 micrones.
2. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde los nodos y fibrillas tienen una relación de distancias medias entre nodos adyacentes en las direcciones x e y de 2:1 a 1:1.
- 10 3. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 2, en donde la relación de distancias medias entre nodos adyacentes en las direcciones x e y es 1:1.
4. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde el politetrafluoroetileno comprende un politetrafluoroetileno expandido de manera multi-axial.
- 15 5. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 4, en donde el politetrafluoroetileno comprende un politetrafluoroetileno expandido biaxialmente.
6. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde el politetrafluoroetileno comprende fibrillas extendidas hacia fuera desde los nodos en direcciones sustancialmente perpendiculares.
- 20 7. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde la anchura media de los nodos comprende menos de 1,25 micrones.
8. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde la anchura media de los nodos es menor de 1 micrón.
9. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde la relación de distancias medias entre nodos adyacentes en las direcciones x e y es menor de 1,5 a 1.
- 25 10. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde la microestructura impide sustancialmente que el crecimiento celular interior.
11. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde la distancia media entre nodos adyacentes es menor de 4 micrones.
- 30 12. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 11, en donde la distancia media entre nodos adyacentes es menor de 3 micrones.
13. Un dispositivo médico que se puede implantar según la reivindicación 1, que comprende un stent.
14. El dispositivo médico que se puede implantar o que no se puede implantar según la reivindicación 1, en donde las células endoteliales se unen íntimamente a la microestructura de nodos y fibrillas.

