



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 537 193**

⑮ Int. Cl.:

**A61L 31/14** (2006.01)  
**A61L 27/58** (2006.01)  
**A61L 27/56** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06788161 (5)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 1909692**

④ Título: **Materiales de velo autocohesionado altamente poroso con propiedades hemostáticas**

⑩ Prioridad:

**29.07.2005 US 193111**  
**30.01.2006 US 343509**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.06.2015**

⑩ Titular/es:

**GORE ENTERPRISE HOLDINGS, INC. (100.0%)**  
**551 PAPER MILL ROAD, P.O. BOX 9206**  
**NEWARK, DE 19714-9206, US**

⑯ Inventor/es:

**BIRAN, ROY;**  
**CULLY, EDWARD H.;**  
**FARNSWORTH, TED R.;**  
**FLYNN, CHARLES;**  
**OFF, PHILIP P. y**  
**WHITE, CHARLES F.**

⑯ Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 537 193 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

Materiales de velo autocohesionado altamente poroso con propiedades hemostáticas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a materiales y dispositivos médicos implantables. Más particularmente, la presente invención se refiere a materiales y dispositivos médicos implantables fabricados de materiales poliméricos bioabsorbibles en forma de velos no tejidos de filamentos autocohesionados que tienen un alto grado de porosidad.

**Antecedentes de la invención**

10 Se han desarrollado diversos compuestos poliméricos bioabsorbibles para su uso en aplicaciones médicas. Los materiales fabricados de estos compuestos se pueden usar para construir dispositivos implantables que no se quedan de forma permanente en el cuerpo de un receptor del implante. Los materiales bioabsorbibles se retiran del cuerpo de un receptor del implante mediante un proceso fisiológico inherente al receptor del implante. Estos procesos pueden incluir la simple disolución de todo o parte del compuesto bioabsorbible, hidrólisis de enlaces químicos lábiles en el compuesto bioabsorbible, acción enzimática y/o erosión de la superficie del material. Los 15 productos de degradación de estos procesos normalmente se eliminan del receptor del implante a través de la acción de los pulmones, el hígado y/o los riñones. En la literatura se reconoce que "bioresorbible", "resorbible", "bioabsorbible" y "biodegradable" son términos que con frecuencia se usan de forma intercambiable. En el presente documento se prefiere en término "bioabsorbible".

20 Durante muchas décadas se han usado los compuestos poliméricos bioabsorbibles en aplicaciones de cierre y reconstrucción de heridas. Las suturas son los ejemplos más destacables. Artículos moldeados, películas, espumas, laminados, materiales tejidos y no tejidos también se han producido con compuestos poliméricos bioabsorbibles.

Las composiciones biológicamente activas se han combinado de forma liberable con algunos de estos compuestos bioabsorbibles.

25 La patente de EE.UU. Nº 6.165.217 ('217), concedida a Hayes, divulga un material bioabsorbible en forma de un velo no tejido autocohesionado (Figuras 1 y 1A, en el presente documento). Un material de velo no tejido autocohesionado es un velo hilado de filamentos continuos fabricado con al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente como un copolímero de bloque lineal o mezclado con uno o más componentes poliméricos semicristalinos o amorfos.

30 Los filamentos continuos se producen seleccionando las condiciones de hilado que proporcionan adhesividad a los filamentos emergentes y deja que se autocohesionen como filamentos sólidos, ya que los filamentos se recogen en una pila aleatoria cohesiva, o velo, sobre una superficie de recolección. Los filamentos hilados se entremezclan a medida que se recolectan en forma de un velo poroso de filamentos autocohesionados. Los filamentos autocohesionados tienen múltiples puntos de contacto entre sí dentro del velo. Los filamentos autocohesionados se unen en los puntos de contacto sin necesidad de la adición requerida de adhesivos suplementarios, aglutinantes, adyuvantes adhesivos (por ejemplo, disolventes, resinas de adherencia, agentes blandadores) o procesamiento de 35 fusión postextrusión. Los filamentos autocohesionados del velo no tejido de poliglicolído: carbonato de trimetileno (PGA:TMC) de la realización preferida tienen un diámetro entre 20 micrómetros y 50 micrómetros. De acuerdo con Hayes, estos velos no tejidos autocohesionados poseen densidades en volumen (también denominadas densidades aparentes) que indican que el porcentaje de porosidad está en un intervalo de aproximadamente cuarenta (40) y ochenta (80). Si el velo potencialmente semicristalino se conserva en un estado amorfo termodinámicamente 40 inestable (metaestable), homogéneo (de microfase desordenada), de fase sustancialmente miscible de cristalinidad limitada, el velo es maleable y se puede conformar o moldear fácilmente en una forma deseada. Dicha forma que ha tomado se puede conservar después a través de su conversión en un estado semicristalino más ordenado, termodinámicamente estable de fase al menos parcialmente inmiscible. Esta conversión irreversible (que carece de refundición y reformación completas de las estructuras de velo formadas) desde un estado amorfo prolongado (es decir, estado desordenado de miscibilidad) a un estado ordenado semicristalino normalmente es proporcionada por la movilidad de cadena presente en el estado gomoso existente entre la temperatura de fusión y la de la temperatura de transición orden-desorden ( $T_{odt}$ ), la temperatura por encima de la cual se puede producir la transición de desorden a orden. Como alternativa se pueden usar disolventes, lubricantes o agentes plastificantes, con o sin su combinación con calor, para facilitar la movilidad de la cadena y la reorganización de las cadenas del polímero 45 constituyente en un estado más ordenado. Se puede elegir la composición química de los filamentos autocohesionados, de modo que el velo resultante sea implantable y bioabsorbible.

50 Hayes describe el material de velo no tejida autocohesionada como poseedor de un grado de porosidad variable basada en la densidad de deposición de las fibras y cualquier compresión posterior. Hayes también describe la capacidad del velo plano en el estado amorfo inestable maleable para conformarse en una serie casi ilimitada de formas, cuyas conformaciones se pueden conservar a través de la cristalización posterior. No obstante, Hayes no indica un velo no fijo de los filamentos autocohesionados que puede servir como material de velo precursor para el procesamiento de estirado adicional para aumentar la porosidad del velo antes del recocido. Tampoco enseña Hayes un material de velo no tejido autocohesionado que tiene una población significativa de filamentos continuos

con un diámetro transversal inferior a veinte (20) micrómetros. En ausencia de procesamiento adicional de un material de velo precursor de acuerdo con la presente invención, el material de velo no tejido autocohesionado de Hayes no tendría una mayor orientación molecular en los filamentos autocohesionados del velo para proporcionar un valor de birrefringencia superior a 0,050.

- 5 Un material de velo no tejido autocohesionado que tiene una porosidad elevada y un diámetro de los filamentos pequeños tendría una resistencia mecánica proporcionalmente incrementada en una o más direcciones. A pesar de la resistencia mecánica incrementada, un material de velo no tejido autocohesionado de alta porosidad de este tipo proporcionaría más esponjosidad, suavidad, calidad de la caída, conformabilidad, comprensibilidad del tejido y hemostasia que un material de velo fabricado de acuerdo con Hayes.
- 10 Para aplicaciones no implantables, un velo no tejido autocohesionado que tiene un alto grado de porosidad podría usarse para unir de forma extraíble dispositivos y materiales implantables a un aparato de liberación. El fabricado de combinar una población de filamentos orientados con un volumen de vacío interno incrementado dentro del cual el filamento orientado se puede mover imbuiría dicho material con un grado de elasticidad o resiliencia.
- 15 Además de estas y otras mejoras en dicho material de velo, un material de velo bioabsorbible más poroso proporcionaría oportunidades para combinar otros componentes con el velo. Los componentes podrían colocarse sobre las superficies de los filamentos. Los componentes también podrían colocarse dentro de los espacios vacíos, o poros, entre los filamentos. Los componentes podrían ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Los componentes, a su vez, podrían contener de forma extraíble sustancias útiles.
- 20 Por tanto, existe la necesidad de un material de velo polimérico autocohesionado no tejido bioabsorbible y sintético que tenga un grado elevado de porosidad con mayor resistencia mecánica, esponjosidad, suavidad, calidad de la caída, capacidad de adaptación y comprensibilidad del tejido.

#### Sumario de la invención

- De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un artículo implantable de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.
- 25 El artículo implantable comprende materiales de velo polimérico autocohesionado, no tejido, bioabsorbible y sintético con un grado elevado de porosidad. Los materiales de velo altamente poroso son mecánicamente fuertes y tienen un grado elevado de esponjosidad, suavidad, calidad de la caída, capacidad de adaptación y comprensibilidad del tejido. En algunas realizaciones, la presente invención exhibe propiedades elásticas. La invención es adecuada para su uso como dispositivo médico implantable. La invención también es adecuada para su uso en muchos casos como agente hemostático o trombogénico en una zona de hemorragia o de formación de aneurisma. En realizaciones preferidas, los materiales de velo hemostáticos de la presente invención se combinan con materiales adicionales para formar compuestos. Los materiales adicionales pueden ser bioabsorbibles y/o no bioabsorbibles en su composición.
- 35 Estas propiedades se imparten a la presente invención mediante estirado, o estiramiento, de un material de velo precursor autocohesionado no recocido en al menos una dirección a una velocidad y relación de estirado concretos en condiciones definidas. Al estiramiento le sigue, preferentemente, termofijación y enfriamiento con restricción completa o parcial.
- 40 Los materiales de velo autocohesionados tienen filamentos unidos entre sí en múltiples puntos de contacto (Figuras 1 y 1A). Durante el procesamiento, los filamentos se mantienen fijados entre sí a través de los puntos de contacto de autocohesión. A medida que los filamentos autocohesionados se estiran, los filamentos se alargan y se hacen más pequeños en su diámetro transversal (Figuras 2 - 4A y 6 - 7). A medida que los filamentos se hacen más finos se forma un espacio vacío más grande entre los filamentos (Tabla 12). La estructura tal como se ha estirado se "fija" o recuece, con restricción completa o parcial, para inducir inmiscibilidad al menos parcial de las fases y la posterior cristalización. Los filamentos más finos y de mayor espacio vacío generados dentro del material de velo son responsables de muchas de las características mejoradas de la presente invención.
- 45 Una métrica conveniente para cuantificar el espacio vacío de una material de velo poroso es el porcentaje de porosidad del material de velo acabado. El porcentaje de porosidad compara la densidad de un compuesto de partida no procesado con la densidad de un material de velo poroso acabado. Los materiales de velo no tejido de filamentos autocohesionados estirados de la presente invención tienen una porosidad superior al noventa por ciento (90 %). En la presente invención, la mayor porosidad impartida al velo se define como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del velo estirado de autocohesión, sin la inclusión de cualquier carga u otros componentes añadidos que puedan reducir con eficacia la porosidad disponible.
- 50 La presente invención puede incluir composiciones adicionales colocadas sobre y/o dentro de los componentes poliméricos del material de velo. Composiciones adicionales también se pueden colocar en espacios vacíos, o poros, del material de velo. De este modo, las composiciones pueden incluir sustancias útiles contenidas de forma extraíble. Las composiciones preferidas para colocar en espacios vacíos y superficies de la presente invención son materiales a base de hidrogel.

En dos realizaciones adicionales, la presente invención tiene un porcentaje de porosidad superior a noventa y uno y noventa y cinco en ausencia de componentes adicionales.

Estas y otras características de la presente invención, así como la propia invención, se apreciarán más completamente a partir de las figuras y la descripción detallada de la invención.

5 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo autocohesionado de la técnica anterior.

La Figura 1A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de velo autocohesionado de la técnica anterior.

10 La Figura 2 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) a 50x de una realización de la presente invención que se ha estirado en una única dirección.

La Figura 2A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) a 100x de una realización de la presente invención que se ha estirado en una única dirección y construida a partir de PGA:TMC 50 – 50.

15 La Figura 3 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un velo autocohesionado que se ha estirado en dos direcciones sustancialmente perpendiculares entre sí.

La Figura 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) a 50x de una realización de la presente invención que tiene una forma que en el presente documento se denomina vellón.

La Figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un velo autocohesionado que se ha estirado en todas las direcciones hacia fuera desde el centro del material.

20 La Figura 5 es una ilustración esquemática de un aparato adecuado para producir un material de velo precursor para usar en la presente invención.

La Figura 6 es un gráfico que muestra el efecto de diferentes relaciones de estirado sobre el diámetro de los filamentos en el material de velo acabado de la presente invención.

25 La Figura 7 es un gráfico que muestra el porcentaje de filamentos que tienen un diámetro inferior a veinte (20) micrómetros para una relación de estirado dada.

La Figura 8 es un gráfico que muestra la relación de birrefringencia con el diámetro del filamento en un material de velo acabado de la presente invención.

La Figura 9 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene al menos un material adicional colocado sobre superficies y en espacios vacíos del material de velo.

30 La Figura 9A es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene al menos dos materiales adicionales colocados sobre superficies y en espacios vacíos del material de velo.

La Figura 10 es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material que hace de compresa.

35 La Figura 10A es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material que hace de compresa y colocado sobre un aparato grapadora.

La Figura 10B es una ilustración de un material de velo de la presente invención unido a un material que hace de compresa y colocado sobre un aparato grapadora.

La Figura 11 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en forma de una envoltura anastomótica.

40 La Figura 12 es una ilustración de un material de velo de la presente invención colocado entre un segundo material que tiene aberturas en el mismo a través de las cuales el material de velo queda expuesto.

La Figura 13 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene una forma tubular.

La Figura 14 es una ilustración de un material de velo de la presente invención que tiene una forma cilíndrica.

La Figura 15 es una ilustración de un material de velo de la presente invención y un material no bioabsorbible.

45 La Figura 15A es una ilustración de un material de velo de la presente invención y un material base bioabsorbible.

La Figura 15B es una ilustración de un material de velo de la presente invención y un material base no bioabsorbible.

La Figura 16 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en una forma tubular con al menos un elemento estructural incluido en el mismo.

5 La Figura 17 es una ilustración de un material de velo de la presente invención en una forma tubular que tiene la capacidad de cambiar la dimensión radial y longitudinalmente.

La Figura 18 es una ilustración de un ensayo del tiempo de coagulación de sangre entera.

La Figura 19 es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy alto.

10 La Figura 19A es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy alto y una banda metálica unida al mismo.

La Figura 19B es una fotografía de un material de velo de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy alto con múltiples bandas metálicas unidas al mismo.

La Figura 20 es una ilustración del material de velo de la Figura 19 colocado dentro del dispositivo de liberación.

15 La Figura 21 es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso en capas sobre un material no bioabsorbible.

La Figura 21A es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso con una especie bioactiva contenida en el mismo de forma extraíble en capas sobre un material no bioabsorbible.

20 La Figura 21B es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene dos o más capas de un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso colocado sobre un material base no bioabsorbible.

25 La Figura 21C es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene dos o más capas de un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso colocado sobre un material base no bioabsorbible.

La Figura 21D es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene un material de velo autocohesionado estirado muy altamente poroso con una población de filamentos continuos y discontinuos en el mismo colocados sobre un material base no bioabsorbible.

30 La Figura 21E es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene un material de velo autocohesionado estirado muy altamente poroso que tiene una población de filamentos continuos y discontinuos en el mismo colocados sobre un material base bioabsorbible.

La Figura 22 es una ilustración de un material compuesto de la presente invención que tiene un material de barrera impermeable a células en dos lados opuestos de un material sustrato distensible.

#### **Descripción detallada de la invención**

35 La presente invención se refiere a materiales de velo polimérico no tejido, autocohesionado, bioabsorbible y sintético que tienen un grado elevado de porosidad. El alto grado de porosidad imparte muchas características deseables a la invención. Estas características incluyen propiedades de esponjosidad, suavidad, calidad de la caída, capacidad de adaptación, comprensibilidad de tejido y hemostáticas y trombogénicas. Muchos de estos materiales altamente porosos exhiben una sustancial resistencia mecánica. Los materiales de velo altamente porosos de la presente invención se pueden usar como dispositivos médicos implantables o componentes de los mismos. Cuando se implantan, los materiales de velo o componentes bioabsorbibles altamente porosos de la presente invención se eliminan del cuerpo de un receptor del implante mediante procesos fisiológicos inherentes al receptor del implante.

