

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 410**

51 Int. Cl.:

A61B 17/00 (2006.01)

A61B 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2012 PCT/US2012/021920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12100091**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12737125 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2665425**

54 Título: **Aparatos y procedimientos para sellar una punción vascular**

30 Prioridad:

19.01.2011 US 201161434412 P

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

04.02.2019

73 Titular/es:

ACCESS CLOSURE, INC. (100.0%)

**5452 Betsy Ross Drive
Santa Clara, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**UCHIDA, ANDY, H.;
SPIZUOCO, ANTHONY, P.;
TO, KEVIN;
LIM, FLORENCIA y
SERSHEN, SCOTT, R.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 698 410 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

Aparatos y procedimientos para sellar una punción vascular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a selladores, aparatos, y procedimientos para sellar punciones en un cuerpo, y más particularmente, a aparatos y procedimientos para sellar una punción vascular que se extiende a través del tejido a un vaso sanguíneo.

Antecedentes

10 Se conocen aparatos y procedimientos para acceder a la vasculatura del paciente percutáneamente, por ejemplo, para realizar un procedimiento dentro de la vasculatura, y para sellar la punción que resulta después de completar el procedimiento. Por ejemplo, una aguja hueca se puede insertar a través de la piel del paciente y superponer tejido en un vaso sanguíneo. Se puede pasar un cable guía a través del lumen de la aguja hacia el vaso sanguíneo, después de lo cual se puede retirar la aguja. A continuación, se puede avanzar una vaina introductora, de procedimiento o femoral sobre el cable guía dentro del vaso, por ejemplo, junto con uno o después de uno o más dilata-
15 dores. Se puede hacer avanzar un catéter u otro dispositivo a través de la vaina introductora y sobre el cable guía a una posición para realizar un procedimiento médico. Por lo tanto, la vaina introductora puede facilitar el acceso y/o introducir diversos dispositivos en el vaso, a la vez que minimizar el traumatismo en la pared del vaso y/o minimizar la pérdida de sangre.

20 Después de completar el procedimiento, el dispositivo y la vaina introductora se pueden retirar, dejando que la punción se extienda entre la piel y la pared del vaso. Para sellar la punción, se puede aplicar presión externa al tejido superpuesto, por ejemplo, manualmente y/o usando bolsas de arena, hasta que se produzca la hemostasia. Sin embargo, este procedimiento puede llevar mucho tiempo y ser costoso, y requiere hasta una hora del tiempo de un profesional médico. También es incómodo para el paciente y puede requerir que el paciente permanezca inmovilizado en el quirófano, laboratorio de catéter o el área de espera. Además, existe un riesgo de hematoma por sangrado antes de que se produzca la hemostasia.

25 Se han sugerido diversos aparatos y procedimientos para sellar punciones vasculares resultantes de tales procedimientos, tales como los descritos en las patentes U.S. Nros 7.316.704, 7.331.979, 7.335.220 y 7.806.856, y en las publicaciones U.S. Nros 2007/0231366, 2008/0082122, 2009/0088793, 2009/0254110, 2010/0168789, 2010/0274280 y 2010/0280546.

30 Por ejemplo, el producto MATRIX (TM) incluía dos polvos de polímero de polietilenglicol ("PEG") sintéticos que se mezclaron con tampones apropiados y se inyectaron a través de una vaina femoral en un sitio de arteriotomía, por ejemplo, como se describe en la patente U.S. Núm. 7.316.704. El dispositivo de cierre vascular Mynx® es otro sistema para sellar punciones vasculares, por ejemplo, como se describe en una o más de las referencias identificadas anteriormente, tal como la patente U.S. Núm. 7.335.220.

35 Como ejemplo adicional, el documento US 2010/0280546 describe revestimientos para la adherencia de biomateriales a un tejido. Se describen sistemas y procedimientos para adaptar tales materiales revestidos al cierre del acceso vascular. En particular, se describe un biomaterial que tiene un revestimiento parcial y continuo. Se forma un revestimiento adhesivo en una porción de un biomaterial, que posteriormente se lamina para formar un tapón con una primera porción que está libre de un revestimiento y una segunda porción que está revestida.

40 El documento US 2007/0231366 describe procedimientos para fabricar hidrogel liofilizado y estructuras a partir del mismo que se pueden introducir en el cuerpo de un paciente para aplicaciones médicas. Los componentes precursores se combinan para iniciar la reticulación. Los componentes precursores combinados se colocan en una bandeja enfriada, y se dejan reticular hasta un nivel deseado de reticulación completa antes y/o después de colocarse en la bandeja. El hidrogel parcialmente reticulado se congela y liofiliza. Después de la liofilización, el hidrogel se acondiciona para completar sustancialmente la reticulación, y se forma en una o más estructuras, por
45 ejemplo, tapones, dispositivos hemostáticos u otros dispositivos médicos. Por ejemplo, el hidrogel se puede cortar, mecanizar, laminar, plegarse, comprimir y/o desmenuzar para que se pueda cargare en dispositivos de administración que se pueden introducir en un cuerpo para implantar o administrar de otro modo las estructuras en el cuerpo, por ejemplo, para sellar una punción u otro pasaje a través del tejido.

50 El documento US2008/0015709 describe un implante para su despliegue en ubicaciones seleccionadas o tejido seleccionado para la regeneración del tejido. El implante comprende colágeno u otros materiales biorreabsorbibles, donde el implante también se puede usar para la administración de terapia. Además, el implante se puede "adaptar" para proporcionar al implante propiedades físicas y/o químicas similares al tejido del huésped.

Por consiguiente, pueden ser útiles el aparato y los procedimientos para sellar una punción a través del tejido.

Sumario

De acuerdo con la presente invención se proporciona un sellador para sellar una punción a través del tejido y un procedimiento para obtener la misma como se reivindica en las reivindicaciones anexas.

5 La presente invención está dirigida a aparatos y procedimientos para sellar una punción en un cuerpo. Más particularmente, la presente invención se refiere a selladores para sellar una punción a través del tejido, y a procedimientos para fabricar tales selladores. Además, la presente invención se dirige a aparatos y procedimientos para proporcionar hemostasia temporal o permanente dentro de una punción que se extiende a través del tejido, y/o un aparato y procedimientos para administrar un sellador en una punción percutánea que se extiende desde la piel de un paciente a un vaso sanguíneo u otro lumen corporal.

10 De acuerdo con una realización, se proporciona un sellador para sellar una punción a través de tejido que incluye una primera o una sección proximal que incluye un extremo proximal, un extremo distal que forma una cara final y una sección transversal de tamaño adecuado para aplicar una punción a través de tejido y una segunda sección o distal fusionada y extendida desde la cara final del extremo distal de la primera sección. La sección proximal se forma a partir de un hidrogel liofilizado que se expande cuando se expone a un fluido fisiológico dentro de una punción. La sección distal se forma a partir de una masa sólida que comprende un tapón sólido uniforme de
15 precursores de hidrogel no reticulados, no liofilizados, los precursores permanecen en un estado no reactivo hasta que se exponen a un ambiente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores se someten a la reticulación *in situ* entre sí para proporcionar una adhesión mejorada del sellador a la arteriotomía.

20 Alternativamente, la segunda sección puede incluir uno o más elementos de refuerzo, por ejemplo, una pluralidad de filamentos o partículas, mezclados, incrustados en o rodeando los precursores. Además, o alternativamente, la segunda sección puede incluir uno o más diluyentes para mejorar una o más propiedades de la segunda sección.

Opcionalmente, el sellador puede incluir uno o más agentes de ajuste del pH, por ejemplo, impregnados en, revestidos sobre o incluidos de otro modo en la primera y/o segunda secciones. Por ejemplo, cuando el sellador se
25 expone dentro de una punción, el agente puede alterar el pH localizado en o alrededor del sellador, por ejemplo, para mejorar la reticulación de los precursores y/o la creación de un material adhesivo deseado. Alternativamente, los materiales para los precursores se pueden seleccionar de manera que el pH y/o la capacidad de tamponamiento de los fluidos corporales intersticiales y/o la sangre sean efectivos para dirigir o facilitar la reticulación de los precursores y se pueden omitir los agentes de ajuste de pH.

30 El sellador para sellar una punción a través del tejido incluye una primera sección alargada que incluye un extremo proximal, un extremo distal y una sección transversal de tamaño adecuado para aplicar una punción a través de tejido, la primera sección consiste esencialmente en un hidrogel liofilizado que se expande cuando se expone al fluido fisiológico dentro de una punción; y una segunda sección fusionada y que se extiende desde el extremo distal de la primera sección, la segunda sección consiste esencialmente en una masa sólida de precursores de hidrogel no
35 reticulados, no liofilizados, los precursores pertenecen en un estado no reactivo hasta que se exponen a un ambiente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores se someten a reticulación *in situ* para proporcionar una capa adhesiva para unir la primera sección con respecto al tejido adyacente.

40 De acuerdo con otra disposición más, se proporciona un sellador para sellar una punción a través de tejido que incluye un cuerpo alargado que incluye un extremo proximal, un extremo distal y una sección transversal que se extiende entre los extremos proximal y distal de tamaño adecuado para aplicar una punción a través de tejido. El cuerpo alargado puede consistir esencialmente en una masa sólida de precursores de hidrogel no reticulados, no liofilizados, los precursores permanecen en un estado no reactivo hasta que se exponen a un ambiente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores se someten a reticulación *in situ* para proporcionar un material adhesivo que se une al tejido adyacente dentro de la punción. Alternativamente, el cuerpo alargado también puede incluir uno
45 o más elementos de refuerzo, uno o más diluyentes, y/o uno o más agentes de ajuste del pH.

De acuerdo con aún otra realización, se proporciona un procedimiento de fabricación de un sellador para sellar una punción a través de tejido que incluye formar una primera sección alargada que incluye un extremo proximal, un extremo distal y una sección transversal de tamaño adecuado para aplicar una punción a través de tejido. La primera
50 sección se forma a partir de un hidrogel liofilizado u otro material bioabsorbible biocompatible que se expande cuando se expone al fluido fisiológico dentro de una punción. Una masa sólida de precursores de hidrogel no reticulado se fusiona en el extremo distal, los precursores permanecen en un estado no reactivo hasta que se exponen a un ambiente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores se someten a reticulación *in situ* para proporcionar una mejor adhesión a la arteriotomía. Por ejemplo, la masa sólida se puede formar como un tapón sólido substancialmente uniforme o se puede formar como una masa sinterizada de polvo.

55 De acuerdo con otra disposición más, se proporciona un procedimiento de fabricación de un sellador para sellar una punción a través de un tejido que incluye formar una lámina del hidrogel liofilizado que se expande cuando se expone a un fluido fisiológico dentro de una punción; laminar la lámina en un rodillo tubular que incluye un lumen que se extiende entre los extremos proximal y distal; y cargar el rodillo tubular en un elemento tubular, de modo que el extremo distal del rodillo tubular está desplazado hacia dentro desde un primer extremo del elemento tubular. Se

5 pueden mezclar y fundir una pluralidad de precursores de hidrogeles no reticulados, opcionalmente con uno o más diluyentes, permaneciendo los precursores en un estado no reactivo hasta que se exponen a un agente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores se someten a reticulación *in situ*. Los precursores fundidos se pueden aplicar al extremo distal del rodillo tubular dentro del elemento tubular, y se dejan solidificar para crear la masa sólida fusionada al extremo distal del rodillo tubular.

10 De acuerdo con otra disposición, se proporciona un aparato para sellar una punción a través de tejido que incluye un elemento tubular que incluye un extremo proximal, un extremo distal de tamaño adecuado para la inserción en una punción, un lumen que se extiende entre los extremos proximal y distal, y una abertura distal en comunicación con el lumen, un sellador dentro del lumen, y un elemento de avance dentro del lumen para desplegar el sellador desde el lumen hacia la abertura distal, por ejemplo, cuando el elemento tubular se retrae de una punción con respecto al elemento de avance. El sellador puede incluir una primera sección que incluye extremos proximal y distal, y una segunda sección fusionada a y extendida desde el extremo distal. El sellador se puede disponer dentro del lumen de manera que la segunda sección se dispone más cerca de la abertura distal que la primera sección. En un ejemplo de realización, la primera sección se puede formar a partir de un hidrogel liofilizado que se expande cuando se expone a fluido fisiológico dentro de una punción, y/o la segunda sección se puede formar a partir de precursores de hidrogel no reticulado, permaneciendo los precursores en un estado no reactivo hasta que se exponga a un entorno fisiológico acuoso, tras lo cual los precursores experimentan una reticulación *in situ* entre sí para proporcionar una mejor adhesión mejorada a la arteriotomía.

20 Se proporciona un procedimiento para sellar una punción a través de tejido que incluye proporcionar un sellador que incluye una primera sección que incluye extremos proximal y distal, y una segunda sección fusionada y que se extiende desde el extremo distal. En un ejemplo de realización, la primera sección se puede formar a partir de un hidrogel liofilizado, y/o la segunda sección se puede formar a partir de precursores de hidrogel no reticulados en un estado no reactivo. El sellador se puede introducir en una punción a través de un tejido con la segunda sección que entra en la punción antes que la primera sección. El sellador se puede exponer a fluido dentro de la punción, después de lo cual los precursores de la segunda sección se someten a reticulación *in situ* entre sí para proporcionar una mejor adhesión a la arteriotomía, y el hidrogel liofilizado de la primera sección se expande para llenar el espacio dentro de la punción para proporcionar hemostasia. Otros aspectos y características de la presente invención serán evidentes a partir de la consideración de la siguiente descripción tomada junto con los dibujos adjuntos.

30 Breve descripción de los dibujos

Se apreciará que los ejemplos de aparatos mostrados en los dibujos no están necesariamente dibujados a escala, se enfatiza en cambio en la ilustración de los diversos aspectos y características de las realizaciones ilustradas.

35 La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un ejemplo de realización de un elemento sellador que incluye una sección principal, por ejemplo, formada a partir de hidrogel liofilizado, y una sección de punta distal, por ejemplo, formada a partir de precursores no reticulados.

FIG. 1A es una vista en sección transversal de un tubo de transferencia y mandril, que muestra un procedimiento para obtener un elemento sellador de la FIG. 1.

40 La FIG. 2A es una vista lateral de un aparato para aplicar un sellador en una punción a través del tejido, que incluye un elemento de posicionamiento, y un cartucho que se puede mover sobre el elemento de posicionamiento que incluye el sellador.

La FIG. 2B es una vista en perspectiva en despiece del aparato de la FIG. 2A.

La FIG. 2C vista lateral en sección transversal parcial del aparato de las FIGS. 2A y 2B.

45 Las FIGS. 3A-3G son secciones transversales de un cuerpo del paciente que muestra un procedimiento para sellar una punción usando el aparato de las FIGS. 2A-2C.

Las FIGS. 4A y 4B son vistas laterales de una primera realización alternativa de un sellador que se comprime contra una arteriotomía, por ejemplo, usando el aparato y los procedimientos de las FIGS. 2A-3G.

Las FIGS. 5A y 5B son vistas laterales de una segunda realización alternativa de un sellador que se comprime contra una arteriotomía, por ejemplo, usando el aparato y los procedimientos de las FIGS. 2A-3G.

50 Las FIGS. 6A-6C son vistas laterales de una tercera realización alternativa de un sellador que se comprime contra una arteriotomía, por ejemplo, usando el aparato y los procedimientos de las FIGS. 2A-3G.