Técnica Anterior  
Original 1000x

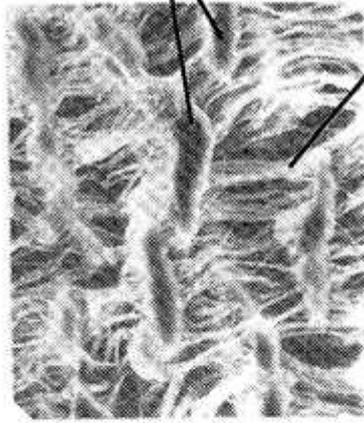


FIG. 2

Técnica Anterior  
Original 250x

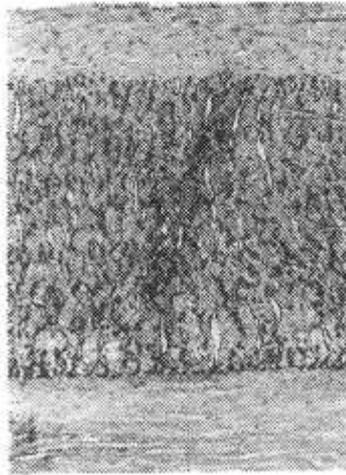


FIG. 1

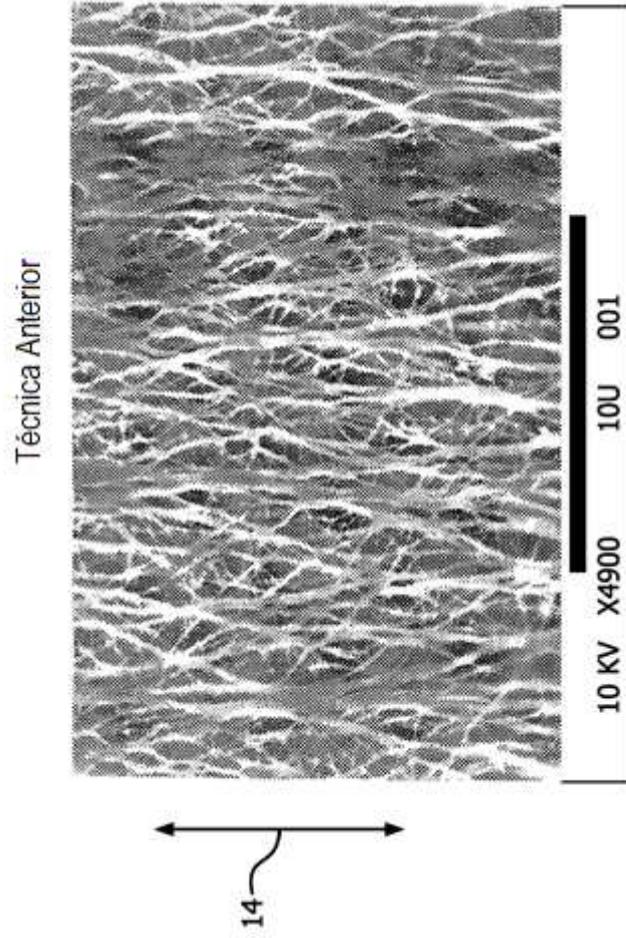


FIG. 3

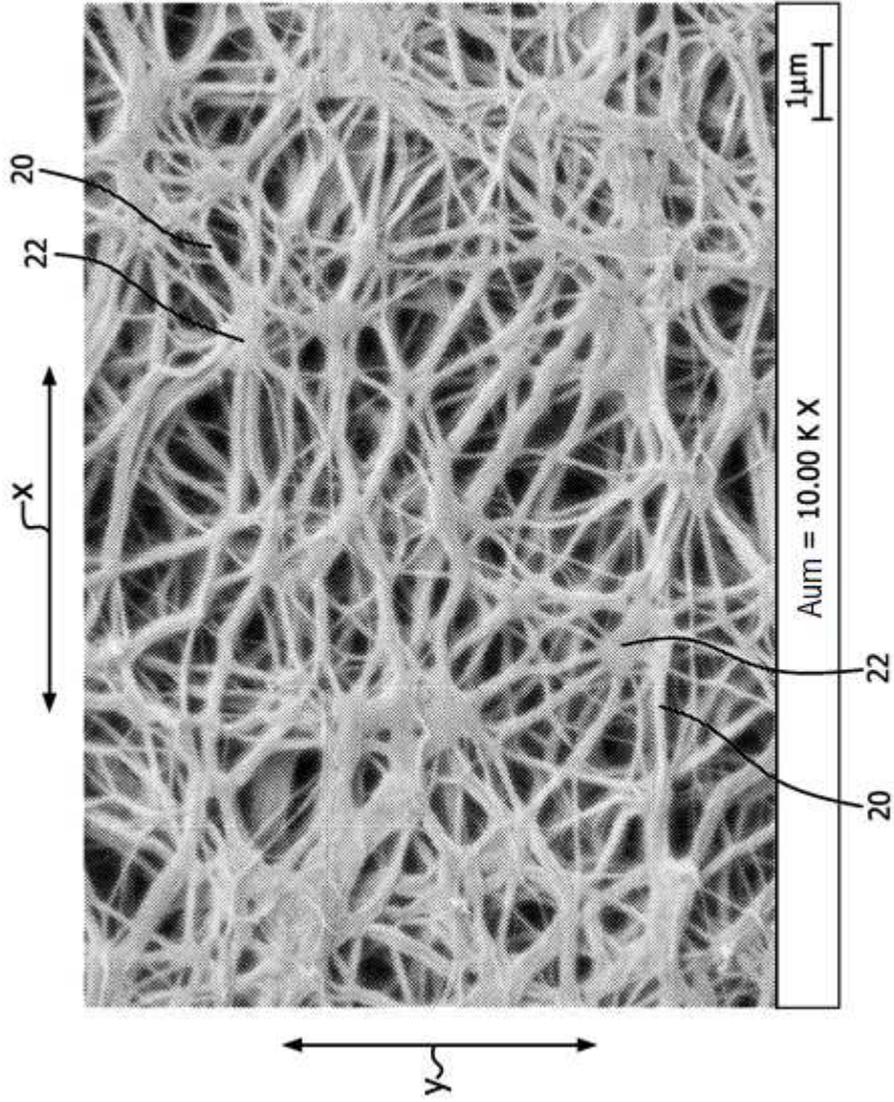


FIG. 4

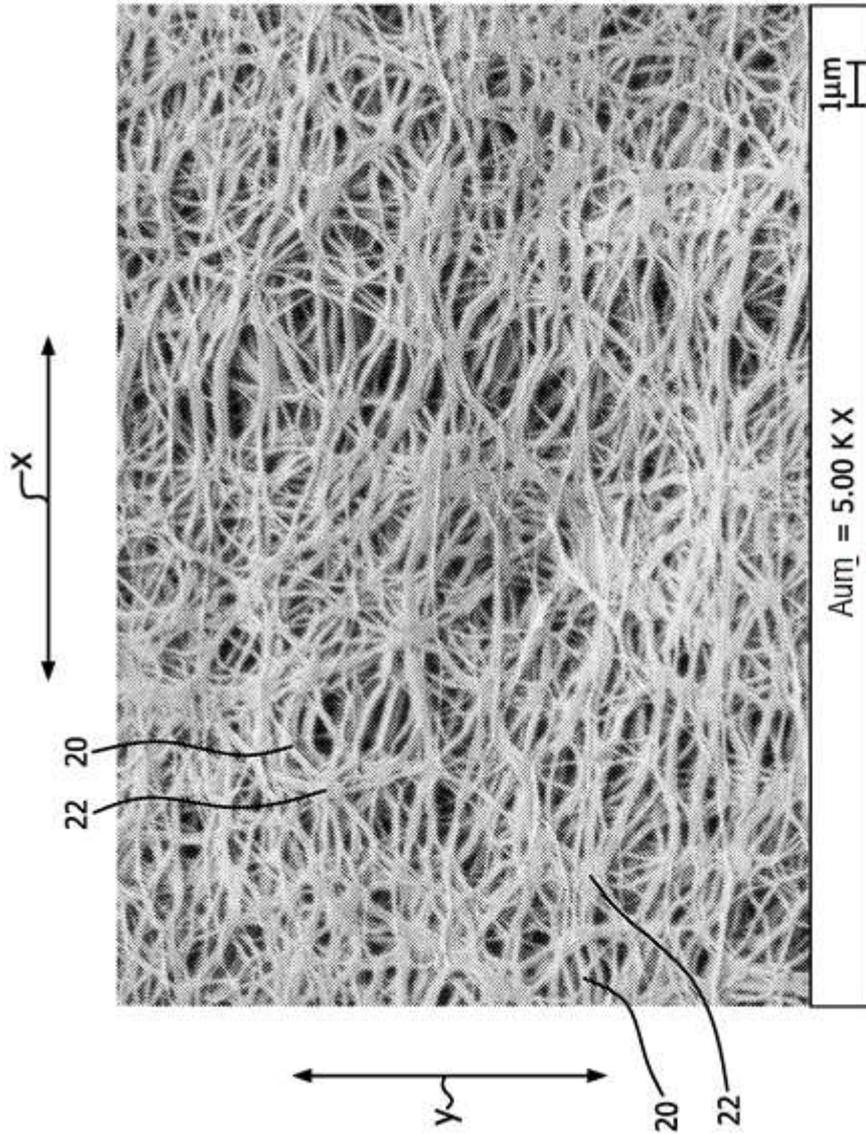


FIG. 5

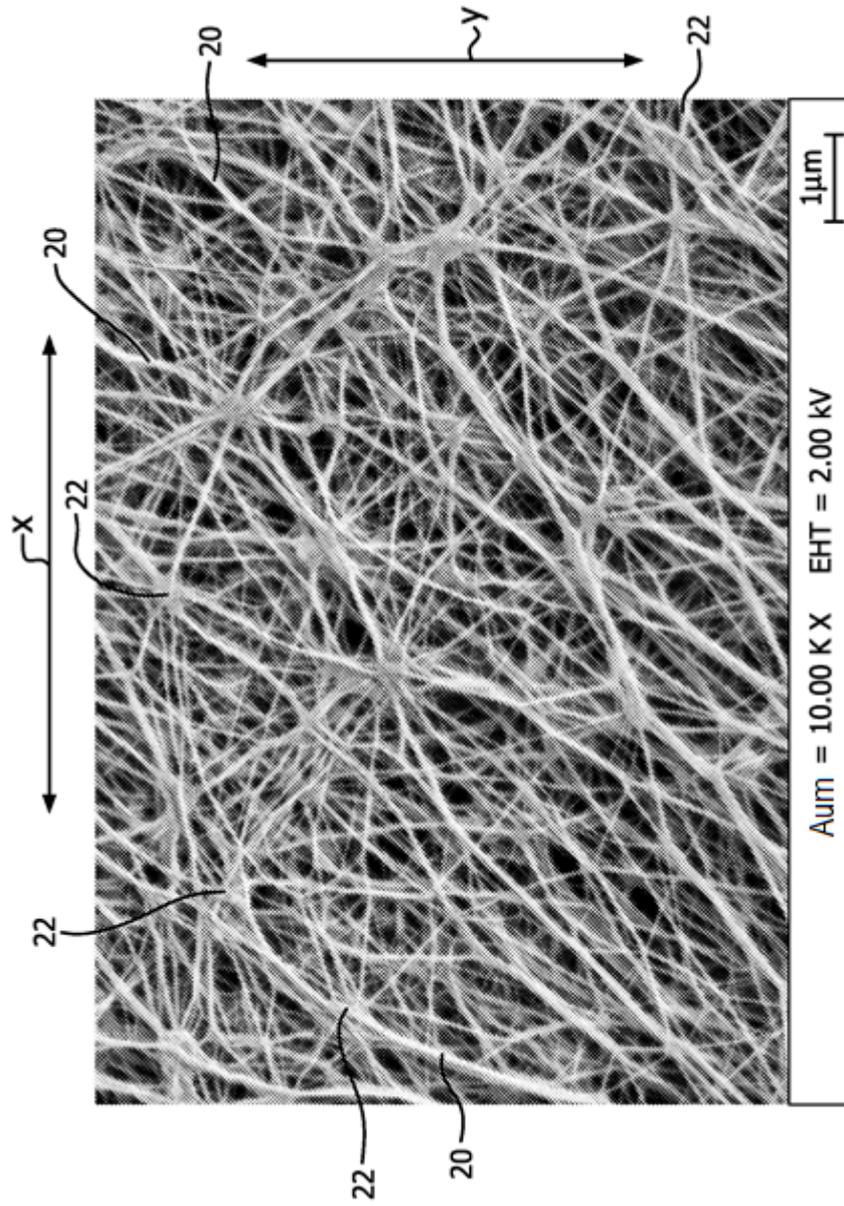


FIG. 6

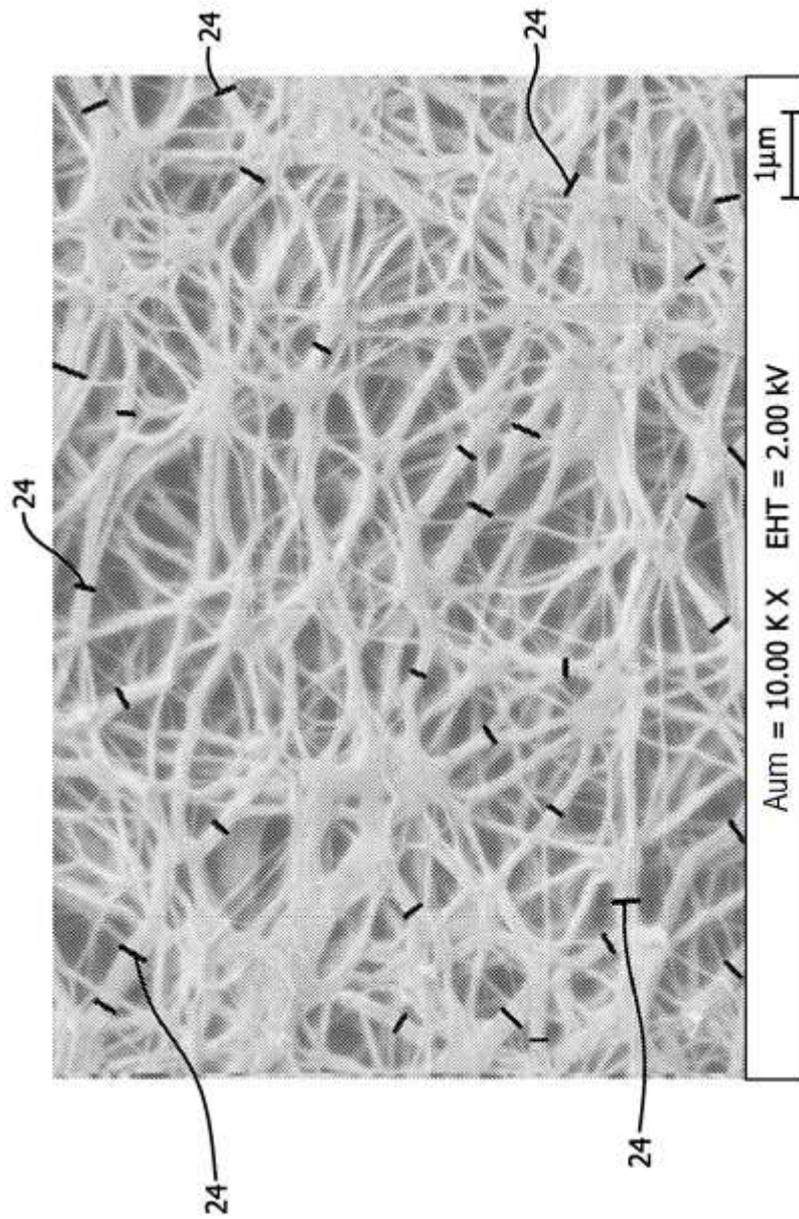


FIG. 7

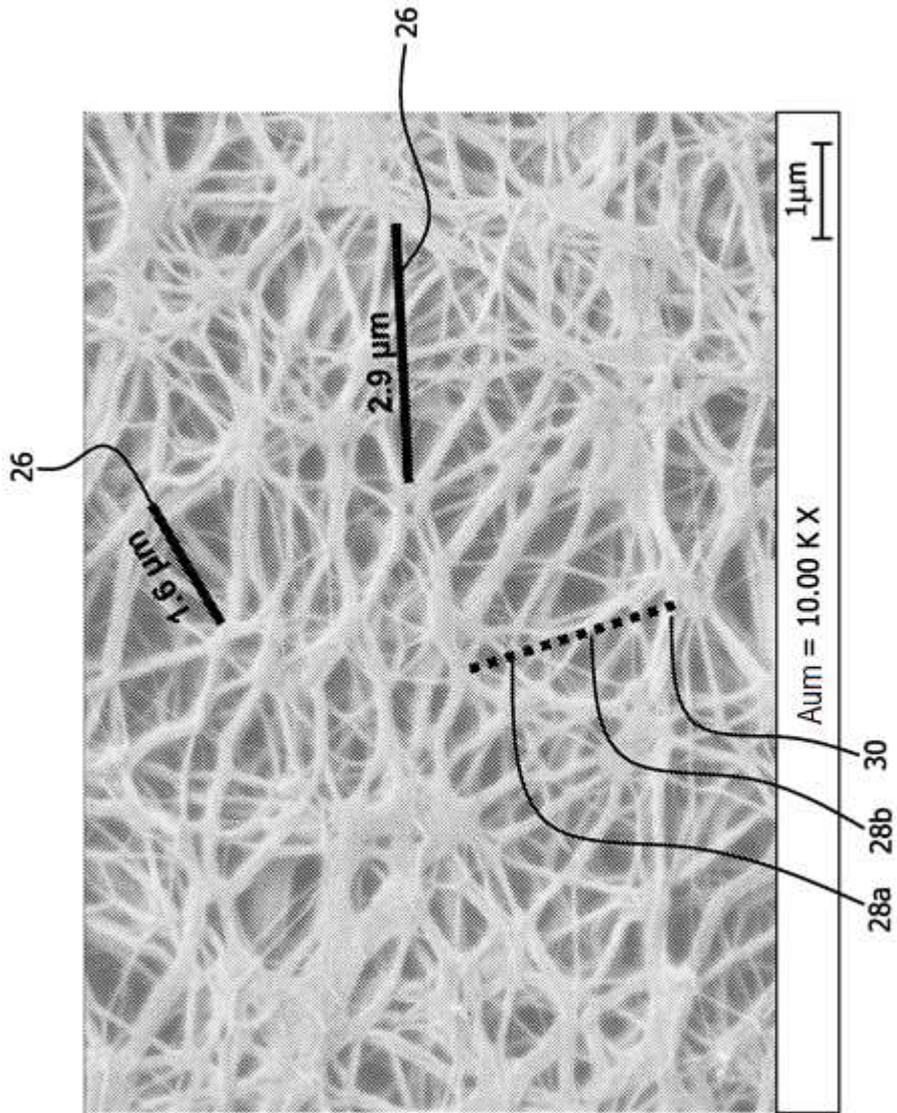


FIG. 8A

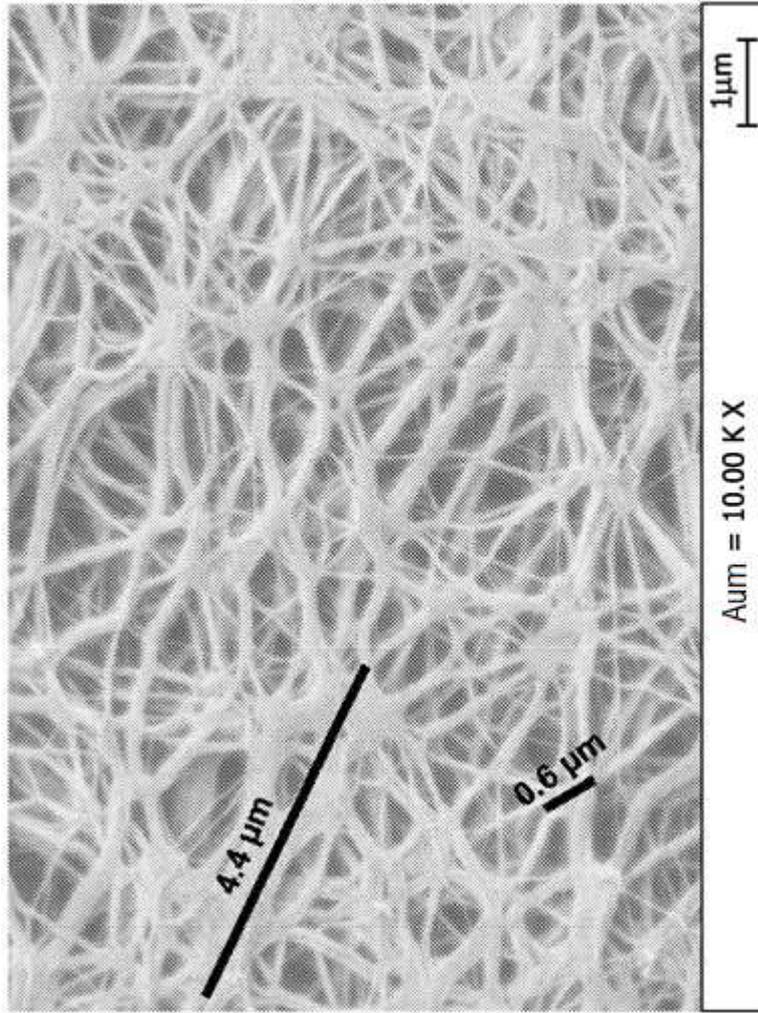


FIG. 8B

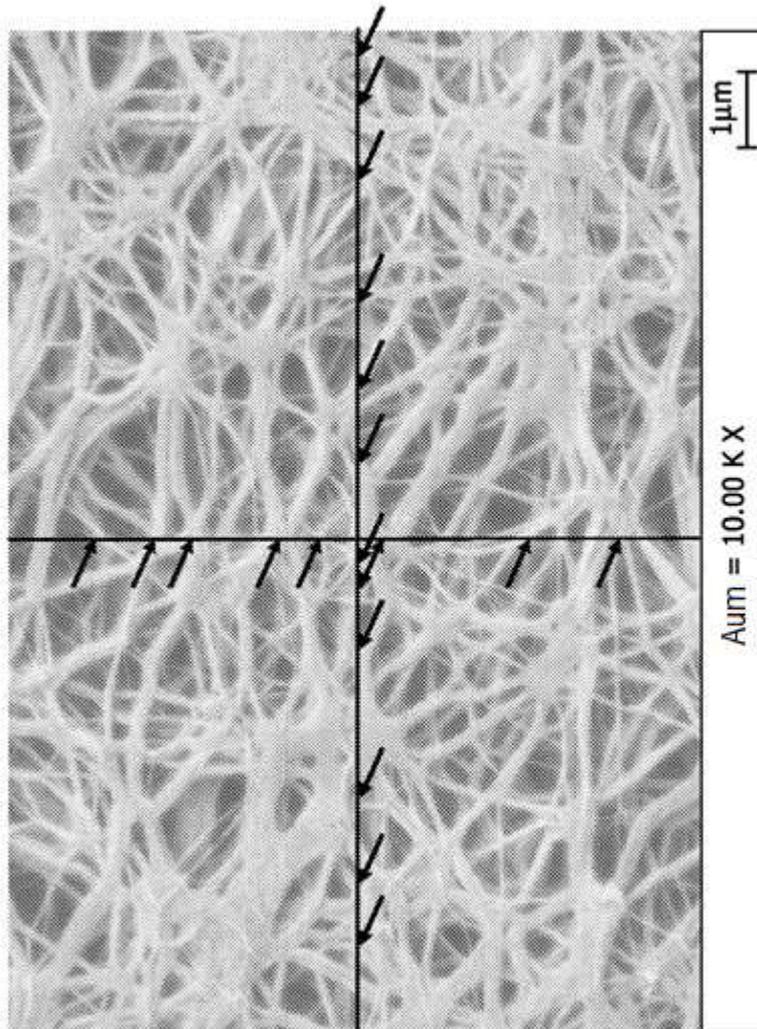
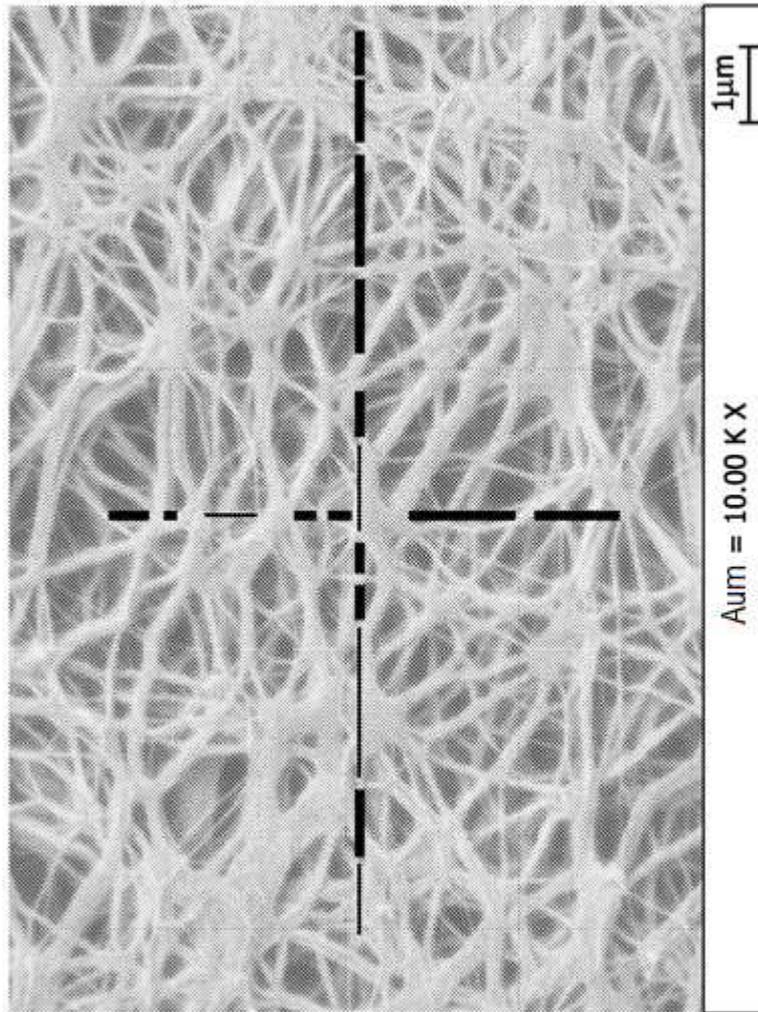


FIG. 8C



**FIG. 8D**

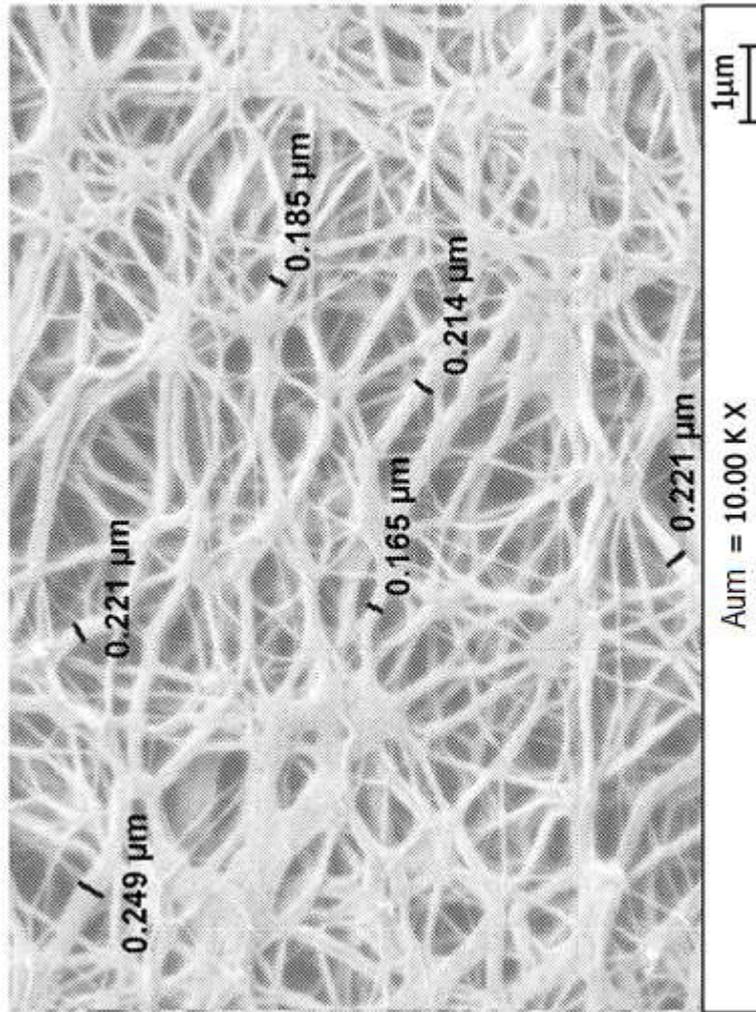


FIG. 9

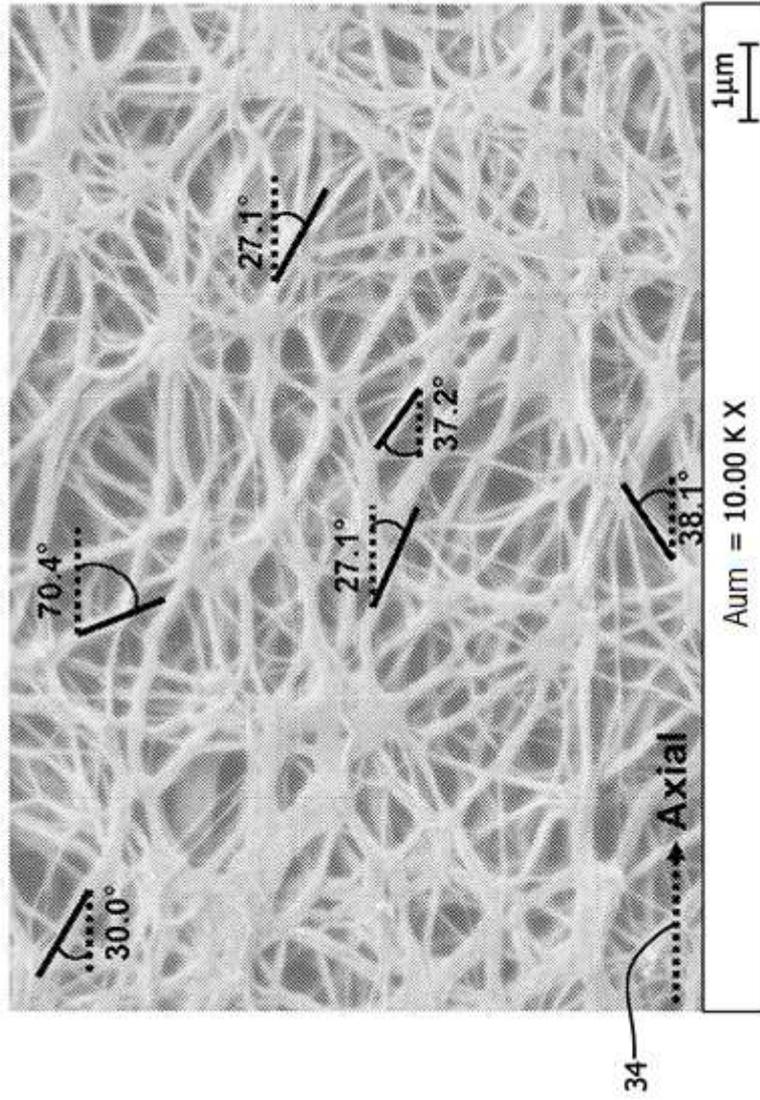


FIG. 10

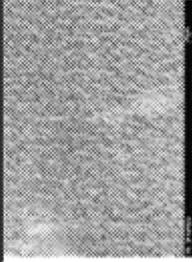
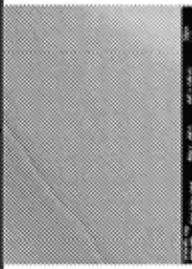
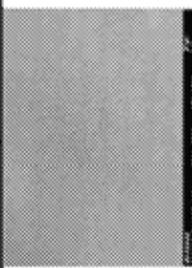
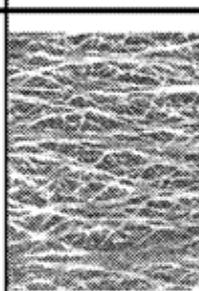
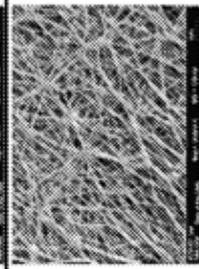
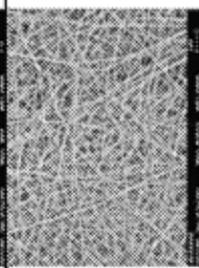
	Técnica Anterior	Película sobre superficie luminal en US 6.517.571 Ejemplo 3	1ª realización	2ª realización
Tubo o película de ePTFE	Tubo expandido, extruido, muy orientado, para LD			
Grosor	0.051 mm	0.003-0.005 mm	0.030 mm	0.001 mm
Masa por área	34 g/m	-	12 g/m <sup>2</sup>	0.3 g/m <sup>2</sup>
Area	-	-	18 m <sup>2</sup> /g	25 m <sup>2</sup> /g
Punto de burbuja	-	170 kPa	372 kPa	538 kPa
Permeabilidad	-	-	16 Gurley s	3 Frazier
LD MTS	328 MPa (axial)	900 MPa	172 MPa	586 MPa
TD MTS	-	-	359 MPa	552 MPa
Distancia internodal	>6 μm	3.0 μm	2.6 μm	1.2 μm
Ancho de fibrilla	0.31 μm	0.3 μm	0.12 μm	0.11 μm
Orientación de fibrilla	15°	8°	47°	58°
Ancho nodal	>20 μm	1.7 μm	0.53 μm	0.25 μm
Eje SEM LD	→	↑	↑	↑
SEM de superficie de bajo aumento		-		
SEM de superficie de alto aumento				
	200 μm			
	5 μm			