45 Los materiales de velo altamente porosos de la presente invención se fabrican mediante estirado de un material de velo precursor no recocido, no tejido, autocohesionado, no estirado en una o más direcciones, secuencial o simultáneamente, seguido de recocido de los constituyentes poliméricos del material de velo estirado con calor y/o disolventes adecuados. El material de velo precursor está fabricado de filamentos continuos formados a partir de sistemas poliméricos multicomponentes semicristalinos que, después de alcanzar un estado de equilibrio, poseen algunos indicios de inmiscibilidad de las fases de los componentes poliméricos constituyentes del sistema. Se cree que la capacidad del material de velo precursor para autocohesionarse inicialmente después de la solidificación a partir del fundido es el resultado de una tasa de cristalización comparativamente reducida. La tasa de cristalización reducida conserva el estado de fase mixta no cristalina amorfá sustancialmente homogénea dentro del velo filamentoso inactivado solidificado hasta el momento en que pueda entrar en contacto físico con otras porciones del

filamento continuo sostenidas en un estado amorfó similar de cristalización limitada. A medida que las porciones de los filamentos continuos contactan entre sí en múltiples puntos en el material de velo precursor, los filamentos se unen entre sí en los puntos de contacto en un estado solidificado sin requerir aglutinantes adhesivos añadidos, adyuvantes o procesamiento de fusión postextrusión. Los filamentos continuos o discontinuos conectados de esta forma se consideran "autocohesionados".

Cabe esperar que la mezcla y los sistemas copoliméricos que existen en un estado de miscibilidad completa de los componentes en su fase amorfa, sea en estado metaestable o en equilibrio, muestren una única  $T_g$  o  $T_{odt}$  que se produce a una temperatura que es una función de la composición de los sistemas y sustancialmente predecible cuando se usa la ecuación de Fox. Por el contrario, cabe esperar que los sistemas amorfos de multifase completamente inmiscibles muestren  $T_g$  distintas que se correlacionan con los análogos homopoliméricos para cada fase inmiscible separada. En un sistema parcialmente miscible, algunos constituyentes cristalizables u otros permanecen miscibles dentro de la fase amorfa existente debido a rezones tales como restricciones estéricas o inclusiones de segmentos. Como resultado, las respectivas  $T_g$  se alejarán de la de su homopolímero análogo no cristalizante hacia una temperatura que refleja la proporción del constituyente existente dentro de la fase amorfa, un valor que se podría interpretar usando la ecuación de Fox.

De un modo similar, cabe esperar que las inclusiones no cristalizantes o amorfas dentro de las regiones cristalinas de dichos sistemas parcialmente miscibles, cuando están presentes a concentraciones suficientes, produzcan un efecto diluyente o de coligación resultante en una depresión de la temperatura de fusión con respecto a la esperada de un análogo homopolimérico cristalizado. Dichos sistemas parcialmente miscibles darían como resultado la depresión de la  $T_m$  observada, mientras que un sistema de fases completamente separadas retendría una  $T_m$  similar a la del análogo homopolimérico.

En la presente invención, el material de velo precursor autocohesionado se puede suspender en un estado de fase mixta metaestable, no cristalino amorfó y sustancialmente homogéneo que permite estirar el material de velo precursor en una o más direcciones, secuencial o simultáneamente, para producir elongación y adelgazamiento de los filamentos autocohesionados. El estirado de un material de velo precursor aumenta el espacio vacío entre los filamentos entremezclados en el material de velo. Aunque Hayes describe materiales con una porosidad entre aproximadamente cuarenta y ochenta por ciento para un velo autocohesionado acabado refabricado de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. N° 6.165.217, los presentes inventores han descubierto que el material de velo precursor puede tener espacios vacíos que suman hasta el noventa por ciento (90 %) del volumen total del material. Esta métrica se expresa en el presente documento como porcentaje de porosidad, o simplemente "porosidad". La porosidad se determina como se describe en el Ejemplo 3, en el presente documento. Los materiales de velo acabados de la presente invención tienen valores de porosidad superiores al noventa por ciento (90 %) (Tabla 12).

El estado amorfó prolongado presente en el material de velo precursor durante el procesamiento se puede conseguir a través de la selección y uso preferente de mezclas de fase al menos parcialmente inmiscible o copolímeros de bloque combinados con una velocidad suficientemente rápida de enfriamiento que inhibe sustancialmente la separación de microbases completa o parcial, así como la posterior cristalización. Se pueden usar mezclas de fase al menos parcialmente inmiscible de polímeros o copolímeros siempre que la mezcla polimérica posea suficiente miscibilidad en fusión para permitir su extrusión en filamentos. La presente invención usa, preferentemente, copolímeros de bloque que se pueden describir como copolímeros de dos bloques, tres bloques o múltiples bloques que poseen componentes segmentados de fase al menos parcialmente inmiscible cuando están en estado termodinámicamente estable. Con inmiscibilidad de las fases en el contexto de los copolímeros de bloque se pretende hacer referencia a componentes segmentarios que si una parte de una mezcla de los homopolímeros que se correlacionan, cabría esperar que la fase se separara dentro del fundido.

Más particularmente, la presente invención usa preferentemente un sistema de copolímeros de tres bloques ABA sintetizado mediante una polimerización de abertura de anillo con adición secuencial y compuesto por poli(glicolído), también conocido como PGA, y poli(carbonato de trimetileno), también conocido como TMC, para formar un material de velo no tejido, autocohesionado, bioabsorbible, estirado y altamente poroso; en el que A comprende entre 40 y 85 por ciento en peso del peso total y en el que A está compuesto de unidades recurrentes de glicolído; y B comprende el peso del peso total y está compuesto por unidades recurrentes de carbonato de trimetileno siendo dicho material bioabsorbible e implantable. Los materiales de velo precursores preferidos están fabricados de copolímeros de tres bloques PGA:TMC que tienen proporciones entre PGA y TMC de sesenta y siete por ciento (67 %) a treinta y tres por ciento (33 %) (67:33 - PGA:TMC) y cincuenta por ciento (50 %) de PGA a cincuenta por ciento (50 %) de TMC (50:50 - PGA:TMC). La viscosidad inherente de estos polímeros a 30 °C en hexafluoroisopropanol (HFIP) puede variar desde un promedio de 0,5 dl/g a más de 1,5 dl/g, y para un uso preferido puede variar de 1,0 dl/g a 1,2 dl/g. El punto de fusión aceptable para este intervalo concreto de composiciones de copolímeros determinado mediante un pico de fusión de DSC puede variar desde aproximadamente 170 °C a 220 °C. Esta exposición térmica acumulada de los copolímeros en el tiempo, sea mediante extrusión u otro procesamiento, necesita minimizarse suficientemente para prevenir reacciones de transesterificación que pueden dar lugar a la degradación de la estructura de los copolímeros de bloque y su cristalinidad correlacionada y las características de inmiscibilidad de las fases.

Una vez que un material de velo precursor de filamento continuo autocohesionado se ha preparado como se describe en el presente documento, el material de velo se restringe y se precalienta por encima de su temperatura de transición orden-desorden ( $T_{odt}$ ) y por debajo de su temperatura de fusión ( $T_m$ ) durante un tiempo suficiente para ablandar el material sin inducir una cristalización significativa. Despues, el material de velo precursor ablandado se

5 somete a estirado en una dirección (Figuras 2, 2A y 4). El material de velo precursor se estira a una velocidad concreta y a una relación concreta entre la dimensión inicial y la dimensión final.

En la mayoría de las realizaciones estiradas unaxialmente (Figura 2 y 2A), el material de velo precursor se estira a velocidades preferentemente de diez a cincuenta por ciento (10 - 50 %) de las dimensiones iniciales del velo precursor por segundo. Para una velocidad de estirado dada, un material de velo precursor se puede estirar a una proporción entre dos a uno (2:1) y once a uno (11:1). Las relaciones preferidas son de cuatro a uno (4:1), de cinco a uno (5:1), de seis a uno (6:1), de siete a uno (7:1), de ocho a uno (8:1), de nueve a uno (9:1) y de diez a uno (10:1). Tras el estirado, el material de velo precursor se somete a una etapa de calentamiento para recocer el material polimérico para inducir separación de fases parcial o completa y la posterior cristalización. La etapa de recocido se puede realizar mediante uno de dos procedimientos.

10 15 El primer procedimiento de recocido requiere mantener el velo al estirado máximo en condiciones de recocido hasta que el velo esté casi o completamente recocido. Las condiciones de recocido preferidas son de 110 °C a 130 °C durante de 0,5 a 3 minutos, aunque podrían usarse temperaturas por encima de la temperatura de orden-desorden ( $T_{odt}$ ) y por debajo de la temperatura de fusión ( $T_m$ ), con los adecuados ajustes de tiempo.

20 25 El segundo procedimiento de recocido se denomina en el presente documento "parcialmente retenido". En el procedimiento, el material de velo autocohesionado estirado se recuece parcialmente primero mientras se restringe al estirado máximo. La etapa de recocido se completa después con la restricción sobre el material de velo estirado reducido o eliminado. Condiciones preferidas para este procedimiento son 70 °C durante 0,5 minutos para la primera etapa (restricción completa) y 120 °C durante de 1 a 2 minutos para la etapa final (reducida o sin restricción).

30 35 Una vez recocido, el material de velo autocohesionado altamente poroso se retira del aparato de procesamiento y se prepara para su uso como dispositivo médico implantable o componente del mismo. La ventaja del procedimiento de recocido parcialmente restringido es que permite retraer el velo estirado, normalmente de diez a sesenta por ciento, sin un incremento del diámetro de la fibra o una reducción de la porosidad (véase, por ejemplo, el Ejemplo 9, citado más adelante) que tiene como resultado un velo más suave. Esta suavidad es impartida por el enrollado de las fibras en el velo a medida que se retraen durante la etapa de recocido final.

40 45 Los materiales de velo autocohesionados estirados altamente porosos de la presente invención se pueden combinar entre sí para formar materiales en capas o laminados. Opcionalmente, los materiales se pueden procesar adicionalmente con calor, aglutinantes, adhesivos y/o disolventes para unir una o más capas individuales entre sí. Como alternativa, las porciones de una o más de las capas pueden permanecer sin unir y separadas para formar un espacio entre las capas.

50 55 Además, un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso de la presente invención se combina de forma permanente o temporal con otros materiales para formar dispositivos compuestos (por ejemplo, Figuras 15 - 15B y 21 - 22). El o los materiales adicionales están fabricados de materiales no bioabsorbibles.

El material de velo bioabsorbible, autocohesionado estirado altamente poroso (22) de la presente invención está estratificado (Figuras 15A, 15B, 21B y 21 C), y opcionalmente laminado o unido de otro modo a una pieza de material no bioabsorbible (24). Estos materiales compuestos son particularmente adecuados para usar como dispositivo hemostático, un sustituto de la duramadre en cirugía craneal u otro material de barrera. Cuando se usa para hemostasia, el material de velo bioabsorbible autocohesionado estirado altamente poroso se coloca contra un tejido sanguíneo y el material bioabsorbible y/o no bioabsorbible se presiona para aplicar presión de una forma uniforme al material de velo en el lugar de la pérdida de sangre hasta conseguir la hemostasia. En una realización preferida, un material no bioabsorbible se une de forma extraíble al material de velo bioabsorbible para permitir la eliminación no traumática del material no bioabsorbible de la zona que antes sangraba horas o días después de la hemostasia (Figuras 21D y 22). Esta y otras realizaciones pueden incluir un material de barrera (-0) colocado sobre una o más superficies del componente no bioabsorbible de un material compuesto.

Un procedimiento preferido de unir el material de velo bioabsorbible a un material sustrato no bioabsorbible es con un adhesivo fabricado de una composición bioabsorbible en solución. En el procedimiento, el material adhesivo disuelto se aplica a una superficie de un material sustrato y se coloca en contacto con una población de filamentos de un material de velo bioabsorbible, autocohesionado, estirado altamente poroso hasta que el disolvente se dispersa lo suficiente como para unir el material de velo bioabsorbible al material sustrato con el adhesivo.

55 Materiales no bioabsorbibles preferidos son fluoropoliméricos en composición, siendo los más preferidos politetrafluoroetileno (ePTFE) expandido poroso y/o propilenetileno fluorado (FEP). Otros materiales fluoropoliméricos preferidos están en forma de espumas porosas tal como se divulga en la patente de EE.UU. Nº 5.429.869, concedida a McGregor y col. Otros materiales no bioabsorbibles adecuados incluyen, entre otros, polietileno, tereftalato de polietileno, polipropileno, poliamidas y compuestos de carbono.

Las sustancias bioactivas (27) se pueden colocar de forma extraíble en o sobre el material de velo autocohesionado estirado altamente poroso de la presente invención (Figura 21 A).

En otras realizaciones (Figura 16), los elementos estructurales (39) se combinan con un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso (38) para formar una construcción compuesta (36). Los elementos estructurales pueden estar fabricados de materiales no bioabsorbibles y/o bioabsorbibles. Los elementos estructurales se pueden colocar en uno o ambos lados del material de velo autocohesionado estirado. Los elementos estructurales también se pueden colocar dentro del material de velo.

En algunas realizaciones, los materiales de velo autocohesionados estirados altamente porosos pueden estar en forma de un rodillo, cilindro (Figura 14), cuerda o tubo (Figura 13). La forma tubular se puede hacer en forma "elástica" cuyo diámetro se puede alargar y/o incrementar (Figura 17). Estas y otras formas se pueden adaptar para su uso con una estructura anatómica o procedimiento quirúrgico concreto. Por ejemplo, un material de velo autocohesionado estirado altamente poroso en forma de una lámina se puede adaptar para colocar alrededor de una unión anastomótica y suturar o grapar en su lugar (Figura 11). En otra realización (Figura 10), un material que hace de compresa (14) se combina con una forma "elástica" de la presente invención (12) para efectuar una estructura sustancialmente tubular (10) adaptada para facilitar la colocación temporal del componente que hace de compresa sobre un cartucho de aparato grapadora (Figuras 10A - 10B). Como alternativa, la presente invención puede servir adicionalmente como el componente que hace de compresa.

La alta porosidad de los materiales de velo autocohesionados estirados de la presente invención aumenta adicionalmente sometiendo el material de velo a un procedimiento que desmonta filamentos incluso en mayor medida. El procedimiento también puede fracturar los filamentos continuos del material de velo estirado en piezas para formar filamentos discontinuos. Se ha demostrado que estos materiales de velo autocohesionados estirados muy porosos de la presente invención tienen propiedades altamente trombogénicas y proporcionan fácilmente hemostasia cuando se aplican manualmente a tejido sanguíneo con una presión moderada. En una forma preferida, el material de velo (49) tiene el aspecto de una "bola de algodón" (Figura 19). Una o más de estas "bolas de algodón hemostásicas" (49) compresibles de forma reversible se pueden combinar con un sistema de liberación (48), tal como un catéter) para la implantación en un sitio de sangrado o formación de aneurisma (Figura 20). Se puede colocar una vaina alrededor de una masa comprimida de material de velo altamente poroso para mantener el velo en una configuración comprimida durante la introducción y colocación del material de velo en una zona interna de hemorragia. Una vez en el lugar, la vaina se retira de alrededor del material de velo y el cuerpo de un paciente. El material de velo comprimido es libre ahora de expandirse, contactar con y adaptarse al tejido hemorrágico y ejercer sus efectos hemostásicos o trombogénicos para detener la hemorragia. Se pueden añadir elementos adicionales, tales como bandas metálicas (Figures 19A - B), al material de velo autocohesionado estirado muy altamente poroso como elementos auxiliares para la visualización o soportes mecánicos. Cuando se usa como componente de un dispositivo médico, estos materiales de velo altamente porosos, hemostásicos o trombogénicos, pueden proporcionar un sello entre el dispositivo y las estructuras y tejidos anatómicos circundantes.