Las FIGS. 7A y 7B son vistas laterales de un sellador que se comprime contra una arteriotomía, por ejemplo, usando el aparato y los procedimientos de las FIGS. 2A-3G.

Las FIGS. 8A-8C son vistas laterales de un sellador que se comprime contra una arteriotomía, por ejemplo, usando

el aparato y los procedimientos de las FIGS. 2A-3G.

La FIG. 9 incluye vistas laterales de realizaciones alternativas adicionales de selladores que incluyen una sección de hidrogel liofilizado y una o más secciones de precursor no reticuladas.

5 Las FIGS. 10A-10C son vistas en perspectiva de otra realización de un sellador, que muestra un procedimiento para crear un revestimiento adhesivo sobre una sección de base del material para proporcionar el sellador.

La FIG. 10D es una vista en sección transversal de un cuerpo del paciente que muestra un procedimiento para sellar una punción usando el sellador de las FIGS. 10A-10C.

La FIG. 11A es una vista en perspectiva de un parche para sellar una punción en el tejido.

La FIG. 11 B es una vista en sección transversal del parche de la FIG. 11A tomada a lo largo de la línea 11 B-11 B.

10 Las FIGS. 12A y 12B son vistas laterales de realizaciones alternativas de las secciones de precursor no reticuladas que se pueden proporcionar sobre un sellador, tal como se muestra en la FIG. 1.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

15 La invención se define en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Pasando a los dibujos, la FIG. 1 muestra un ejemplo de realización de un sellador 2 para sellar una punción que se extiende a través del tejido (no mostrado). Generalmente, el sellador 2 incluye una primera sección proximal o principal 4 que incluye los extremos proximal y distal 4a, 4b y una segunda sección distal o de punta 6 formada a partir de una pluralidad de precursores no liofilizados y/o no reticulados, por ejemplo, formados como una masa sólida o tapón sólido, fusionado o de otro modo unidos y extendidos distalmente desde el extremo distal 4b de la primera sección 4. Como se describe más adelante, los precursores no reticulados pueden permanecer en un estado no reactivo, por ejemplo, antes o hasta la exposición a un ambiente fisiológico acuoso, por ejemplo, cuando se despliega o se expone de otro modo dentro de una punción que se extiende a través del tejido.

20 Por ejemplo, esta configuración del sellador 2 puede combinar la reticulación de la segunda sección 6 para crear un material adhesivo *in situ* con características de hinchamiento de un hidrogel liofilizado u otro material expansible de la primera sección 4. Mediante la mejora de las características de adherencia del hidrogel expansible, el sellador 2 puede proporcionar un cierre extravascular mejorado, por ejemplo, al proporcionar la expansión de la primera sección 4 en combinación con la adhesión mejorada del sellador 2 al tejido que rodea una arteriotomía u otra estructura tisular adyacente, por ejemplo, en forma completamente extravascular o parcialmente extendida en la arteriotomía y/o vaso, en virtud de la reticulación polimérica *in situ* que se produce en la segunda sección 6 del sellador 2.

25 Como se muestra, la primera sección 4 se puede formar generalmente en una forma cilíndrica alargada, por ejemplo, que incluyen los extremos proximales y distales 4a, 4b, y una superficie exterior 4c que se extiende entre ellos. Opcionalmente, como se muestra en la fantoma, el sellador 2 puede incluir un lumen 5 que se extiende entre los extremos proximal y distal 4a, 4b de la primera sección 4 y a través de la segunda sección 6, por ejemplo, para facilitar la aplicación del sellador 2. por ejemplo, el lumen 5 puede tener el tamaño adecuado para recibir un catéter de balón u otro elemento de colocación 14 (no mostrado, véase, por ejemplo, las Figuras 2A-2C y la descripción asociada a continuación) a través del mismo, por ejemplo, de modo tal que el sellador 2 se puede deslizar en relación con o pasar sobre el elemento de posicionamiento 14 y/o el elemento de posicionamiento 14 se puede dirigir axialmente en relación con el sellador 2, como se describe adicionalmente a continuación. Alternativamente, el sellador 2 puede ser una varilla de material sustancialmente continua, por ejemplo, de modo tal que el sellador 2 se puede aplicar en una punción usando un cartucho o lanzadera sin un elemento de posicionamiento (no mostrado).

30 En un ejemplo de realización, la primera sección 4 se puede formar a partir de una lámina de hidrogel liofilizado laminada en una forma tubular, por ejemplo, como se describe en la Publicación U.S. Núm. 2007/0231336. Se apreciará que la primera sección 4 puede tener otras secciones transversales o formas de barras tubulares o sólidas, según se desee, tales como formas elípticas, triangulares, cuadradas, cónicas, de disco, poligonales, y similares (no mostradas).

35 En ejemplos de realizaciones, el sellador 2 puede tener una longitud total entre aproximadamente tres y veinte milímetros (3-20 mm), por ejemplo, entre aproximadamente cinco y diez milímetros (5-10 mm) o entre aproximadamente quince y veinte milímetros (15-20 mm), y un diámetro exterior u otra sección transversal entre aproximadamente uno y ocho milímetros (1-8 mm), por ejemplo, entre aproximadamente uno y tres milímetros (1-3 mm), por ejemplo, entre aproximadamente 1,5 y dos milímetros (1,5-2,0 mm), por ejemplo, aproximadamente de 0.069 pulgadas (1,75 mm). En la realización mostrada en la FIG. 1, la primera sección 4 es sustancialmente más larga que la segunda sección 6, aunque se apreciará que, alternativamente, las secciones 4, 6 pueden tener longitudes similares, o la segunda sección 6 puede ser más larga que la primera sección 4. En una realización alternativa adicional, la primera sección 4 se puede omitir, y la segunda sección 6 puede proporcionar la longitud

entera del sellador 2 (no mostrado), por ejemplo, que tiene una longitud entre aproximadamente tres y veinte milímetros (3-20 mm).

Por ejemplo, la primera sección 4 puede tener una longitud entre aproximadamente cero (si el sellador 2 está formado completamente de la segunda sección 6) y veinte milímetros (0-20 mm), por ejemplo, entre aproximadamente cinco y veinte milímetros (5-20 mm)), por ejemplo, aproximadamente quince milímetros (15 mm). La segunda sección 6 puede tener un diámetro exterior similar a la primera sección 4, pero puede tener una longitud que es sustancialmente más corta, por ejemplo, entre aproximadamente cero (si el sellador 2 está formado completamente de la primera sección 4) y ocho milímetros (0-8 mm), por ejemplo, entre aproximadamente la mitad y cinco milímetros (0,5-5,0 mm), por ejemplo, aproximadamente 1,5 milímetros.

La primera sección 4 se puede formar a partir de un material biocompatible y/o bioabsorbible, por ejemplo, un hidrogel poroso y/o bioabsorbible, que puede tener características de expansión deseadas cuando se hidrata. En una realización, la primera sección 4 se puede formar completamente a partir de un hidrogel liofilizado y reticulado, por ejemplo, polietilenglicol ("PEG"), u otro material sintético, como se describe en la Publicación US Núm. 2007/0231336, aunque opcionalmente incluye una zona de transición (no mostrada) donde el material de la segunda sección 6 ha penetrado parcialmente en el extremo distal 4b de la primera sección 4, por ejemplo, durante la fusión, como se describe más adelante.

Por ejemplo, el polímero de PEG para el sellador de hidrogel puede incluir dos componentes de hidrogel de polietilenglicol, por ejemplo, PEG-amina: 8A20K-NH₂ y éster de PEG: 4A10K-CM-HBA-NHS, por ejemplo, como se describe en las referencias identificadas anteriormente. En un ejemplo de realización, la relación molar de PEG-Amina/PEG-éster puede estar entre 1: 9 (10% de PEG-amina: 90% de PEG-éster) y 9: 1 (90% de PEG-amina: 10% de PEG) -Ester), por ejemplo, con una relación de 1:1.

En realizaciones alternativas, la primera sección 4 se puede formar a partir de otros materiales, tales como material protrombótico, por ejemplo, que incluye uno o más agentes pro-trombóticos biológicos, tales como colágeno, fibrina, carboximetilcelulosa, celulosa oxidada, alginatos, gelatina u otro material a base de proteína, y/o materiales sintéticos, por ejemplo, como ácidos poliglicólicos (PGA), poliláctidos (PLA), alcohol polivinílico (PVA) y similares. El material de la primera sección 4 puede ser absorbido al menos parcialmente por el cuerpo a lo largo del tiempo, por ejemplo, durante un período de días, semanas o meses.

Opcionalmente, la primera sección 4 (y/o la segunda sección 6) puede incluir agentes terapéuticos y/o farmacéuticos, por ejemplo, para promover la curación, prevenir la infección y/o otros eventos médicos adversos, y similares. Dichos agentes se pueden incrustar en el material y/o aplicar como uno o más revestimientos o capas. Además, el material de la primera sección 4 puede tener una composición sustancialmente uniforme o la composición puede variar, por ejemplo, a lo largo de su longitud y/o dentro de las capas subyacentes en la primera sección 4.

En un ejemplo de realización, la primera sección 4 se puede formar enteramente a partir de hidrogel liofilizado, por ejemplo, formada inicialmente como una lámina fina de polímero liofilizado. Por ejemplo, para fabricar la primera sección 4 a partir de un material de hidrogel de PEG, los polvos de PEG-amina y éster de PEG destinados a formar el hidrogel se pueden cargar en viales separados. Se pueden preparar tampones de fosfato y borato, por ejemplo, mediante la disolución del borato de sodio y el fosfato de sodio en agua estéril para inyección (WFI) y ajuste del pH de cada solución para cumplir los requerimientos preestablecidos. Los dos polvos de PEG posteriormente se pueden disolver en sus respectivas soluciones tampón. Estas soluciones de precursores se pueden mezclar, verter en bandejas y liofilizar. El material liofilizado se puede someter a una serie de ciclos de acondicionamiento de calor y/o humedad, por ejemplo, para completar la reacción de polimerización.

La lámina liofilizada y acondicionada del sellador de hidrogel posteriormente se puede recortar de acuerdo con los requerimientos de tamaño y masa, por ejemplo, cortar a la longitud deseada para la primera sección 4 acabada. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1A, el hidrogel recortado se puede secar, laminar y cargar en un tubo de transferencia 8 para su posterior unión a la segunda sección 6. Se puede encontrar información adicional sobre materiales y procedimientos para fabricar la primera sección 4 en la Publicación U.S. Núm. 2007/0231366.

Para fabricar la sección distal no reticulada, no liofilizada 6 del sellador 2, los polvos de PEG-amina y PEG-éster (u otros precursores de polímeros reticulables) se pueden fundir en un vaso de precipitado, mezclar y calentar a una temperatura y duración predeterminadas. Por ejemplo, los precursores se pueden fundir en un ambiente de aire sustancialmente seco o de gas inerte, por ejemplo, para minimizar o prevenir el atrapamiento de humedad, que de lo contrario podría provocar una reticulación prematura. Usando un generador de vacío, el PEG fundido después se puede aplicar sobre el extremo distal 4b de la primera sección 4 liofilizada laminada.

Por ejemplo, como se describió anteriormente, la primera sección 4 se puede formar a partir de una hoja laminada y cargar en un tubo de transferencia 8, como se muestra en la FIG. 1A. El tubo de transferencia 8 puede tener un diámetro interno u otra sección transversal correspondiente al diámetro externo deseado o sección transversal para el sellador 2 acabado. El tubo de transferencia 8 se puede formar a partir de cualquier material suficiente para manejar los parámetros de procesamiento del proceso de ensamblaje, tales como polímeros, metales o materiales

compuestos, y opcionalmente puede incluir revestimientos deseados, por ejemplo, PTFE para facilitar la inserción de la primera sección 4 y/o la eliminación del sellador 2.

La primera sección 4 se pueden cargar en el tubo de transferencia 8 de manera que el extremo distal 4b de la primera sección 4 está desplazado hacia dentro una distancia predeterminada L6 desde el extremo del tubo de transferencia 8, por ejemplo, correspondiente a o mayor que la longitud deseada de la segunda sección 6. Por ejemplo, para una longitud final deseada de la segunda sección 6 de aproximadamente 1,5 milímetros, el extremo distal 4b puede estar desplazado hacia dentro aproximadamente a dos milímetros (2,0 mm) desde el extremo del tubo de transferencia 8 (cualquier exceso de material se puede recortar más tarde, como se describe a continuación). Usando el generador de vacío, el PEG no reticulado fundido posteriormente se aplica sobre el extremo distal 4b del sellador liofilizado laminado, por ejemplo, el vacío que dirige el PEG fundido dentro del tubo de transferencia 8 y contra el extremo distal 4b de la primera sección 4 (representado por la flecha marcada como "vacío"). Por lo tanto, el tubo de transferencia 8 puede moldear el PEG fundido en la forma deseada, por ejemplo, diámetro y/o longitud, para la segunda sección 6.

El vacío puede hacer que los precursores fundidos se apoyen nominalmente en el extremo distal 4b de la primera sección 4, y/o puede retirar parcialmente los precursores fundidos en los poros y/u otros espacios abiertos dentro de la primera sección 4, por ejemplo, debido a la acción capilar y similares. En esta situación, se puede crear una zona de transición 7 dentro del extremo distal 4b de la primera sección 4 en la que los precursores fundidos penetran el hidrogel liofilizado u otro material de la primera sección 4, lo que puede mejorar la fusión de la segunda sección 6 a la primera sección 4. Por ejemplo, los precursores fundidos se pueden enfriar rápidamente bajo condiciones ambientales tales que la penetración en el extremo distal 4b puede ser relativamente corta, por ejemplo, lo que produce una zona de transición 7 de un milímetro (1 mm) o menos.

Los precursores fundidos se pueden secar en condiciones ambientales, por ejemplo, simplemente dejar enfriar y solidificar, o alternativamente, los precursores fundidos y aplicados se pueden exponer a las condiciones deseadas para acelerar o facilitar la solidificación de los precursores fundidos. El proceso de vacío fusiona efectivamente las dos secciones para proporcionar una longitud de sellador 2.

Si se desea, el sellador resultante 2 posteriormente se puede recortar a la longitud, según se desee, por ejemplo, para cargarlo en un aparato de administración, por ejemplo, un cartucho o lanzadera, tal como los que se describen más adelante y en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Por ejemplo, cualquier longitud en exceso de la segunda sección 6 se puede eliminar, por ejemplo, mediante corte mecánico, corte por láser y similares, para proporcionar la longitud deseada para la segunda sección final 6. Además, o alternativamente, la primera sección 4 se puede recortar a una longitud deseada, por ejemplo, mediante el corte del extremo proximal 4a antes de cargar la primera sección 4 en el tubo de transferencia 8 (como se describió anteriormente) y/o después de fusionar la segunda sección 6 al extremo distal 4b.

Además, o alternativamente, si el sellador 2 y/o la primera sección 4 incluyen un lumen 5, el lumen 5 se puede crear cuando se forma la primera sección 4, por ejemplo, si la primera sección 4 se lamina a partir de una o más hojas o capas de material o se forma por moldeo. Alternativamente, el lumen 5 se puede formar mediante la perforación o extracción de otro modo de material de una primera sección 4 ya formada y sólida, segunda sección 6 o a través del sellador 2 entero. Por ejemplo, si la primera sección 4 se forma a partir de una hoja laminada, una barra u otro mandril 9 (que se puede fabricar similar al tubo de transferencia 8) se puede insertar a través del lumen antes de aplicar la segunda sección 6 al extremo distal 4b, por ejemplo, que se extiende desde el tubo de transferencia 8, como se muestra en la Fig. 1A. Por lo tanto, la segunda sección 6 se puede moldear y fusionar al extremo distal 4b alrededor del mandril 9, por ejemplo, dentro del tubo de transferencia 8. El mandril 8 se puede retirar una vez que los precursores fundidos se han solidificado, lo que produce un lumen continuo a través de la segunda sección 6 y la primera sección 4. Alternativamente, la porción del lumen 5 a través de la segunda sección 6 se puede perforar, barrenar o crear de otro modo después de que se forma la segunda sección 6 y se fusiona con la primera sección 5.