FIG. 11

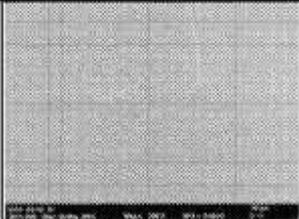
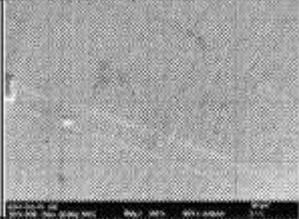
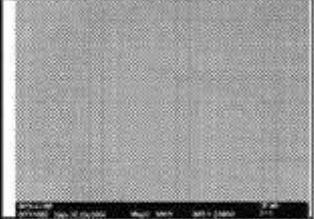
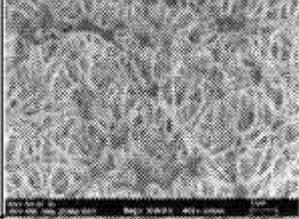
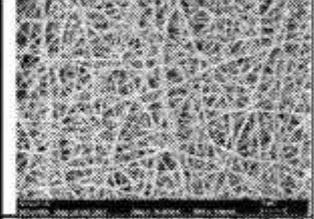
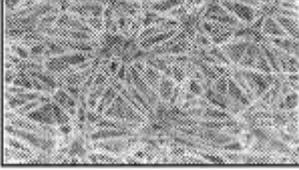
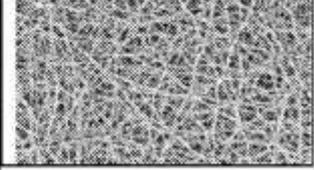
construcción de tubo de película envuelta de 8 mm	4 capas de 1ª realización de película inventiva, capa cruzada	60 capas de 2ª realización de película inventiva, envoltura circunferencial
Grosor de pared	<b>0.069 mm</b>	<b>0.029 mm</b>
Carga de rotura axial	<b>8.6 kg</b>	<b>5.3 kg</b>
Resistencia a la explosión	<b>717 kPa</b>	<b>1386 kPa</b>
Distancia internodal ID	<b>2.5 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>1.2 <math>\mu\text{m}</math></b>
Anchura de fibrilla ID	<b>0.21 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>0.14 <math>\mu\text{m}</math></b>
Orientación de fibrilla ID	<b>55°</b>	<b>57°</b>
Anchura nodal ID	<b>1.0 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>0.41 <math>\mu\text{m}</math></b>
Eje axial de SEM	→	→
SEM de ID de bajo aumento <u>200 <math>\mu\text{m}</math></u>		
SEM de OD de bajo aumento <u>200 <math>\mu\text{m}</math></u>		
SEM de ID de alto aumento <u>5 <math>\mu\text{m}</math></u>		
SEM de OD de alto aumento <u>5 <math>\mu\text{m}</math></u>		

FIG. 12

Originales a 200x

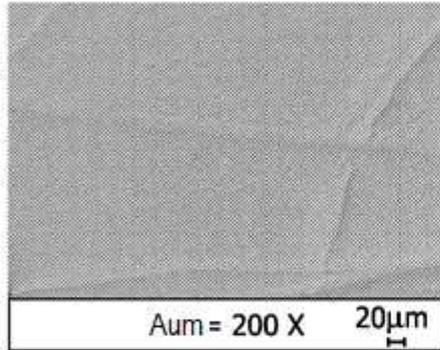


FIG. 13A

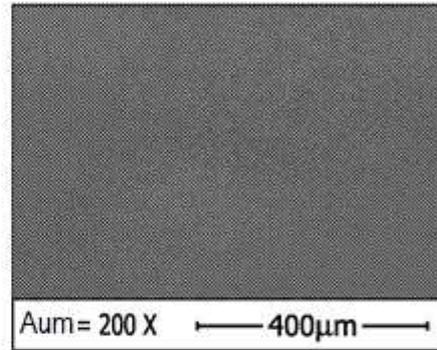


FIG. 13B

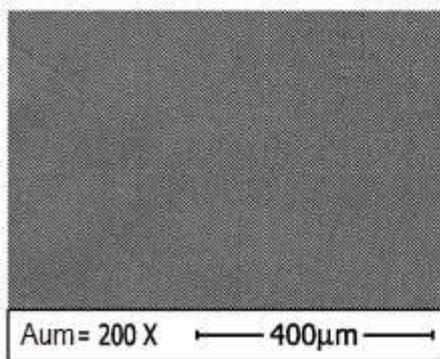


FIG. 13C

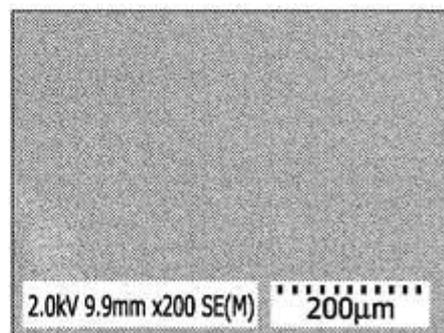
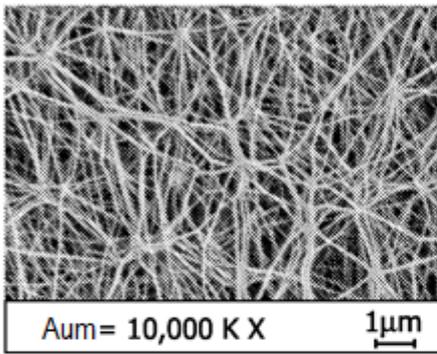
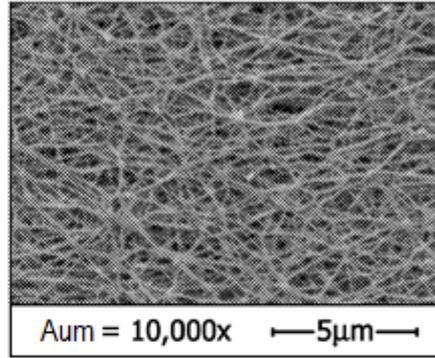