En una realización preferida, una o más capas de material de velo autocohesionado estirado altamente poroso de la presente invención se unen a un material no bioabsorbible para formar un compuesto (Figuras 21D - 22). Cuando se usa para hemostasia, el material de velo bioabsorbible autocohesionado estirado muy altamente poroso se coloca contra un tejido sanguíneo y el material no bioabsorbible y se presiona para aplicar presión de una forma uniforme al material de velo en el lugar de la pérdida de sangre hasta conseguir la hemostasia. El material no bioabsorbible se une de forma extraíble al material de velo bioabsorbible autocohesionado estirado muy altamente poroso para permitir la retirada no traumática del material no bioabsorbible del cuerpo de un paciente horas o días después de la hemostasia. El material no bioabsorbible del compuesto puede tener un material colocado sobre el mismo que sirve como vehículo para el material de velo estirado altamente poroso. El material no bioabsorbible también puede servir como barrera a líquidos y/o en el crecimiento hacia dentro de las células o procesos celulares (Fig. 22, elemento 30). Materiales no bioabsorbibles preferidos son fluoropolímeros en composición, siendo los más preferidos politetrafluoroetileno (ePTFE) expandido poroso y/o propilenetileno fluorado (FEP). Otros materiales fluoropolímeros preferidos están en forma de espumas porosas tal como se divulga en la patente de EE.UU. Nº 5.429.869, concedida a McGregor y col. Los materiales fluoropolímeros espumosos porosos se hacen, preferentemente, expandiendo una dispersión de partículas de politetrafluoroetileno (PTFE) con microesferas expandidas. Las microesferas se mezclan en la dispersión de PTFE y se exponen a calor o a otra fuente de energía adecuada. Las microesferas comprenden un recubrimiento de plástico que rodea a un líquido expandido o fluido volátil gaseoso. Como se explica en la patente de EE.UU. Nº 3.615.972 concedida a Morehouse y col., las microesferas termoplásticas se adaptan para expandirse espectacularmente cuando se exponen al calor. Estas microesferas son partículas monocelulares que comprenden un cuerpo de material resinoso que encapsula un fluido volátil. Cuando se calientan, el material resinoso de las microesferas termoplásticas se ablanda y el material volátil se expande, lo que hace que toda la microesfera aumente sustancialmente de tamaño. Con el enfriamiento, el material resinoso de la cubierta de las microesferas deja de fluir y tiende a conservar su dimensión agrandada; el fluido volátil en el interior de la microesfera tiende a condensarse, lo que reduce la presión en la microesfera. Habitualmente, el material de PTFE espumoso poroso resultante no requiere sinterización. Otros materiales no bioabsorbibles adecuados incluyen, entre otros, polietileno, tereftalato de polietileno, polipropileno, poliamidas y compuestos de carbono.

Varios componentes químicos (23) se pueden combinar con los materiales de velo autocohesionados estirados muy altamente porosos (20) de la presente invención (Figura 9). Los componentes químicos se pueden colocar sobre superficies del material polimérico que comprende el material de velo altamente poroso. Los componentes químicos también se pueden colocar en espacios vacíos, o poros, del material de velo. Las composiciones químicas pueden

5 ser, adecuadamente, composiciones químicas viscosas, tal como un material de hidrogel. Las sustancias biológicamente activas (27) se pueden combinar con el componente químico adicional (Figura 9A). Con los materiales de hidrogel, por ejemplo, las sustancias biológicamente activas se pueden liberar directamente desde el 10 material de hidrogel o liberar a medida que el material de hidrogel y el material de velo subyacente son bioabsorbidos por el cuerpo de un receptor del implante. Los componentes químicos preferidos están en forma de materiales de hidrogel.

Los materiales de hidrogel adecuados incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etíleno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli)acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-acrilamidina), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-acrilamida), ácido poliacrílico, poli-lisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmacrilato, 15 polisulfona, mercaptosilano, aminosilano, hidroxilsilano, polialilamina, poliaminoetilmacrilato, poliornitina, poliaminoacrilamida, poliacroleína, acriloxisuccinimida o sus copolímeros, solos o en combinación. Los disolventes adecuados para disolver los polímeros hidrofílicos incluyen, entre otros, agua, alcoholes, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano y acetonitrilo etc.

20 Opcionalmente, las composiciones se pueden alterar químicamente después de combinar con el material de velo. Estas alteraciones químicas pueden ser grupos químicamente reactivos que interaccionan con constituyentes poliméricos del material de velo o con grupos químicamente reactivos sobre las propias composiciones. Estas alteraciones químicas de estas composiciones pueden servir como sitios de unión para unirse químicamente a otras 25 composiciones químicas, tales como sustancias biológicamente activas (27). Estas "sustancias bioactivas" incluyen enzimas, catalizadores orgánicos, ribozimas, organometálicos, proteínas, glucoproteínas, péptidos, poliaminoácidos, anticuerpos, ácidos nucleicos, moléculas esteroideas, antibióticos, antimicóticos, citocinas, hidratos de carbono, oleofóbicos, lípidos, material de matriz extracelular y/o sus componentes individuales, sustancias farmacéuticas y sustancias terapéuticas. Una sustancia bioactiva basada químicamente preferida es dexametasona. Las células, tales como células de mamífero, células de reptil, células de anfibio, células de ave, células de insecto, células 30 plantónicas, células de vertebrados e invertebrados marinos no mamíferos, células vegetales, células microbianas, protistas, células modificadas genéticamente y orgánulos, tales como mitocondrias, también son sustancias bioactivas. Además, las entidades biológicas no celulares, tales como virus, virenos y priones, se consideran sustancias bioactivas.

35 En aplicaciones en las que se desea o requiere la esterilización de una realización de la presente invención, a menudo se prefiere esterilizar la invención dentro de un recipiente adecuado. La invención se puede comprimir en algunos recipientes más de lo deseado en uso. En estas realizaciones, puede ser necesaria la manipulación del material de velo para devolver la invención a una conformación deseada. En algunas realizaciones, el material de velo comprimido se puede devolver a una configuración menos densa con la aplicación de electricidad estática. En una realización se proporciona un recipiente para almacenamiento para una realización de la invención que tiene un 40 material que interacciona con el material de velo a medida que se extrae del recipiente para almacenamiento para generar una carga de electricidad estática sobre el material de velo. La carga de electricidad estática urge a los filamentos del material de velo que se repelan y se alejen unos de otros. A medida que los filamentos se alejan unos de otros, el material de velo vuelve a su densidad original. Materiales adecuados para generar una carga de electricidad estática sobre los materiales de velo de la presente invención incluyen, entre otros, materiales de serie 45 triboeléctrica.

Los ejemplos siguientes se incluyen para los fines de ilustración de determinados aspectos de la presente invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención. Inicialmente se formó un velo precursor 50 polimérico autocohesionado no tejido no recocido. El material de velo precursor se calentó ligeramente y se sometió a estirado en una única dirección, o uniaxial, para aumentar la porosidad del material de velo. El material de velo autocohesionado altamente poroso se sometió después a fijación con calor.

El material de velo precursor se formó a partir de un copolímero de tres bloques segmentado de 67 % poli(glicolído) y 33 % de poli(trimetilencarbonato) (p/p) (67 % de PGA:33 % de TMC). El copolímero está disponible en forma de resina en United States Surgical (Norwalk, Connecticut, EE.UU.), una unidad de Tyco Healthcare Group LP. Este 55 polímero normalmente se denomina poligliconato e históricamente ha estado disponible a través del antes llamado Davis & Geck (Danbury, Connecticut). Anteriormente Hayes caracterizó un lote de resina típico de 67 % de PGA:33 % de TMC en la patente de EE.UU. N° 6.165.217. El proceso de caracterización del material de resina "67:33 - PGA:TMC" se repite en el presente documento.

Aproximadamente 25 mg del copolímero adquirido se disolvieron en 25 ml de hexafluoroisopropanol (HFIP). La solución diluida producida tenía una viscosidad inherente (VI) de 1,53 dl/g medida con un viscosímetro de Cannon-Ubelodde sumergido en un baño de agua fijado a 30 °C (+/-0,05 °C).

- 5 Aproximadamente 10 mg del copolímero adquirido se introdujeron en un recipiente para muestras para calorimetría de barrido diferencial (DSC) de aluminio, se cubrió y se analizó usando un Perkin-Elmer DSC 7 equipado con una unidad de refrigeración Intracooler II capaz de proporcionar refrigeración a las muestras hasta temperaturas tan bajas como de menos cuarenta grados centígrados (-40 °C). Después de preacondicionar la muestra a 180 °C durante 2 minutos, la muestra se enfrió a la velocidad máxima proporcionada por el instrumento (parámetro -500 °C/min) y se escaneo desde menos cuarenta grados centígrados (-40 °C) hasta doscientos cincuenta grados centígrados (250 °C) a una velocidad de barrido de 10 °C/min. Después de finalizar este barrido inicial, la muestra se enfrió inmediatamente a la velocidad máxima proporcionada por el instrumento (-500 °C/min parámetro). Se realizó un segundo barrido similar con la misma muestra sobre el mismo intervalo de temperaturas. Después de finalizar el barrido y de un mantenimiento térmico a 250 °C durante 5 minutos, la muestra se enfrió de nuevo a la velocidad máxima proporcionada por el instrumento y se realizó un tercer barrido.
- 10 15 Cada barrido se analizó para la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) observada, temperatura de transición orden-desorden ( $T_{odt}$ ), exotermia de cristalización y endotermia de fusión. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

|         | $T_g/T_{odt}$ | $T_g/T_{odt}$ | Pico de exotermia | Entalpía de exotermia | Pico de fusión | Entalpía de fusión |
|---------|---------------|---------------|-------------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| Calor 1 | 0,2 °C        | 0,26 J/g* °C  | Ninguno           | Ninguna               | 213,7 °C       | 44,7 J/g           |
| Calor 2 | 17,0 °C       | 0,59 J/g* °C  | 113,7 °C          | -34,2 J/g             | 211,4 °C       | 41,2 J/g           |
| Calor 3 | 17,0 °C       | 0,51 J/g* °C  | 121,4 °C          | -35,3 J/g             | 204,2 °C       | 38,5 J/g           |

20 Para preparar la resina copolimérica para procesar en un material de velo precursor, aproximadamente 100 gramos del copolímero se calentaron durante la noche al vacío (<5,33 kPa) entre 115 °C y 135 °C. La resina se peletizó moliendo el copolímero en un granulador equipado con un tamiz que tiene orificio de cuatro (4) mm (Rapid Granulator, Modelo 611-SR, Rockford, Illinois, EE.UU.).

25 30 Se obtuvo un extrusor de un solo tornillo de 1,27 cm (Modelo RCP-0500, Randcastle Extrusion Systems, Inc., Cedar Grove, New Jersey, EE.UU.) con un montaje de paquetes para hilado de fibras unido (J. J. Jenkins, Inc., Matthews, NC, EE.UU.). La porción inferior del montaje de paquete par ahilado tenía una hilera de siete (7) orificios ("paquete para hilado" en la FIG. 5) que consiste en aberturas en el molde de 0,33 mm de diámetro dispuestas en una configuración circular de 2,06 cm de diámetro. El montaje par ahilado se fijó a una temperatura de entre 250 °C y 270 °C. La temperatura concreta dependía de las características de viscosidad inherentes de la resina.

35 40 Se unió un brazo ajustable que sostenía un Vortec Modelo 902 TRANSVECTOR® (Vortec Corporation--Cincinnati, Ohio EE.UU.) al paquete para hilado y se colocó en alineación con la dirección del recorrido de una cinta de recolección de la tela de malla y por debajo de la base de la hilera (FIG. 5). La parte superior de la entrada de TRANSVECTOR® se centró por debajo de los orificios del molde a una distancia ajustada "A" (FIG. 5) de aproximadamente 2,5 a 3,8 cm. El brazo se montó sobre un aparato mecánico que hizo que el TRANSVECTOR® oscilara a través del recolector de tela en la misma dirección que una cinta de captación en movimiento. El brazo osciló entre los ángulos de aproximadamente cinco (5) grados del centro a una frecuencia de la velocidad de aproximadamente 0,58 ciclos de barrido completos (aproximadamente 35 ciclos completos por minuto). El TRANSVECTOR® se conectó a una fuente de aire presurizado de aproximadamente 50 a 55 psi (0,34 - 0,38 MPa). El aire presurizado estaba a temperatura ambiente (20 - 25 °C), una temperatura superior a la  $T_{odt}$  del polímero. En funcionamiento, el aire presurizado se introdujo y se aceleró dentro de la garganta del TRANSVECTOR®. La corriente de aire acelerado introdujo aire adicional en la entrada desde el área del molde de múltiples orificios.

45 50 El copolímero peletizado secado al vacío se introdujo en el extrusor de tornillo (101) y a través de la cruceta de la hilera (102) como se ilustra en la Figura 5. El copolímero fundido salió de la hilera en forma de siete (7) filamentos individuales (105). A medida que la corriente de aire que entraba en la entrada del TRANSVECTOR® (103) influía sobre los filamentos, los filamentos se aceleraban a través del TRANSVECTOR® a una velocidad significativamente más alta que sin el efecto de arrastre del aire. Después, los filamentos acelerados se acumularon sobre una cinta de recolección de tela de malla (106) localizada a una distancia "107" 66 cm desde la salida del TRANSVECTOR® moviéndose a la velocidad de aproximadamente 20,4 cm/min para formar un material de velo precursor (108). Aumentando la velocidad de la cinta se produjo un material de velo más fino, mientras que la ralentización de la velocidad de la cinta produjo un material de velo más grueso.

50 El material de velo precursor no tejido de filamentos autocohesionados, no estirado, no recocido resultante que se

acumuló sobre la cinta colectora poseía una esponjosidad relativamente consistente a lo largo de la dirección del movimiento de la cinta y poseía aproximadamente 8 centímetros de "anchura utilizable". "Anchura utilizable" se refiere a una porción interna del material de velo precursor que tiene la consistencia más grande a nivel visual macroscópico y fina a nivel microscópico. Porciones del material de velo precursor fuera de la "anchura utilizable"

5 tienen filamentos que se acumulan de un modo tal que el velo global disminuye en cuanto a la altura y la densidad relativas a ambos lados de la línea central cuando se observa en línea con la dirección del movimiento de la cinta. Las densidades del área notificadas en el presente documento se obtuvieron de muestras representativas adquiridas de una región del velo que tiene una "anchura utilizable".

10 Tras más de 10 segundos de enfriamiento a temperatura ambiente, el velo precursor se retiró de la cinta de tela. Después de inspeccionar, el material era un velo fibroso cohesivo suave al tacto con fibras componentes individuales que no parecían deshilacharse o separarse del velo cuando se someten a una manipulación moderada. Los filamentos se entremezclaron y se unieron en los puntos de contacto para formar un material de velo precursor autocohesionado no tejido no estirado no recocido (es decir, mínimamente cristalizado o "no fijado").

15 Los velos precursores producidos de este modo poseen normalmente valores de viscosidad inherente (VI) y picos de exotermia de cristalización similares a los descritos en el ejemplo 2 de la patente de EE.UU. Nº 6.165.217, concedida a Hayes. Porciones particularmente pertinentes del ejemplo se reproducen en el presente documento del siguiente modo.

#### Viscosidad inherente

20 Aproximadamente 29 mg del velo precursor descrito anteriormente se disolvieron en 25 ml de hexafluoroisopropanol (HFIP) para producir una solución diluida. La solución poseía una viscosidad inherente (VI) de 0,97 dl/g medida usando un viscosímetro de Canon-Ubbelohde sumergido en un baño de agua a 30 °C (+/-0,05 °C). En consecuencia, se observó que la VI había disminuido durante el procesamiento desde el valor inicial de 1,53 dl/g en el copolímero peletizado hasta un valor de 0,97 dl/g en el velo precursor.

#### Propiedades térmicas

25 Se obtuvo una muestra del tamaño adecuado a partir del velo precursor descrito anteriormente para permitir este análisis térmico usando un calorímetro de barrido diferencial (DSC) de Perkin Elmer DSC7. El barrido se realizó a 10 °C/minuto y la temperatura del instrumento se moderó con una unidad de refrigeración Intracooler II. Se realizó un único barrido entre menos veinte grados centígrados (-20 °C) y 250 °C con los resultados siguientes (TABLA 2).

TABLA 2

|         | $T_g/T_{odt}$ | Capacidad $T_g/T_{odt}$ | Pico de exotermia | Entalpía de exotermia | Pico de fusión | Entalpía de fusión |
|---------|---------------|-------------------------|-------------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| Calor 1 | 16,32 °C      | 0,54 J/g* °C            | 88,16 °C          | -31,68 J/g            | 209,70 °C      | 45,49 J/g          |

30 La temperatura de transición orden-desorden ( $T_{odt}$ ) notificada en el presente documento se produce en el punto de inflexión entre los diferentes niveles de capacidad térmica indicados por una deflexión superior a 0,1 julios por gramo-grado centígrado (J/g\* °C) a nivel basal del barrido. Esta  $T_{odt}$  se produce a una temperatura entre las 35 temperaturas de transición vítreas ( $T_g$ ) de los respectivos homopolímeros y se aproxima más o menos mediante la ecuación de Fox. En este ejemplo concreto, la muestra de velo precursor mostró una transición orden-desorden a aproximadamente 16 °C y una exotermia de cristalización que comienza aproximadamente a 70 °C. La cristalinidad completa de la muestra se considera proporcional al área bajo la endotermia de fusión, cuantificada mediante la entalpía en julios/gramo (J/g). Las características generales de un barrido térmico de este velo precursor se pueden observar en la FIG. 3 de la patente '217 citada anteriormente.