En ejemplos de realización, los precursores para la segunda sección 6 pueden incluir uno o más de los siguientes:

- a) Derivados de polietilenglicol o polietilenglicoles con al menos dos grupos terminales (2 brazos) y que tienen al menos un grupo terminal reticulable. Los primeros grupos funcionales pueden reaccionar químicamente con los segundos grupos funcionales *in situ* para formar enlaces covalentes y formar así un gel reticulable.
- b) Los primeros grupos funcionales o segundos grupos funcionales se pueden elegir entre grupos que son electrófilos fuertes, por ejemplo, epóxido, succinimida, N-hidroxisuccinimida, acrilato, metacrilato, maleimida y N-hidroxisulfosuccinimida, además de un grupo que incluye amina, sulfhidrilo, carboxilos o hidroxilos.
- c) El peso molecular de los polietilenglicoles puede variar de 5000 a 40.000 Da y puede incluir al menos aproximadamente 2 a 8 grupos funcionales.
- d) Los ejemplos de derivados de polietilenglicoles que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, las siguientes formulaciones:

- i) Derivados de PEG ramificados:

Forma Y PEG NHS éster, MW 40000

Forma Y PEG Maleimida, MW 40000

Forma Y PEG Acetaldehído, MW 40000

Forma Y PEG Propionaldehído, MW 40000

5 ii) Derivados de PEG heterofuncionales:

Hidroxil PEG Carboxilo, MW 3500

Hidroxil PEG Amina, sal HCl, MW 3500

Amina PEG Carboxilo, sal HCl, MW 3500

Acrlate PEG NHS éster, MW 3500

10 Maleimida PEG Amina, sal TFA, MW 3500

Maleimida PEG NHS éster, MW 3500

PEG de 4 brazos Succinimidil Succinato (pentaeritrol), MW 10KDa

PEG de 8 brazos PEG Amina, MW 10-20 KDa

iii) Derivados de PEG monofuncionales lineales:

15 Metoxi PEG Succinimidil Carboximetil éster, MW 10-20K

Metoxi PEG Maleimida, MW 10-20K

Metoxi PEG Vinilsulfona, MW 10-20K

Metoxi PEG Tiol, MW 10-20K

Metoxi PEG Propionaldehído, MW 10-20K

20 Metoxi PEG Amina, sal HCl, MW 10-20K

Opcionalmente, la segunda sección puede incluir uno o más agentes de ajuste de pH. Por ejemplo, un agente de ajuste del pH, por ejemplo, borato de sodio, fosfato de sodio, bicarbonato de sodio y/u otras sales, como $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en forma cristalina o en polvo, se puede fundir con los precursores y después aplicar con los precursores al extremo distal 4b de la primera sección 4, como se describió anteriormente. Alternativamente, el agente de ajuste del pH se puede aplicar a la segunda sección 6 después de fusionar los precursores fundidos a la primera sección 4, por ejemplo, mediante la unión o impregnación de los cristales de borato u otras sales a la superficie externa de la masa sólida de precursores no reticulados y/o mediante la fusión y aplicación de un revestimiento de sales fundidas a la superficie externa, por ejemplo, similar a las realizaciones descritas en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Además, o de forma alternativa, se pueden proporcionar uno o más agentes de ajuste del pH en la primera sección 4, si se desea.

De esta manera, el agente de ajuste del pH puede alterar el pH localizado en o alrededor del sellador 2, por ejemplo, cuando se despliega dentro de una punción para mejorar la reticulación y/o la creación de un material adhesivo deseado. Alternativamente, el pH y/o la capacidad de tamponamiento de los fluidos corporales intersticiales y/o la sangre pueden ser efectivos para dirigir o facilitar la reticulación de la segunda sección 6. Por ejemplo, los precursores de la segunda sección 6 se pueden optimizar para tomar en cuenta todos estos factores y/o formar una fuerte unión al tejido.

Además, o alternativamente, se pueden añadir diluyentes, tales como PEG y/o glicerol de bajo peso molecular, a la formulación, es decir, los precursores fundidos antes de la aplicación a la primera sección 4, por ejemplo, para mejorar la resistencia mecánica y/o integridad de la primera sección 6 y/o para minimizar la fragilidad de la segunda sección 6.

En una alternativa adicional, si se desea, se pueden proporcionar uno o más elementos de refuerzo dentro de la segunda sección 6. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 12A, una malla bioabsorbible 6a' se puede incrustar dentro y/o rodear los precursores 6b' de una segunda sección 6'. La malla 6a' de material bioabsorbible puede tener una mayor rigidez, elasticidad y/u otras propiedades deseadas que los precursores solidificados 6b'. Los ejemplos de materiales para los elementos de refuerzo pueden incluir cualquiera de los materiales bioabsorbibles descritos anteriormente para la primera sección 4.

Como se muestra, la malla 6a' puede incluir una o más fibras o filamentos que tienen una configuración helicoidal (se muestra un filamento helicoidal), o alternativamente, la malla 6a' puede incluir una trenza de filamentos, una estera porosa laminada y similares (no mostrados). En un ejemplo de realización, la malla 6a' se puede incrustar en los precursores 6b' de la segunda sección 6', por ejemplo, mediante la inserción de los elementos de refuerzo en el extremo del tubo de transferencia 8 (no mostrado, véase la FIG. 1A) antes de aplicar los precursores fundidos (no mostrados), como se describió anteriormente. De este modo, a medida que los precursores aplicados se introducen en el tubo de transferencia 8 y se enfrían (o se secan y/o solidifican de otro modo), los precursores 6b' pueden penetrar a través y/o rodear la malla 6a', de este modo se incrusta el elemento en la segunda sección 6'.

Alternativamente, como se muestra en la FIG. 12B, se pueden proporcionar partículas de refuerzo o rellenos 6a" en una segunda sección 6". Por ejemplo, composiciones similares de material bioabsorbible que tienen una mayor rigidez, elasticidad y/u otras propiedades deseadas que los precursores 6b", tales como los materiales descritos anteriormente, se pueden mezclar en la mezcla precursora fundida, y posteriormente los rellenos de refuerzo 6a" se pueden aplicar al extremo distal 4b de la primera sección 4 (no mostrada) junto con los precursores 6b", por ejemplo, usando el proceso de vacío descrito anteriormente. Por lo tanto, el material de relleno 6a" se puede distribuir aleatoriamente, sustancialmente uniforme, o en un patrón deseado a lo largo de la segunda sección 6", de este modo mejora la rigidez, se reduce la fragilidad, y/o se modifican de otro modo las propiedades de los precursores 6b" de la segunda sección 6" de una manera deseada.

Una vez que el sellador 2 se forma y/o se recorta, como se describió anteriormente, el sellador 2 se puede cargar en un aparato de administración para usar en el sellado de una punción, por ejemplo, usando los procedimientos descritos a continuación.

Pasando a las Figs. 2A-2C, se muestra un ejemplo de realización de un aparato 10 para sellar una punción a través de un tejido, por ejemplo, utilizando el sellador 2 (o cualquiera de las otras realizaciones descritas en otra parte de la presente). En general, el aparato 10 incluye un elemento de posicionamiento 14 y un cartucho o lanzadera 16 transportado sobre el elemento de posicionamiento 14 para administrar un sellador 2 en su interior en una punción (no mostrado). Opcionalmente, el aparato 10 puede ser parte de un sistema, por ejemplo, que también puede incluir una administración, acceso, procedimiento, introductor u otra vaina 80 (no mostrada, véase, por ejemplo, las FIGS 3A-3F). Opcionalmente, el aparato 10 y/o sistema puede incluir uno o más componentes adicionales, por ejemplo, una aguja, un cable guía y/u otro instrumento para crear una punción, una fuente de medios de inflado, y/o una fuente del compuesto de sellado adicional (no mostrado), por ejemplo, para proporcionar un kit para un procedimiento médico.

Como se muestra en las FIG. 2A-2C, el cartucho 16 incluye un elemento tubular alargado 20 que lleva el sellador 2 en su interior, un tubo o elemento de avance 30 adyacente al sellador 2 dentro del elemento tubular 20, y un mango o conector 23 acoplado al elemento tubular 20. En general, como se ve mejor en la FIG. 2C, el elemento tubular 20 incluye un extremo proximal 22 acoplado al conector 23, un extremo distal 24 de tamaño adecuado para la introducción en una vaina introductora y/o punción (no mostrada), y un lumen 26 que se extiende entre los extremos proximal y distal 22, 24 del elemento tubular 20. El elemento tubular 20 puede ser sustancialmente rígido, semirrígido o flexible, por ejemplo, de manera que el elemento tubular 20 pueda avanzar a través de una vaina introductora o de otro modo en una punción a través del tejido. Opcionalmente, el conector 23 puede incluir uno o más retenes u otras características (no mostradas) para acoplar de manera desmontable el cartucho 16 al elemento de posicionamiento 14, por ejemplo, como se describe en las referencias identificadas en otra parte de la presente.

Con referencia adicional a las FIG. 2C, 3E y 3F, el elemento de avance 30 puede ser un cuerpo tubular alargado de tamaño adecuado para ser recibido de manera deslizante dentro del lumen 26 del elemento tubular 20, aunque el elemento de avance 30 se puede apoyar o interactuar de otro modo con el conector 23 del cartucho 16, por ejemplo, de tal manera que el elemento de avance 30 avanza distalmente cuando se hace avanzar el cartucho 16. Un extremo distal 34 del elemento de avance 30 puede terminar en una punta distal sustancialmente roma en forma proximal al extremo distal 24 del elemento tubular, como se ve mejor en la FIG. 2C, por ejemplo, simplemente cortando el extremo del elemento de avance 30, lo que puede facilitar el contacto y/o mantenimiento de otro modo del sellador 2 dentro de una punción, por ejemplo, cuando el elemento tubular 20 se retrae durante el uso, como se describe más adelante.

El elemento de avance 30 puede ser sustancialmente rígido, semirrígido y/o sustancialmente flexible, por ejemplo, tener suficiente resistencia de columna para permitir el movimiento proximal del elemento tubular 20 con respecto al sellador 2 sin pandeo del elemento de avance 30 y/o permitir que el extremo distal 34 del elemento de avance 30 avance para comprimir el sellador 2 dentro de una punción, por ejemplo, empujando desde el extremo proximal 32, como se describe con más detalle a continuación. Como se ve mejor en la FIG. 2C, el elemento de avance 30 también puede incluir un lumen 36 que se extiende entre los extremos proximal y distal 32, 34, por ejemplo, para alojar el elemento de posicionamiento 14, un compuesto de sellado fluido, y/o fluido (no mostrado).

Opcionalmente, el elemento de avance 30 puede incluir uno o más elementos (no mostrados) en el extremo proximal 32, por ejemplo, para interactuar con uno o más elementos cooperantes (también no mostrados) en el elemento de posicionamiento 14, por ejemplo, para limitar el movimiento del elemento de avance 30 con relación al elemento de posicionamiento 14, por ejemplo, como se describe en las referencias identificadas en otra parte de la presente.

Como se muestra en la fantoma de la FIG. 2C, el sellador 2 (que, alternativamente, puede ser cualquiera de las realizaciones de la presente, por ejemplo, sellador 102-502) se puede disponer dentro del lumen 26 del elemento tubular 20 próximo al extremo distal 24, por ejemplo, inmediatamente adyacente a la punta distal. El lumen 26 puede tener el tamaño adecuado de manera que el elemento tubular 20 y el sellador 2 se puedan deslizar uno con respecto al otro, por ejemplo, para permitir que el elemento tubular 20 se retraiga proximalmente con respecto al sellador 2 y/o el elemento de avance 30, como se describe más adelante.

Con referencia continuada a las FIG. 2A-2C, el elemento de posicionamiento 14 generalmente incluye un elemento alargado 40 que incluye un extremo proximal 42 (no mostrado, véase, por ejemplo, la FIG. 2B), un extremo distal 44, y un elemento de oclusión o posicionamiento 46 en el extremo distal. El elemento de posicionamiento 46 puede ser un elemento expansible, tal como un balón, una estructura de malla de alambre, un marco expansible, y similares, por ejemplo, como se describe en las referencias identificadas en otra parte de la presente. El elemento de posicionamiento 46 se puede expandir selectivamente, por ejemplo, usando una fuente de medios de inflado, tal como la jeringa 148, un cable de tracción y/u otro actuador (no mostrado), operable desde el extremo proximal 42 del elemento de posicionamiento 14.

Por ejemplo, como se muestra, el elemento de posicionamiento puede ser un balón 46, y el elemento de posicionamiento 14 puede incluir un cuerpo tubular 40 que incluye un lumen (no mostrado) que se extiende entre los extremos proximal y distal 42, 44 y que se comunica con un interior del balón 46. En esta realización, el elemento de posicionamiento 14 puede incluir una fuente de medios de inflado, tal como una jeringa 148, que se puede acoplar a una carcasa 48 en el extremo proximal 42 del elemento de posicionamiento 14. Opcionalmente, el elemento de posicionamiento 14 puede incluir un cable de tracción interno (no mostrado) que hace que el balón 46 se acorte durante la expansión y se extienda durante el colapso. Los ejemplos de realización de los elementos de posicionamiento 14 que incluyen balones que se pueden usar se describen en las Publicaciones U.S. Nros. 2004/0249342, 2004/0267308, 2006/0253072 y 2008/0009794.

Alternativamente, el elemento de posicionamiento se puede ser desviar a una condición agrandada, pero se puede comprimir a una condición contraída, por ejemplo, mediante un manguito superpuesto u otra restricción (no mostrada). La restricción se puede ser retirar para exponer el elemento de posicionamiento, lo que permite que el elemento expansible se expanda automáticamente a la condición agrandada. Se puede encontrar información adicional sobre estructuras expansibles que pueden estar provistas en el elemento de posicionamiento 14 en las patentes U.S. Nros. 6.238.412, 6.635.068 y 6.890.343, y en la solicitud en trámite Serie Núm. 10/975.205, presentada el 27 de octubre de 2004.

Con referencia adicional a las FIG. 3A-3G, el aparato 10 se puede usar para posicionar y administrar el sellador 2 dentro de una punción, por ejemplo, en forma extravascular justo encima o de otro modo adyacente a una arteriotomía en un vaso sanguíneo u otro lumen corporal que se comunica con una punción, como se describe adicionalmente en otra parte de la presente. En una realización, como se muestra en las FIG. 2A y 3A, el cartucho 16 (junto con el elemento de avance 30 y el sellador 2 dentro del elemento tubular 20) se pueden proporcionar inicialmente en el extremo proximal 42 del elemento de posicionamiento 14. Por ejemplo, la carcasa 48 en el elemento de posicionamiento 14 y el conector 23 en el cartucho 16 pueden estar inicialmente conectados entre sí, por ejemplo, usando uno o más retenes desmontables (no mostrados). Alternativamente, el cartucho 16 se puede proporcionar inicialmente de manera que la parte distal 24 del elemento tubular 20 esté dispuesta adyacente al balón 46, por ejemplo, como se describe en la patente U.S. Núm. 7.335.220 y en la publicación de los Estados Unidos N° 2008/0082122.