FIG. 13D

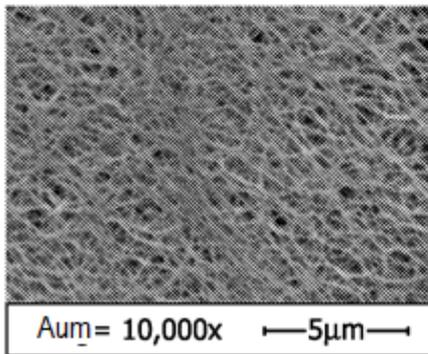
Originales a 10.000x



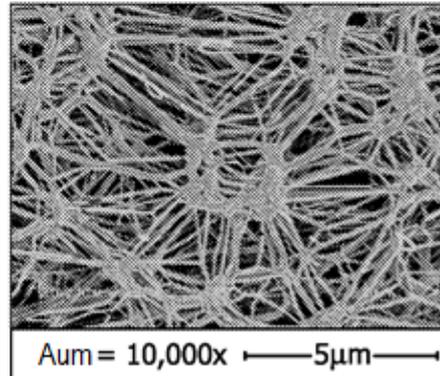
**FIG. 14A**



**FIG. 14B**



**FIG. 14C**



**FIG. 14D**

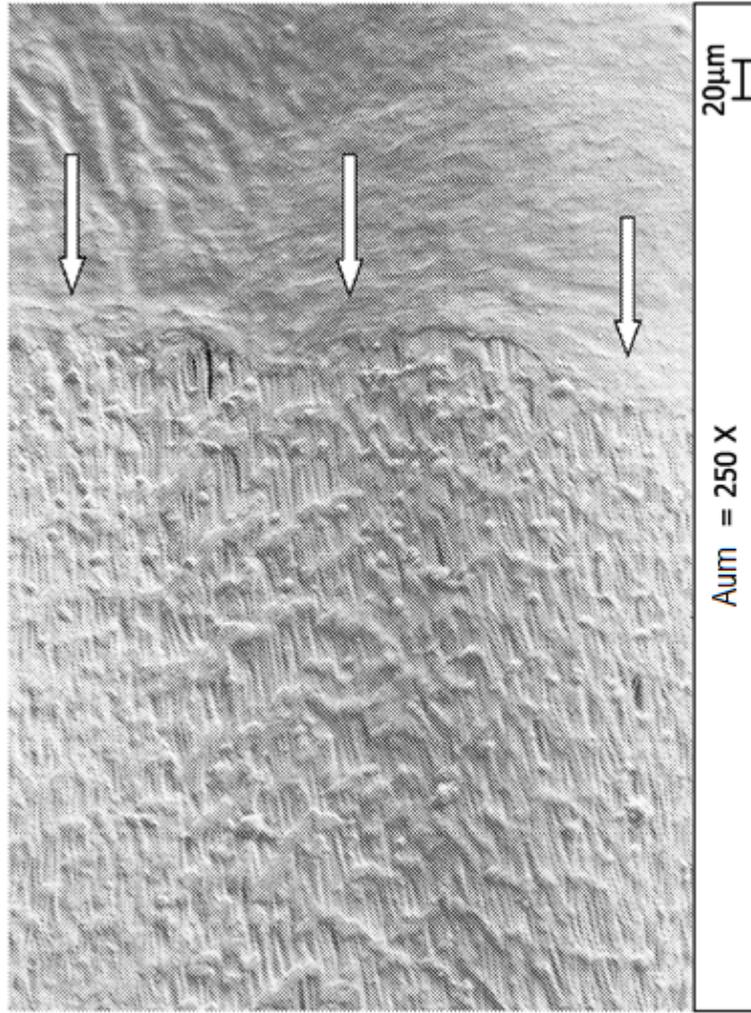


FIG. 15

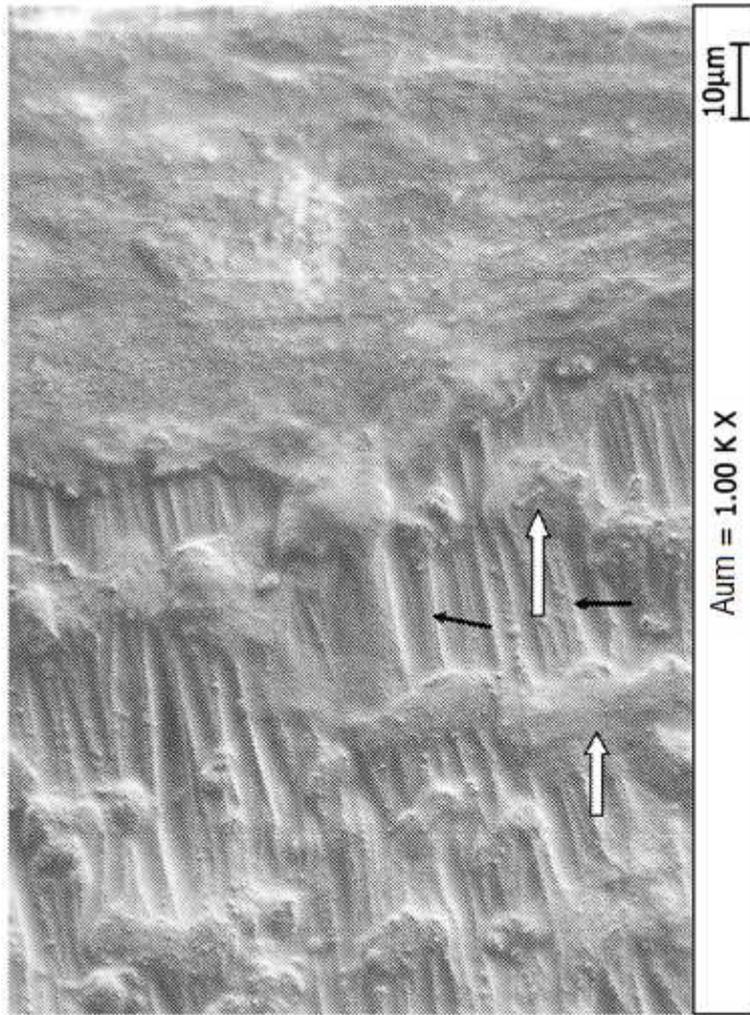


FIG. 16

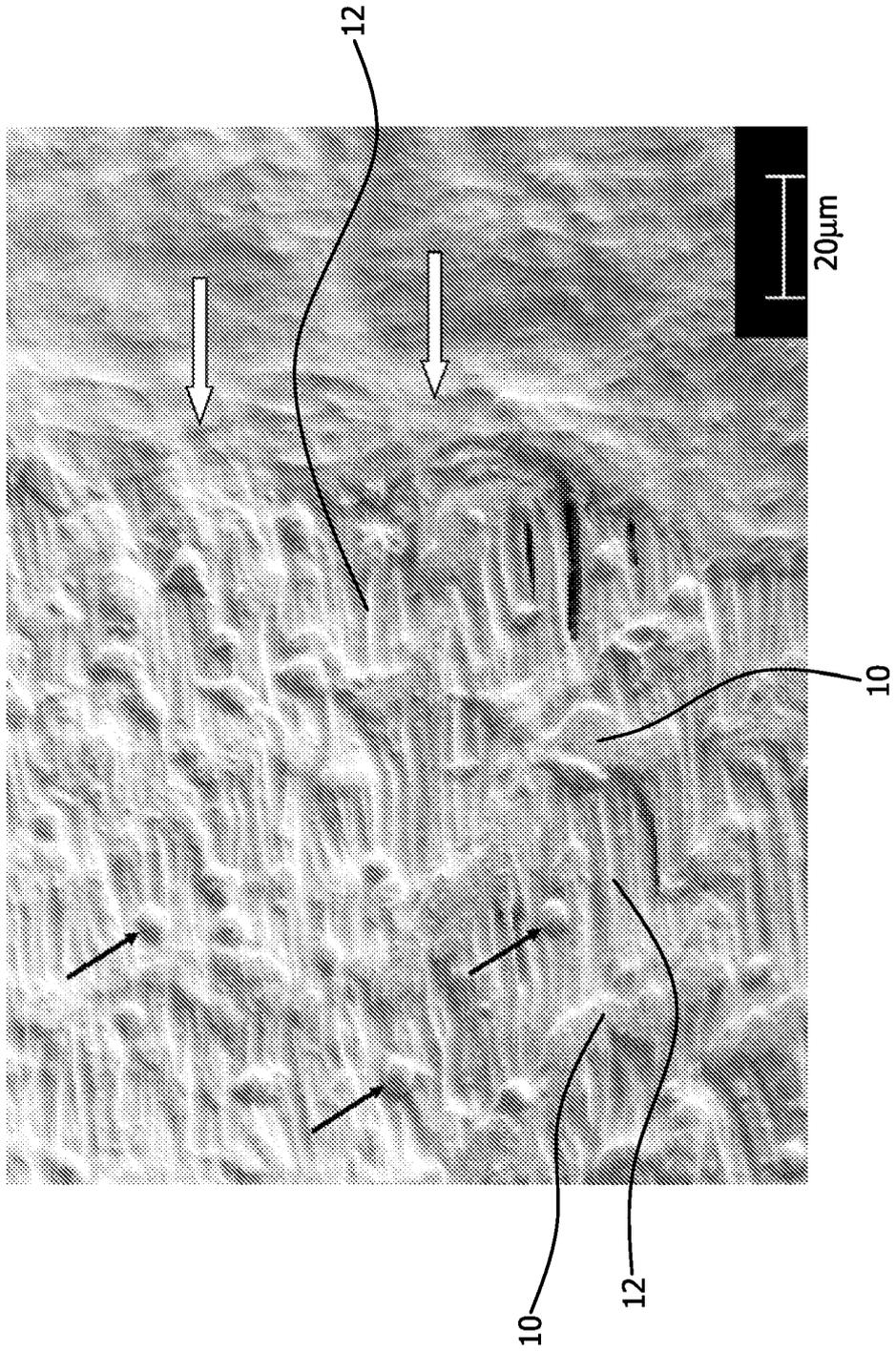


FIG. 17

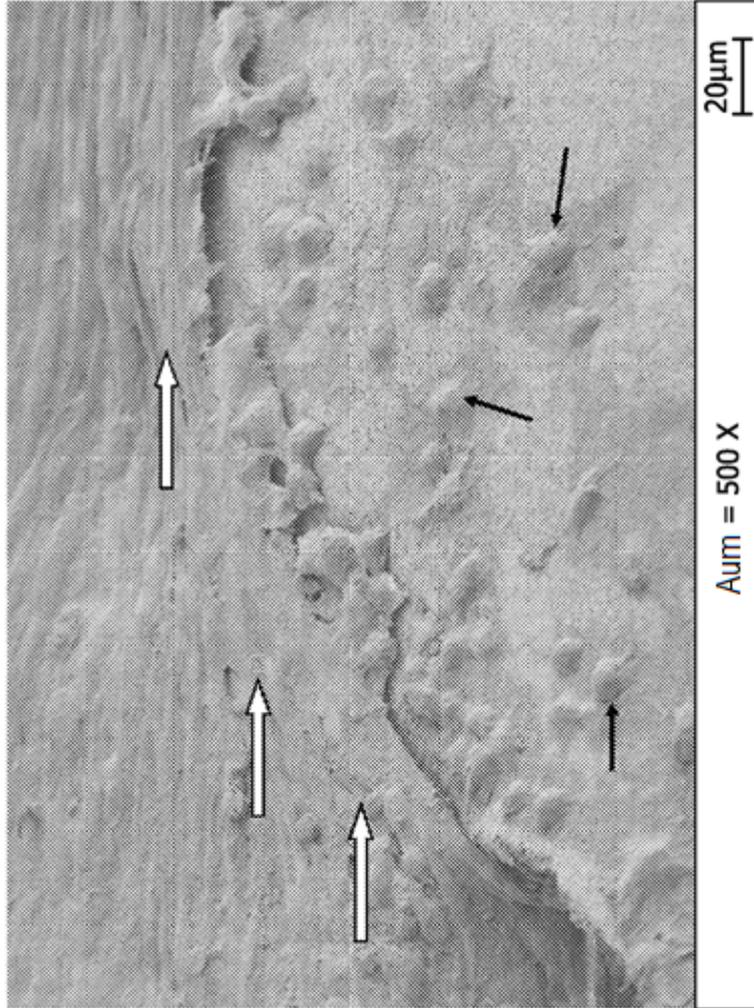


FIG. 18

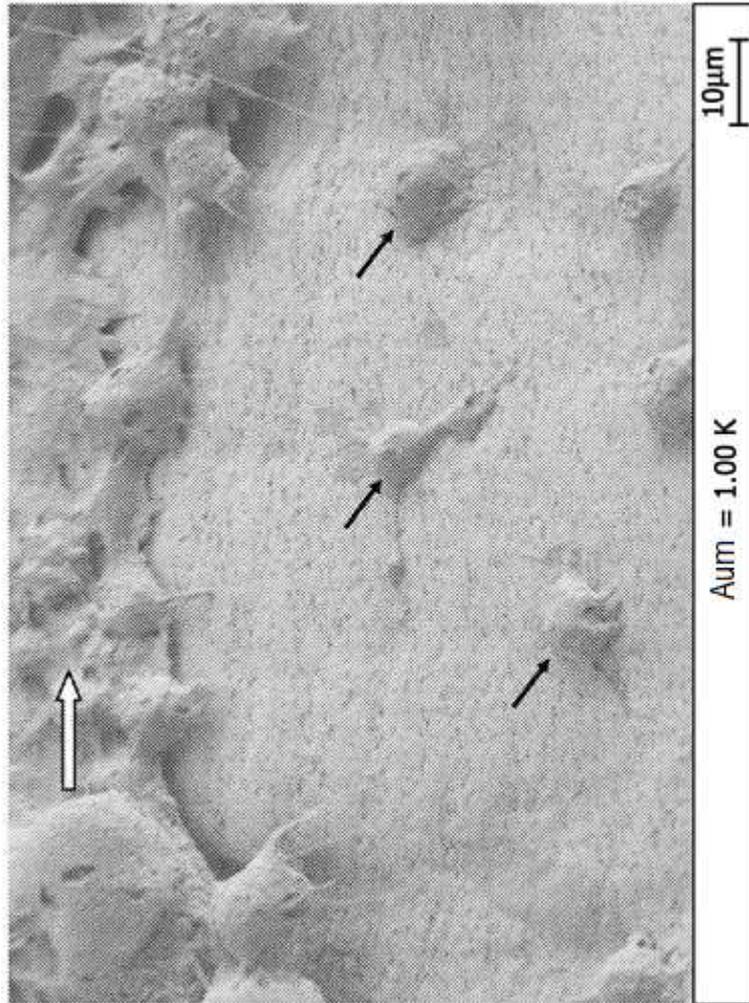


FIG. 19

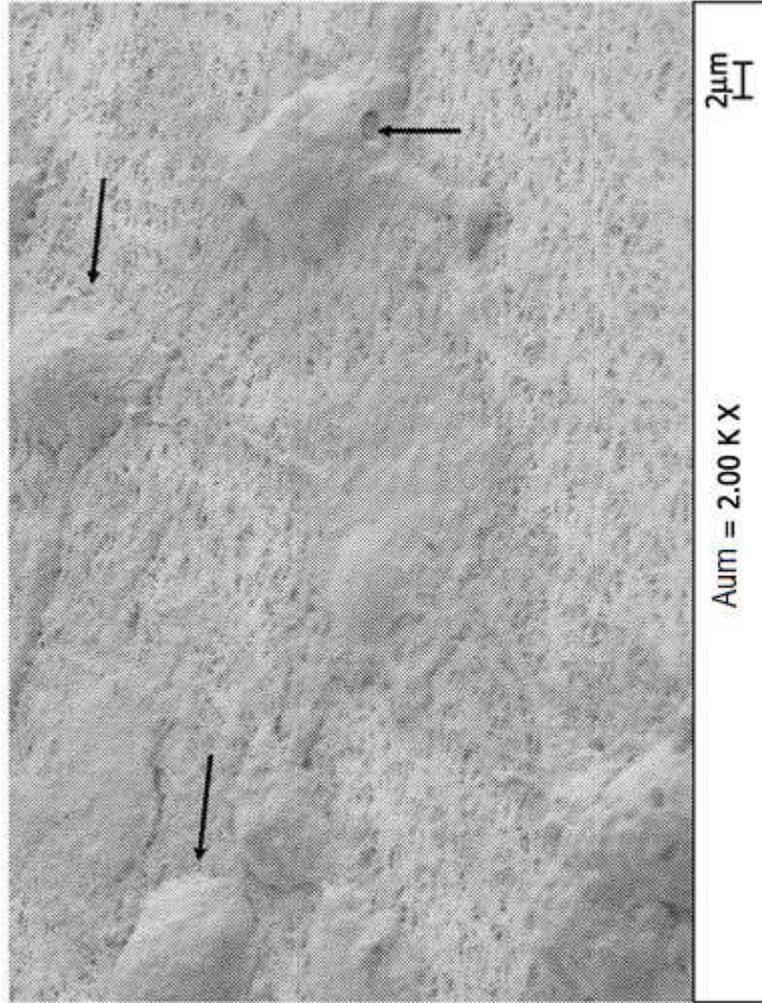


FIG. 20

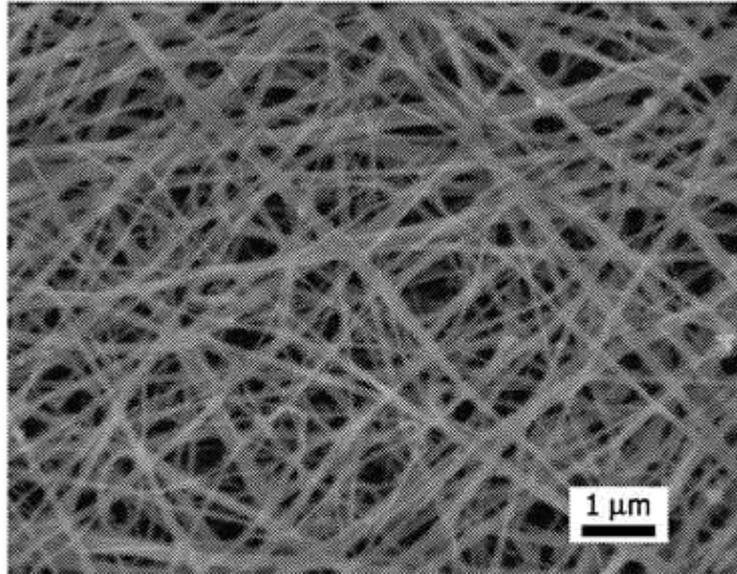