40 Asegurando que el velo no estaba expuesto a combinaciones de calor o tiempo que conducirían a una sustancial reducción de la entalpía de exotermia de la cristalización del velo precursor, medida mediante la evaluación mencionada anteriormente con sistema de DC basado en compensación de potencia, los extremos puestos de los segmentos rectangulares del velo precursor se colocaron después con retención y se estiraron en una única dirección transversal, o uniaxial, (es decir, en una dirección aproximadamente 90 grados desde la longitud más larga 45 del velo precursor).

50 Los materiales de velo autocohesionados estirados altamente porosos de la presente invención se hicieron con una máquina de estirado/expansión transversal equipado con anillos de retención con prisionero y tres zonas de calentamiento eléctrico. Dicha máquina también se conoce como tensador ajustable o marco tensador con la capacidad de expandirse transversalmente a través de la superficie de una lámina de metal de soporte al tiempo que se mueve en una dirección longitudinal. Debido a la amplia capacidad de ajuste, numerosos proveedores disponen

de varias máquinas capaces de cumplir las funciones descritas en el presente documento, uno de ellos es: Monforts, A Textilmaschinen GmbH & Co KG, Moechengladbach, Alemania.

5 Esta unidad concreta estaba equipada con tres (3) conjunto secuencia de placas calientes que miden 61, 15,2 y 61 cm de longitud, respectivamente. Las placas calientes crearon zonas calentadas a través de las cuales se pasó el material de velo. El borde principal de una región de transición-estirado largo de 33 cm comenzaba a 27,9 cm del borde principal de la primera zona calentada. La velocidad de alimentación inicial fue 30,48 cm por minuto.

10 En la operación de estirado inicial, solo la tercera, o última aguas abajo, de la máquina de estirado se calentó hasta una temperatura de 120 °C. No obstante, inesperadamente se descubrió que el calor desde la tercera zona invadió progresivamente las zonas primera y segunda adyacentes de un modo tal que el velo precursor se había calentado antes de que se estirara. Entre otras cosas, esto tuvo como resultado una mejora progresiva de la uniformidad del material de velo altamente poroso final. Los materiales de velo precursores se estiraron a proporciones de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 y 6:1. Los materiales preferidos se formaron cuando la zona uno (1) del aparato de estirado transversal se fijó a una temperatura de 50 °C y el material de velo precursor se estiró a una proporción de 6:1.

15 Después de termofijar el velo estirado a una temperatura de aproximadamente 120 °C durante aproximadamente un (1) minuto), se formó un material de velo autocohesionado altamente poroso de la presente invención y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se descubrió que cada pieza de material de la invención era más porosa, suave, esponjosa, comprensible y uniforme de aspecto que un velo no tejido autocohesionado similar sin precalentamiento y estirado del velo similar en un estado no recocido.

20 Secciones rectangulares adicionales de los materiales de velo precursores se estiraron a proporciones de 8:1 y 10:1 usando placas precalentadas fijadas a aproximadamente 50 °C, 75 °C, y 125 °C para cada zona calentada sucesiva en el aparato de estirado. Los primeros dos parámetros de la zona térmica proporcionaron un "precalentamiento" fiable del material de velo precursor. Las temperaturas, superiores a la  $T_{opt}$  notificada en la patente '217 fueron suficientes para facilitar la movilidad de las moléculas copoliméricas del material de velo precursor y proporcionan un producto final más consistente. La tercera zona calentada se fijó a una temperatura que al menos se aproximó, y probablemente superó, a la temperatura del pico de exotermia de cristalización ( $T_{cr}$ ) descrito en la patente '217, para recocer, o termofijar, el material de velo final.

## Ejemplo 2

30 En este ejemplo se obtuvieron velos precursores producidos usando las varias velocidades de la cinta y proporciones de expansión transversal descritas en el ejemplo 1 para diversas densidades del velo y proporciones de estirado o estiramiento. Tras el procesamiento se generaron micrografías electrónicas de barrido (SEM) de áreas representativas de esta realización de la presente invención. Algunas características del velo estirado de la presente invención y los filamentos que comprenden el velo se cuantificaron del siguiente modo.

35 El diámetro transversal de los filamentos estirados en cada material de velo de la presente invención se determinó examinando visualmente las SEM. En cada SEM, se eligieron al azar cincuenta (50) filamentos estirados y se midió el diámetro de una sección transversal de cada filamento. Los resultados acumulados de estos diámetros transversales del filamento están contenidos en la Tabla 3 y se resumen en las Figuras 6 y 7. Las relaciones de estirado se expresan como múltiplos "X." Por ejemplo, "0X" hace referencia al material de velo precursor no estirado. "4X" se refiere a una relación de estirado de 4:1. Las características tabuladas del velo fueron la media, la mediana, el mínimo y el máximo del diámetro de la fibra. Además, tanto el número como el porcentaje de las cincuenta (50) fibras que se han hallado que son menos de veinte (20) micrómetros en el diámetro transversal se tabularon.

40 Tabla 3

| Características dimensionales de las fibras a varias relaciones de estirado |       |        |        |        |        |        |
|---|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | 0X    | 4X     | 5X     | 6X     | 8X     | 10X    |
| Media   | 31,3  | 19,3   | 19,2   | 20,2   | 19,0   | 16,0   |
| Mediana   | 30,3  | 18,6   | 17,6   | 18,4   | 18,6   | 15,0   |
| Recuento de la muestra de red   | 6     | 2      | 2      | 10     | 2      | 2      |
| Recuento de fibras (<20 um)   | 2,8   | 32,0   | 34,0   | 30,5   | 35,0   | 40,5   |
| % <20 um  | 5,7 % | 64,0 % | 68,0 % | 61,0 % | 70,0 % | 81,0 % |

(continuación)

| Características dimensionales de las fibras a varias relaciones de estirado |        |        |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | 0X     | 4X     | 5X     | 6X     | 8X     | 10X    |
| % >20 um  | 94,3 % | 36,0 % | 32,0 % | 39,0 % | 30,0 % | 19,0 % |
| % >50 um  | 1,3 %  | 0,0 %  | 0,0 %  | 0,6 %  | 0,0 %  | 0,0 %  |
| Mínimo (um)   | 17,0   | 7,6    | 9,6    | 10,6   | 9,7    | 7,3    |
| Máximo (um)   | 59,4   | 37,3   | 38,9   | 41,9   | 38,2   | 39,1   |

Cuando se evaluaron con este procedimiento, se observó que todos los diámetros transversales de la fibra en el velo precursor no estirado no recocido (0X) estaban entre diecisiete (17) y cincuenta y nueve (59) micrómetros.

5 Adicionalmente, más del noventa por ciento (90 %) de las fibras tenían diámetros transversales dentro del intervalo de veinte (20) y cincuenta (50) micrómetros descrito en la patente '217 citada anteriormente. El efecto de estirado sobre el diámetro de la fibra se observa fácilmente a partir de estos datos. El diámetro de los filamentos de velos precursores no estirados se puede reducir cuando se someten al proceso de estirado de la presente invención. La reducción del diámetro de la fibra se ve fácilmente contrastando el número de fibras en un velo no estirado que tiene diámetros por debajo de veinte (20) micrómetros (por ejemplo, 5,7 %), teniendo el número de fibras de los velos estirados diámetros inferiores a veinte (20) micrómetros. El número de fibras con diámetros inferiores a veinte (20) micrómetros en un material estirado del intervalo de la presente invención desde un promedio de sesenta y cuatro por ciento (64 %) a ochenta y uno por ciento (81 %). De acuerdo con lo anterior, el estirado sustancial de un velo precursor produce una reducción significativa del diámetro de la fibra en un número sustancial de las fibras en el material de velo estirado final de la presente invención.

10 Dado que estos velos se habían estirado, o tensionado, en una única dirección, o de forma "uniaxial", es destacable a partir de estos mismos datos que el veinte (20) al cuarenta (40) por ciento de las fibras en el velo estirado tienen diámetros superiores a 20 micrómetros. Esta mezcla de diámetros de las fibras dentro del velo estirado tuvo como resultado un incremento de la esponjosidad global del material de velo. La esponjosidad incrementada del material de velo estirado se correlaciona con una reducción tanto en la densidad de área del velo como en la densidad de volumen. La densidad de volumen está directamente relacionada con la porosidad. Los materiales de velo de la 15 presente invención tienen una porosidad incrementada en comparación con materiales de velo no estirados. El incremento de la porosidad y la correspondiente reducción de la densidad de volumen maximizan el espacio intersticial dentro de la estructura del velo. Estas características aumentan la oportunidad de infiltración de las células huésped en el material de velo. El número y el tipo de célula que habita un material de velo de la presente invención tienen un efecto directo sobre la bioabsorción del material de velo.

20 Para cuantificar la orientación molecular real impartida por el proceso de estirado de la presente invención se determinaron los valores de birrefringencia para diversos filamentos de los velos de la presente invención fabricados con diferentes relaciones de estirado. Los valores de birrefringencia se obtuvieron usando una cuña de cuarzo deslizante que permite de poseer un microscopio polarizante con una malla óptica y un estado de rotación circular (por ejemplo, Nikon Optiphot2-POL). Tanto el diámetro transversal del filamento como los valores de birrefringencia 25 se determinaron a partir de una muestra de filamentos aislados de forma activa o pasiva de las influencias ópticas del velo circundante.

25 Asegurando que no se producen artefactos de distorsión física durante el aislamiento del filamento, los valores del diámetro transversal se determinaron usando microscopía óptica de consenso y los valores de birrefringencia. Los valores se adquirieron mediante el uso de un gráfico de Michel-Levy. Dicho equipo óptico está disponible de varios proveedores (por ejemplo, Nikon America, Melville, NY). Los gráficos de Michel-Levy están disponibles de varios proveedores (por ejemplo, The McCrone Institute (Chicago, IL)).

30 Los valores de birrefringencia obtenidos de este modo se analizaron para determinar una correlación con el diámetro 35 del filamento. Se descubrió que la relación parecía seguir una función de potencia que podría aproximarse mediante la ecuación:

$$Y = 0,4726X^{-0,9979}$$

40 con un valor de R<sup>2</sup> de 0,8211 (véase la Figura 8). Usando esta relación y haciendo referencia a la Figura 8, se determinó que podría esperarse que un filamento con un diámetro transversal de veinte (20) micrómetros poseyera un valor de birrefringencia de aproximadamente 0,024. Por tanto, cabría esperarse razonablemente que los 45 filamentos que tienen diámetros transversales inferiores a veinte (20) micrómetros poseyran valores de birrefringencia superiores a 0,025.

**Ejemplo 3**

Como resultado del estirado del material descrito en el ejemplo 1, tanto la cantidad de material polimérico por unidad de área (densidad de área) como la cantidad de material polimérico por unidad de volumen (densidad de volumen) se redujeron. Un velo precursor (producido a una velocidad de la cinta de 20,4 cm/minuto) se procesó 5 adicionalmente en un horno fijado a 100 °C durante 25 minutos para recocer completamente o “termofijar” el material de velo.

El material de velo precursor autocohesionado no estirado no recocido fue sustancialmente similar al material de velo divulgado en la patente '217. Se determine que una versión termofijada del material de velo precursor tenía una densidad de área de aproximadamente 23 mg/cm<sup>2</sup> y una densidad de volumen de aproximadamente 0,16 g/cc. Las 10 formas comercialmente disponibles de este tipo de velo están disponibles en W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, con los nombres comerciales GORE Bioabsorbable SeamGuard y GORE Resolut Adapt LT. Cada uno de estos materiales de velo no estirados tiene una densidad de área de 9,7 mg/cm<sup>2</sup> y 8,4 mg/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Cada material de velo también tenía una densidad de volumen de 0,57 g/cm<sup>3</sup> y 0,74 g/cm<sup>3</sup>, respectivamente. Esto correspondía a un porcentaje de porosidad de cincuenta y seis (56) y cuarenta y tres (43), respectivamente.

15 Después del estirado uniaxial de un material de velo precursor del ejemplo 1 a una relación de 6:1, se determinó que el material tenía una densidad de área de aproximadamente 5,3 mg/cm<sup>2</sup>. Esto representa un cambio en la densidad de área de aproximadamente setenta y cinco por ciento (75 %). El material de velo precursor no estirado del ejemplo 1 tenía una densidad de volumen de 0,16 g/ cm<sup>2</sup>. Por el contrario, el material de velo precursor no estirado del ejemplo 1 tenía una densidad de volumen de 0,083 g/ cm<sup>2</sup>. Esto representa una reducción de la densidad de volumen de aproximadamente cincuenta (50) por ciento.

20 Se ha comunicado que la densidad relativa del polímero de 67 % de PGA:33 % de TMC (p/p) de densidad completa ( $\rho_{polímero}$ ) es de 1,30 gramos/ cm<sup>2</sup> (Mukherjee, D, et al; Evaluation Of A Bioabsorbable PGA: TMC Scaffold For Growth Of Chondrocytes, Abstract #12, Proceedings of the Society for Biomaterials, May 2005). Comparando este 25 valor de densidad polimérica notificado con la densidad de volumen de un material de velo de la presente invención ( $\rho_{armazón}$ ), el porcentaje de porosidad global en ausencia de componentes adicionales se puede determinar mediante la relación:

$$(\rho_{polímero} - \rho_{armazón}) \div \rho_{polímero} \times 100$$

Como se usa en el presente documento, la expresión “porcentaje de porosidad” o simplemente “porosidad” se define 30 como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del velo estirado de autocohesión, sin la inclusión de cualquier carga u otros componentes añadidos que puedan reducir con eficacia la porosidad disponible.

35 Esta evaluación mostró que el estirado del material de velo precursor del ejemplo 1 aumentaba el porcentaje de porosidad del material de velo precursor de PGA:TMC de ochenta y ocho por ciento (88 %) en ausencia de componentes adicionales a aproximadamente noventa y cuatro por ciento (94 %) en ausencia de componentes adicionales. El porcentaje de porosidad resultante en ausencia de componentes adicionales tanto del precursor como del velo estirado 6:1 Mencionada anteriormente se proporciona en la Tabla 4. La Tabla 4 también proporciona un resumen de la densidad de área, la densidad de volumen y el porcentaje de porosidad del material de velo antes y después del estirado.

**Tabla 4**

| Comparación de la propiedad física del velo estirado 6:1       |                                 |                   |                          |
|--|---------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Observación  | Velo precursor a 20,4 cm/minuto | Velo estirado 6:1 | Porcentaje de cambio (%) |
| Densidad PGA:TMC = 1,30 g/ cm <sup>2</sup>                     |                                 |                   |                          |
| Densidad de área (en mg/cm <sup>2</sup> )                      | 23                              | 5,3               | -77 %                    |
| Densidad de volumen (g/cm <sup>3</sup> )                       | 0,158                           | 0,083             | -47 %                    |
| Porcentaje de porosidad en ausencia de componentes adicionales | 88 %                            | 94 %              | 7 %                      |

**Ejemplo 4**

Este ejemplo describe la generación de datos de esfuerzo de tracción-deformación para materiales de velo estirados uniaxialmente (relación de estirado 6:1) de la presente invención. Los materiales de velo se produjeron de acuerdo con el ejemplo 1 con la excepción de que la velocidad de la cinta fue de 0,26 pies/minuto (7,9 cm/s).

Las muestras de materiales de velo estirados de la presente invención se cortaron en formas que tienen una tira central y extremos agrandados, bastante como la forma de un "hueso de perro". Las muestras con forma de hueso de perro tenían un tamaño de aproximadamente la mitad del descrito para ASTM D638 Tipo IV (es decir, con una longitud de la distancia estrecha de 1 mm y una anchura estrecha de 3 mm). El análisis se realizó usando un

5 INSTRON® Tensile Tester Model Nº 5564 equipado con un extensómetro y una celda de carga de 500 Newtons. El paquete de software usado para accionar el analizador fue Merlin, Versión 4,42 (Instron Corporation, Norwood, MA). La longitud del calibre fue 15,0 mm. La velocidad de la cruceta (XHR) fue de 250 mm/minuto. Los datos se adquirieron cada 0,1 segundos.