Como se muestra en la FIG. 3C, el cartucho 16 se puede deslizar distalmente a lo largo del elemento de posicionamiento 14, por ejemplo, mediante la desconexión del conector 23 de la carcasa 48, y posteriormente el avance del cartucho 16, por ejemplo, hasta que el extremo distal 24 del elemento tubular 20 esté dispuesto adyacente al elemento de posicionamiento 46. Por ejemplo, los retenes en el conector 23 y la carcasa 48 simplemente se pueden separar entre sí cuando el conector 23 se aleja de la carcasa 48 con suficiente fuerza. Alternativamente, uno de los conectores 23 y la carcasa 48 puede incluir un actuador o bloqueo que se puede activar (no se muestra) para separar los retenes y/o permitir de otro modo que el cartucho 16 avance con respecto al elemento de posicionamiento 14.

Opcionalmente, el cartucho 16 y/o el elemento de posicionamiento 14 pueden incluir características cooperantes que limitan el movimiento distal del cartucho 16 con respecto al elemento de posicionamiento 14. Por ejemplo, el conector 23 del cartucho 16 puede incluir un bolsillo y el elemento de posicionamiento 14 pueden incluir un retén u otro elemento (ambos no mostrados) que se pueden recibir dentro del bolsillo cuando el cartucho 16 avanza a una posición distal. Además o alternativamente, el elemento de posicionamiento n 14 y/o el elemento de avance 30 pueden incluir uno o más elementos que se acoplan cuando el cartucho 16 alcanza una ubicación predeterminada cuando avanza a lo largo del elemento de posicionamiento 14, por ejemplo, para limitar el movimiento proximal posterior del elemento de avance 30 con respecto al elemento de posicionamiento 14 cuando el elemento tubular 20 se retrae subsiguientemente, de forma similar a las realizaciones descritas en las referencias identificadas en otra parte de la presente.

Además, o alternativamente, se pueden proporcionar uno o más marcadores en el aparato 10, por ejemplo, para identificar cuándo los componentes están ubicados en una o más posiciones deseadas o de otra manera para facilitar el uso del aparato 10. Por ejemplo, el elemento de posicionamiento 14 puede incluir uno o más marcadores en ubicaciones predeterminadas en el elemento alargado 40. Dichos marcadores pueden proporcionar una confirmación visual cuando el cartucho 16 ha avanzado hasta una posición distal deseada, por ejemplo, cuando el marcador o marcadores emergen del conector 23 a medida que el cartucho 16 avanza sobre el elemento de posicionamiento 14. Además, o alternativamente, como se muestra en la FIG. 3E y 3F, el elemento de avance 30 puede incluir uno o más marcadores 33 en el mismo, que pueden ser visibles cuando el cartucho 16 avanza a una posición distal y posteriormente el elemento tubular 20 se retrae para exponer el sellador 2. Estos marcadores 33 también puede proporcionar guías visuales para informar al usuario cuando el elemento de avance 30 se manipula, por ejemplo, avanza hacia una punción para comprimir el sellador 2 en el mismo, como se describe adicionalmente a continuación.

El aparato 10 se puede ensamblar usando procedimientos convencionales de fabricación y/o usando procedimientos descritos en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Aunque a continuación se describe un ejemplo de proceso como se realiza en un orden ejemplificativo, se apreciará que el se puede modificar del orden real de las etapas de montaje, según se desee.

Por ejemplo, el elemento de posicionamiento 14 se puede formar mediante la provisión de una longitud del tubo para el cuerpo tubular 40 y la unión de un balón 46 al extremo distal 44. Para fabricar el balón, una sección de la tubería, por ejemplo, LLDPE u otro material elástico, se puede cortar a una longitud predeterminada que se estrecha a un diámetro menor, por ejemplo, usando un troquel caliente o un reductor de cuello de aire caliente. La tubería se puede colocar posteriormente en un soplador de balón, que puede usar un aluminio dividido u otro molde (no mostrado) para formar el balón 46, por ejemplo, a una temperatura y presión de soplado deseadas. El subensamblaje de balón resultante se puede recortar posteriormente según sea deseado y se puede unir al extremo distal 44 del cuerpo tubular 40, que también se puede estrechar para facilitar la unión del balón 46, por ejemplo, mediante un ajuste de interferencia, unión con adhesivo, fusión, y similares.

Los componentes del cartucho 16, el cuerpo tubular 20, el tubo de avance 30 y el conector 23 se pueden formar usando procedimientos convencionales, por ejemplo, extrusión, moldeo y similares. Por ejemplo, el conector 23 se puede formar a partir de una pluralidad de cubiertas moldeadas que se pueden unir entre sí y al cual se puede unir el extremo proximal 22 del cuerpo tubular 20.

En el ejemplo de realización mostrado, el cartucho 16 incluye un cuerpo tubular 20 único unido al conector 23. En una realización alternativa, el cartucho 16 puede incluir ensamblajes de cartucho interior y exterior, incluidos los cuerpos tubulares interior y exterior (no mostrados) unidos al conector 23, por ejemplo, de modo similar a las realizaciones descritas en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Por ejemplo, un subensamblaje de cartucho interior puede incluir una tubería unida a un conector moldeado, y un subensamblaje de cartucho exterior puede incluir una tubería unida a un deslizador moldeado. Los cartuchos interior y exterior posteriormente se pueden capturar dentro de las mitades de una cubierta de lanzadera que proporciona el conector 23.

El elemento de avance 30 puede incluir una sección de tubería con una punta cónica termoformada. Una vez que el cuerpo tubular 20 (o cuerpos) se ensambla al conector 23, el elemento de avance 30 se puede insertar en el lumen 26 del cuerpo tubular 20 (por ejemplo, en la tubería de cartucho interior si se proporcionan cuerpos tubulares del cartucho interior y exterior).

Para proporcionar el conector 48 del elemento de posicionamiento 14, se puede ensamblar un cilindro de conector 48a, una llave de paso 48b y una línea de extensión 48c, como se muestra en la FIG. 2B, de modo similar a las realizaciones descritas en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Un extremo de la línea de extensión 48c se puede unir o unir de otro modo a la llave de paso 48b, y el otro extremo de la línea de extensión 48c se puede unir o unir de otro modo al puerto lateral del cilindro del conector 48a.

Para completar el elemento de posicionamiento 14, los elementos de bloqueo (no mostrados) se pueden unir al cuerpo tubular 40, por ejemplo, espaciados a una distancia predeterminada del extremo proximal 42. La pata proximal del balón 46 se puede unir al extremo distal 44 del cuerpo tubular 40. El cartucho 16, el cilindro del conector 48 y un cable central con émbolo tensor (no mostrado) se ensamblan todos a continuación con el cuerpo tubular 40, por ejemplo, similar a las realizaciones en las referencias identificadas en otra parte de la presente. El alambre central posteriormente se puede unir a la pata distal del balón 46. El cilindro del conector 48a se une al extremo proximal 42 del cuerpo tubular 40 y se captura dentro de las mitades de la cubierta del mango para proporcionar el conector 48, como se muestra en la FIG. 2.

Finalmente, el sellador 2 se carga en el aparato ensamblado 10. Por ejemplo, el sellador laminado 2 se puede montar coaxialmente sobre el cuerpo tubular 40 desde el extremo distal 44 y posicionado en el interior del elemento tubular 20 del cartucho 16, por ejemplo, adyacente al extremo distal 24 y al elemento de avance 30 en el mismo. Por ejemplo, el sellador 2 almacenado dentro de un tubo de transferencia 8 (no mostrado, véase la FIG. 1A) se puede alinear con el balón 46 y el extremo distal 44 del cuerpo tubular 40 de manera que el extremo proximal 4a de la primera sección 4 esté orientado hacia el extremo proximal 42 del extremo tubular 40. El sellador 2 posteriormente

se puede transferir desde el tubo de transferencia 8 sobre el cuerpo tubular 40 dentro del cartucho 20 de manera que la sección distal 6 esté ubicada más cerca del extremo distal 24 dentro del elemento tubular 20.

5 Opcionalmente, se puede aplicar un revestimiento fino de silicona al cuerpo tubular 40, el elemento tubular 20 y el balón 46. Una vaina protectora (no mostrada) se puede colocar posteriormente sobre el balón 46 y al menos parcialmente sobre el cuerpo tubular 40.

10 El aparato 10 y la jeringa 148 posteriormente se pueden colocar con un envasado apropiado, por ejemplo, dentro de cavidades respectivas dentro de una bandeja tipo almeja termoformada (no mostrada), y las presillas de la bandeja tipo almeja se pueden cerrar. La bandeja cerrada se puede insertar en una bolsa de aluminio u otro envase según se desee. Se puede completar el procesamiento adicional, tal como el etiquetado del producto, la esterilización y similares, antes de proporcionar el aparato 10 a un usuario.

15 Pasando a las Figs. 3A-3G, se muestra un ejemplo de procedimiento para sellar una punción 90, por ejemplo, usando el aparato 10 para administrar un sellador 2 (que de nuevo puede ser cualquiera de los ejemplos de realizaciones de la presente invención), por ejemplo, para lograr la hemostasia dentro de la punción 90. Generalmente, la punción 90 se extiende desde la piel del paciente 92 a través del tejido intermedio, por ejemplo, al lumen corporal 94. En un ejemplo de realización, la punción 90 puede ser una punción percutánea que comunica con un vaso sanguíneo 94, tal como la arteria femoral, arteria carótida y similares.

20 En un ejemplo de procedimiento, la punción 90 se puede crear usando procedimientos conocidos, por ejemplo, usando una aguja, cable guía, uno o más dilatadores, y similares (no mostrados). Una vaina introductora 80 puede avanzar a través de la punción 90 dentro del vaso 94, por ejemplo, sobre un cable guía (no mostrado) colocado a través de la punción 90 en el vaso 94. La vaina introductora 80 puede proporcionar acceso al vaso 92 para uno o más instrumentos (no mostrados), por ejemplo, para permitir que se realicen uno o más procedimientos de diagnóstico y/o de intervención a través del vaso 94. Al completar los procedimientos a través del vaso (94), cualquiera de estos instrumentos se puede retirar de la punción 90, dejando la vaina introductora 80 que se extiende a través de la punta 90 en el vaso 94.

25 Con referencia a la FIG. 3A, el elemento de posicionamiento 14 se puede introducir en y/o a través del lumen de la vaina introductora 80, por ejemplo, con el elemento de posicionamiento 46 expansible en una condición colapsada. El cartucho 16, junto con el sellador 2 y el elemento de avance 30, se pueden proporcionar inicialmente en el extremo proximal 42 del elemento de posicionamiento 40, por ejemplo, como se muestra en las FIG. 2A y 3A. Por lo tanto, el extremo distal 24 del elemento tubular 20 se puede ubicar inicialmente fuera de la punción 90 cuando el elemento de posicionamiento 40 avanza dentro de la punción 90.

Aún con referencia a la FIG. 3A, el extremo distal 44 del elemento de posicionamiento 14 se puede insertar a través de la punción 90 (a través de la vaina introductora 80) y en el vaso 94. Una vez que el elemento de colocación 46 está dispuesto dentro del vaso 94, es decir, más allá del extremo distal 84 de la vaina introductora 80, el elemento de posicionamiento 46 se puede expandir a una condición ampliada, como se muestra.

35 Después de expandir el elemento de posicionamiento 46, el elemento de posicionamiento se puede retirar al menos parcialmente hasta que el elemento de posicionamiento 46 hace contacto con la pared del vaso 94, por ejemplo, para sellar sustancialmente el vaso 94 de la punción 90. En un ejemplo de procedimiento, mostrado en las FIG. 3A y 3B, esto puede implicar un proceso de dos etapas (aunque se puede completar en una acción única sustancialmente continua). Primero, con el elemento de posicionamiento 46 expandido dentro del vaso 94, el elemento de posicionamiento 14 se puede retirar hasta que el elemento de posicionamiento 46 haga contacto con el extremo distal 84 de la vaina introductora 80, lo que puede proporcionar una primera respuesta táctil al usuario (es decir, que el elemento de posicionamiento 46 se ha puesto en contacto con la vaina del introductora 80, por ejemplo, sobre la base del aumento de peso y/o resistencia al movimiento proximal). El elemento de posicionamiento 14 se puede retirar adicionalmente hasta que el elemento de posicionamiento 46 haga contacto con la pared del vaso 94 y resista la extracción adicional, de este modo se proporciona una segunda respuesta táctil. La vaina introductora 80 se puede estirar en forma proximal mediante el elemento de posicionamiento 46 a medida que el elemento de posicionamiento 14 se extrae, por ejemplo, hasta que el extremo distal 84 de la vaina introductora 80 se extrae del vaso 94 en la punción 90, como se muestra en la FIG. 3B.

50 La tensión proximal se puede aplicar y/o mantener en el elemento de posicionamiento 14 para mantener el elemento de posicionamiento 46 contra la pared del vaso 94, por ejemplo, para sellar la punción 90 del vaso 94 y/o evitar una extracción adicional del elemento de posicionamiento 14. La tensión proximal se puede mantener manualmente o usando un dispositivo tensor (no mostrado) para proporcionar hemostasia temporal, por ejemplo, durante las etapas posteriores. Los ejemplos de dispositivos de tensión se describen en la Publicación U.S. N.º 2004/0267308.

55 Pasando a la FIG. 3C, el cartucho 16 (que lleva el sellador 2) posteriormente se puede avanzar distalmente sobre el elemento de posicionamiento 14 en la punción 90. Como se muestra, el extremo distal 24 del elemento tubular 20 puede entrar en la vaina introductora 80 y avanzar hacia el elemento de posicionamiento 46. El cartucho 16 puede avanzar hasta que un componente del cartucho 16 encuentre un tope en el elemento de posicionamiento 14, de este modo impide un avance adicional del cartucho 16 y/o espaciado del sellador 2 a una distancia predeterminada del

elemento de posicionamiento 46. Alternativamente, el cartucho 16 se puede hacer avanzar en la vaina introductora 80 hasta que el extremo distal 24 haga contacto con el elemento de posicionamiento expandido 46, que puede proporcionar una respuesta táctil de que el cartucho 16 ha avanzado lo suficiente, o el sellador 2 se coloca de otro modo dentro de la punción 90.

5 A continuación, como se muestra en la FIG. 3D, el elemento tubular 20 del cartucho 16 y la vaina introductora 80 se pueden retirar, por ejemplo, tirando en forma proximal sobre un conector 83 de la vaina introductora 80, para retirar la vaina introductora 80 y el elemento tubular 20 de la punción 90 y exponer el sellador 2 dentro de la punción 90 más allá del extremo distal de la vaina introductora 84. Opcionalmente, se puede proporcionar un manguito o dispositivo de bloqueo (no mostrado) en el cartucho 16 que puede acoplar la vaina introductora 80 al elemento tubular, de modo similar a las realizaciones descritas en la Publicación U.S. N.º. 2009/0088793. Por lo tanto, en esta alternativa, si el usuario se estira en forma proximal sobre el conector 23 o el elemento tubular 20 en lugar del conector 83 de la vaina introductora 80, la vaina introductora 80 y el elemento tubular 20 aún se pueden retirar juntos de la punción 90.