FIG. 21A

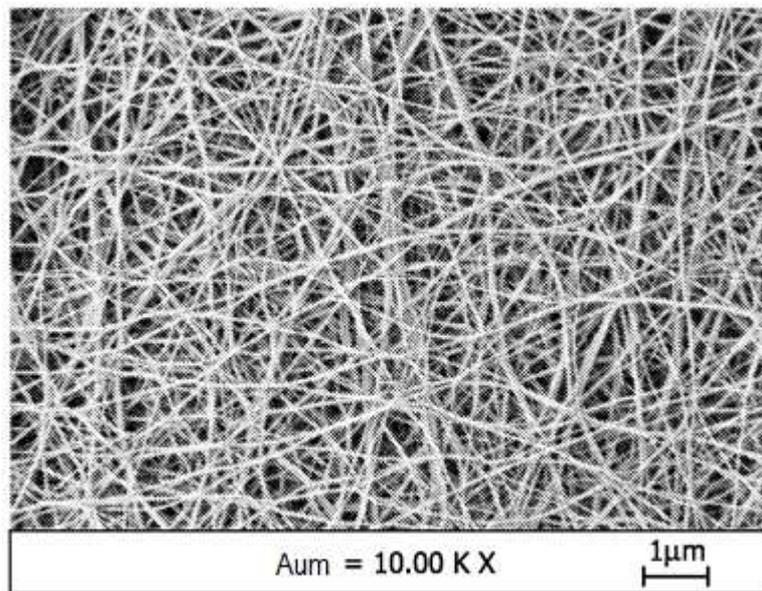


FIG. 21B

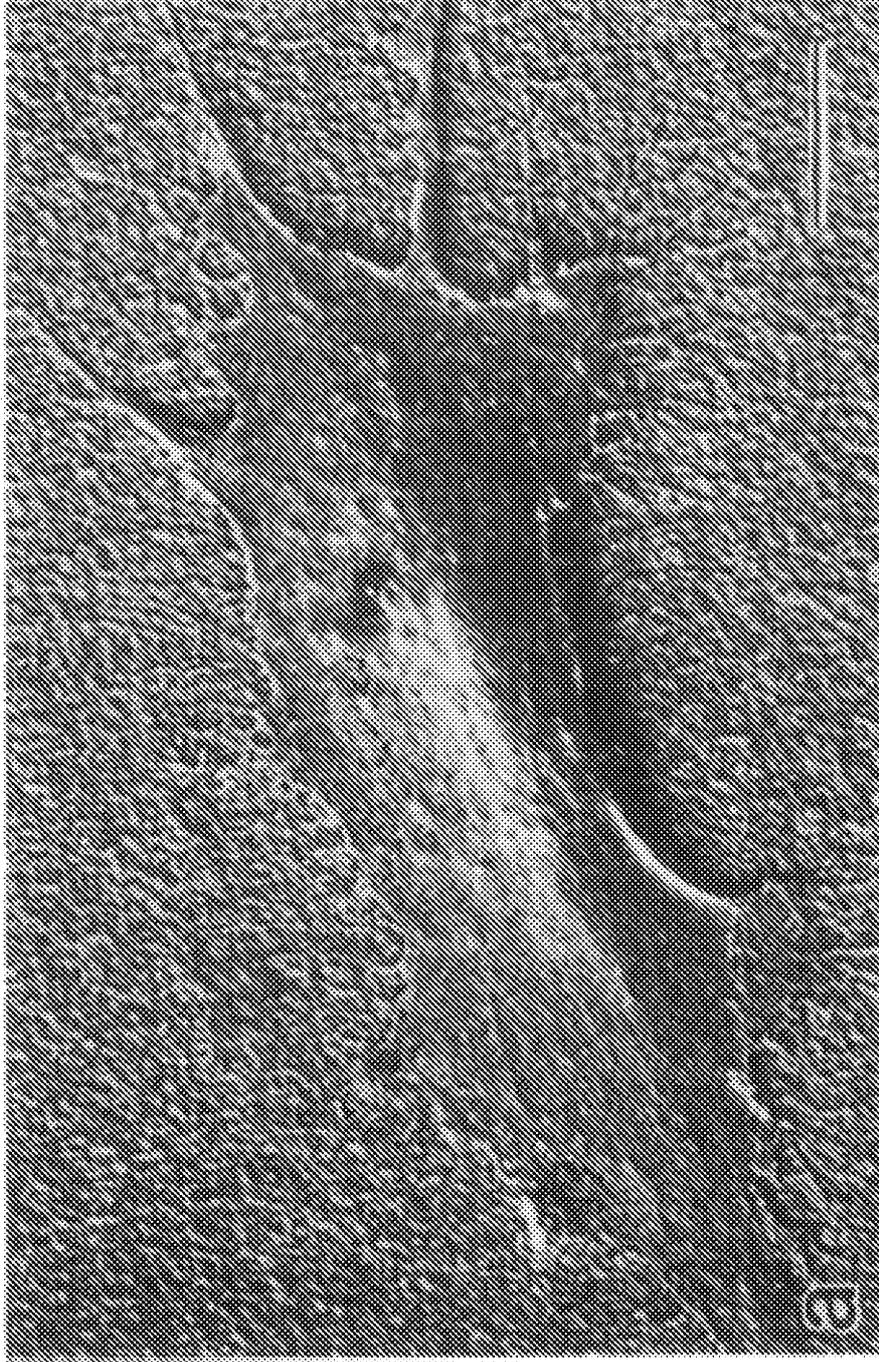


FIG. 22

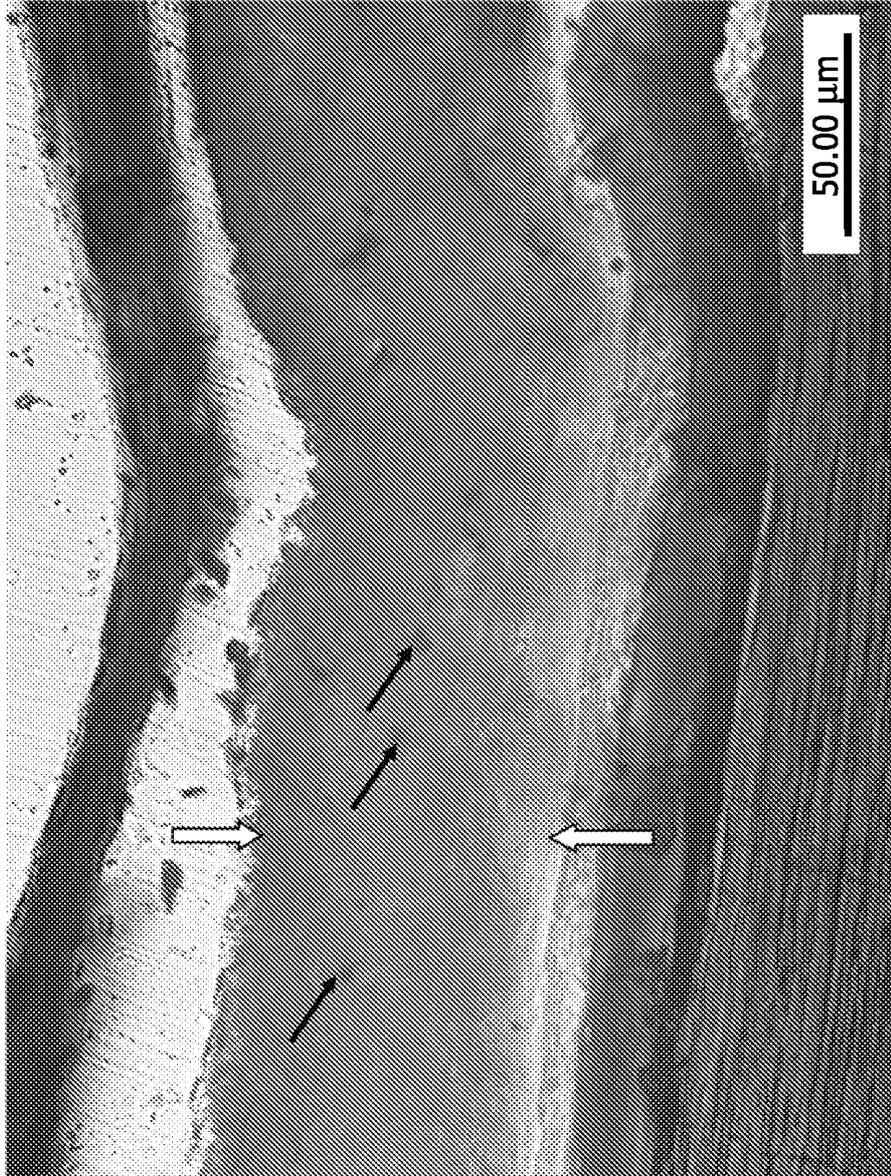


FIG. 23

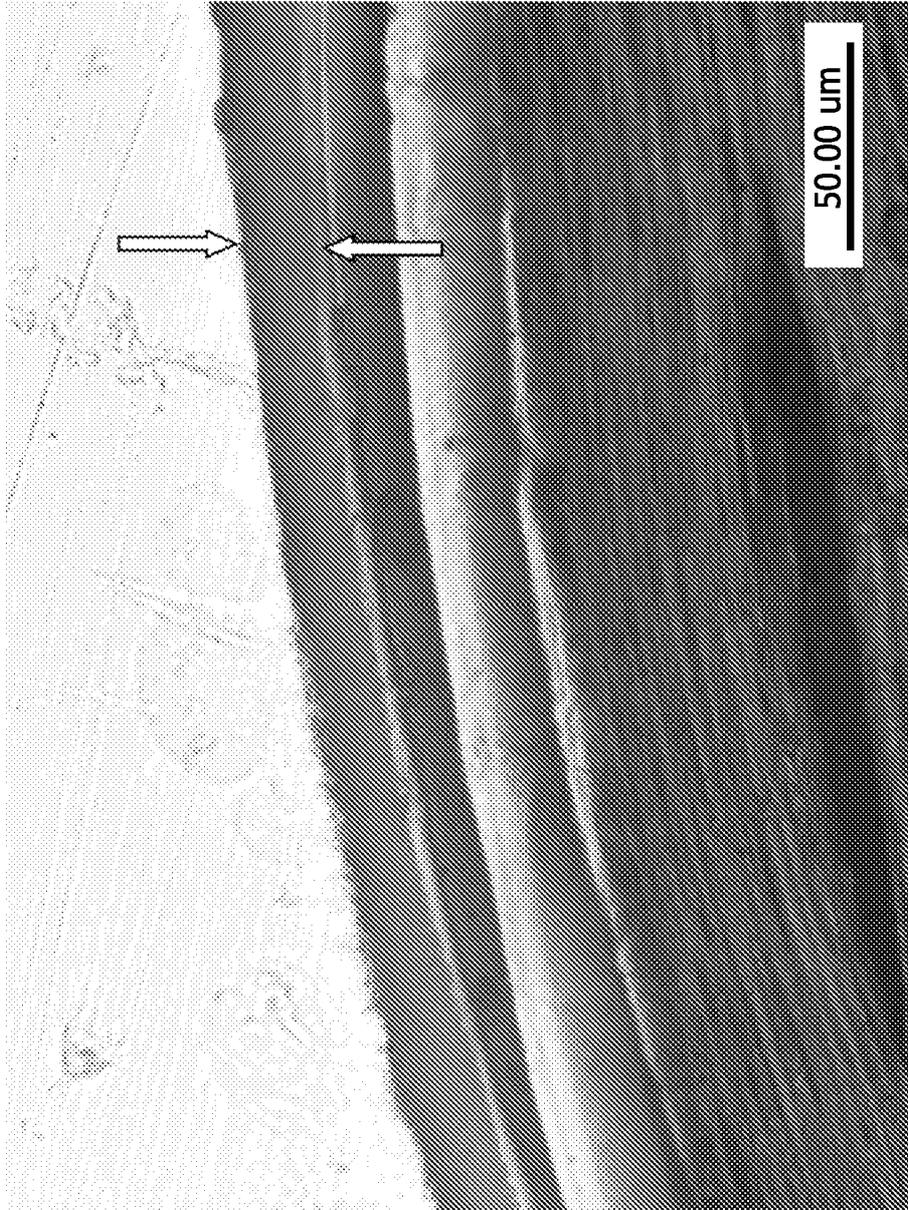
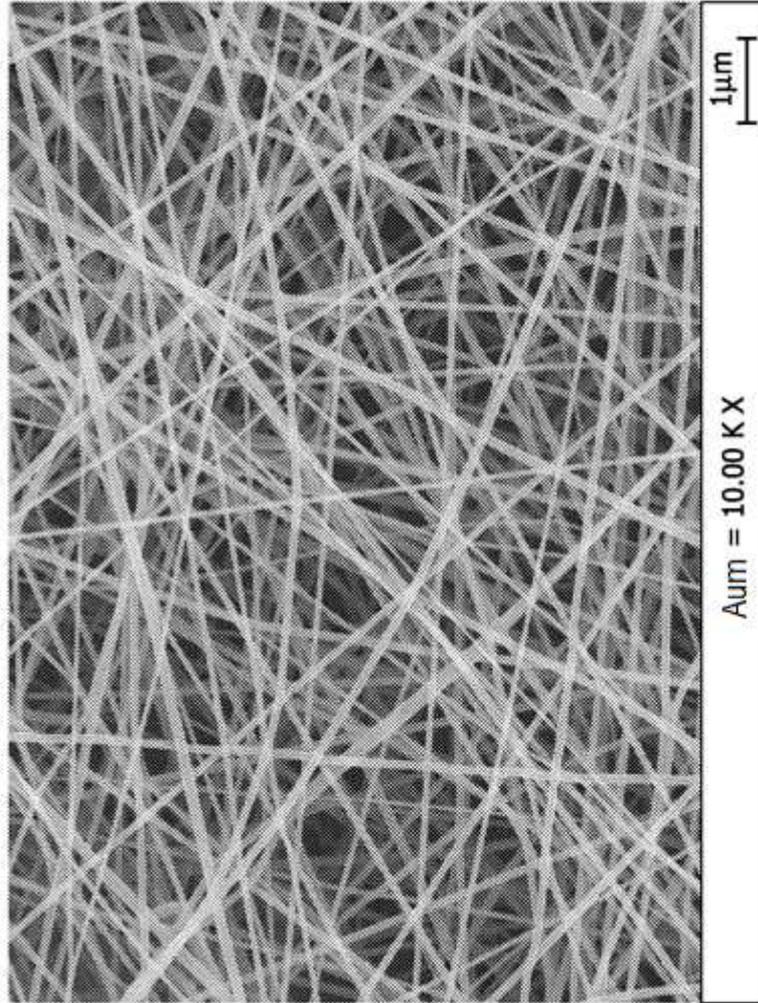


FIG. 24



**FIG. 25**

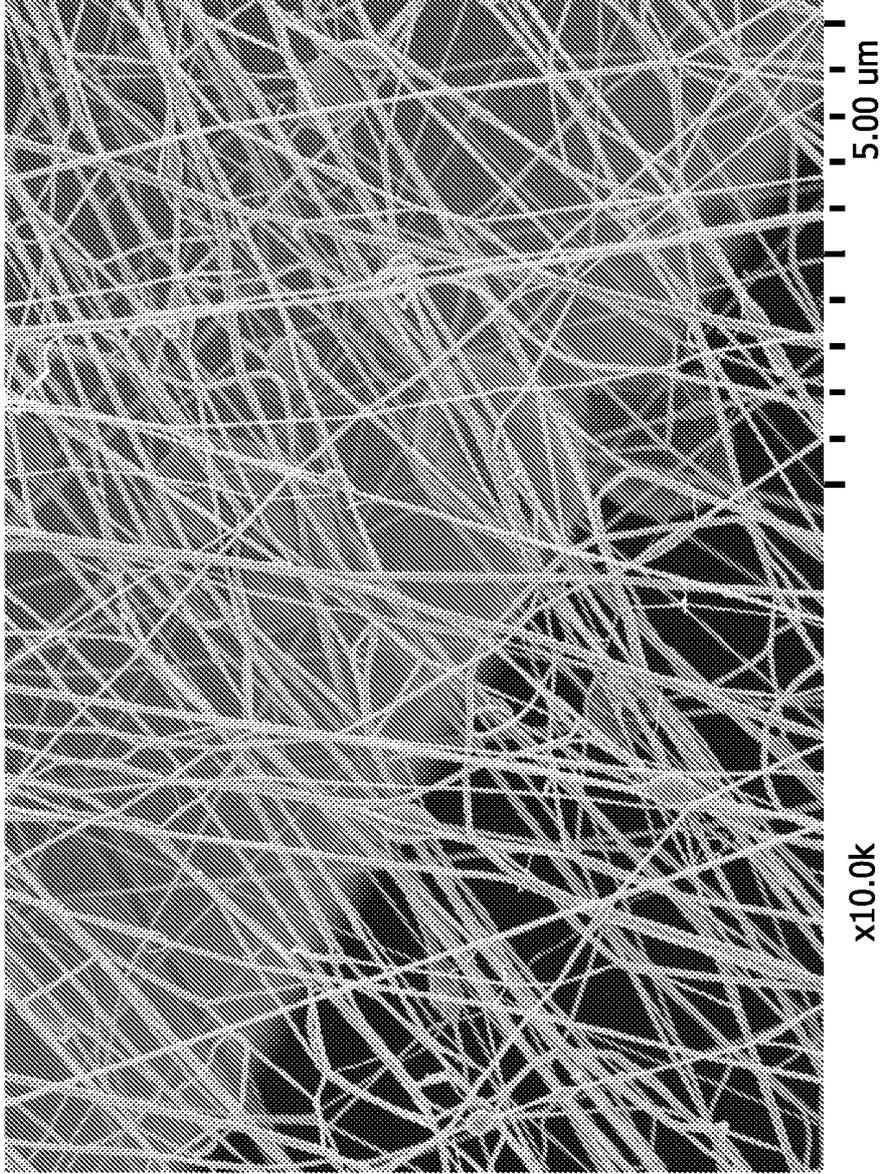


FIG. 26

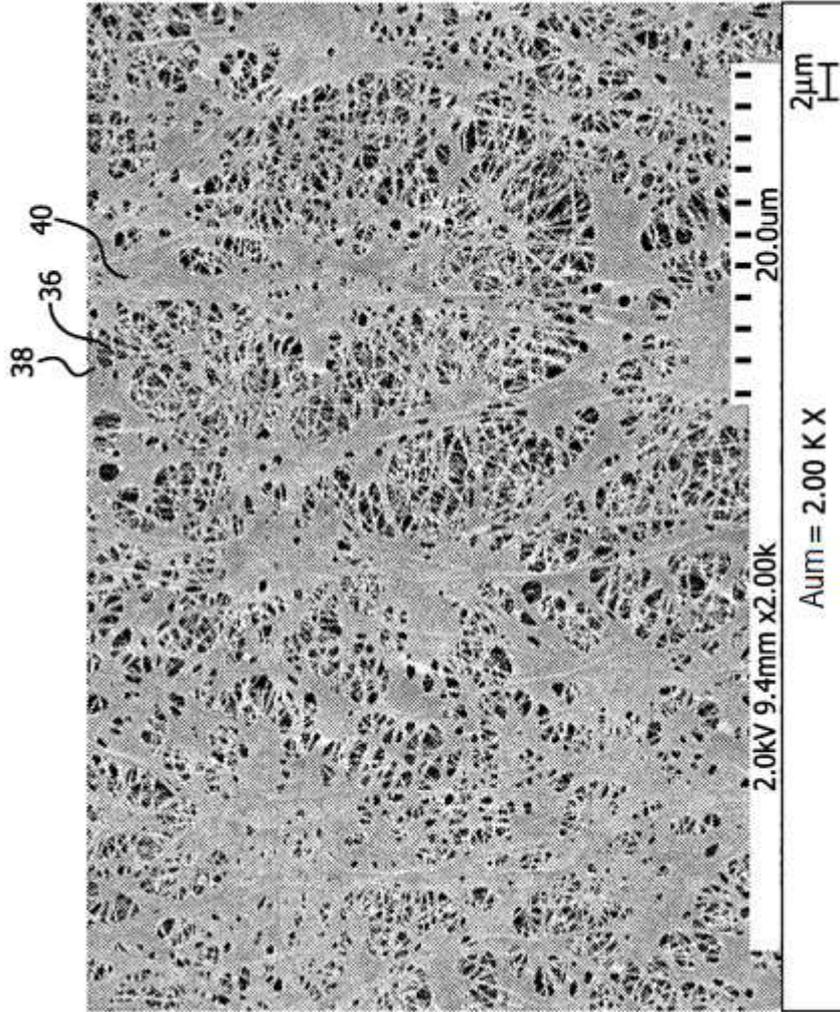


FIG. 27

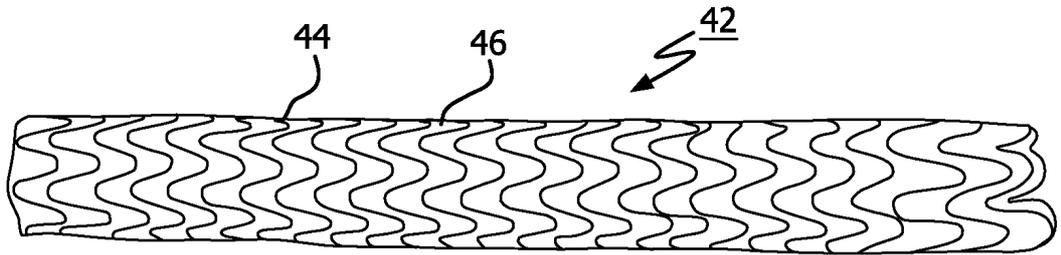


FIG. 28A

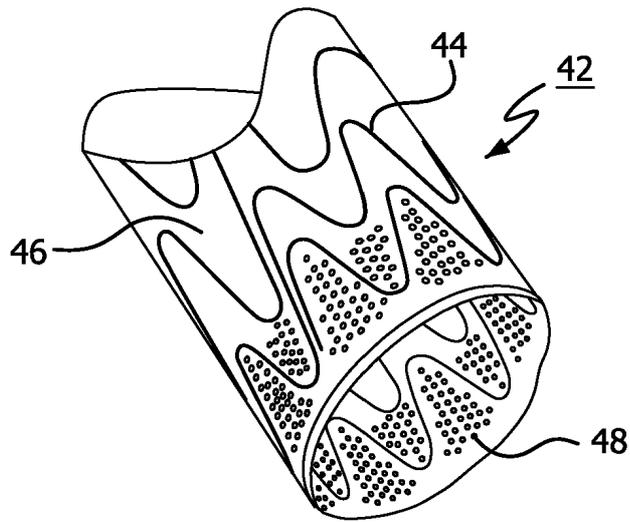
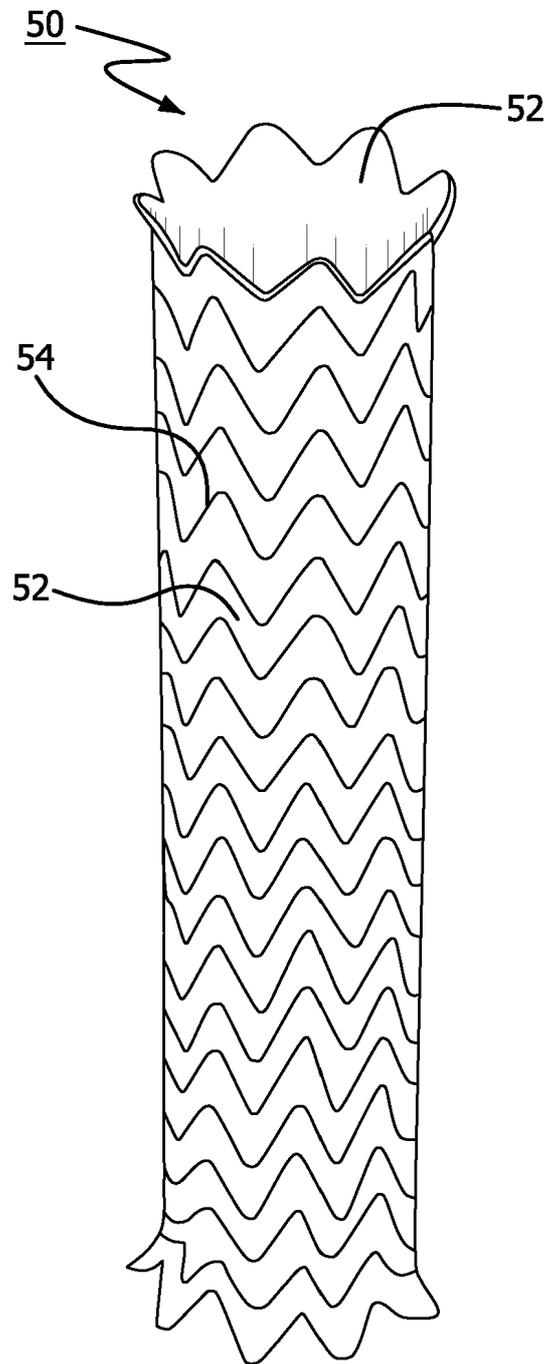