10 Se encontró que el porcentaje (%) de elongación y el esfuerzo de tracción de la matriz del velo estirado, medida a partir de las muestras de ensayo orientadas en su longitud para estar en línea con la dirección del velo transversal más fuerte era del 32,0 % y de 60 MPa, respectivamente. Se encontró que el porcentaje (%) de elongación y el esfuerzo de tracción de la matriz del velo estirado, medidos a partir de las muestras de ensayo orientadas en su longitud medida en la dirección descendente del velo más débil era del 84,7 % y de 3,4 MPa, respectivamente. Los resultados del esfuerzo de tracción para estos telos 67:33 - PGA:TMC se resumen en la Tabla 5. Para fines 15 comparativos, la caracterización mecánica de un velo más fino de 67:33 - PGA:TMC como se describe en la patente '217 se incluye en la Tabla 5.

20 El esfuerzo de tracción de la matriz se usa como medio para normalizar el esfuerzo de tracción en las muestras en las que la medición del grosor puede ser un problema, dichos materiales de la presente invención que poseen un elevado grado de porosidad y una esponjosidad fácilmente deformada. Mediante el uso de la densidad de área del material de ensayo y la densidad relativa de su componente polimérico, el abordaje del esfuerzo de tracción de la matriz convierte una esponjosidad porosa difícil de medir en un grosor equivalente del componente polimérico de densidad completa. La reducción es proporcional a la densidad de volumen del velo dividido por la densidad relativa del componente polimérico. Este grosor polimérico equivalente se usó después para determinaciones del área 25 transversal en el cálculo del esfuerzo de tracción. Dicho uso del esfuerzo de tracción de la matriz se ha descrito en el documento US 3.953.566, de Gore, y el documento US 4.482.516, de Bowman, y col., para el uso en la determinación de la resistencia de los materiales de politetrafluoroelécteno poroso expandido.

30 Para obtener el esfuerzo de tracción de la matriz, el grosor equivalente de una muestra de tracción se determina dividiendo la densidad de área de la estructura porosa por la densidad relativa del componente polimérico. A continuación, este valor se sustituye en el lugar del espesor real de la muestra para determinar el esfuerzo. Por tanto:

**Grosor equivalente= densidad de área/densidad relativa del polímero**

35 A condición de que se conozcan la densidad de área y la densidad relativa del componente polimérico, este valor del grosor equivalente también se puede usar para convertir el esfuerzo de tracción de una muestra porosa en un valor de esfuerzo de tracción de la matriz. En el ejemplo 2 de la patente '217, el esfuerzo de tracción máxima del material de velo 67:33 - PGA:TMC se comunicó junto con la densidad de área de la muestra de ensayo y se encontró que eran de 4,9 MPa y 28,1 mg/mm<sup>2</sup>, respectivamente.

Por tanto, el esfuerzo de tracción de la matriz se puede calcular del siguiente modo:

$$\frac{4,9 \text{ N}}{\text{mm}^2} \times \frac{\text{mm}^2}{[(28,1 \text{ mg}/100 \text{ mm}^2)/1,3 \text{ mg}/\text{mm}^3] \times 1 \text{ mm}} = 22,7 \text{ MPa}$$

**Tabla 5**

| na= no adquirido   | Tracción         |                     |                             |                  | Densidad                   |                           |
|--|------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|
| Descripción de la muestra  | Fuerza máx. (N)  | Esfuerzo máx. (MPa) | Esfuerzo de la matriz (MPa) | % de Elongación  | Área (mg/cm <sup>2</sup> ) | Volumen g/cm <sup>3</sup> |
| Velo precursor sin estirar   | na               | na                  | na                          | na               | 44                         | 0,17                      |
| Patente de EE.UU. 6.165.217 (Ejemplo 2; orientación no especificada) | No proporcionado | 4,9 (salina)        | 22,7 (calculado)            | No proporcionado | 28,1                       | 0,29                      |
| Muestra de velo en dirección transversal estirado transversal 6:1    | 14,3             | 3,6                 | 60                          | 32,0             | 9,6                        | 0,065                     |

(continuación)

**Tabla 5**

| na= no adquirido  | Tracción           |                           |                                   | Densidad           |                               |                              |
|---|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Descripción de la muestra   | Fuerza máx.<br>(N) | Esfuerzo<br>máx.<br>(MPa) | Esfuerzo de la<br>matriz<br>(MPa) | % de<br>Elongación | Área<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | Volumen<br>g/cm <sup>3</sup> |
| Muestra de velo en dirección descendente estirado transversal 6:1 | 1,0                | 0,34                      | 3,4                               | 84,7               | 11,5                          | 0,078                        |

Como se puede observar a la luz de los datos, se descubrió que el material de velo de la presente invención era altamente anisotrópico y poseían una resistencia reducida y una elongación significativa en la dirección "descendente del velo". Por el contrario, la resistencia fue la más alta en la dirección del estirado y se descubrió que el esfuerzo de tracción de la matriz del velo en dirección transversal era significativamente más alta que la del material de velo no estirado completamente cristalizado descrito en la patente '217. Este resultado proporcionó pruebas de la orientación molecular incrementada de los copolímeros de bloque de PGA:TMC.

**Ejemplo 5**

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención usando un copolímero de tres bloques ABA de PGA:TMC que tiene una proporción de poli(glicolído) y poli(carbonato de trimetileno) (peso/peso) de 50:50.

La síntesis de un lote de resina típico de 50 % de PGA:50 % de TMC se ha descrito anteriormente en la patente '217 y se repite en el presente documento del siguiente modo.

Un mezclador 4CV Helicone Mixer (Design Integrated Technologies, Warrenton, Va., EE.UU.) ubicado en una estancia limpia Class 10.000 y conectado a un sistema de aceite caliente de la marca Sterling (Modelo #S9016, Sterling, Inc., Milwaukee, Wis., EE.UU.) capaz de mantener temperaturas hasta 230 °C se limpió previamente para eliminar cualquier resto polimérico o de otro tipo y después se secó completamente al aire durante 2 horas antes de volver a unir el cuenco mezclador. Después, el mezclador seco se precalentó hasta 140 °C, seguido de una purga y después se colocó una manta de nitrógeno anhídrido a flujo mínimo durante el transcurso del experimento. Se abrió un paquete de papel de aluminio que contenía 740,7 gramos de carbonato de trimetileno y los contenidos se introdujeron, seguido de mezclado con un parámetro de velocidad de "6,5." Tras 10 minutos se detuvo la agitación y después se añadieron 2,73 gramos de una combinación de 0,228 gramos de catalizador  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 15,71 gramos de iniciador de dietilenglicol directamente en el TMC fundido. Se recomendó mezclar y, tras 10 minutos, la temperatura se elevó hasta 160 °C, que después se siguió de un incremento hasta 180 °C tras 30 minutos. Tras 30 minutos adicionales, se añadieron 75 gramos de monómero de glicolído, seguido de un incremento de la temperatura hasta 200 °C. Tras 15 minutos, se añadieron 675 gramos de glicolído y la temperatura fijada se cambió inmediatamente a 220 °C. Tras 40 minutos, el producto polimerizado se descargó a 220 °C sobre una superficie de liberación limpia, donde se solidificó a medida que se enfriaba hasta llegar a la temperatura ambiente. El polímero de color marrón claro obtenido de este modo se empaquetó después en una bolsa de plástico sin pirógenos y después se granuló mecánicamente a través de un tamiz de 4,0 mm antes de su posterior análisis y procesamiento.

En la patente '217 Hayes notificó adicionalmente que la viscosidad inherente (VI) de este lote de resina de 50 % de PGA:50 % de TMC concreto era 0,99 dl/g.

Después, un copolímero de tres bloques de 50 % de PGA:50 % de TMC sintetizado como se ha descrito se granuló como se describe en el ejemplo 1 y después se secó al vacío durante al menos 15 horas a de 120 °C a 130 °C. Aproximadamente 250 gramos de polímero molido se introdujeron en el extrusor descrito en el ejemplo 1 y se calentaron hasta una temperatura del molde de aproximadamente 230 °C a 250 °C. Un material de velo precursor continuo aleatorio, de una anchura de aproximadamente 5,08 cm, se adquirió a una velocidad de la cinta de aproximadamente 20,4 cm/min. El material de velo precursor fue similar morfológicamente al material de velo precursor de 67:33 - PGA:TMC no estirado descrito en el ejemplo 1. Los filamentos individuales formaron enlaces cohesivos en los puntos de contacto para formar un velo autocohesionado. El diámetro del filamento para materiales de velo producidos mediante este proceso varió desde veinticinco (25) micrómetros a cuarenta (40) micrómetros. Como se ha indicado en la patente '217, estos materiales de velo normalmente tienen valores de viscosidad inherente de 0,9 dl/g. Los valores típicos de DSC para estos materiales de velo se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6

| Valores de DSC típicos para el velo precursor de PGA:TMC (50:50) sin fijar |                                  |  |                   |                       |                |                    |
|--|----------------------------------|--|-------------------|-----------------------|----------------|--------------------|
|  | T <sub>g</sub> /T <sub>odt</sub> | Capacidad T <sub>g</sub> /T <sub>odt</sub> | Pico de exotermia | Entalpía de exotermia | Pico de fusión | Entalpía de fusión |
| Calor 1  | 5 °C                             | 0,5 J/g* °C                                | 110 °C            | -33 J/g               | 203 °C         | 37 J/g             |

El estirado del material de velo precursor autocohesionado no tejido no recocido se realizó con el mismo equipo y velocidad de estirado uniaxial como se describe en el ejemplo 1 para el material de velo precursor autocohesionado no tejido de copolímero de tres bloques de 67:33 - PGA:TMC. Se tomaron precauciones para que el velo precursor no estirado no se expusiera a combinaciones de calor o tiempo que condujeran a una reducción sustancial de la entalpía de exotermia de cristalización del velo antes del estirado.

Además de las relaciones de estirado uniaxial descritas en el ejemplo 1, se realizaron relaciones de estirado uniaxial adicionales de 7:1 a 10:1. La temperatura del horno para la zona uno (1) se fijó en cuarenta grados centígrados (40 °C) y la zona tres (3) se fijó a ochenta y cinco grados centígrados (85 °C). La termofijación del velo estirado se logró después de aproximadamente un (1) minuto en la zona tres (3) a ochenta y cinco grados centígrados (85 °C).

Para los velos de la presente invención fabricados con un material de partida de copolímero de tres bloques de 50:50 PGA:TMC, los velos de estirado uniaxial de 7:1 a 10:1 produjeron velos con la mayor suavidad y aspecto uniforme.

#### 15 Ejemplo 6

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención usando múltiples capas de material de velo precursor y estirando el material estratificado secuencialmente en direcciones perpendiculares.

Se obtuvo un material de partida poniendo en capas nueve láminas de material de velo precursor no estirado no recocido fabricado de acuerdo con el ejemplo 1. Cada una de las nueve láminas precursoras se produjo a una velocidad de la cinta de 1,58 pies/minuto (48 cm/min). Se descubrió que cada lámina precursora tenía una densidad de área de aproximadamente 9,0 mg/cm<sup>2</sup> y una densidad de volumen de aproximadamente 0,27 g/cc. En consecuencia, cabría esperar que nueve capas de la lámina precursora tenían una densidad de área de aproximadamente 81 mg/cm<sup>2</sup> y una densidad de volumen de aproximadamente 0,27 g/cc.

Las nueve láminas de velo precursor no estirado no recocido se orientaron inicialmente para que su anchura fuera, en general, en la misma "dirección de la máquina" usando la cinta móvil para captar el velo a medida que se formaba. Las láminas estratificadas orientadas de forma similar se estiraron transversalmente (es decir, en una dirección aproximadamente 90 grados desde la dirección de la orientación inicial del velo no recocido) en un horno con cada una de las tres zonas calentadas fijadas a temperatura ambiente, 50 °C y 120 °C, respectivamente. La relación de estirado fue de 6:1 y la velocidad de estirado fue de un pie por minuto (30,5 cm/min).

El resultado fue un artículo de la presente invención que tiene una densidad de área de 18 mg/cm<sup>2</sup>. Esto representa una reducción de casi el setenta y seis (76) por ciento de la densidad de área con respecto al material de velo precursor. El artículo tenía una densidad de volumen de 0,11 g/cc. Esto representa una reducción de casi el sesenta (60) por ciento de la densidad de volumen con respecto al material de velo precursor (0,27 g/cc). El porcentaje de porosidad de este material de velo fue setenta y nueve (79).

El porcentaje de elongación del velo precursor y el esfuerzo de tracción de la matriz del material de velo laminado acabado se midió en la dirección de velo transversal medida y se encontró que era del sesenta y cuatro por ciento (64 %) y 48 MPa, respectivamente. Se descubrió que el porcentaje de elongación y el esfuerzo de tracción de la matriz del material de velo laminado acabado de la presente invención, como se ha medido en la dirección descendente del velo más débil, era de ciento treinta y tres por ciento (133 %) y 5,2 MPa, respectivamente. Estos valores son mayores que los observados con el velo distendido uniaxialmente de una sola capa del ejemplo 1. El esfuerzo de tracción de la matriz en la dirección transversal del velo también fue superior a los valores de 22,7 MPa notificados en la patente '217.

El material de velo estratificado de este ejemplo poseía mayor suavidad y aspecto uniforme en comparación con un material de velo estratificado autocohesionado no tejido no estirado.

#### 45 Ejemplo 7

Este ejemplo describe materiales producidos a partir de un primer procedimiento de estirado del velo longitudinal, seguido de un procedimiento de estirado transversal posterior del mismo velo. Este material de velo se denomina en

el presente documento "velo estirado longitudinal-transversal". El material de velo precursor autocohesionado no estirado no recocido se preparó de acuerdo con el ejemplo 1 y se procesó del siguiente modo para formar un material de la presente invención. El material de velo precursor tenía una densidad de área de aproximadamente 45 mg/cm<sup>2</sup>.

- 5 Cuando se evaluó usando parámetros de DSC como se describe en el ejemplo 1, las características térmicas tanto de la resina de 67:33 - PGA:TMC usada y el velo precursor no recocido resultante fueron las resumidas en la Tabla 7.

Tabla 7

| Valores de DSC para el velo precursor de 67:33 PGA:TMC sin fijar |                                  |  |                   |                       |                |                    |
|--|----------------------------------|--|-------------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| 1 barrido  | T <sub>g</sub> /T <sub>odt</sub> | Capacidad T <sub>g</sub> /T <sub>odt</sub> | Pico de exotermia | Entalpía de exotermia | Pico de fusión | Entalpía de fusión |
| Resina   | 13,5 °C                          | 0,33 J/g* °C                               | ninguno           | ninguno               | 193 °C         | 40,5 J/g           |
| Red  | 18,4 °C                          | 0,57 J/g* °C                               | 82,9 °C           | -30,1 J/g             | 196 °C         | 39,5 J/g           |

- 10 En este ejemplo se produjeron cinco (5) variedades del material de velo estirado de la presente invención basados principalmente en la relación de estirado. Usando una máquina de estirado longitudinal capaz de estirar el velo precursor de longitud adecuada a través de la superficie de una lámina de metal de soporte calentada en tres zonas mientras se mueve en una dirección longitudinal entre rodillos de captación y velocidad ajustada diferentes, cada material de velo precursor no estirado no recocido se estiró primero longitudinalmente a una relación de 1,5:1 a una temperatura de veinte grados centígrados (20 °C) en una dirección sustancialmente igual a la dirección de la cinta colectora usada para la recuperación del velo precursor no estirado. Esta dirección longitudinal (por ejemplo, la dirección del eje x) se denomina en el presente documento dirección "descendente en el velo" (DW).

20 El material de velo autocohesionado no recocido estirado longitudinalmente se transfirió después a la máquina de estirado transversal de placa caliente descrita en el ejemplo 1. Cada uno de estos materiales estirados en dirección descendente del velo se estiró después una segunda vez en una "dirección transversal" (eje y) perpendicular a la dirección del primer procedimiento de estirado longitudinal. Este estirado "en dirección transversal" se denomina en el presente documento estirado "transversal en el velo" (CW). La primera muestra (denominada "1B") se estiró en dirección transversal en el velo a una relación de 2:1. La siguiente muestra ("2A") se estiró en dirección transversal en el velo a una relación de 3:1. Cada muestra restante (2B, 2C y 2D) se estiró en dirección transversal en el velo a una relación de 3,5:1, 4:1 y 4,5:1, respectivamente. Las zonas calentadas en el horno primera y tercera se fijaron a cincuenta grados centígrados (50 °C) y a ciento veinte grados centígrados (120 °C), respectivamente. La temperatura en la zona tres fue suficiente para termofijar completamente el material de velo estirado final de la presente invención. El material resultante fue un velo completamente recocido, como se pone de manifiesto mediante las características térmicas mostradas en la Tabla 8 que mostraron una capacidad de extensión en DW sustancial.