15 A medida que el elemento tubular 20 se retrae, el elemento de avance 30 puede evitar el movimiento proximal sustancial del sellador 2, de este modo se expone el sellador 2 dentro de la punción 90, como se muestra en las Figs. 3D y 3E. Por ejemplo, como se describió anteriormente, a medida que avanza el cartucho 16, uno o más elementos (no mostrados) en el extremo proximal 32 del elemento de avance 30 pueden pasar sobre una región reducida u otro elemento (también no mostrado) en el elemento de posicionamiento 14, de este modo se impide la retirada proximal del elemento de avance 30 con relación al elemento de posicionamiento 14. Por lo tanto, cuando el cartucho 16 se retrae entonces, los elementos pueden evitar el movimiento proximal sustancial del elemento de avance 30, y el sellador 2 adyacente al extremo distal 34 del elemento de avance 30.

20 Cuando el sellador 2 se expone dentro de la punción 90, el sellador 2 se puede exponer a la sangre y/u otros fluidos corporales dentro de la punción 90. Esta exposición puede hacer que el sellador 2 absorba fluido y se active para proporcionar hemostasia, como se describe adicionalmente en otra parte de la presente. Opcionalmente, como se muestra en la FIG. 3E, una vez que el sellador 2 se expone dentro de la punción 90, el elemento de avance 30 puede avanzar para comprimir o compactar el sellador 2, por ejemplo, contra el elemento de posicionamiento 46. Opcionalmente, el elemento de avance 30 puede incluir uno o más marcadores 33, por ejemplo, sobre o adyacente al extremo proximal 32, y el elemento de avance 30 puede avanzar hacia la punción 90 a una distancia deseada, lo que se puede confirmar mediante el control de los marcadores 33. Además, o alternativamente, el elemento de posicionamiento 14 puede incluir un segundo elemento (no mostrado) sobre el cual puede pasar el elemento de avance 30 cuando avanza una distancia predeterminada. El segundo elemento puede proporcionar una confirmación audible de que el elemento de avance 30 ha avanzado la distancia predeterminada (además o en lugar de la confirmación visible proporcionada por los marcadores 33). Además, el segundo retén 41b puede asegurar que el elemento de avance 30 no se retire posteriormente una vez que se ha avanzado la distancia predeterminada.

35 Una vez que el sellador 2 se ha expuesto durante el tiempo suficiente y/o compactado con el elemento de avance 30, el elemento de posicionamiento 46 puede colapsar, y el elemento de posicionamiento 14 retirarse del vaso 94 y la punción 90, por ejemplo, tirar del elemento de posicionamiento colapsado 46 a través del sellador 2 y del elemento de avance 30, como se muestra en la FIG. 3F. El elemento de avance 30 se puede mantener sustancialmente estacionario durante la retirada del elemento de posicionamiento 14, por ejemplo, para evitar la migración y/o el desplazamiento del sellador 2 dentro de la punción 90. Una vez que el elemento de posicionamiento 14 se retira completamente, el elemento de avance 30 se puede retirar de la punción 90, dejando el sellador 2 dentro de la punción 90, como se muestra en la FIG. 3G.

45 Opcionalmente, después de retirar el elemento de posicionamiento 14, se puede administrar hidrogel líquido u otro compuesto de sellado u otro material en la punción 90, por ejemplo, por encima y/o alrededor del sellador 2, para ayudar a lograr la hemostasia. Por ejemplo, dicho material se puede administrar a través del lumen 36 del elemento de avance 30 y/o mediante la introducción del dispositivo de administración (no mostrado) en la punción 90, por ejemplo, después de retirar el elemento de avance 30.

50 Con referencia adicional a la FIG. 1, con la sección proximal de hidrogel liofilizado 4 del sellador 2 administrado en la punción 90 adyacente al vaso 94, la hidratación puede ocurrir de manera sustancialmente inmediata cuando el elemento de sellado 2 está expuesto desde el elemento tubular 20 y comienza a absorber fluidos locales (sangre o fluidos intersticiales). Por ejemplo, la sección proximal 4 del sellador 2 puede comenzar a hincharse rápidamente de tal manera que el hinchamiento y el aumento en la dimensión radial de la sección proximal 4 llenan sustancialmente una porción del espacio disponible en la punción 90 por encima del vaso 94, por ejemplo, encima de la arteriotomía en la pared del vaso. El resultado final es una deposición discreta y óptimamente dirigida del sellador de hidrogel 2 que proporciona un sello sobre la arteriotomía.

60 Además, la sección distal 6 no liofilizada de precursores no reticulados absorbe fluidos locales, lo que inicia la reticulación *in situ* y da como resultado una retención mecánica más segura sobre el tejido circundante a medida que el hidrogel liofilizado se adapta a los espacios en el tracto del tejido. Opcionalmente, si el sellador 2 incluye sales u otros agentes de ajuste del pH, la exposición del sellador 2 puede disolver el agente en los fluidos locales, lo que puede potenciar o facilitar la reticulación de los precursores.

En un ejemplo, si el sellador 2 se comprime contra la arteriotomía sobre el vaso 94, la sección distal 6 se puede unir a la superficie externa de la pared del vaso 96 y/u otro tejido adyacente a la arteriotomía, o puede rellenar o de otro modo penetrar en la arteriotomía, por ejemplo, extenderse opcionalmente en el interior del vaso 94, lo que puede mejorar el sellado resultante y/o evitar la migración de la sección proximal 4 del sellador 2, por ejemplo, lejos de la arteriotomía y la pared del vaso 96. Por lo tanto, el resultado final puede ser una deposición discreta, óptimamente dirigida de sellador de hidrogel que proporciona un sellado duradero sobre o dentro de la arteriotomía, como se muestra en la FIG. 3G.

Se muestran varias realizaciones alternativas de selladores en las FIG. 4 - 11 y se describe a continuación que se puede administrar, por ejemplo, usando el aparato y los procedimientos descritos en otra parte de la presente y/o en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Los selladores descritos a continuación se pueden formar a partir de cualquiera de los materiales y procedimientos descritos anteriormente para el sellador 2.

Por ejemplo, volviendo a las Figs. 4A y 4B, se muestra un ejemplo de realización de un sellador 102 que incluye una sección proximal 104 de hidrogel liofilizado y una sección distal 106 de precursores no reticulados, generalmente similar a otras realizaciones de la presente. En un ejemplo de realización, el biomaterial no revestido, por ejemplo, hidrogel liofilizado, se puede laminar o formar de otra manera, de modo similar a otras realizaciones descritas en la presente, para la sección proximal 104. Por lo tanto, el sellador 102 puede incluir un lumen (no mostrado), que se extiende longitudinalmente entre las secciones proximal y distal 104, 106, por ejemplo, para permitir la administración del sellador 102 sobre un elemento de posicionamiento 40, de modo similar a otras realizaciones de la presente.

Como se muestra en la FIG. 4A, un tapón o bolo cilíndrico 106 de precursores de hidrogel no reticulados sustancialmente secos se puede fusionar o se puede proporcionar de otro modo en o adyacente al extremo distal de la sección proximal 104. Por ejemplo, la sección distal 106 puede ser una masa sólida o tapón, por ejemplo, una forma fundida y solidificada unida a la sección proximal 104, similar a los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, la sección distal 106 puede ser un bolo de polvo provisto en forma adyacente pero separado de la sección proximal 104, por ejemplo, sinterizado o comprimido de otro modo, mientras permanece en forma de polvo, o simplemente cargado en un cartucho de administración distal a la sección proximal 104 de manera que el polvo se libera cuando el sellador 102 se administra desde el cartucho. Por ejemplo, si el polvo precursor se sinteriza en una forma deseada, las partículas de polvo se pueden comportar como una masa sólida pero fácilmente separadas entre sí, por ejemplo, cuando se administran dentro de una punción, lo que puede aumentar el contacto superficial entre el polvo y los fluidos fisiológicos, lo que puede acelerar y/o mejorar de otra manera la reticulación de los precursores.

Opcionalmente, los precursores no reticulados de la sección distal 106 y/o el biomaterial no revestido de la sección proximal 104 pueden tener sales u otros agentes de ajuste de pH impregnados en el mismo o aplicados al mismo de manera que, cuando los fluidos fisiológicos humedecen el biomaterial y/o los precursores de hidrogel sin reaccionar, se puede obtener un pH favorable para la reticulación de la sección distal 106. La relación de las longitudes de los precursores de hidrogel sin reaccionar al biomaterial no revestido, es decir, de las secciones distal a proximal 106, 104, puede variar de 0 a 100% para los materiales respectivos, y la longitud del sellador total 102 puede variar, de forma similar a otras realizaciones de la presente.

Durante el uso, el sellador 102 puede avanzar a su posición, por ejemplo, sobre un elemento de posicionamiento 40 y/o hacia un elemento de posicionamiento 46, en aposición a la superficie 96 de una arteria en la arteriotomía dentro de una punción (no mostrada), por ejemplo, usando aparatos y procedimientos similares a los descritos en otra parte de la presente. Los fluidos locales dentro de la punción pueden iniciar la reticulación de los precursores de la sección distal 106, lo que puede hacer que los precursores de reticulación se ablanden, fluyan al espacio disponible dentro de la punción, por ejemplo, en la arteriotomía y/o en el vaso mismo, y comiencen a reticularse para formar el hidrogel. La acción de "establecimiento" de los precursores no reticulados a medida que se produce la reticulación *in situ* puede actuar como un pegamento para fijar sustancialmente el sellador 102 en posición sobre la arteriotomía.

La sección distal 106 también puede formar un parche sobre la arteriotomía, por ejemplo, contra o dentro de la pared del vaso 96, por ejemplo, con el sellador 102, lo que actúa como una esponja para absorber cualquier sangre en el área inmediata, por ejemplo, para minimizar el subsiguiente rezumado. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 4B, la sección distal 106 se puede comprimir contra la pared del vaso 96, por ejemplo, usando un elemento de compactación (no mostrado), similar a otras realizaciones de la presente, lo que puede causar la deformación de los precursores de reticulación, lo que aumenta potencialmente el área de cobertura del material adherente y/o aumenta el área superficial para la reacción de reticulación.

Pasando a las Figs. 5A y 5B, se muestra una realización alternativa de un sellador 102' que incluye una sección proximal 104' y una sección distal 106' generalmente similar al sellador 102 de las Figs. 4A y 4B. Sin embargo, como se muestra en la FIG. 5A, a diferencia de la realización anterior, la sección proximal 104' puede incluir un bolsillo 104d' formado en el extremo distal del biomaterial no revestido dentro del cual se pueden formar o depositar los precursores no reticulados de la sección distal 106'. Por ejemplo, una masa sólida de precursores no reticulados o un bolo de polvos precursores se puede cargar en el bolsillo 104d', por ejemplo, en forma suelta o fusionada al extremo distal de la primera sección 104a', similar a las realizaciones anteriores.

Como se muestra en la FIG. 5B, el sellador 102' se puede comprimir dentro de una punción y/o contra una arteriotomía en la pared del vaso 96, similar a otras realizaciones en la presente, lo que puede hacer que una pared anular de la primera sección 104' que define el bolsillo 104d' se extienda desde la sección distal aplanada 106', por ejemplo, lo que proporciona una adhesión mejorada entre el biomaterial no revestido de la sección proximal 104' y el material adherente de la sección distal 106'.

Pasando a las FIGS. 6A-6C, se muestra otra realización alternativa de un sellador 102", similar al sellador 102' de las FIG 5A y 5B (o el sellador 102 de las FIG 4A y 4B) que incluye una sección proximal 104" de hidrogel liofilizado. y una sección distal 106 "de polímeros no reticulados. Similar al sellador 102', la sección proximal 104" incluye un bolsillo 104d" para recibir los precursores no reticulados de la sección distal 106". A diferencia de las realizaciones anteriores, la sección proximal 104" puede incluir una o más ranuras longitudinales 104e" formadas lateralmente a través del biomaterial no revestido y que se extienden solo parcialmente y separadas de los extremos proximal y distal de la sección proximal 104". Dicha ranura 104e" a través del lado de la sección proximal 104" puede facilitar el colapso del sellador 102" durante la compresión, por ejemplo, en un cuerpo con forma de "linterna", como se muestra en las Figs. 6B y 6C. Por ejemplo, estos dibujos muestran cómo la compresión puede dar como resultado un perfil bajo sustancialmente aplastado para el sellador 102" administrado, lo que puede proporcionar una cobertura de área superficial máxima contra la pared 96 del vaso.

Pasando a las Figs. 7A y 7B, se muestra otra realización de un sellador 202 que incluye dos secciones distintas de material sellador. La sección distal 204 se puede formar a partir de una composición de hinchamiento rápido, relativamente más blanda, por ejemplo, hidrogel liofilizado, mientras que la sección proximal 206 se puede formar a partir de una composición de hinchamiento más lento y relativamente más dura. Como se muestra, la sección proximal 206 se puede anidar en algún grado en la sección distal 204, por ejemplo, incluyendo una punta distal ahusada 206f que se proporciona inicialmente dentro de un bolsillo conformado similar 204 en el extremo proximal de la sección distal 204, como se muestra en la FIG. 7A.

El acto de colocar una carga de compresión sobre la sección proximal 206 del sellador 202 mientras se mantiene sustancialmente fija la cara distal de la sección distal 204 (por ejemplo, en este caso usando un balón 46 como barrera), puede impulsar la sección proximal 206 en la sección distal 204. Como se muestra en la FIG. 7B, esta acción puede expandir la sección distal 204 a una forma que es más ancha que su configuración original. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 7B, la sección distal 204 se puede diseñar para dividirse durante la compresión, abultamiento u otra manera de deformación bajo la carga de compresión.

Pasando a las Figs. 8A-8C, se muestra otra realización de un sellador 304 que incluye un extremo proximal 304a, un extremo distal 304b y una ranura longitudinal 304e que se extiende parcialmente entre los extremos proximal y distal 304a, 304b, por ejemplo, de modo similar a la sección proximal 104" del sellador 102" de las Figs. 6A-6C. En esta realización, el hidrogel liofilizado u otro sellador puede incluir una o más ranuras para permitir una deformación controlada del sellador 304 bajo una carga de compresión. Por ejemplo, el sellador 304 puede incluir dos ranuras longitudinales 304e (solo una visible en la vista lateral mostrada en la FIG. 8A), por ejemplo, desplazadas ciento ochenta grados (180°) separadas entre sí alrededor de la circunferencia del sellador 304. Alternativamente, el número y/o la orientación de las ranuras 304e se puede modificar, por ejemplo, para alcanzar una morfología deseada después de la compresión.

Se apreciará que la forma de cualquiera de los selladores de la presente se puede modificar para que tenga una forma que sea propicia para la deformación controlada. Los ejemplos incluyen un soporte de golf invertido, un reloj de arena, superficies barridas u onduladas, y similares.

Pasando a la FIG. 9, se muestran realizaciones alternativas adicionales de selladores que incluyen secciones precursoras no reticuladas 406a-406g y secciones principales de hidrogel liofilizadas 404a-404g. La ubicación de los precursores 406a-406g no reticulados puede ser proximal a, distal a, o ambas proximal y distal a las secciones principales del hidrogel 404a-404g. Los precursores 406a-406g se pueden proporcionar como una masa sólida fusionada o unida de otro modo a la sección principal 404a-404g o como un bolo de polvo, similar a otras realizaciones de la presente. Por ejemplo, se puede proporcionar un sellador 402a que incluye secciones de precursor 406a dentro de los bolsillos en los extremos proximal y distal de la sección principal 404a, mientras que el sellador 402b puede incluir una sección de precursor 406b dentro de un bolsillo en el extremo proximal de la sección principal 404b.