FIG. 28B



**FIG. 29**

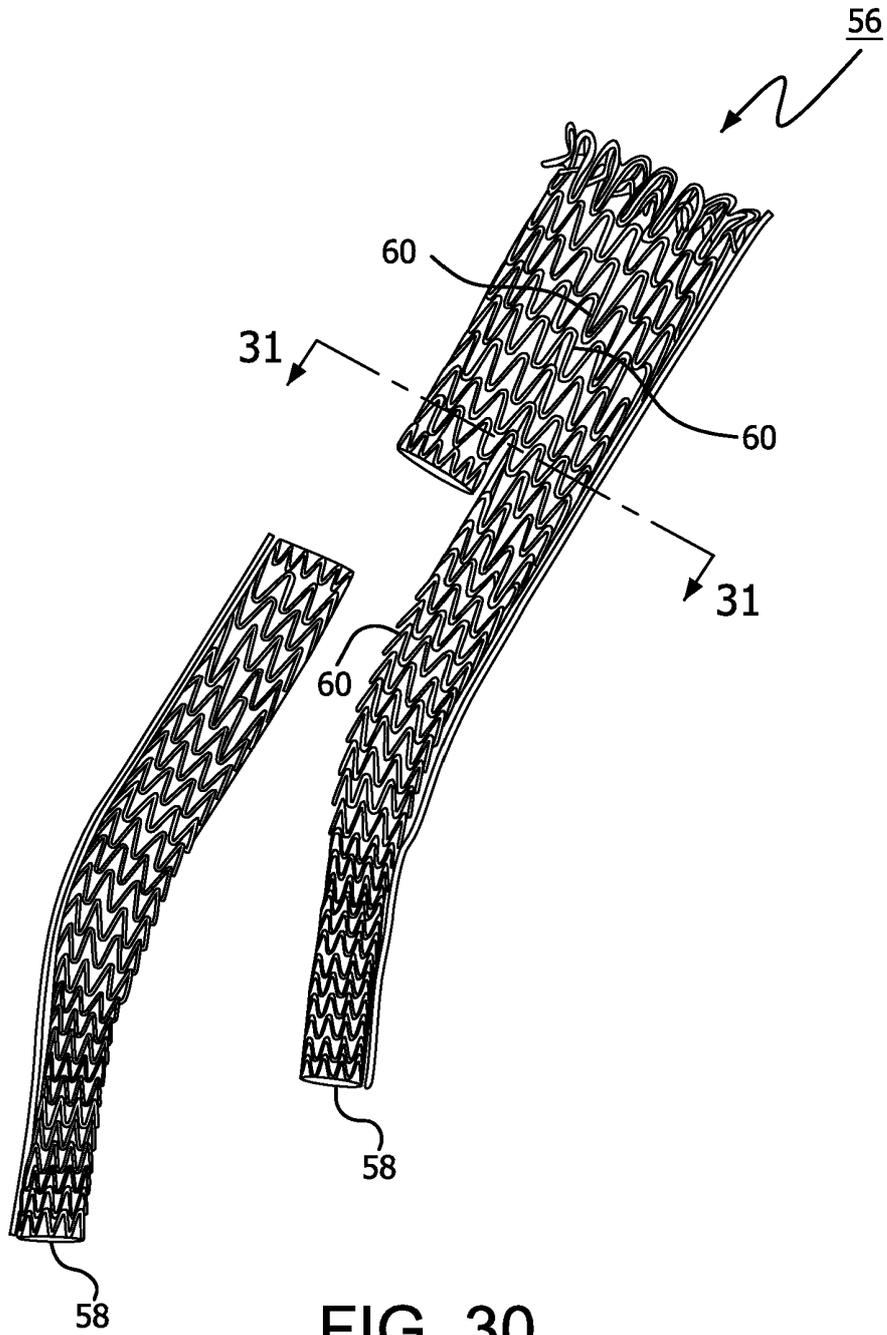
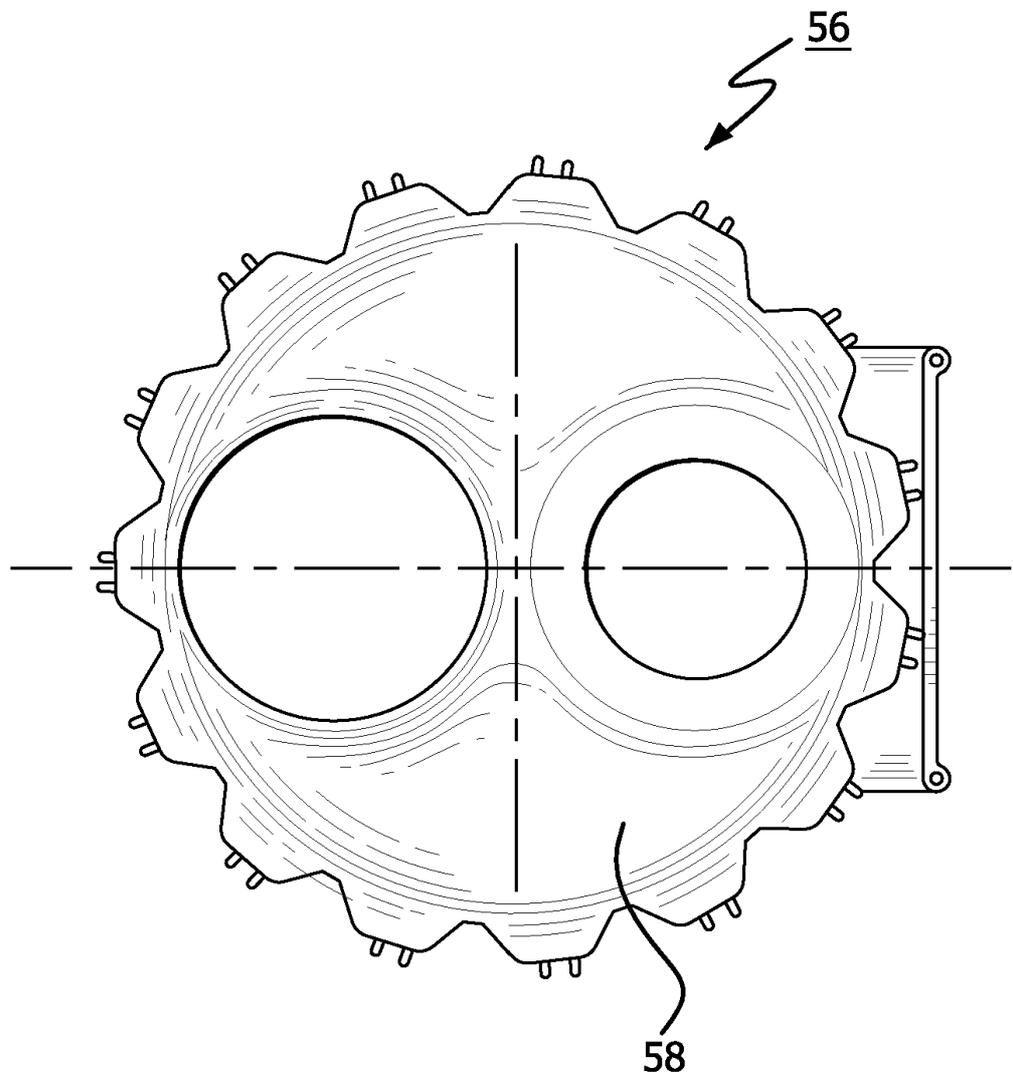