Tabla 8

| Valores de DSC para velo de 67 % de PGA:33 % de TMC longitudinal-transversal |                                  |  |                   |                       |                |                    |
|--|----------------------------------|--|-------------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| 1 barrido  | T <sub>g</sub> /T <sub>odt</sub> | Capacidad T <sub>g</sub> /T <sub>odt</sub> | Pico de exotermia | Entalpía de exotermia | Pico de fusión | Entalpía de fusión |
| 1B   | 11,8 °C                          | 0,39 J/g* °C                               | ninguno           | ninguna               | 193 °C         | 38,6 J/g           |
| 2A   | 11,4 °C                          | 0,35 J/g* °C                               | ninguno           | ninguna               | 192 °C         | 38,9 J/g           |
| 2B   | 11,6 °C                          | 0,33 J/g* °C                               | ninguno           | ninguna               | 194 °C         | 41,0 J/g           |
| 2C   | 11,1 °C                          | 0,30 J/g* °C                               | ninguno           | ninguna               | 192 °C         | 38,8 J/g           |
| 2D   | 11,3 °C                          | 0,32 J/g* °C                               | ninguno           | ninguna               | 192 °C         | 38,2 J/g           |

Las propiedades físicas y de esfuerzo tracción-deformación del velo estirado longitudinal (1,5:1) – transversal (4,5:1) (2D), junto con un velo precursor completamente fijada, se resumen en la Tabla 9.

| <b>Tabla 9</b><br><u>Propiedades físicas y mecánicas del velo de 67:33 PGA:TMC longitudinal-transversal</u> |                    |                        |                                   |                               |                              |
|---|--------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|   | Tracción           |                        |                                   | Densidad                      |                              |
| Descripción de la muestra   | Fuerza máx.<br>(N) | Esfuerzo máx.<br>(MPa) | Esfuerzo de la<br>matriz<br>(MPa) | Área<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | Volumen<br>g/cm <sup>3</sup> |
| Velo precursor sin estirar  | 9,0                | 3,6                    | 16,9                              | 22,5                          | 0,28                         |
| Muestra en dirección descendente en el velo 2D – DW<br>(3:2 DW por 5:1 CW)                                  | 1,3                | 2,3                    | 10,3                              | 5,2                           |                              |
| Velo en dirección transversal del velo 2D – CW<br>(3:2 DW por 5:1 CW)                                       | 4,8                | 5,0                    | 23,1                              | 8,4                           |                              |

#### Ejemplo 8 (comparativo)

Este ejemplo describe la formación de dos materiales de velo autocohesionados estirados. Los materiales de velo se estiraron simultáneamente biaxialmente en dos direcciones (eje x y eje y) durante el procesamiento.

Un material de velo precursor no estirado se fabricó de acuerdo con el ejemplo 1. El aparato TRANSVECTOR® se fijó a un ángulo de hilera de 8,5 grados y una velocidad de barido de aproximadamente 0,46 ciclos completos por segundo. El material de velo precursor no recocido resultante tenía una "anchura utilizable" de 12,7 cm a 15,2 cm con una densidad de velo de cuarenta (40) a cincuenta (50) mg/cm<sup>2</sup> producida a una velocidad de la cinta de aproximadamente 8 cm/min. El material de velo precursor no recocido no se expuso a combinaciones provisionales de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exotermia de cristalización.

Se usó una pantografía para estirar biaxialmente el material de velo precursor no recocido para formar un primer material de velo estirado biaxialmente. UN pantógrafo es una máquina capaz de estirar el material de velo precursor biaxialmente o uniaxialmente sobre un intervalo de velocidades y temperaturas (por ejemplo, de 50 °C A 300 °C). El pantógrafo usado en este ejemplo fue capaz de estirar una pieza del material de velo precursor desde una pieza de 10 centímetros por 10 centímetros (10 cm x 10 cm) cuadrados a una pieza de 63,5 centímetros por 63,5 centímetros (63,5 cm x 63,5). Esto representó una relación de estirado de 6,1:1 en los ejes x e y. Para retener el material de velo precursor mientras se estira, el último centímetro de cada brazo del pantógrafo se equipó con una matriz de pines. Había un total de treinta y dos (32) brazos en el pantógrafo, siete en cada lado más uno en cada esquina. El pantógrafo también estaba equipado con placas de bisagra, que permitían el control de la temperatura del material de velo precursor durante el procesamiento.

El primer material de velo estirado biaxialmente se fabricó fijando una pieza de 12,7 cm cuadrados de material de velo precursor no estirado no recocido (45 mg/cm<sup>2</sup>) sobre el marco de retención del pantógrafo cpm un parámetro inicial de diez centímetros por diez centímetros (10 cm x 10 cm). Las placas de bisagra se fijaron a cincuenta grados centígrados (50 °C) y se colocaron sobre el velo no recocido durante dos minutos para precalentar el material de velo precursor a más de la  $T_{odt}$  del polímero antes del estirado. El material de velo precursor precalentado se estiró secuencialmente a una relación de 3,6:1 a lo largo del eje x (descendente en el velo) y una relación de 6,0:1 a lo largo del eje y (transversal), ambos a una velocidad de 20 por ciento por segundo (20 %/s). Al finalizar el proceso de estirado, las placas se retrajeron del material de velo estirado biaxialmente.

Un marco de retención, de treinta con cinco (30,5) centímetros de longitud por veinte (20) centímetros de anchura, se insertó en el material de velo estirado biaxialmente de la presente invención para sujetar una porción del mismo después de retirarlo de las pinzas del pantógrafo. El material de velo estirado biaxialmente se termofijó sujetándolo en el marco de retención de veinte (20) centímetros por treinta con cinco (30,5) centímetros en un horno fijado a ciento veinte grados centígrados (120 °C) durante aproximadamente tres (3) minutos. El primer material de velo estirado biaxialmente resultante se retiró del marco de retención y la porción sin retenciones se recortó.

El primer material de velo estirado biaxialmente se analizó para determinar el peso y el grosor del área. A partir de estas mediciones se calculó la densidad de volumen y la porosidad, como se indica en el ejemplo 3. El peso del área se midió como se describe en el ejemplo 1. El grosor se midió según el procedimiento del ejemplo 1, a excepción de

que se colocó un portaobjetos de vidrio, 25 mm x 25 mm x 1 mm de grosor, encima del velo con el fin de distinguir claramente la superficie superior del velo en el comparador óptico. El peso del área fue 2,61 mg/cm<sup>2</sup>, que representa una reducción de aproximadamente noventa y cuatro por ciento (94 %) del peso del área del material de velo precursor no recocido. El grosor fue de 0,44 mm. Estos valores dan una densidad de volumen de 0,059 g/cm<sup>3</sup> y un

5 porcentaje de porosidad de noventa y cinco (95). Este valor del porcentaje de porosidad es dos veces mayor en la relación espacios vacíos – sólidos (volumen de espacios vacíos/volumen de sólidos) que la porosidad más alta divulgada en la patente '217.

10 Un segundo material de velo estirado biaxialmente se fabricó como se ha descrito anteriormente, a excepción de las modificaciones en varios valores de parámetros del proceso. Para este segundo material de velo estirado, la temperatura de precalentamiento se fijó en 70 °C y el velo no recocido se precalentó durante aproximadamente 30 segundos. El velo se estiró simultáneamente a una relación de 3,6:1 a lo largo del eje x y una relación de 6,0:1 a lo largo del eje y a la misma velocidad de estirado de treinta por ciento por segundo (30 %/seg). El segundo material de velo estirado biaxialmente se sujetó y se termofijó en un marco de retención en un horno como se ha descrito anteriormente para el primer material de velo estirado.

15 15 Las propiedades del segundo material de velo estirado biaxialmente se midieron como se ha descrito para el primer material de velo estirado. El peso del área fue 3,37 mg/cm<sup>2</sup> y el grosor fue 0,94 mm. Esto dio una densidad de volumen y un valor de porosidad de 0,036 g/cm<sup>3</sup> y 97 %, respectivamente. La relación entre espacios de vacío y sólidos del segundo material de velo estirado biaxialmente es aproximadamente un 50 % mayor que la del primer material de velo estirado biaxialmente y aproximadamente 3 veces mayor que lo divulgado en la patente '217.

20 **Ejemplo 9 (comparativo)**

Este ejemplo describe la formación de un material de velo estirado de la presente invención. El material de velo estirado tiene una mayor esponjosidad y suavidad y sustancialmente retoma su forma original cuando se elimina la fuerza de deformación aplicada.

25 25 Un material de velo estirado biaxialmente se fabricó de acuerdo con el ejemplo 8 a excepción de que no se usó un marco de retención para sujetar el material de velo mientras se realizaba la termofijación en el horno. En su lugar, el material de velo estirado biaxialmente estaba suspendido libremente en el horno desde un bastidor. Se observó que el material de velo estirado biaxialmente se contraía cuando se sacó del pantógrafo. El material de velo estirado biaxialmente se contrajo más en el horno. El área del material de velo de partida completamente estirado se redujo aproximadamente un cincuenta por ciento (50 %) con este proceso.

30 30 El material de velo altamente poroso estirado biaxialmente y contraído resultante, el material de velo fue más grueso, más suave, más esponjoso y más flexible que el material de velo estirado producido de forma similar del ejemplo 8. Además, este material de velo estirado biaxialmente y contraído retomó su forma original cuando se retiró la fuerza de deformación aplicada. La propiedad de resiliencia se encontró en todas las porciones del material de velo estirado biaxialmente y contraído. La inspección microscópica (50X) del material de velo estirado biaxialmente y contraído resiliente reveló filamentos autocohesionados altamente curvados del material orientado en todas las direcciones, incluyendo el eje z (es decir, perpendicular a los ejes planares x e y). El diámetro de estas "fibras orientadas en el eje z" fue similar al de las fibras orientadas en el "eje x" y "eje y". El material de velo polimérico bioabsorbible, autocohesionado, estirado biaxialmente y contraído, resiliente, altamente poroso de la presente invención poseía características físicas y de manipulación similares a los materiales textiles habitualmente denominados "vellón".

35 40 Las propiedades del material de velo vellón estirado biaxialmente y contraído se determinaron según los procedimientos descritos en el ejemplo 9 y se comparan con el segundo velo estirado biaxialmente del ejemplo 8 en la tabla 10 siguiente:

TABLA 10

| Propiedad  | Ejemplo 9 | Ejemplo 8 |
|--|-----------|-----------|
| Peso del área (mg/cm <sup>2</sup> )                  | 5,13      | 3,37      |
| Grosor (mm)  | 2,11      | 0,94      |
| Densidad de volumen (g/cm <sup>3</sup> )             | 0,024     | 0,036     |
| Porosidad (%) en ausencia de componentes adicionales | 98        | 97        |
| Relación espacios vacíos/sólidos                     | 49        | 32        |

45 La Figura 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) que muestra los filamentos de estos materiales orientados en múltiples direcciones tras el proceso de estirado. Con un aumento de diez (10X), una serie de

filamentos parecían orientados en una dirección perpendicular (eje z) a los otros filamentos orientados a lo largo de los ejes x e y del material. En la inspección visual, los artículos más gruesos de la presente invención tenían un aspecto de tipo vellón que tiene un apilamiento profundo, un grado alto de esponjosidad y un porcentaje de porosidad muy alto.

5 **Ejemplo 10 (comparativo)**

Este ejemplo describe la formación de artículos de la presente invención estirando el material de velo precursor radialmente en todas las direcciones de forma simultánea. Los materiales de velo precursores con una o varias capas se estiraron radialmente en este ejemplo. En algunas realizaciones, estos materiales de velo precursores de varias capas estaban laminados en el material de velo acabado.

10 En cada realización, al menos una pieza de material de velo precursor de 67:33 - PGA:TMC fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 se cortó en piezas circulares que tienen un diámetro inicial de 15,24 cm. Las realizaciones que usan varias capas del material de velo precursor se formaron colocando varias capas del material de velo precursor juntas antes de cortar. Para cada realización, el material circular se sujetó en un aparato de sujeción capaz de estirar el material de velo precursor en todas las direcciones a una velocidad igual con un ambiente de temperatura controlada.

15 En cada realización se colocaron ocho pinzas equidistantes alrededor de la periferia del material de velo precursor concreto a aproximadamente un centímetro (1) del borde del material de velo. Esto redujo eficazmente el diámetro inicial del material de velo precursor de 15 cm a 12,7 cm. El material de velo precursor sujetado se precalentó a una temperatura de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para elevar el material de velo precursor por encima de la temperatura de orden-desorden ( $T_{odt}$ ) del sistema polimérico concreto usado para fabricar el material de velo precursor. El material de velo precursor suavizado se estiró después a una velocidad de 0,64 cm/segundo hasta que el velo tuvo un diámetro de 30,48 cm. El material de cuatro capas se estiró hasta un diámetro final de 35,56 cm a la misma velocidad de estirado. Mientras se sujetaba en la configuración estirada, el material de velo estirado se calentó hasta 120 °C durante de dos (2) a tres (3) minutos para termofijar el material de velo estirado.

20 25 Los parámetros de las capas, los pesos del área del material de velo precursor y las relaciones de estirado (diámetro final/diámetro inicial) de cada artículo se enumeran en la Tabla 11, siguiente. El peso del área total del material de velo precursor es el producto del peso del área de la capa del precursor y el número de capas. Por ejemplo, el peso del área del precursor macroscópico del artículo 10-2 fue de aproximadamente 90 mg/cm<sup>2</sup> (2 capas x 45 mg/cm<sup>2</sup>). El artículo 10-6 se produjo hasta un aspecto uniforme, pero no se analizó cuantitativamente. También se enumera en la tabla el peso del área del velo estirado acabado.

30 TABLA 11

| ID del artículo | Capas | Peso del área de la capa precursora (mg/cm <sup>2</sup> ) | Relación de estirado | Peso del área del velo estirado (mg/cm <sup>2</sup> ) |
|-----------------|-------|---|----------------------|---|
| 10-1            | 1     | 45  | 2,8                  | 3,68  |
| 10-2            | 2     | 45  | 2,4                  | 9,43  |
| 10-3            | 2     | 22  | 2,8                  | 5,87  |
| 10-4            | 2     | 10  | 2,8                  | 2,75  |
| 10-5            | 4     | 10  | 2,8                  | 5,40  |
| 10-6            | 6     | 45  | 2,4                  | No medido   |

35 La Figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de un material de velo autocohesionado estirado radialmente de la presente invención. La imagen, que representa filamentos orientados radialmente en múltiples direcciones tras el proceso de estirado, es de una realización alternativa fabricada con el copolímero de 50 % de PGA:50 % de TMC.

**Ejemplo 11**

40 Este ejemplo proporciona una recopilación de los valores de porosidad en varias realizaciones de la presente invención. Inicialmente, los materiales de velo precursores como se describe en el ejemplo 1 se prepararon a velocidades de cinta de 7,9, 14,0, 20,4, y 48,0 cm/min, se recocieron con sujeción y después se evaluaron la densidad de volumen y el porcentaje de porosidad. Los valores del porcentaje de porosidad se determinaron controlando la altura del material de velo acabado con un portaobjetos para microscopio de vidrio y un comparador óptico como se describe en el ejemplo 8. Los materiales de velo estirados de la presente invención que tienen los

valores del porcentaje de porosidad más altos se obtuvieron con una velocidad de la cinta de 48,0 cm/min.

Las muestras del tamaño adecuado de los materiales de velo precursores se estiraron transversalmente como se describe en el ejemplo 1 o se estiraron biaxialmente como se describe en el ejemplo 8 o 9. El material de velo precursor y varios materiales de velo estirados acabados se evaluaron después para determinar el porcentaje de porosidad promedio. Los resultados del porcentaje de porosidad y los parámetros de procesamiento acompañantes se presentan en la Tabla 12. Como se ve en la Tabla 11, el porcentaje de porosidad más alto poseído por el material de velo precursor fue del 89,7 %. En consecuencia, todos los materiales de velo autocohesionados estirados de la presente invención tienen valores de porcentaje de porosidad de al menos noventa por ciento (90 %).