Los selladores 402c y 402d incluyen una sección principal 404c, 404d, por ejemplo, formada a partir de hidrogel liofilizado, y secciones de precursor no reticuladas en ambos extremos 406c o un extremo 406d de la sección principal 404c, 404d. En estas realizaciones, las secciones no reticuladas 406c, 406d pueden ser una masa sólida fusionada a las secciones principales 404c, 404d o un bolo o masa sinterizada de polvos precursores.

Los selladores 402e-402g incluyen secciones principales 404e-404g, por ejemplo, formadas a partir de hidrogel liofilizado, y secciones distales 406e-406g, por ejemplo, masas sólidas de precursores no reticulados fusionados o unidos de otro modo a las secciones principales 404a-404g. Por ejemplo, en el sellador 402e, la sección principal 404e puede incluir un rebaje, por ejemplo, un rebaje cónico en un extremo para recibir la sección distal 406e sustancialmente a nivel con el extremo de la sección principal 404e. Alternativamente, la sección distal 406f se

puede extender desde el rebaje en la sección principal 404f, como se muestra para el sellador 402f. En una alternativa adicional, el sellador 402g incluye una lengüeta más pequeña u otro elemento que se extiende desde la sección principal 404g alrededor de la cual se puede formar y/o extender la sección distal 406g.

5 Pasando a las FIG. 10A-10D, se muestra otra realización de un sellador 502, que puede incluir una sección de hidrogel laminado u otro material de base 504, tal como cualquiera de los materiales descritos anteriormente, que incluyen los extremos proximal y distal 504a, 504b. Se puede formar una pluralidad de ranuras 504h en el extremo distal 504b, por ejemplo, mediante corte mecánico, corte con láser, estampado y similares, como se muestra en la FIG. 10 A. El extremo distal 504b posteriormente se puede revestir, por ejemplo, con precursores no reticulados, como se muestra en la FIG. 10C, similar a otras realizaciones de la presente y en las referencias identificadas en otra parte de la presente. Opcionalmente, las sales que controlan el pH y similares se pueden incrustar en el revestimiento o en el biomaterial no revestido, por ejemplo, como se muestra en la FIG. 10B. Las ranuras 504h pueden facilitar el colapso del extremo revestido 504b del sellador 502, por ejemplo, al producir una huella más amplia para cubrir una arteriotomía u otra punción del vaso, como se muestra en la FIG. 10D. El sellador 502 se puede administrar usando un aparato y procedimientos similares a los descritos en otra parte de la presente.

15 Volviendo a las FIGS. 11A y 11B, se muestra un ejemplo de realización de un material tipo a un parche flexible 602, por ejemplo, que tiene dimensiones laterales (desde la perspectiva de la Fig. 11A), por ejemplo, un ancho, altura, diámetro y similares de acuerdo con la forma deseada para el parche, formado a partir de material con un mínimo estiramiento en las direcciones laterales. El parche 602 puede incluir un tejido u otra disposición 605 de fibras sintéticas biocompatibles y/o biorresorbibles, tales como PLG, PLA o PGA, por ejemplo, que definen una primera capa o de base, como se muestra en la FIG. 11 B. Alternativamente, el parche 602 también se puede formar a partir de proteínas naturales, tales como colágeno u otros materiales bioabsorbibles, tales como los descritos anteriormente.

25 Como se muestra en la FIG. 11B, el parche 602 puede estar cubierto en uno o ambos lados con precursores no reticulados, de modo similar a otras realizaciones de la presente, por ejemplo, para proporcionar una capa adhesiva 606 para el parche 602. Como se muestra, el revestimiento 606 tiene se ha proporcionado solo en el lado inferior de la capa de base 605 del parche 602. En el caso del revestimiento 606 en un solo lado, se puede proporcionar una capa 604 de hidrogel liofilizado u otro material bioabsorbible expansible en el lado superior de la capa de base 605, por ejemplo, para absorber el exceso de fluido y/o expandir para llenar un espacio por encima del sitio de administración. Opcionalmente, las sales para controlar el pH (no mostradas) se pueden mezclar con el revestimiento 606, incrustado en el material base 605, incrustado en el hidrogel liofilizado 604, y/o disuelto en una solución tampón que se usa para saturar el ensamblaje inmediatamente antes o después de aplicar el parche 602 a una arteriotomía u otra superficie de tejido.

30 El parche 602 se puede aplicar usando el aparato y los procedimientos descritos en otra parte de la presente, por ejemplo, cuando el parche 602 es lo suficientemente pequeño para cargar en un cartucho. Alternativamente, el parche 602 se puede aplicar manualmente, por ejemplo, si la superficie del tejido está suficientemente expuesta.

35 Por ejemplo, tras la aplicación a un vaso u otra superficie o estructura del tejido, por ejemplo, sobre una arteriotomía u otra punción (no mostrada), se puede producir la adhesión al vaso debido al revestimiento 606, pero la naturaleza no elástica de la capa de base 605 del parche de sustrato 602 puede evitar que el vaso presurizado en expansión se abra o amplíe sustancialmente la arteriotomía debido a la resistencia lateral del parche 602 a la expansión. El tejido denso de la capa de base 605 y la reticulación del revestimiento 606 pueden evitar que la sangre u otro fluido del vaso se filtren a través del parche 602. El tamaño del parche 602 puede variar desde ser lo suficientemente grande como para rodear todo o una porción del vaso que tiene una punción a través del mismo, por ejemplo, adherir el parche alrededor de la punción para unir solamente el punto medio de la punción de la vena para lograr una hemostasia sustancial. Opcionalmente, después de aplicar el parche, se puede aplicar otro material hemostático, tal como un hidrogel liofilizado (o cualquier otro sellador, tal como los descritos en la presente) para lograr una hemostasia completa.

40 En otra realización más, se puede proporcionar una pluralidad de sellador revestidos (no mostrados) para sellar una punción a través del tejido. Por ejemplo, el sellador de hidrogel liofilizado se puede usar como un portador para PEG no reticulado u otros precursores en una forma sólida (es decir, fundida, mezclada y solidificada), por ejemplo, una cubierta sólida que rodea el hidrogel liofilizado subyacente. Por ejemplo, el sellador de hidrogel liofilizado se puede perforar, triturar o formar de otro modo en partículas, por ejemplo, que tengan uno o más diámetros entre aproximadamente 0,5-10 milímetros. Las partículas posteriormente se pueden revestir por pulverización con una masa líquida caliente, por ejemplo, incluyendo PEG amina y el éster de PEG fundidos. Los gránulos resultantes posteriormente se pueden administrar sobre una arteriotomía, en una punción o aplicar a la superficie de un tejido, por ejemplo, como un bolo a través de una vaina u otro dispositivo de administración, y los precursores no reticulados se pueden reconstituir y unirse para formar una suspensión de gel adhesivo y sellador de hidrogel de absorción rápida sobre la arteriotomía, dentro de la punción, y/o sobre la superficie del tejido.

45 Se apreciará que los elementos o componentes mostrados con cualquier realización de la presente son meramente ejemplificativos para la realización específica y se pueden usar en o en combinación con otras realizaciones descritas en la presente.

Si bien la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, se han mostrado ejemplos específicos de la misma en los dibujos y se describen en detalle en la presente. Se debe entender, sin embargo, que la invención no está limitada a las formas o procedimientos particulares descritos, sino que, por el contrario, la invención cubre todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un sellador (2) para sellar una punción a través del tejido, que comprende:

una sección proximal laminada alargada (4) que incluye un extremo proximal (4a), un extremo distal (4b) en la que el extremo distal (4b) forma una cara final, y una sección transversal de tamaño adecuado para aplicar en una punción a través del tejido, la sección proximal formada a partir de un hidrogel liofilizado laminado que se expande cuando se expone a un fluido fisiológico dentro de una punción; y

una sección distal (6), estando la sección distal formada a partir de precursores de hidrogel no reticulados, no liofilizados, los precursores permanecen en un estado no reactivo hasta que se exponen a un ambiente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores se someten a reticulación *in situ* entre sí para proporcionar un material adhesivo para unir tejido adyacente dentro de la punción,

la sección distal es una masa sólida de los precursores no reticulados fusionados y se extienden desde la cara final del extremo distal de la sección proximal laminada, en la que la masa sólida comprende un tapón sólido uniforme de los precursores no reticulados.

2. El sellador de la reivindicación 1, en el que la sección distal comprende un agente de ajuste de pH.

3. El sellador de la reivindicación 2, en el que el agente de ajuste de pH comprende uno de una sal mezclada uniformemente con los precursores, o una pluralidad de partículas de sal impregnadas en los precursores.

4. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que los precursores de la sección distal penetran en el extremo distal de la sección proximal para crear una zona de transición entre las secciones proximal y distal.

5. El sellador de la reivindicación 1, en el que la masa sólida comprende una masa sinterizada de polvos precursores.

6. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que la sección distal incluye uno o más elementos de refuerzo (6^a, 6^a").

7. El sellador de la reivindicación 6, en el que el uno o más elementos de refuerzo comprenden una de una pluralidad de partículas (6^a") mezclada con los precursores, o una malla (6^a') incrustada dentro o rodeando los precursores.

8. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que la sección distal comprende uno o más diluyentes mezclados con los precursores para mejorar una o más propiedades mecánicas de la sección distal.

9. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que el hidrogel de la sección proximal comprende un hidrogel reticulado en forma covalente farmacéuticamente aceptable esterilizado polimerizado a partir de al menos un macrómero de polietilenglicol hidrófilo sintético, y que tiene un nivel de hidratación un poco menor que el de equilibrio para experimentar una expansión volumétrica de al menos 50% después de hincharse con fluido fisiológico.

10. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que la sección proximal comprende una hoja laminada en una forma tubular, definiendo de este modo un lumen que se extiende entre los extremos proximal y distal, y en el que la sección distal comprende un pasaje a través del mismo alineado con el lumen.

11. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que la sección proximal tiene una longitud entre los extremos proximal y distal entre uno y veinte milímetros (1-20 mm), y la sección distal tiene una longitud que se extiende desde el extremo distal que es más corta que la longitud de la sección proximal.

12. El sellador de la reivindicación 11, en el que la sección distal tiene una longitud entre medio y cinco milímetros (0,5-5,0 mm).

13. El sellador de cualquier reivindicación precedente, en el que las secciones proximal y distal tienen una sección transversal externa uniforme a lo largo de sus longitudes entre uno y ocho milímetros (1-8 mm).

14. Un procedimiento de fabricación de un sellador (2) para sellar una punción a través del tejido, que comprende:

formar una sección proximal laminada alargada (4a) que incluye un extremo proximal (4a), un extremo distal (4b) en la que el extremo distal (4b) forma una cara final, una superficie lateral exterior entre los mismos, y una sección transversal de tamaño adecuado para la aplicación en una punción a través del tejido, estando la sección proximal laminada formada a partir de un hidrogel liofilizado que se expande cuando se expone a un fluido fisiológico dentro de una punción; y

fusionar una masa sólida de precursores de hidrogel no reticulados (6) para extenderse desde la cara final del extremo distal de la sección proximal laminada, los precursores permanecen en un estado no reactivo

hasta que se exponen a un ambiente fisiológico acuoso, después de lo cual los precursores experimentan reticulación *in situ* entre sí para proporcionar un material adhesivo para unir tejido adyacente dentro de la punción, en el que la masa sólida comprende un tapón sólido uniforme de los precursores no reticulados.