FIG. 30



**FIG. 31**

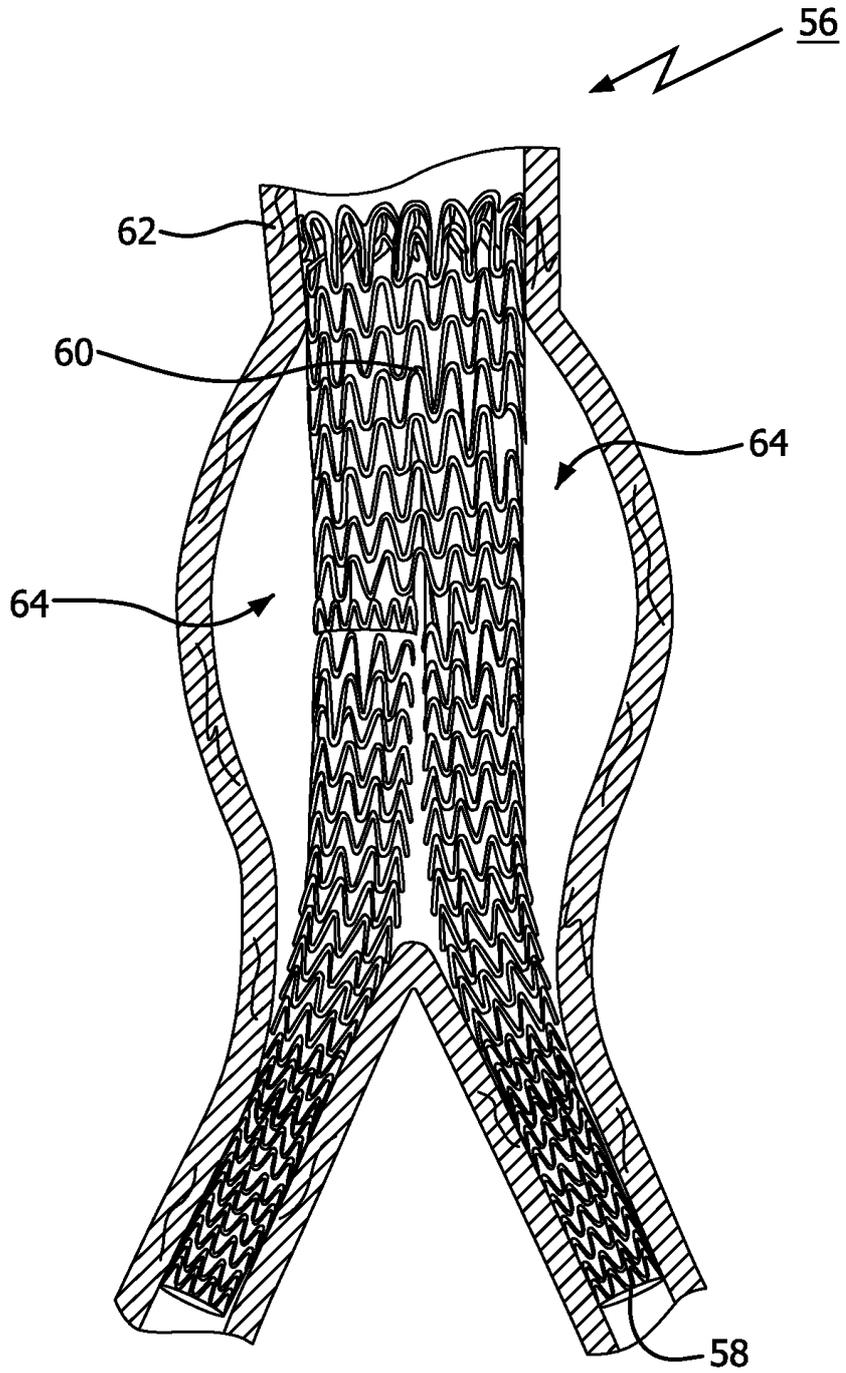


FIG. 32

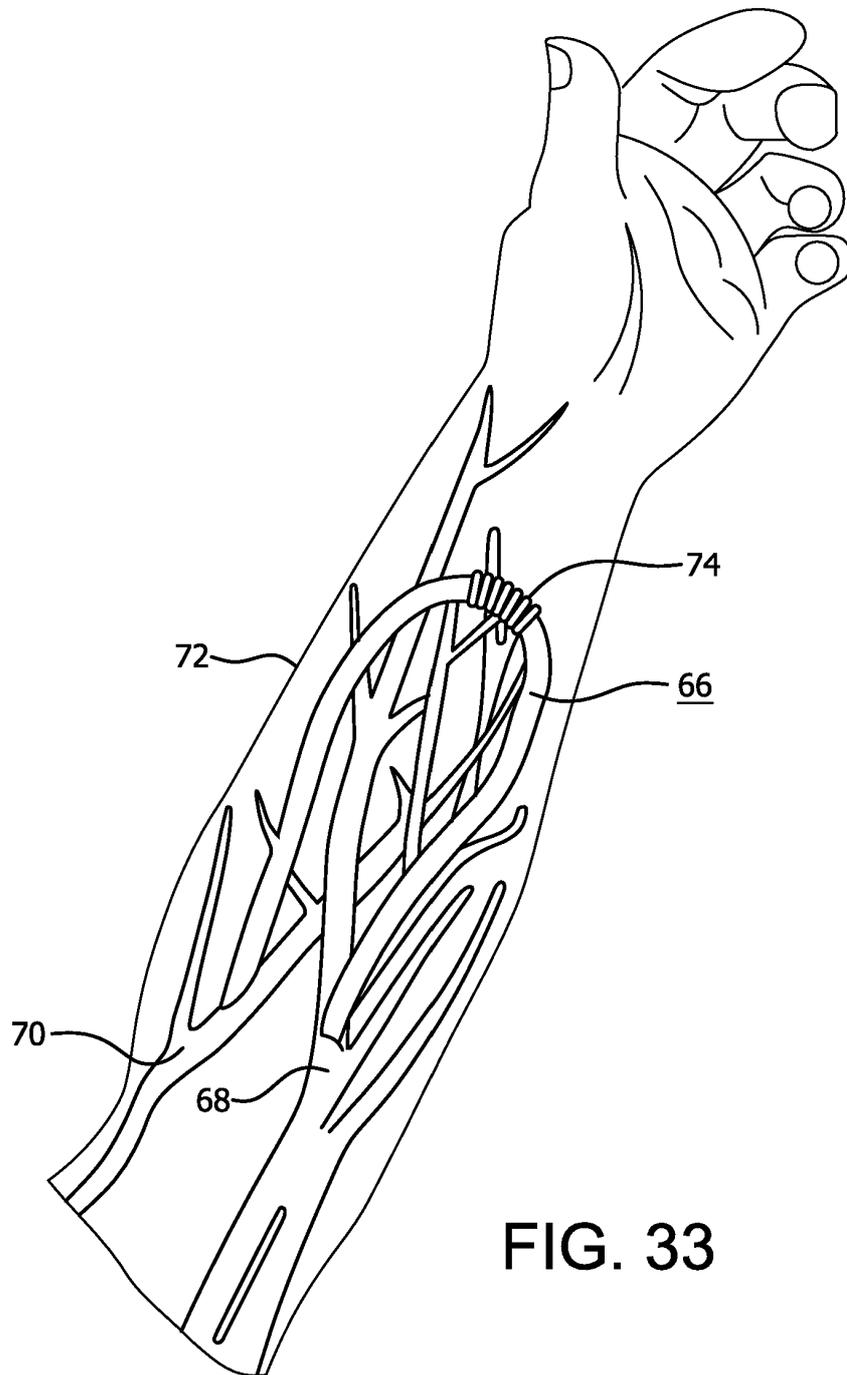


FIG. 33

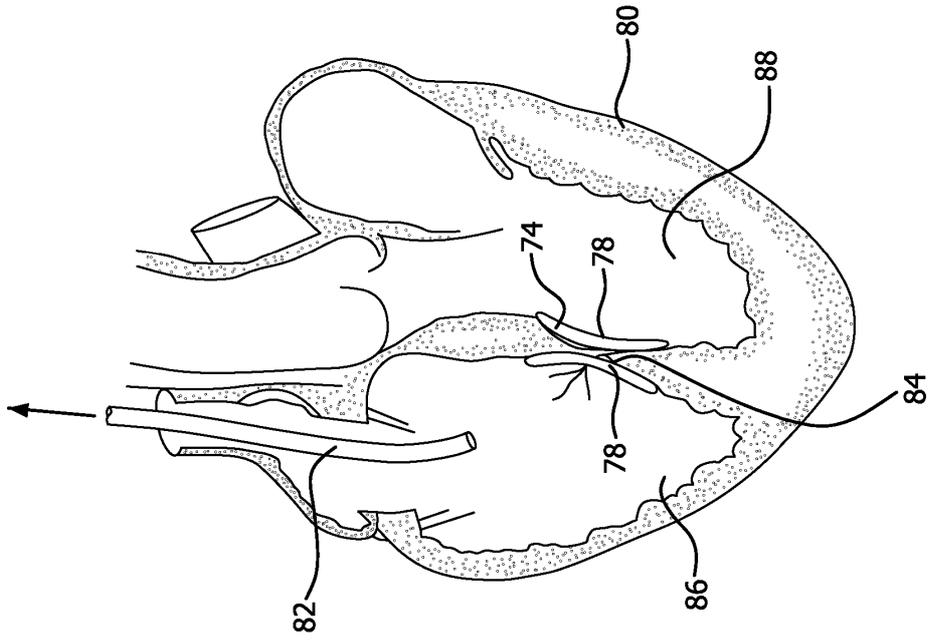


FIG. 35

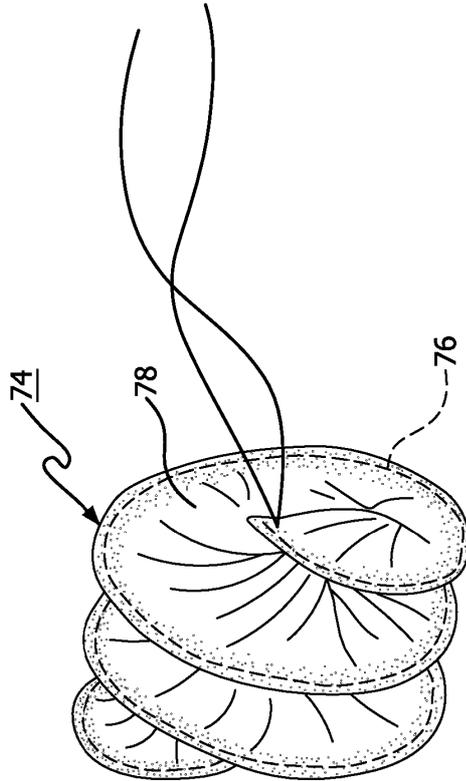


FIG. 34

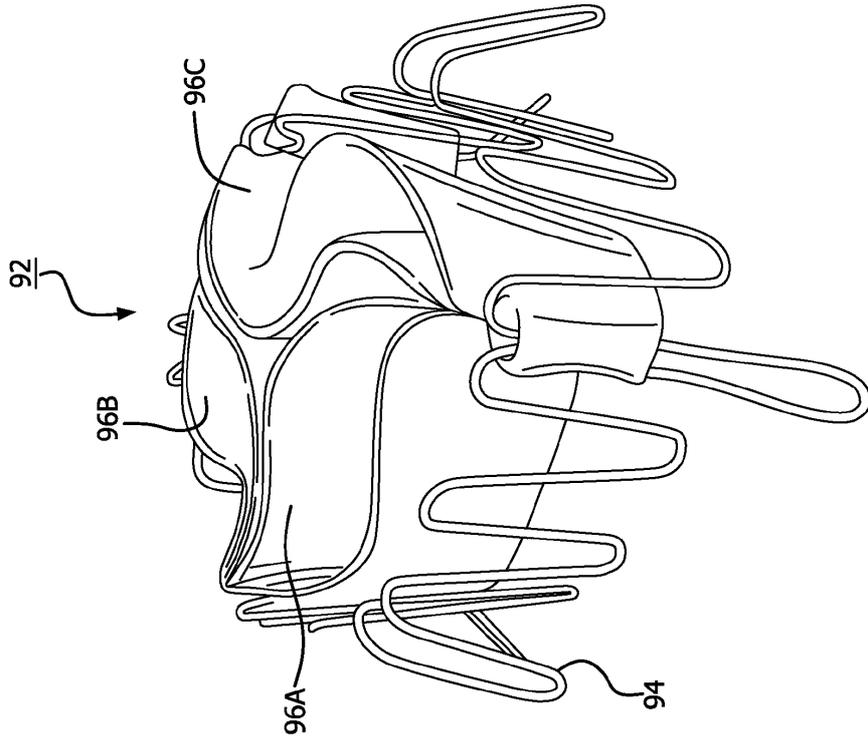


FIG. 37

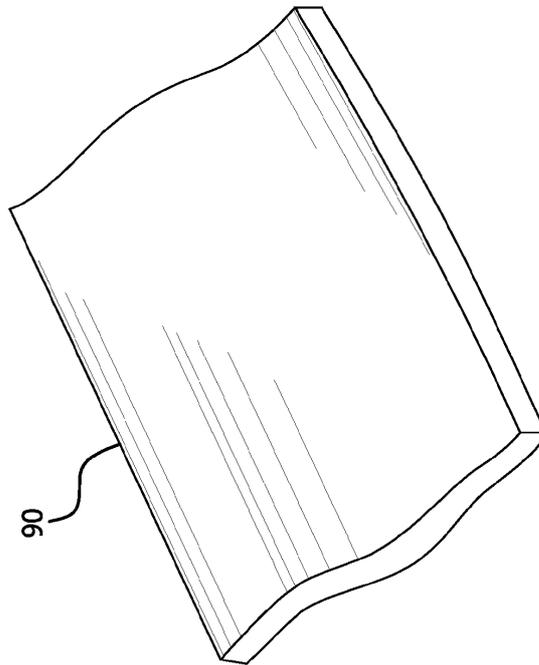


FIG. 36

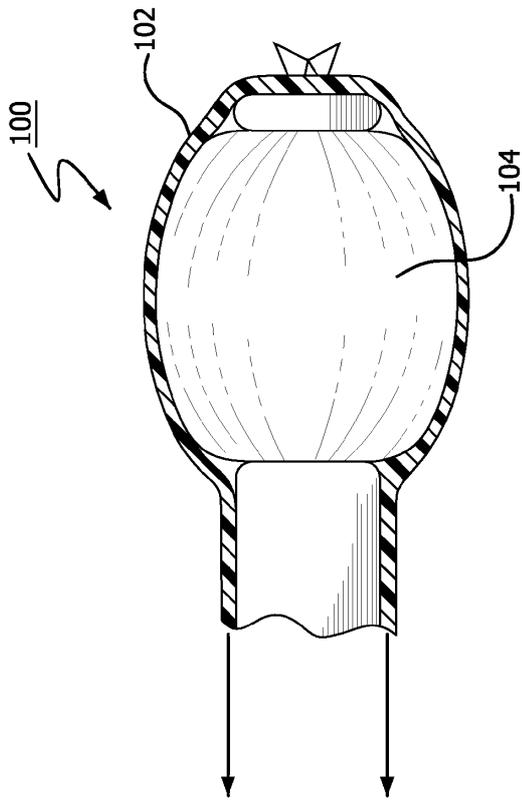
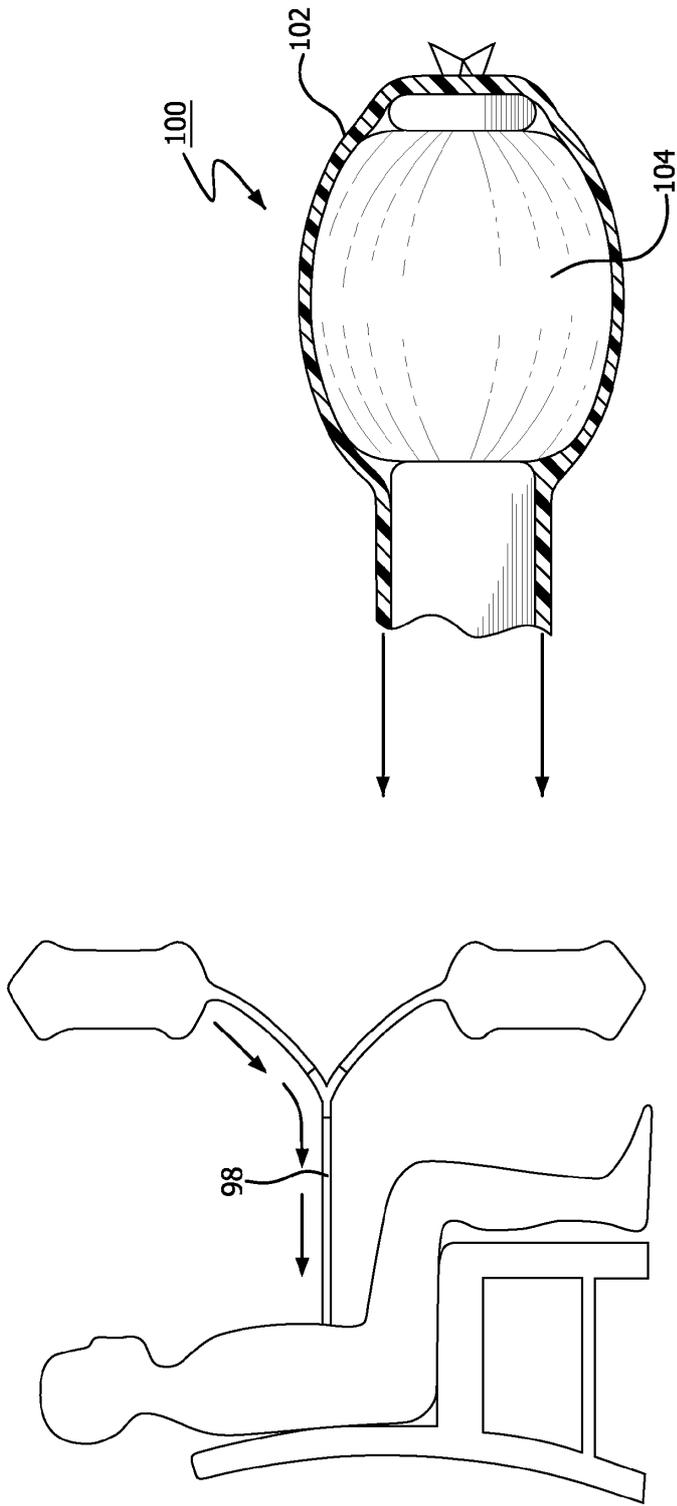


FIG. 39

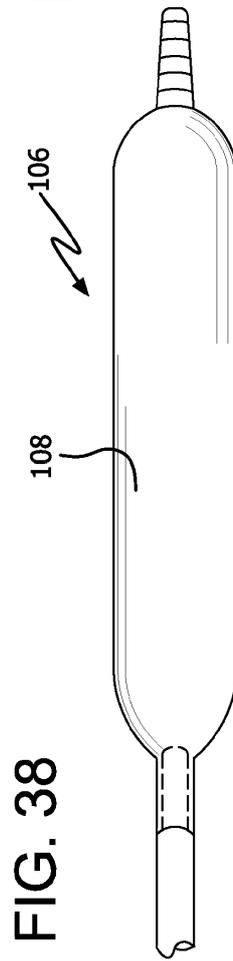
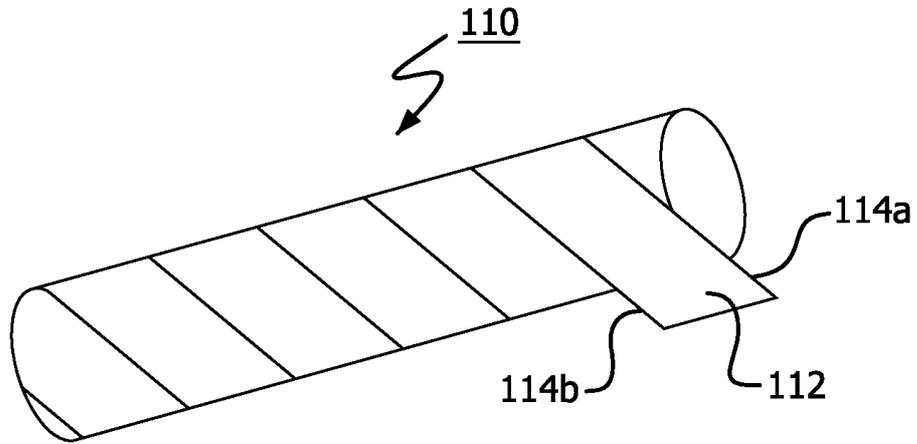
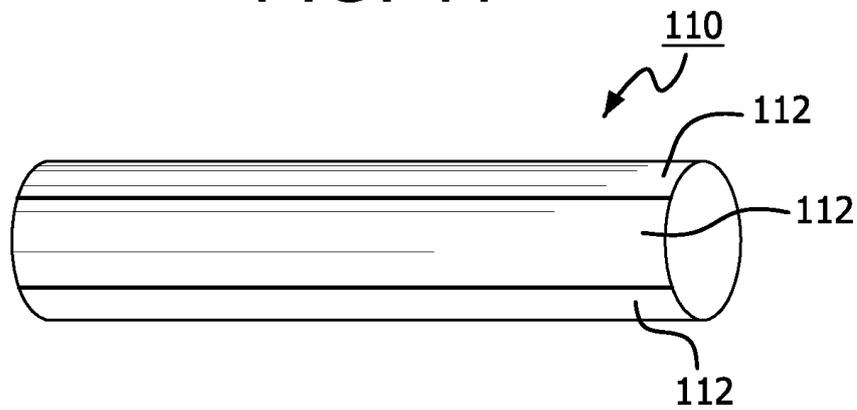