Tabla 12

| Porosidad de varias estructuras de velo precursor y estirado |                                |                      |       |  |  |
|--|--------------------------------|----------------------|-------|--|--|
| BS   | Velocidad de la cinta (cm/min) | Relación de estirado |       | Porcentaje de porosidad en ausencia de componentes adicionales | Procedimiento de fabricación (nº de ejemplo) |
|  |                                | Transversal o eje y  | Eje x |  |  |
| Precursor  | 48                             | na                   | na    | 89,7   | 1  |
| Biaxial  | 7,9                            | 6:1                  | 3,6:1 | 97,3   | 8  |
| Biaxial  | 20,4                           | 6:1                  | 3,6:1 | 96,8   | 8  |
| Biaxial - Vellón   | 7,9                            | 6:1                  | 3,6:1 | 98,1   | 9  |
| Uniaxial   | 7,9                            | 5:1                  |       | 89,8   | 1  |
| Uniaxial   | 7,9                            | 6:1                  |       | 90,7   | 1  |
| Uniaxial   | 7,9                            | 7:1                  |       | 91,8   | 1  |
| Uniaxial   | 13                             | 5:1                  |       | 92,5   | 1  |
| Uniaxial   | 13                             | 6:1                  |       | 92,7   | 1  |
| Uniaxial   | 13                             | 7:1                  |       | 90,9   | 1  |
| Uniaxial   | 14                             | 6:1                  |       | 94,0   | 1  |
| Uniaxial   | 20                             | 4:1                  |       | 90,7   | 1  |
| Uniaxial   | 20                             | 5:1                  |       | 92,2   | 1  |
| Uniaxial   | 20                             | 6:1                  |       | 93,2   | 1  |
| Uniaxial   | 20                             | 8:1                  |       | 94,4   | 1  |
| Uniaxial   | 48                             | 5:1                  |       | 94,6   | 1  |

Como se ve en la Tabla 12, el porcentaje de porosidad aumentó para todas las realizaciones del material de velo estirado de la presente invención cuando se compara con los materiales de velo precursores fabricados por los presentes inventores para que tengan un porcentaje de porosidad tan alto como sea posible con la tecnología disponible actualmente.

### 15 Ejemplo 12

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en una forma tubular (Fig. 13).

En este ejemplo, se formó un artículo tubular capaz de estirarse en una dirección radial usando una combinación de mandril equipado con medios para extensión longitudinal de un tubo envuelto formado a partir de un velo precursor no fijado. La combinación usada está compuesta por un rodillo rígido o tubo más pequeño ("mandril") que puede estar contenido al menos parcialmente dentro del diámetro interior de un medio circunferencial para fijar los extremos del tubo envuelto. Al menos un extremo del tubo se desliza por medios manuales o mecánicos a lo largo del eje del mandril para efectuar la relación de expansión longitudinal deseada. Como alternativa, una vez que se ha formado el tubo y se ha unido a la fijación circunferencial, el mandril se puede retirar y se consigue la expansión a través de la extensión por tracción.

Los artículos se formaron envolviendo una longitud de aproximadamente 12,7 cm de un material de velo precursor no recocido (~9 mg/cm<sup>2</sup>) fabricado como se describe en el ejemplo 1 alrededor de un mandril de metal de 0,953 cm de diámetro y una porción de la fijación circunferencial suficiente para permitir la unión física posterior. La envoltura se consiguió solapando ligeramente los bordes opuestos para formar una "envoltura de tipo cigarrillo". Esta etapa se

5 repitió con costuras desplazadas para producir un tubo de múltiples capas (es decir, 2-10 capas (se prefieren 5 capas) del material de velo precursor no recocido.

La unión del tubo al medio de fijación se consiguió fijando los extremos solapantes del tubo contra el borde circunferencial con un alambre de cobre. Después, la combinación se colocó en un horno precalentado fijado a una temperatura de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para suavizar el material polimérico no fijado. El material suavizado se estiró después longitudinalmente a una relación de aproximadamente 5:1. A esto le siguió fijación del mandril deslizante en lugar de calentar la combinación de 100 °C durante cinco (5) minutos para fijar (es decir, recocer o cristalizar completamente) el artículo final.

10 Esta forma tubular de la presente invención mostró una capacidad de cambio desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro más grande cuando se expone a fuerzas de expansión radiales. Se descubrió que el tubo formado en este ejemplo era fácilmente distensible desde un primer diámetro a un segundo diámetro aproximadamente dos veces más grande que el primer diámetro.

#### Ejemplo 13

15 Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en una forma tubular que tiene la capacidad de incrementar el diámetro desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro más grande, combinado con la capacidad de cambar la longitud axial (Fig. 17).

20 Como en el ejemplo anterior, este artículo se formó mediante envoltura de tipo cigarrillo de múltiples capas de velo no recocido alrededor de un mandril de metal de 0,953 cm de diámetro y fijación circunferencial. Después, la combinación envuelta se colocó en un horno precalentado a una temperatura fijada de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para suavizar el material polimérico no recocido. Después, el material suavizado se estiró longitudinalmente a una relación de 5:1, la fijación deslizante se inmovilizó y la combinación se calentó durante 1 minuto en un horno fijado a 100 °C. La combinación se retiró y los extremos opuestos de la forma tubular ahora estirada se instaron uno hacia el otro hasta una longitud de aproximadamente la mitad de la distancia de extensión original para compactar el material a lo largo de su longitud y de forma "similar a un acordeón". La combinación que contiene este material tubular "corrugado" se calentó después a 130 °C durante cinco (5) minutos para impartir un conjunto completo al artículo final. Tras la finalización y eliminación del artículo de la fijación se observó que el artículo retenía la estructura corrugada, lo que puso de manifiesto la cristalización parcial en las condiciones de tratamiento de 100 °C.

25 Además de tener la fácil capacidad de cambiar el diámetro cuando se expone a fuerzas de expansión radial, el artículo descrito en este ejemplo también pudo cambiar de longitud. Además, este artículo fue más flexible y exhibió mayor resistencia a la formación de pliegues cuando se dobla en una conformación curvada que el artículo descrito en el ejemplo anterior, citado anteriormente.

#### Ejemplo 14

30 Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en una forma tubular que tiene al menos un componente estructural incorporado en el artículo (Fig. 16).

35 Una primera forma tubular completamente fijada de dos capas se construyó como se describe en el ejemplo 12, se recortó hasta una longitud de aproximadamente 10 centímetros y después se dejó en el mandril sin solapar sobre la fijación circunferencial. Después, un alambre de cobre de 0,051 cm de diámetro se enrolló de forma helicoidal alrededor de la superficie externa de la forma tubular con espacios de aproximadamente 0,635 cm entre arrollamientos. Una segunda forma tubular fabricada de un material de velo precursor de una anchura de aproximadamente 12,7 cm envolvió íntimamente la primera forma tubular enrollada con alambre y una porción de la fijación circunferencial suficiente para permitir su unión física. Después se envolvió la combinación con una película de estilo cinta-tubo de politetrafluoroetileno (ePTFE) superficial superpuesto. A continuación se realizó el estirado longitudinal de la forma tubular como se ha descrito anteriormente a una relación de estirado de 5:1 para efectuar la extensión del tubo simultánea con una reducción del diámetro interno de los tubos. Este proceso comprimió efectivamente el tubo externo en contacto íntimo con la bobina metálica subyacente y el tubo interno. Esta construcción envuelta se calentó después hasta 100 °C durante cinco (5) minutos para termofijar el artículo. La película de PTFE superficial se retiró del artículo acabado.

40 El artículo producido de este modo era una bobina metálica encerrada dentro de las capas superpuestas y subyacente de un tubo de PGA:TMC autocohesionado no tejido estirado y flexible. Esta construcción podría servir como dispositivo médico intravascular implantable, tal como una endoprótesis vascular o injerto de endoprótesis vascular.

**Ejemplo 15**

Este ejemplo describe la formación de un material de velo autocohesionado estirado de la presente invención en forma de una cuerda o rodillo flexible (Fig. 14).

- 5 En este ejemplo, se formó una cuerda estirada o forma filamentosa autocohesionada de rodillo flexible estirando longitudinalmente y girando axialmente una longitud (2,54 cm de anchura X 25,4 cm de longitud) de material de velo precursor no estirado no recocido ( $9 \text{ mg/cm}^2$ ) hasta un punto de resistencia táctil. La longitud del material precursor se extendió aproximadamente 15,25 cm y se giró aproximadamente diez (10) veces. Después, el material se estiró a lo largo de su eje longitudinal a una relación de estirado superior a 2:1. En este ejemplo, el material de velo precursor se giró y estiró por medios manuales, pero también se pueden usar procedimientos mecánicos.
- 10 10 Después, el artículo se retuvo en su forma girada y se calentó en un horno fijado a una temperatura de 50 °C durante 1 minuto, se retiró y después se estiró rápidamente a lo largo de su eje longitudinal hasta una distancia dos veces la de su longitud original. Después, el artículo se retuvo en su forma estirada y después se calentó en un horno fijado a 100 °C durante 5 minutos para termofijar (es decir, recocido o cristalización completa) el artículo final.
- 15 15 El artículo acabado parecía ser un rodillo o cuerda altamente flexible que parecía visualmente poseer una estructura de poro continuo a través de su sección transversal.

**Ejemplo 16**

Este ejemplo describe la formación de un material de velo de la presente invención que tiene una densidad de volumen muy baja y un porcentaje de porosidad muy alto (Fig. 19).

- 20 20 Aunque un material de velo estirado poroso de cualquiera de los ejemplos descritos anteriormente es adecuado para usar como material de partida para este material con un porcentaje de porosidad muy elevado se obtuvo un material de velo fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 a una relación de estirado 6:1 y una densidad de área de 40 - 50  $\text{mg/cm}^2$  y se usó como material de velo de partida en este ejemplo.
- 25 25 El material de velo de partida se sometió a un procedimiento de cardado colocando el material de velo sobre una placa de superficie de granito, sujetando el material de velo con la mano y erosionando repetidamente los filamentos del material de velo de un modo aleatorio con un cepillo de alambre. A medida que se erosionaban los filamentos del material de velo, se enganchaban al menos algunos de los filamentos del velo y eran separados por los alambres del cepillo. A medida que se separaban los filamentos, el porcentaje de porosidad del material de velo aumentó y la densidad de volumen disminuyó. El aspecto visual del material de velo cardado acabado era similar al de una "bola de algodón".
- 30 30 En otra realización, al menos una banda metálica se une al material de velo (Figuras 19A y 19B). Las bandas metálicas pueden servir como marcadores radioopacos para ayudar a visualizar el material de velo durante y después de la implantación.

- 35 35 Como se describe en el ejemplo 17, se ha demostrado que este material era trombogénico y proporciona hemostasia en diversas circunstancias. Por ejemplo, el material de velo cardado de la presente invención puede detener, o reducir significativamente, una hemorragia en el sitio de la incisión en un vaso sanguíneo importante, tal como la arteria femoral. La hemorragia también puede detenerse o reducirse significativamente en heridas por punción, laceraciones u otras lesiones traumáticas. El material de velo cardado descrito en este ejemplo también se puede usar para llenar un aneurisma u ocluir un vaso sanguíneo u otra abertura en el cuerpo de un receptor del implante.

- 40 40 El material de velo altamente poroso descrito en el presente documento se puede combinar con un sistema de liberación (Figure 20), tal como un catéter, para ayudar en la colocación del material de velo en un sitio anatómico accesible indirectamente.

Este material de velo también se puede usar como componente de un dispositivo médico implantable para ayudar a proporcionar un sello líquido para el dispositivo contra una estructura anatómica o tejido.

**Ejemplo 17**

Este ejemplo describe el uso de un material de velo muy altamente poroso de la presente invención para detener la hemorragia en una arteria de un receptor de implante.

- 45 45 Usando un modelo porcino doméstico que previamente se había heparinizado, se usó un catéter guía de ocho French (8F) para acceder de forma selectiva a la rama craneal de la arteria renal izquierda. Se realizó un angiograma para la obtención de imágenes basales y se retiró el alambre guía. Después, se introdujo un catéter guía de 6F que contenía una combinación de una pieza de aproximadamente 7 mm de diámetro por 20 mm de longitud del material de velo de acuerdo con el ejemplo 16 en la vasculatura del receptor del implante a través de la longitud del catéter de 8F. El material de velo del ejemplo 16 contenía una banda marcadora radioopaca para ayudar a visualizar de forma remota la presente invención durante y después de la implantación (Fig. 20).

Después, el material de velo marcado del ejemplo 16 se desplegó en la rama craneal de la arteria renal izquierda mencionada anteriormente del catéter de 6F. Tras la implantación del material de velo marcado en la arteria renal se observó oclusión parcial del vaso sanguíneo, mediante angiograma, en treinta segundos. La oclusión completa del vaso sanguíneo se observó a los tres (3) minutos del despliegue. Se interpretó que la oclusión se debía a la coagulación de la sangre en el vaso en el lugar de implantación, a pesar de la presencia de heparina.

5 Se realizó un segundo procedimiento en este receptor del implante para demostrar la capacidad del material de velo del ejemplo 16 para detener el flujo sanguíneo en un punto de incisión arterial. Se creó una laceración femoral con una transacción parcial de la arteria femoral. La arteria se ocluyó proximalmente, por lo que sólo había un flujo retrógrado. A pesar de esto, la hemorragia en el sitio de incisión era profusa. Despues se aplicaron dos piezas del 10 tamaño de una bola de algodón del ejemplo 16 a la arteriotomía y se mantuvo bajo presión digital durante aproximadamente 30 segundos. Aunque hubo alguna fuga de sangre a través de la bola, la hemorragia se detuvo completamente en dos minutos.

#### **Ejemplo 18**

15 Para un modelo de una lesión de laceración de un órgano, en este ejemplo se usaron animales porcinos y caninos con tiempos de coagulación activada (TCA) normales usados para otros estudios de permeabilidad vascular. Con el fin de inducir una laceración en un órgano se realizó una punción de 13 mm de diámetro en el hígado o el bazo del receptor del implante con una trefina modificada. La punción se dejó sangrar libremente durante cuarenta y cinco (45) segundos. Aproximadamente 1 gramo del material de velo altamente poroso descrito en el ejemplo 16 se aplicó a mano en la punción con compresión durante un (1) minuto. Despues se liberó la presión y se evaluó la hemorragia 20 de la herida. Si la herida no cesó, se volvió a aplicar presión durante otro minuto y se repitió la evaluación.

25 Como comparación se examinó un material hemostático a base de quitosano disponible comercialmente (HEMCON; HemCon Inc., Portland, OR) en el mismo modelo de laceración de órgano. Tanto el material de velo altamente poroso descrito en el ejemplo 16 como el material HEMCON produjeron con éxito hemostasia tras 1 minuto de compresión. La facilidad de manipulación e implantación de la presente invención se consideró superior al producto HEMCON.

Aunque el material de velo del ejemplo 16 está en una forma "similar a una bola de algodón", se pueden usar otras formas del material de velo altamente poroso para hemostasia y otras circunstancias médicas que requieren resultados trombogénicos. Estas formas incluyen, entre otras, rodillos o fajos del material de velo. La elevada compresibilidad de la presente invención permite un empaquetamiento eficiente de la invención.

#### **Ejemplo 19**

30 Este ejemplo demuestra las propiedades trombogénicas de la presente invención a través del uso de una prueba de coagulación de sangre *in vitro* comparativa que proporciona resultados expresados en términos del tiempo de coagulación relativa (TCR).

35 Para determinar un tiempo de coagulación de sangre entera *in vitro* para muestras de diferentes materiales trombogénicos se obtuvieron aproximadamente dos (2) mg de cada material de la muestra de ensayo y se colocaron individualmente en un tubo de polipropileno para microcentrifuga. Los materiales de muestra usados en este ensayo fueron materiales de velo porosos fabricados de acuerdo con los ejemplos 1 y 16 y dos materiales hemostáticos disponibles comercialmente, Parche de quitosano HEMCON® (HemCon Inc., Portland, OR) y perlas de polisacárido microporosas con agente hemostático HEMABLOCK® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

40 La figura 18 ilustra las etapas seguidas para la prueba del tiempo de coagulación relativa. En la prueba se recolectó sangre arterial no heparinizada fresca de cerdo doméstico y se mezcló inmediatamente con citrato sódico hasta una concentración final del citrato de 0,0105 M. Un (1) ml de la sangre citrada fresca se añadió a cada tubo de muestra. Para facilitar la cascada de coagulación se añadieron 100  $\mu$ l de cloruro cálcico 1 M a cada tubo de muestra. Los tubos se taparon inmediatamente y se invirtieron 3 veces. A cada intervalo de 30 segundos, los tubos se invirtieron 45 durante 1 segundo y se devolvieron a sus posiciones verticales. Se registró el tiempo cuando la sangre dejó de fluir en un tubo de muestra. Cada prueba incluyó un control positivo (solo sangre citrada + calcio) y un control negativo (solo sangre citrada). Para cada prueba, el tiempo de coagulación se normalizó hasta el control del calcio, indicando el valor más pequeño un tiempo global hasta la coagulación más rápida.