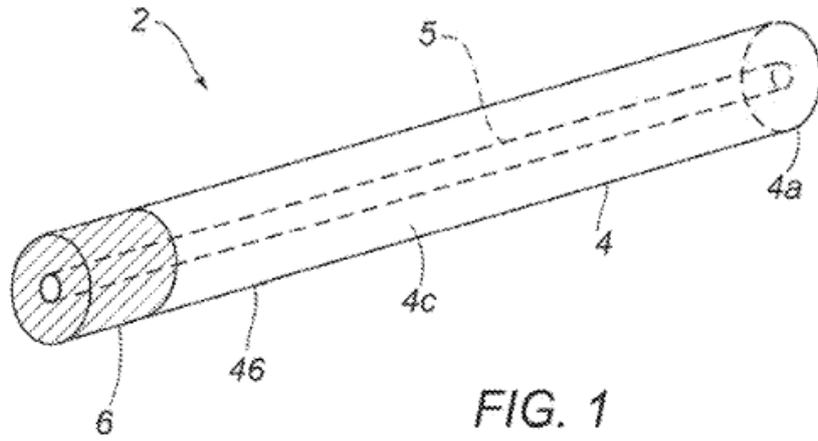


FIG. 1

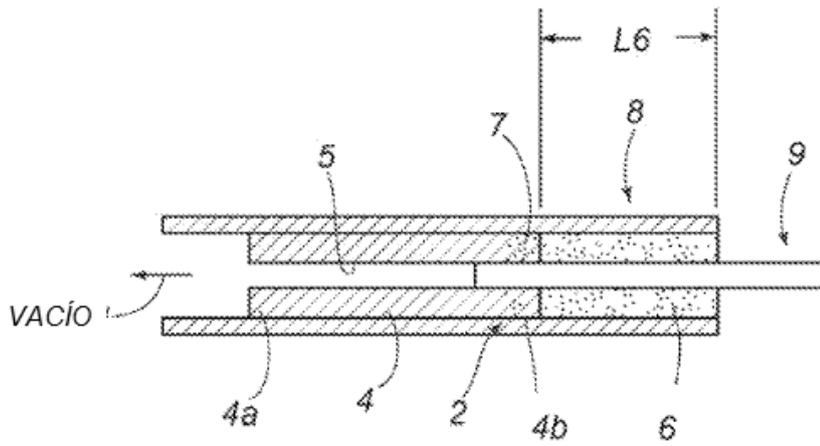


FIG. 1A

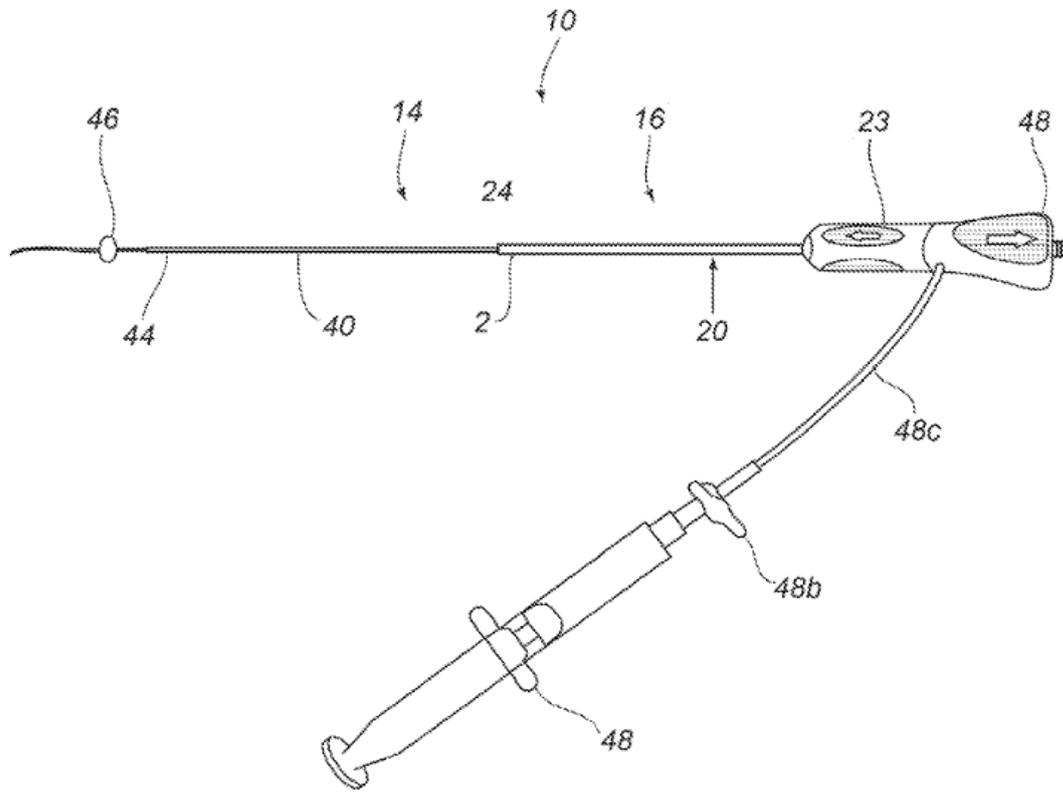


FIG. 2A

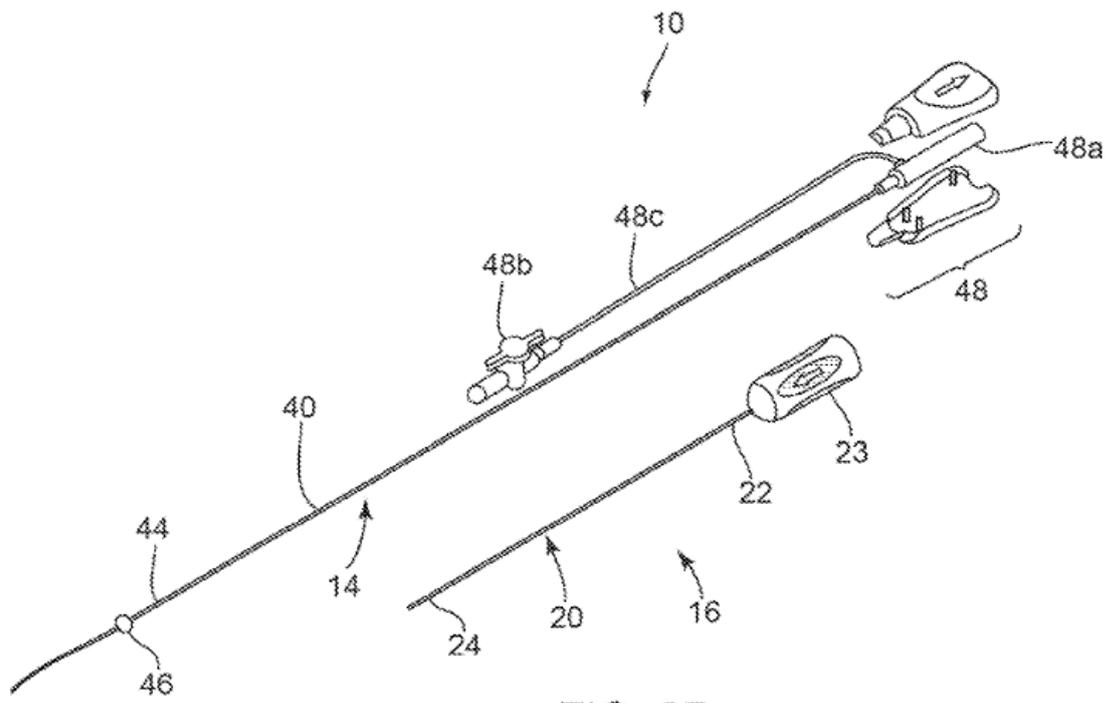


FIG. 2B

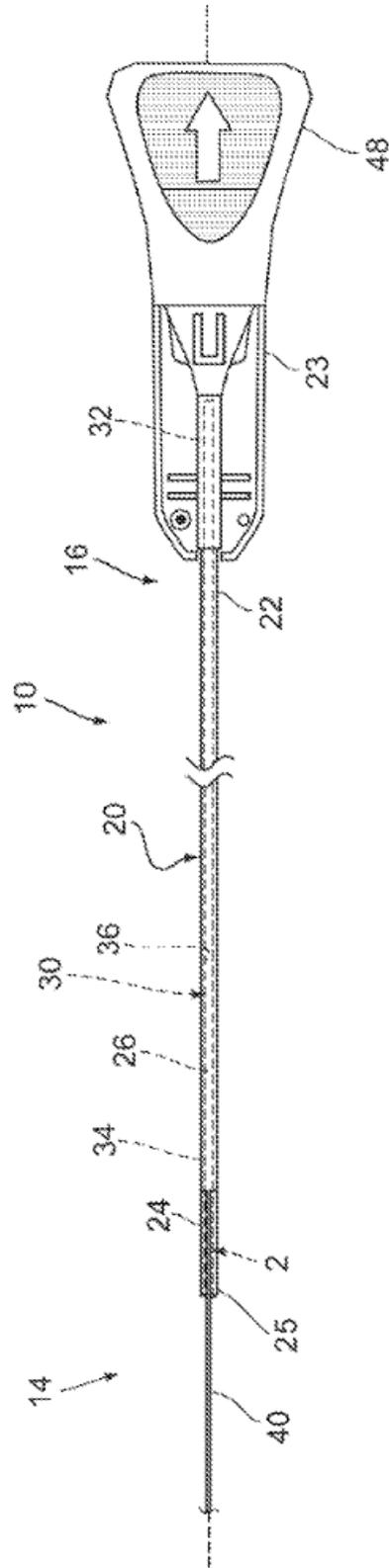


FIG. 2C

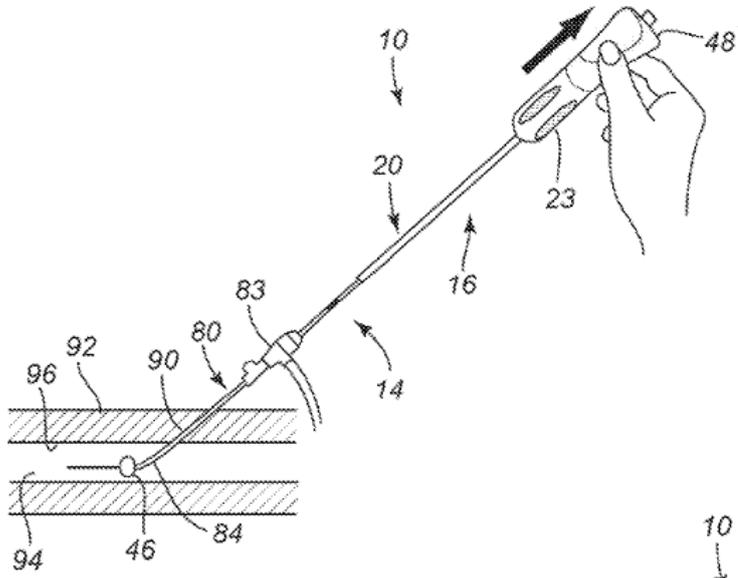


FIG. 3A

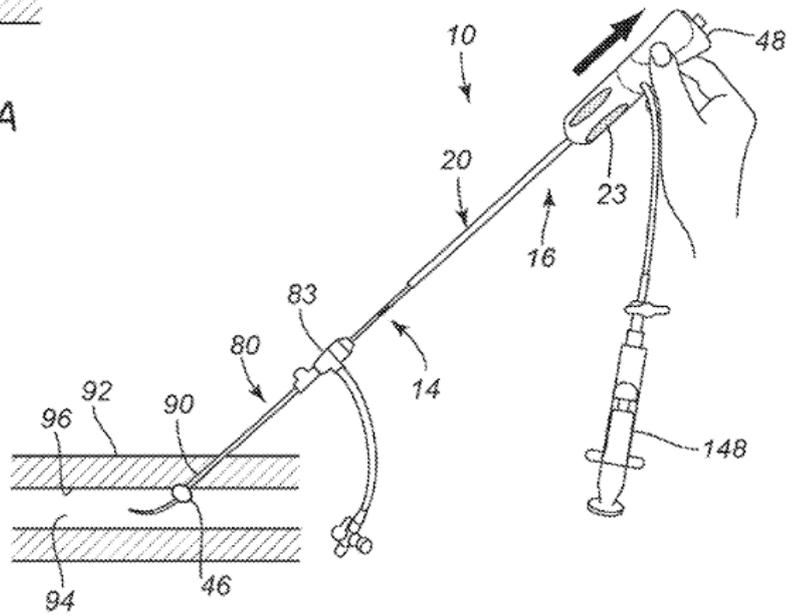
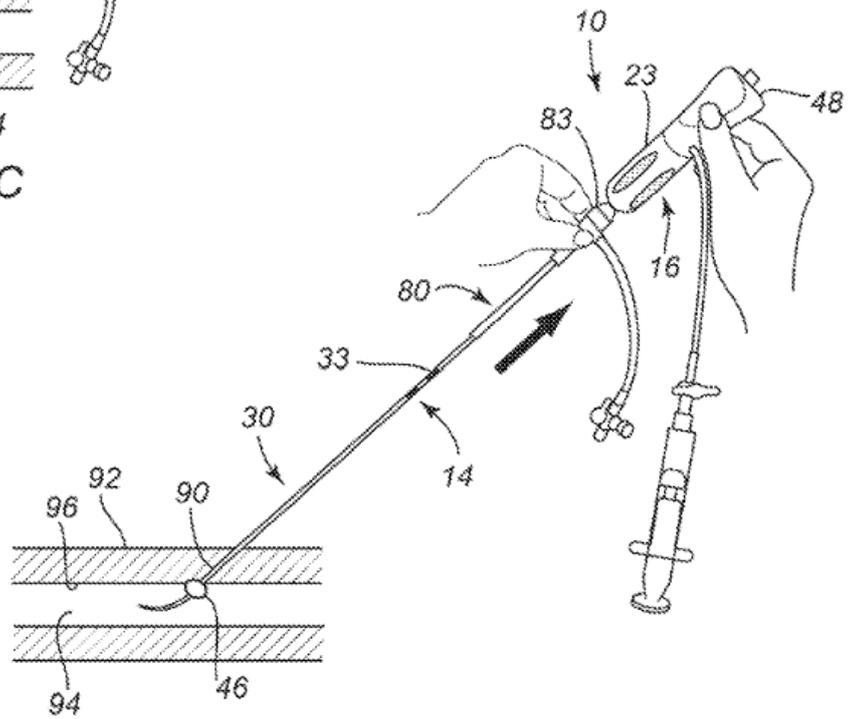
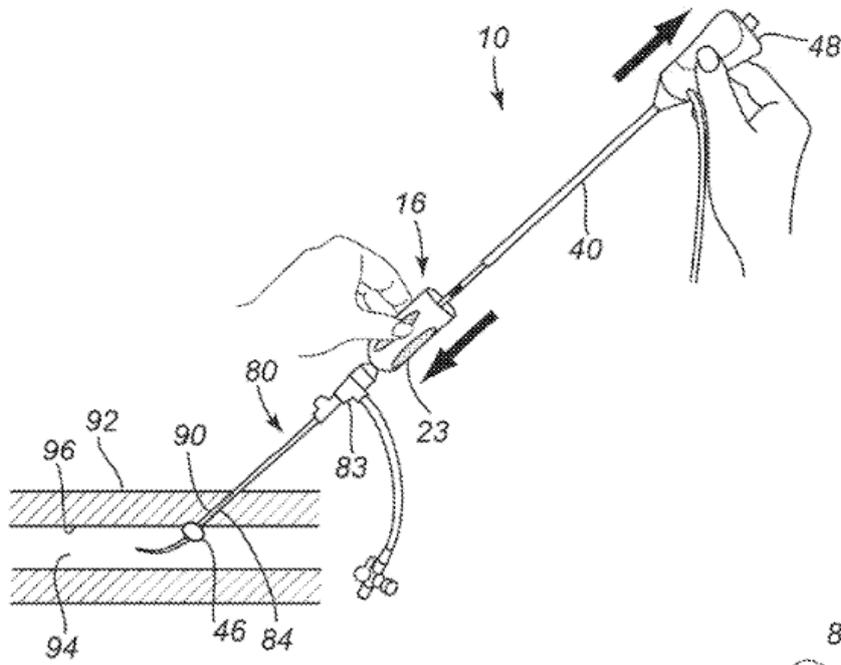