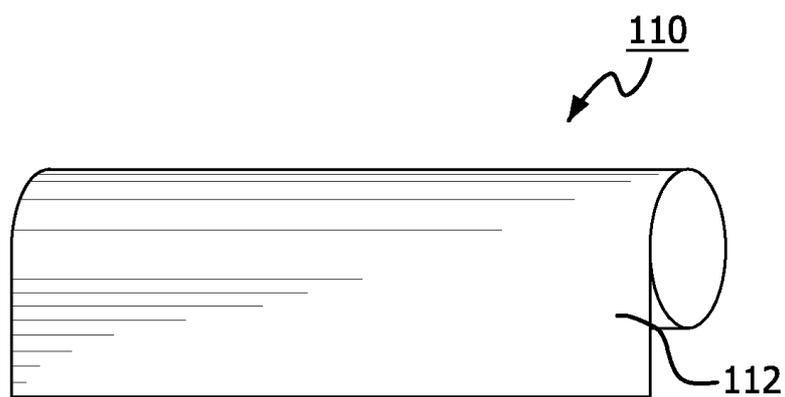
FIG. 40



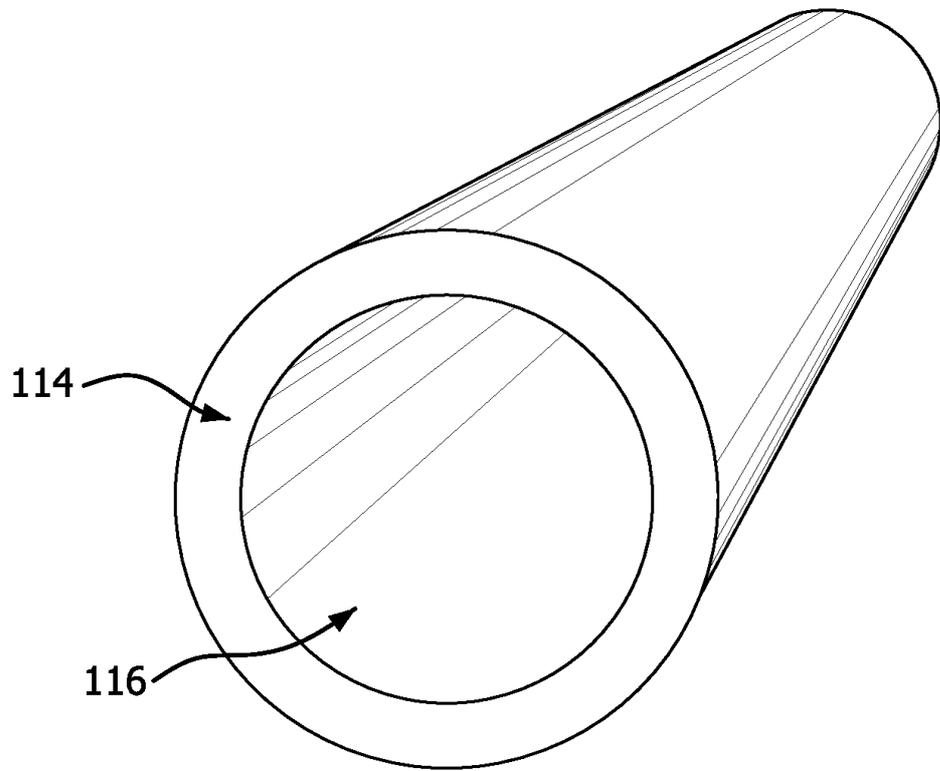
**FIG. 41**



**FIG. 42**



**FIG. 43**



**FIG. 44**

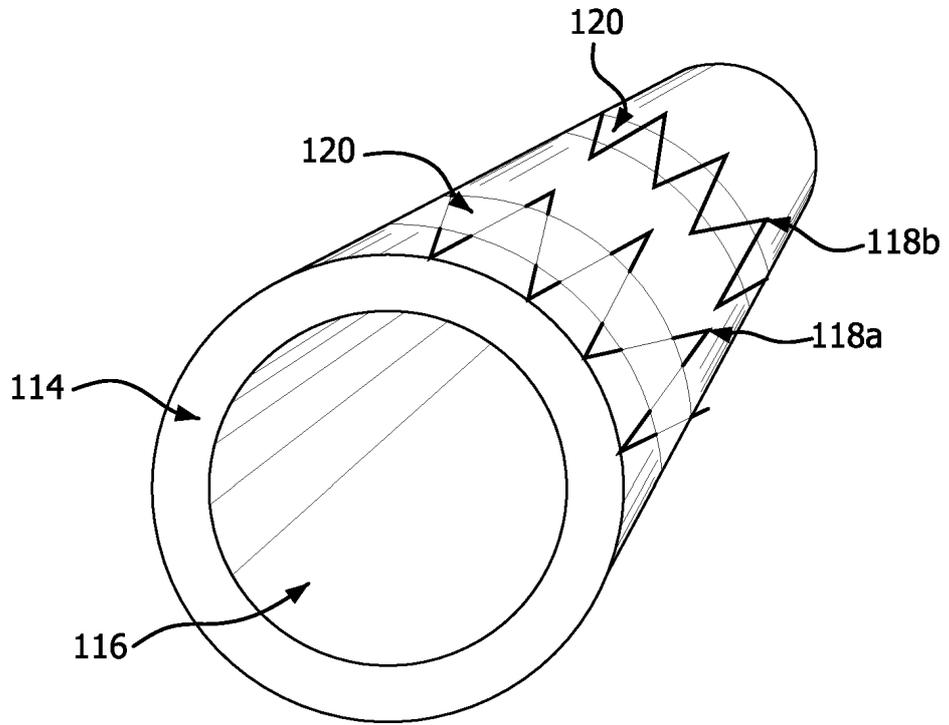
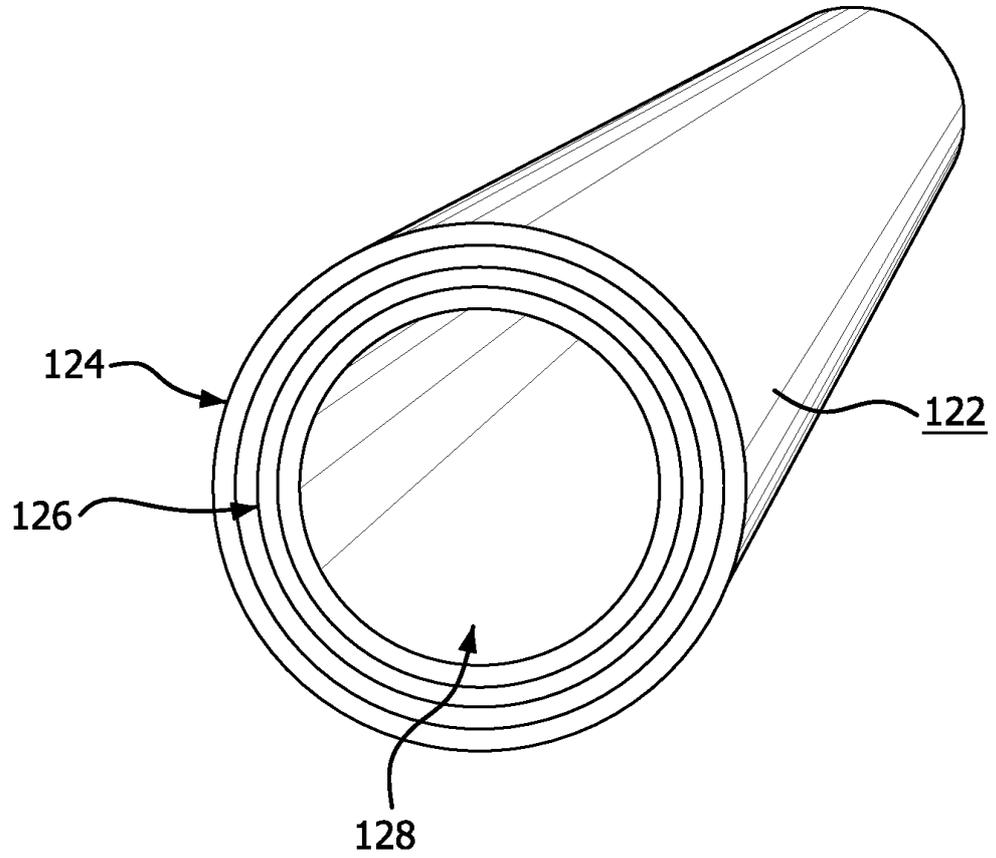


FIG. 45



**FIG. 46**

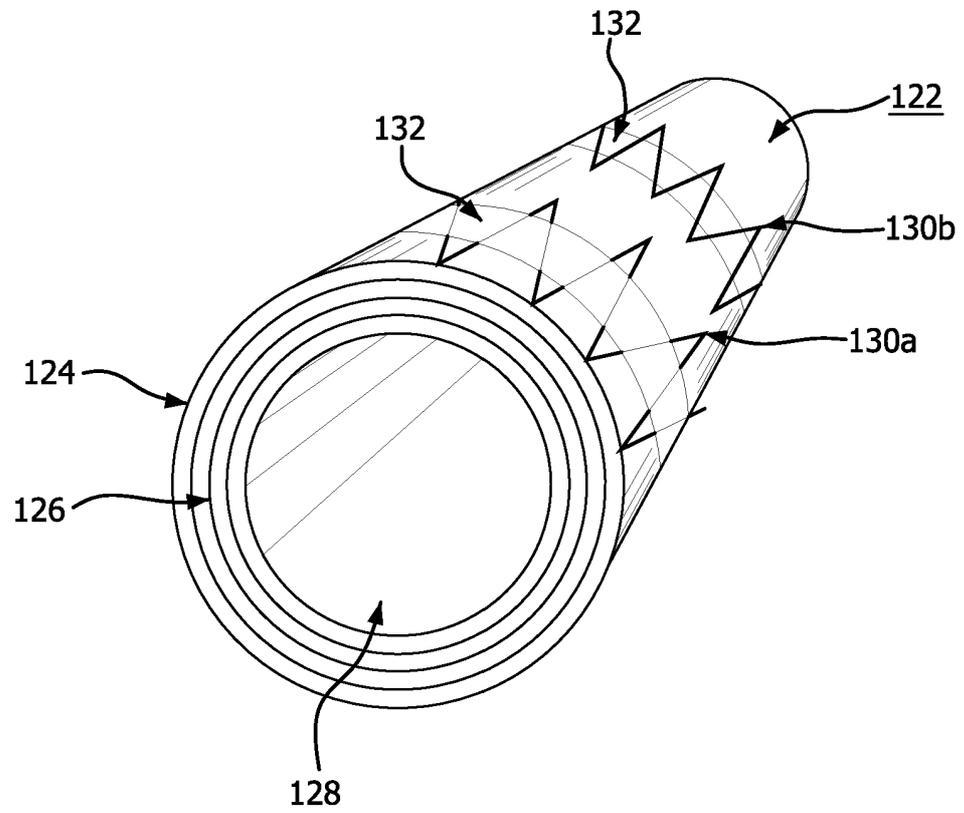


FIG. 47

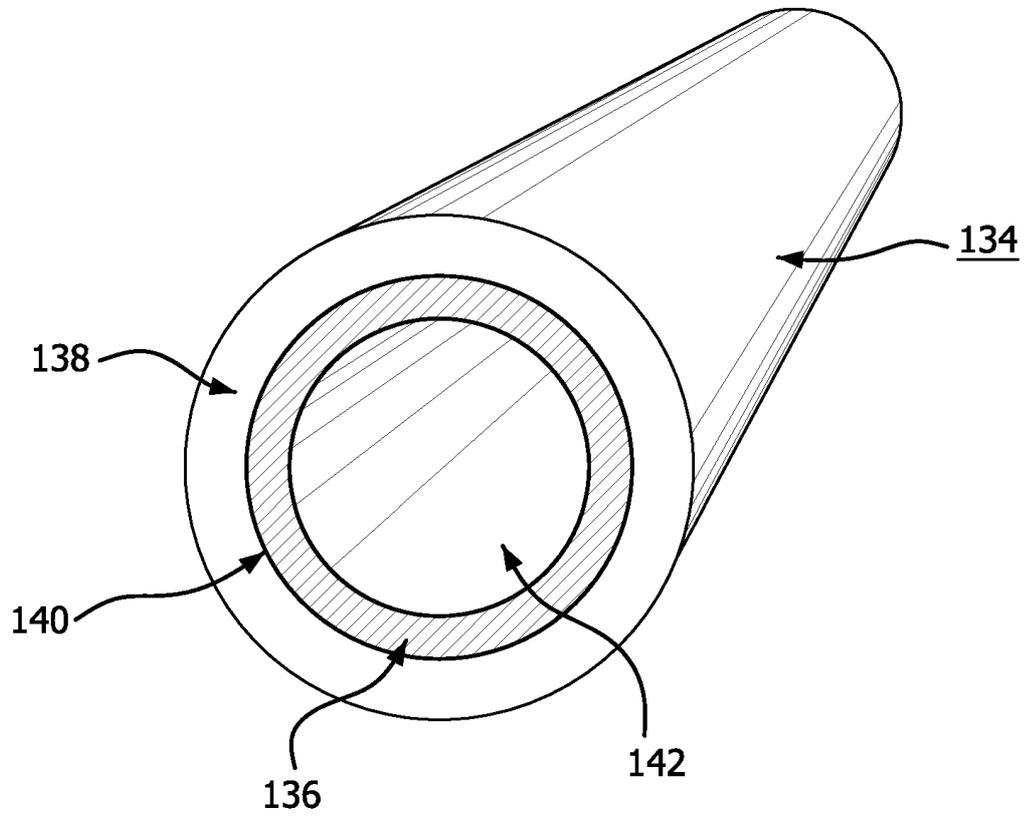


FIG. 48

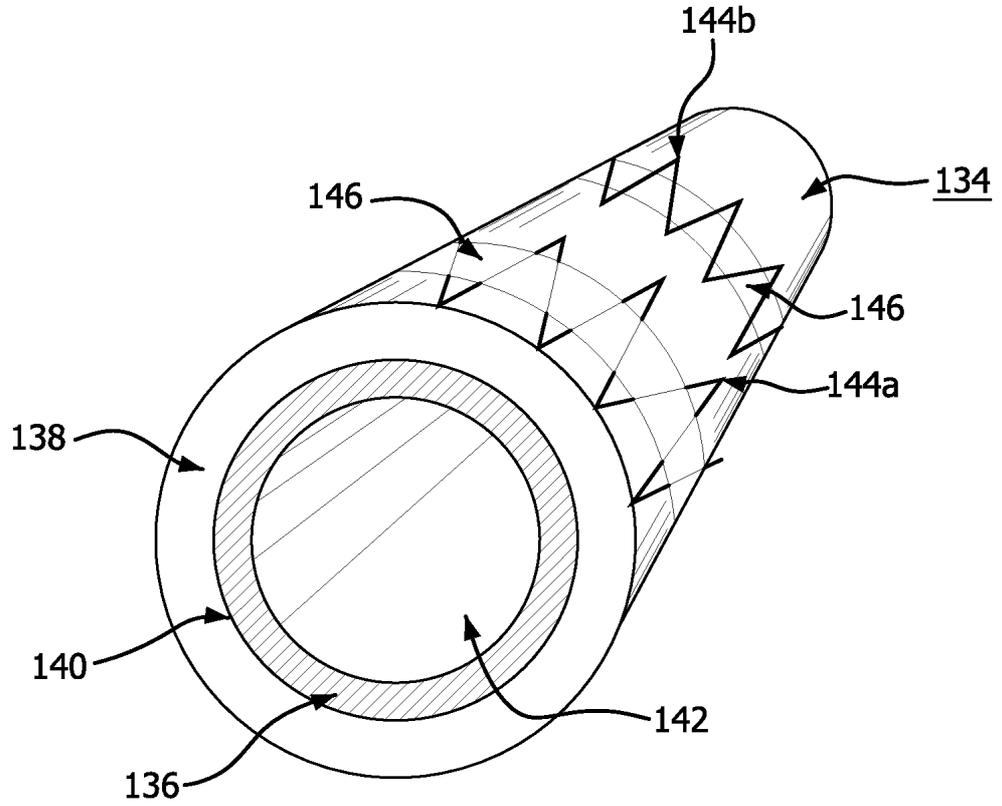


FIG. 49

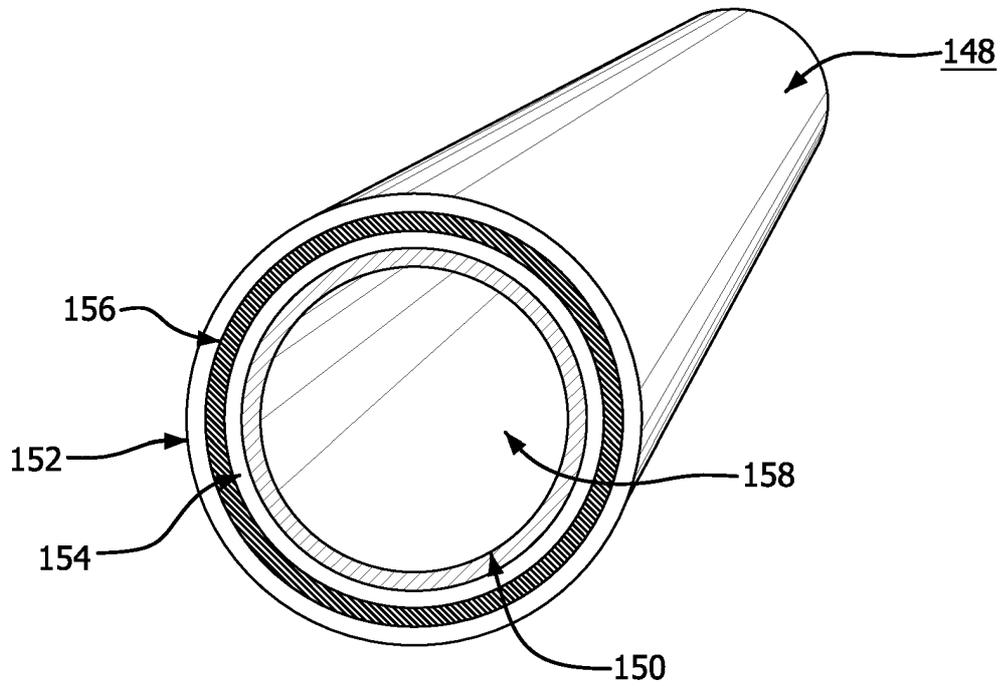


FIG. 50

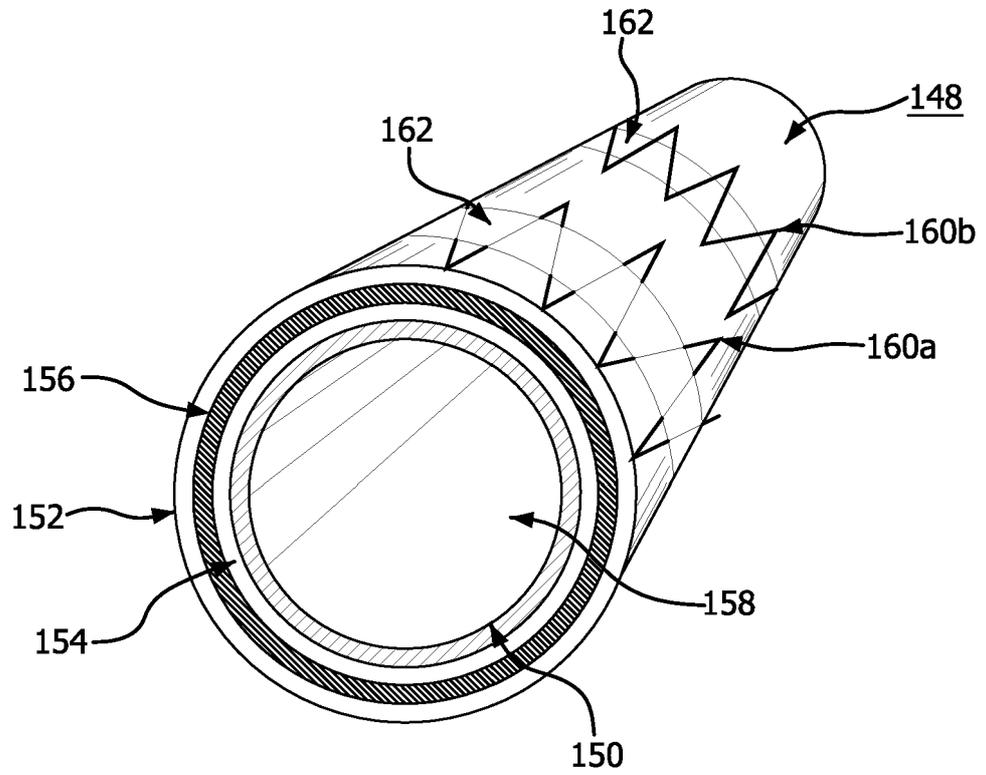


FIG. 51