FIG. 3B



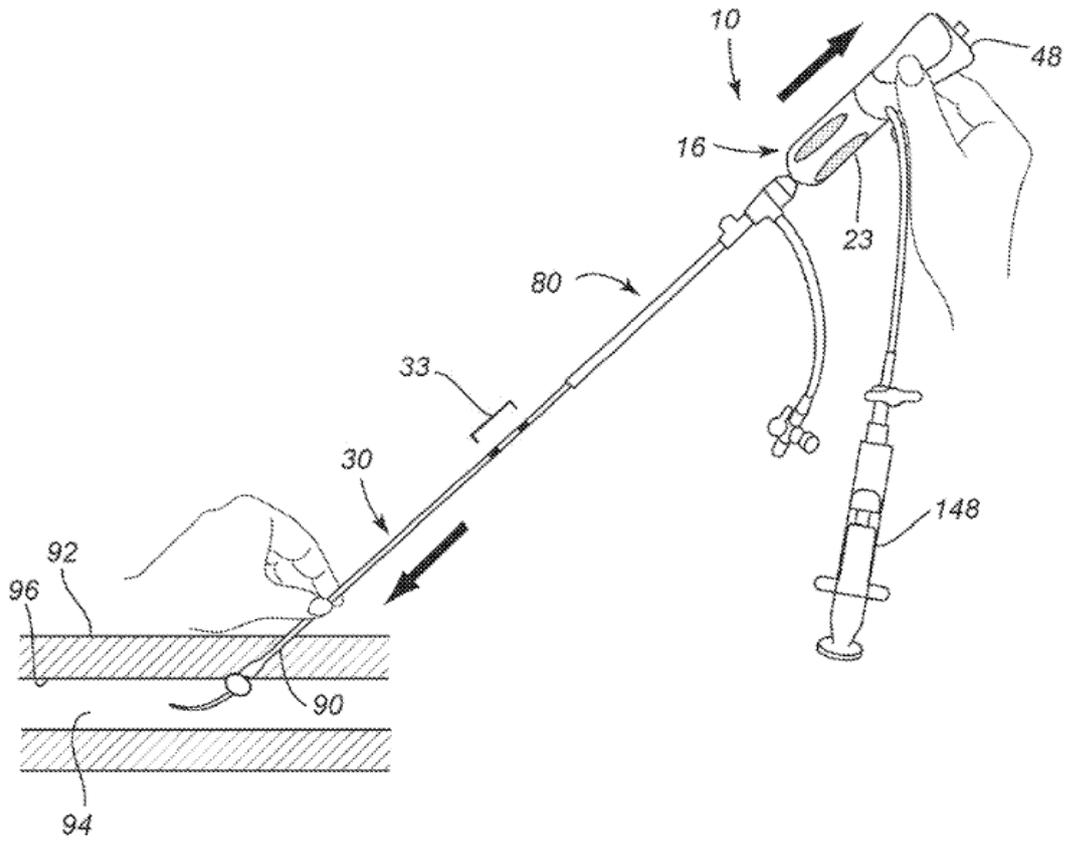


FIG. 3E

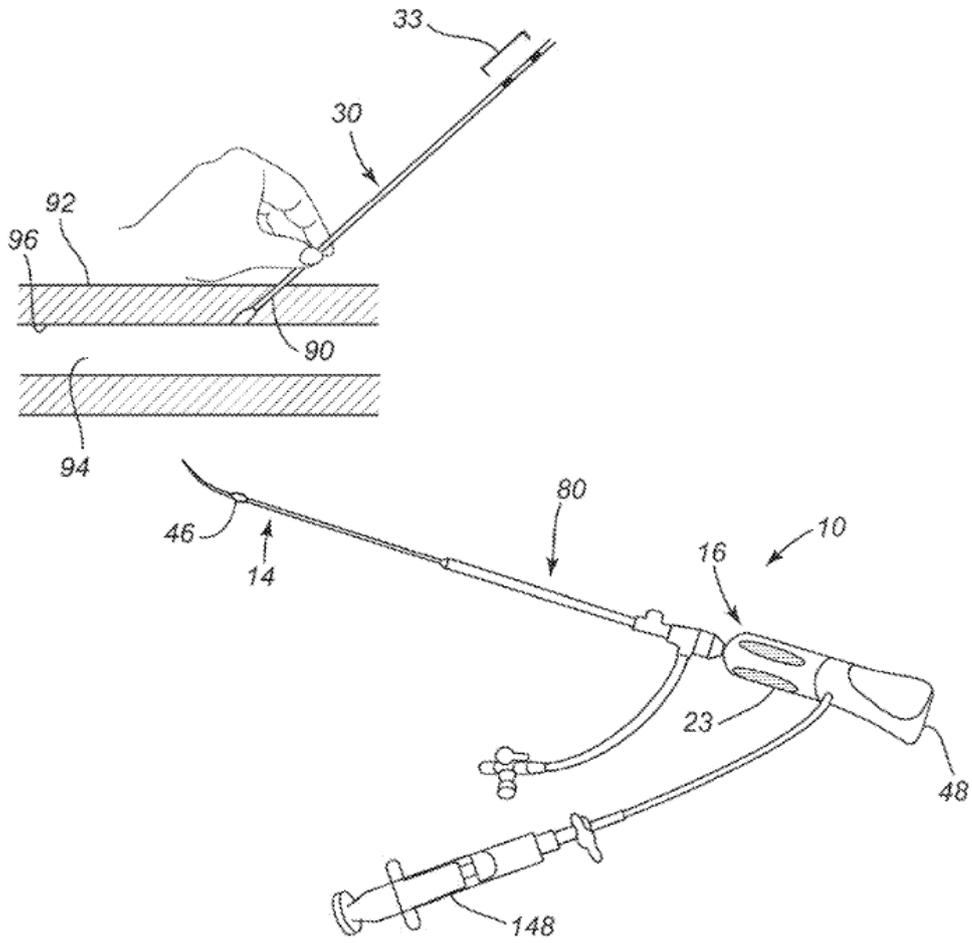


FIG. 3F

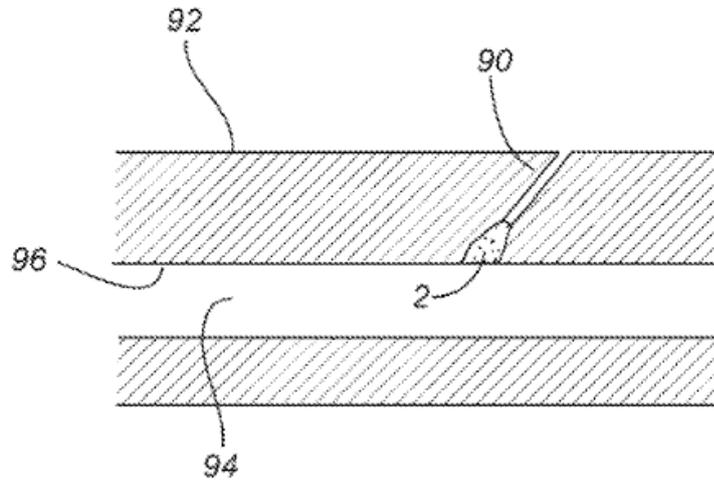


FIG. 3G

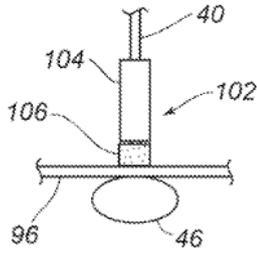


FIG. 4A

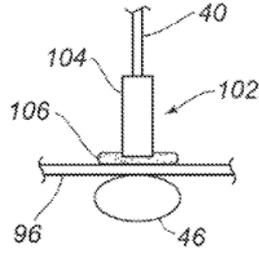


FIG. 4B

 Sellador
 Forma de polvo de PEG-amina y PEG éster con o sin sales modificadoras de pH

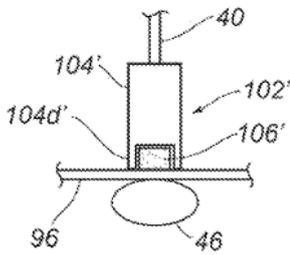


FIG. 5A

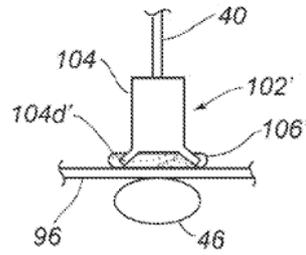


FIG. 5B

 Sellador
 Materiales de PEG brutos

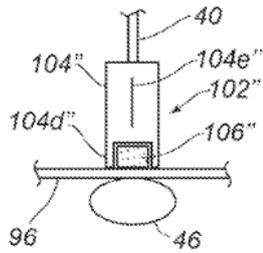


FIG. 6A

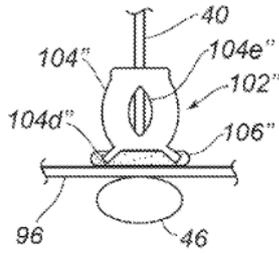


FIG. 6B

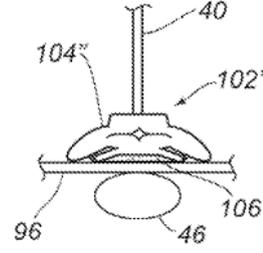


FIG. 6C

 Sellador
 Materiales de PEG brutos

FIG. 7A

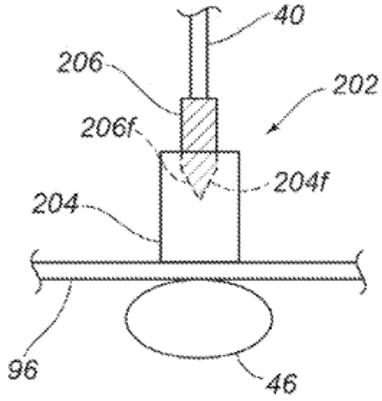
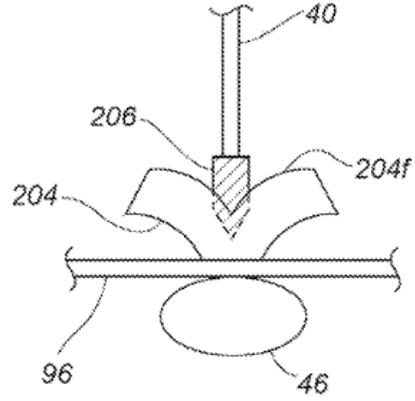
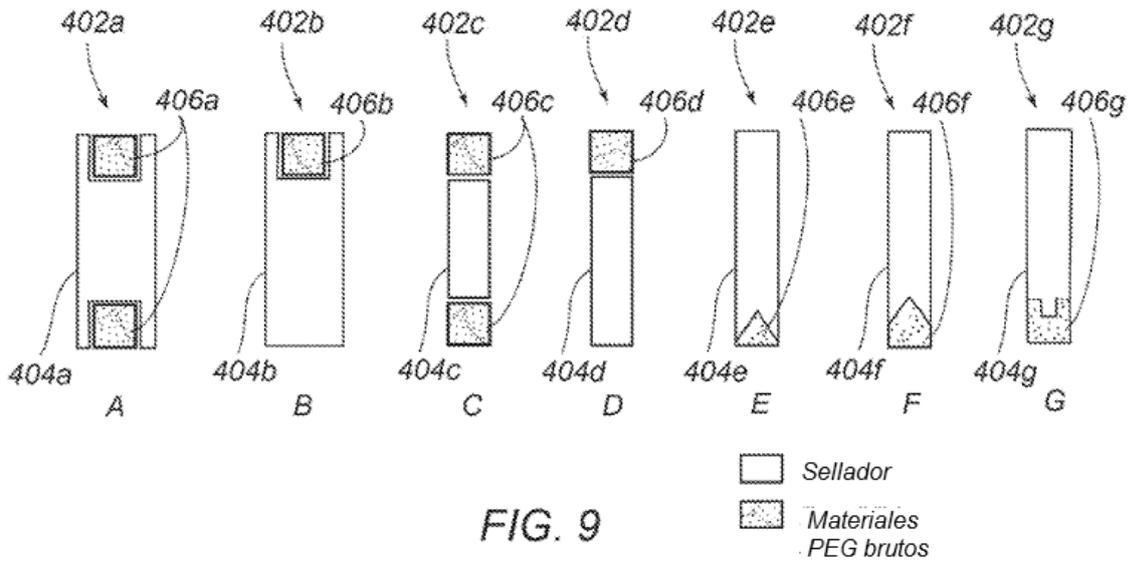
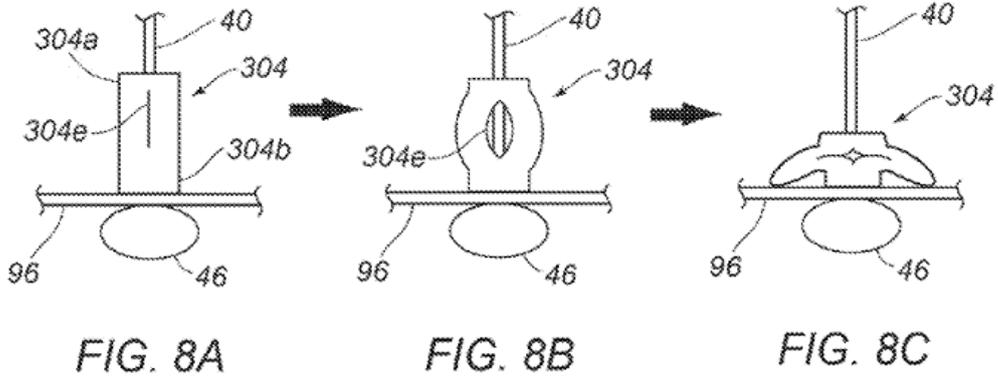


FIG. 7B



-  Sellador más blando ej, sellador Mynx liofilizado)
-  Sellador más duro (ej, sellador de la matriz seco al aire, sellador Mynx completamente reticulado y liofilizado)



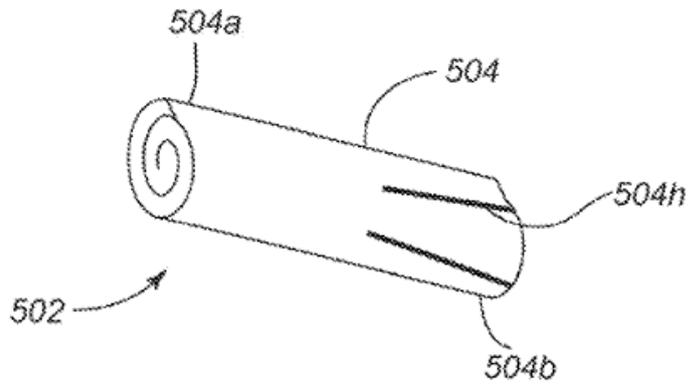


FIG. 10A

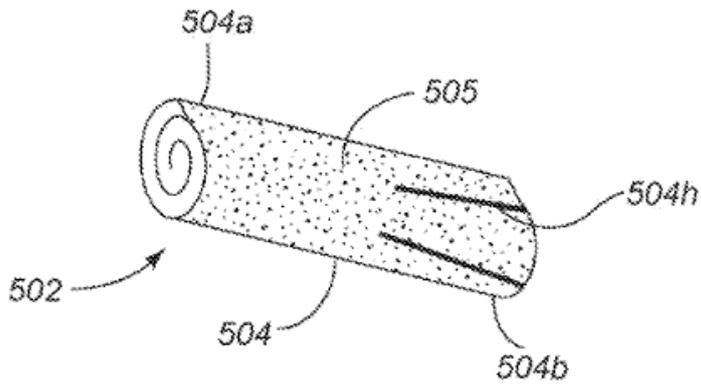


FIG. 10B

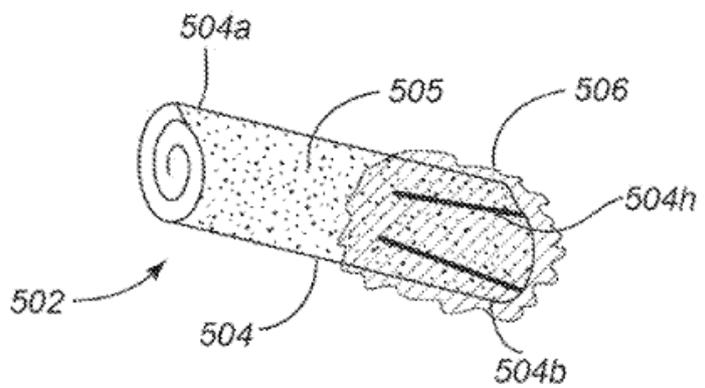


FIG. 10C

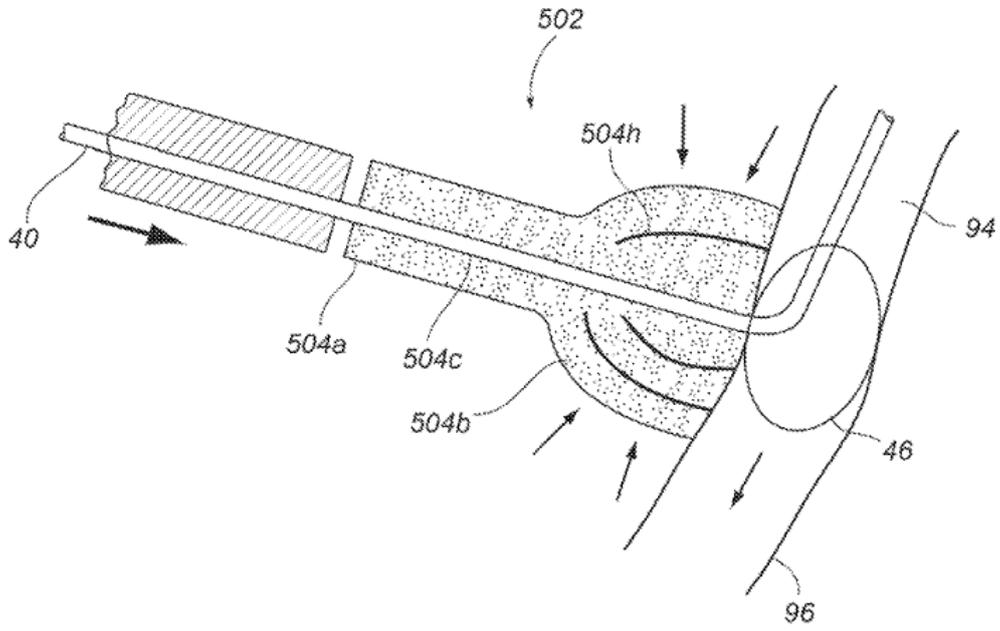


FIG. 10D