50 Los materiales de velo fabricados de acuerdo con el ejemplo 1 y el ejemplo 16 redujeron cada uno el tiempo de coagulación relativa (TCR) hasta un valor de aproximadamente 0,7 cuando se compararon con el valor del control positivo con calcio citrado de 1,0. Estos materiales también mostraron resultados superiores a los de los productos hemostáticos disponibles comercialmente HEMCON, con un TCR observado experimentalmente de 1,0. Con el polvo del agente hemostático HEMABLOCK® se observó un TCR de 0,9.

**Ejemplo 20**

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención para incluir un segundo material polimérico bioabsorbible (Fig. 9).

5 En este ejemplo se obtuvo un material de velo 6:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 1 y se embebió con una película hecha de carboximetilcelulosa (CMC). La CMC utilizada era de elevada viscosidad (1500 - 3000 cps a uno por ciento (1 %) a veinticinco grados centígrados (25 °C)) disponible en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), nº de catálogo C-5013. Se formó una película de CMC a partir de una concentración del gel de 8 g de CMC /100 ml de agua destilada (8 % p/v). La película tenía un grosor aproximadamente igual al grosor del material de velo a embeber. La película se produjo haciendo rodar una perla de 8 % de gel de CMC sobre una placa de metal plano y dejar que la película se consolide. La película del gel de CMC se colocó después en contacto con una pieza de un tamaño similar de material de velo del ejemplo 1 y se aplicó presión táctil entre dos superficies de liberación adecuadas durante aproximadamente un (1) minuto a temperatura ambiente. El material de velo embebido en CMC se secó después al vacío a 40 °C, con una purga ocasional con aire.

10

15 Este proceso se repitió con la película de gel de CMC colocada en ambos lados del material de velo en una relación de tipo "sándwich".

20 Cuando se humedeció con solución salina, agua o sangre, el material descrito en este ejemplo generó un gel concentrado que mostró una adherencia significativa que hizo del velo fácilmente adaptable a la topografía de muchas características físicas. Se reconoció que dicha adherencia portaba el potencial de ayudar a un cirujano, médico intervencionista u otro profesional sanitario a mantener temporalmente la presente invención en una localización anatómica, sitio de implantación concretos o cerca de un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable. El recubrimiento de CMC en forma seca o de gel puede afectar a la tasa de permeación de varios fluidos fisiológicos en o fuera del material de velo subyacente.

**Ejemplo 21**

25 Este ejemplo describe embeber carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un material de velo 7:1 de acuerdo con el ejemplo 5, mencionado anteriormente. Para fabricar esta construcción, la carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad ("CMC"; Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) se disolvió en agua desionizada a una concentración del cuatro por ciento (4 %) (es decir, 4 g/100 ml) usando un mezclador industrial. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de CMC se embebió en el material de velo acabado (3,8 cm X 10,2 cm) usando un rodillo para llenar completamente la porosidad del velo. El velo embebido en CMC se secó al aire a 30 temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado estirado embebido en CMC.

35 Cuando se humedeció con solución salina, agua o sangre, el material descrito en este ejemplo generó un gel concentrado que mostró una adherencia significativa que hizo del material de velo fácilmente adaptable a la topografía de muchas características físicas. Se reconoció que dicha adherencia portaba el potencial de ayudar a un cirujano, médico intervencionista u otro profesional sanitario a mantener temporalmente la presente invención en una localización anatómica, sitio de implantación concretos o cerca de un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable.

**Ejemplo 22**

40 Este ejemplo describe embeber carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un velo acabado de acuerdo con el ejemplo 16 y disolver la CMC embebida del velo en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Para hacer esta construcción, 4 % de CMC se embebió en una muestra de material de velo altamente poroso de acuerdo con el ejemplo 16 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos. El velo embebido en CMC se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado de alta porosidad embebido en CMC. El velo embebido en CMC del ejemplo 16 se 45 sumergió después en una solución de PBS. Tras la inmersión, la CMC se hinchó para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado de alta porosidad lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, la CMC parecía disolverse en el PBS y eluir del material de velo.

**Ejemplo 23**

50 Este ejemplo describe embeber una carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 16. Para hacer esta construcción, una solución de CMC al ocho por ciento (8 %) se embebió en una muestra de material de velo altamente poroso hecha de acuerdo con el ejemplo 16 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El velo embebido se secó después al vacío a 40 °C para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado de alta porosidad embebido en CMC. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hinchó para producir un velo lleno de hidrogel. Tras inmersión adicional 55 durante 10 minutos, la CMC se disolvió y eluyó del material de velo.

**Ejemplo 24**

Este ejemplo describe embeber carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21 y reticular la CMC con ella misma dentro del material de velo. Para hacer esta construcción se obtuvo un material acabado de acuerdo con el ejemplo 21 y se sometió a reticulación química como se enseña en la patente de EE.UU. N° 3.379.720, concedida a Reid. En este proceso, el pH de la solución de CMC al cuatro por ciento (4 %) se ajustó a un pH 4 con la adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37 %). Una vez embebida la CMC y secada al aire de acuerdo con el ejemplo 20, el compuesto se colocó en un horno fijado a cien grados centígrados (100 °C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura química de CMC. El resultado fue un material de velo de PGA:TMC estirado autocohesionado de elevada porosidad en un material de CMC reticulada contenida en el mismo.

**Ejemplo 25**

Este ejemplo describe la dilatación del material de velo de CMC reticulada del ejemplo 24 en PBS. El material del ejemplo 24 se sumergió en PBS durante varios minutos. Tras la inmersión, la CMC se hinchó para producir un velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión adicional durante dos (2) días, los grupos químicos reticulados del material de CMC hicieron que la CMC quedara retenida en el velo. Una vez lleno con un hidrogel reticulador, el material de velo o permitió el flujo de PBS a su través. El material de velo de esta realización funcionó con eficacia como barrera de fluidos.

**Ejemplo 26**

Este ejemplo describe embeber alcohol polivinílico (PVA) en los espacios intersticiales de un velo 7:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 5. Para hacer esta construcción, se obtuvo alcohol polivinílico (PVA) de grado USP de Spectrum Chemical Company, (Gardena, CA). El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración del diez por ciento (10 %) (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de PVA se embebió en un material de velo (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del velo altamente poroso. El velo embebido en CMC se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado embebido en PVA.

**Ejemplo 27**

Este ejemplo describe embeber alcohol polivinílico (PVA) en espacios intersticiales de un velo de acuerdo con el ejemplo 26 y disolver el PVA del velo en solución salina tamponada con fosfato (PBS). El material de velo embebido en PVA del ejemplo 26 se sumergió después en una solución de PBS. Tras la inmersión, el PVA se hinchó para producir un material de velo de PGA:TMC autocohesionado estirado lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, el PVA se disolvió en el PBS y eluyó del material de velo.

**Ejemplo 28**

Este ejemplo describe la reticulación de un material embebido en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido succínico. Una vez que el PVA se embebió en un material de velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido succínico, un ácido dicarboxílico, de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. N° 2.169.250, concedida a Izard.

El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. El ácido succínico (Sigma) también se disolvió en la solución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de PVA-ácido succínico se embebió en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno fijado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

**Ejemplo 29**

Este ejemplo describe la reticulación de un material embebido en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido cítrico. Una vez que el PVA se embebió en un velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido cítrico, un ácido tricarboxílico, de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. N° 2.169.250, concedida a Izard.

El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g por 100 ml) usando calor y agitación. El ácido cítrico (Sigma) también se disolvió en la solución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de PVA-ácido cítrico se embebió en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante

dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno fijado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido cítrico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

#### Ejemplo 30

5 Este ejemplo describe la reticulación de un material embebido en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con ácido aspártico. Una vez que el PVA se embebió en un velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido aspártico, un aminoácido dicarboxílico.

10 El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. El ácido aspártico (ácido libre, Sigma) también se disolvió en la solución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de PVA-ácido aspártico se embebió en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno fijado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido aspártico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

#### Ejemplo 31

Este ejemplo describe la reticulación de un material embebido en PVA de acuerdo con el ejemplo 26 con carboximetilcelulosa (CMC). Una vez que el PVA se embebió en un velo de acuerdo con el ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con CMC, un ácido policarboxílico.

20 El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. La CMC también se disolvió en la solución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. En este proceso, el pH de la solución de CMC al uno por ciento (1 %) se ajustó a un pH 1,5 con la adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37 %). El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de PVA-CMC se embebió en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno fijado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico presentes en la CMC y los grupos alcohol presentes en el PVA.

#### Ejemplo 32

30 Este ejemplo describe la dilatación del componente hidrogel de las construcciones de los ejemplos 28 - 31 en PBS. Tras la inmersión de cada una de estas construcciones en una solución de PBS, el PVA se hinchó para producir materiales de velo llenos de hidrogel de la presente invención. Tras la inmersión adicional durante dos (2) días, el PVA estaba intacto dentro de todos los materiales de velo debido a la presencia de las reticulaciones químicas mencionadas anteriormente. Se observó que cada material de velo lleno de hidrogel impedía el movimiento de PBS a través del material de velo.

#### Ejemplo 33

Este ejemplo describe embeber tensioactivo PLURONIC® en los espacios intersticiales de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 5. El tensioactivo PLURONIC® es un copolímero de polietilenglicol y polipropilenglicol disponible en BASF (Florham Park, NJ). Determinados grados del tensioactivo PLURONIC® forman geles cuando se sumergen en fluidos biológicos calientes, tal como de grado F-127, como se enseña en la patente de EE.UU. Nº 5.366.735, concedida a Henry. El tensioactivo PLURONIC® de grado F-127 se disolvió en diclorometano a una concentración de 5 g por 5 ml.

45 La solución de F-127 se embebió en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del material de velo altamente poroso. El material de velo embebido se secó a sesenta grados centígrados (60 °C) durante cinco (5) minutos. El material de velo embebido se sumergió en PBS, se precalentó hasta 37 °C. Tras la inmersión, el F-127 se hinchó hasta producir un material de velo lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante 1 día adicional a 37 °C, el F-127 disuelto y eluido del material de velo.

#### Ejemplo 34

50 Este ejemplo describe la incorporación de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21 (Figura 9A). Se disolvió dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC de viscosidad alta se añadieron a la solución usando un mezclador industrial. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de CMC/dexametasona se embebió en el velo acabado usando un rodillo y se secó al aire a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona eluía del hidrogel.

**Ejemplo 35**

Este ejemplo describe la incorporación con reticulación física de una especie bioactiva en el material hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 21. El fosfato de dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC de viscosidad alta se añadieron a la solución usando un mezclador industrial. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. La solución de CMC/fosfato de dexametasona se embebió en el velo acabado usando un rodillo y se secó al aire a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que el fosfato de dexametasona eluía del hidrogel a una velocidad más lenta que en el ejemplo 34, debido a la formación de complejos físicos ácido/base entre el fosfato de dexametasona básico y la CMC ácida.

**Ejemplo 36**

Este ejemplo describe la incorporación con reticulación química de una especie bioactiva en el material hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 24. La dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Cuatro gramos de CMC se añadieron a la solución usando un mezclador industrial. El pH de la solución de dexametasona/CMC se ajustó a un pH 4 con la adición gota a gota de HCl al treinta y siete por ciento (37 %). Una vez embebida la solución de dexametasona/CMC y secada al aire de acuerdo con el ejemplo 20, el compuesto se colocó en un horno fijado a cien grados centígrados (100 °C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura química de CMC y entre los grupos de ácido carboxílico presentes en los grupos de CMC y alcohol presentes en la dexametasona. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona eluía del hidrogel a una velocidad más lenta que en el ejemplo 35, debido a la formación de enlaces éster químicos entre la dexametasona y la CMC.

**Ejemplo 37**

Este ejemplo describe la incorporación con reticulación química de una especie bioactiva en el material hidrogel de un material de velo de acuerdo con el ejemplo 28. La dexametasona (Sigma, St. Louis) se disolvió a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada.

El PVA se disolvió en el agua desionizada a una concentración del 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. El ácido succínico (Sigma) también se disolvió en la solución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó mediante centrifugación. A continuación, la solución de dexametasona-PVA-ácido succínico se embebió en un material de velo 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el ejemplo 5 usando un rodillo para llenar completamente los espacios vacíos del velo altamente poroso. El material de velo se secó al aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El compuesto se colocó en un horno fijado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones éster entre los grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en el PVA y entre los grupos de ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos de alcohol presentes en la dexametasona. De este modo, la dexametasona se unió químicamente unida a través de enlaces éster al ácido succínico que, a su vez, se unió químicamente a través de los enlaces éster al PVA. Tras la inmersión en PBS, el PVA se hinchó y se observó que la dexametasona eluía del hidrogel a una velocidad lenta, debido a la formación de enlaces éster entre la dexametasona y el ácido succínico/PVA.

**Ejemplo 38**

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención para incluir un material añadido en combinación con un velo bioabsorbible estirado. (Figura 12).

Se cortó una serie de orificios (0,5 cm) en dos piezas rectangulares de película moldeada con disolvente compuesta por el copolímero de 85 % de d,L-PLA-co-15 % de PGA (disponible en Absorbable Polymers, Pelham, Alabama, EE.UU.). Se obtuvo una pieza rectangular de tamaño similar del material de velo 6:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 1 y se colocó entre las dos piezas del material pelicular y se prensaron a una temperatura elevada y durante un tiempo suficiente para proporcionar suavidad y penetración del copolímero PLA:PGA en los intersticios del velo del ejemplo 1. El compuesto laminado resultante poseía áreas en las que el material de velo encerrado estaba expuesto regionalmente mediante los orificios de la película. Dependiendo de la presión aplicada, la temperatura y la película usada y los grosores del velo, la porosidad del velo entre las capas de película opuestas pueden o no rellenarse. Como alternativa, la película, con o sin orificios, se puede aplicar a una única superficie del velo proporcionado. Cuando se expone a condiciones acuosas a 37 °C, el componente pelicular imparte una rigidez maleable que facilita la manipulación táctil de la construcción del velo y el mantenimiento en una forma no plana deseada antes de la implantación.

La composición del componente o componentes laminados descritos se puede seleccionar de materiales sintéticos o naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles con propiedades deseables que pueden actuar adicionalmente como vehículos para agentes bioactivos y, como alternativa, pueden actuar como medio que proporciona una velocidad de liberación controlada de la sustancia o sustancias bioactivas contenidas. El compuesto laminado

descrito puede fijarse, alternativamente, por varios medios disponibles a otros materiales naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles para provocar una respuesta biológica (por ejemplo, hemostasia, inflamación), para proporcionar soporte mecánico y/o como vehículo para la liberación de agentes bioactivos.

#### Ejemplo 39

5 Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto que comprende un material de la presente invención en combinación con un material que hace de compresa (Figura 10). El material de la presente invención ayuda a sujetar el material que hace de compresa en lugar de sobre un aparato grapadora durante un procedimiento quirúrgico (Figuras 10A y 10B).

10 Se obtuvieron dos materiales de velo autocohesionados estirados 6:1 porosos acabados de acuerdo con el ejemplo 1, se cortaron en formas rectangulares de tamaño similar con un láser que sigue un láser que sigue un patrón y se estratificaron para formar una bolsa entre las capas. Un láser que sigue un patrón también se usó para cortar material que hace de compresa bioabsorbible con forma rectangular fabricado de un copolímero de bloque de PGA:TMC (67:33 por ciento en peso) obtenido de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El patrón de láser controló las dimensiones exactas de las tres piezas de material de velo. El patrón de láser también proporcionó 15 cuatro orificios de alineación pequeños en las tres piezas de material de velo. Los orificios de alineación se usaron para localizar las piezas individuales sobre un mandril y ayudar a soldar los materiales de velo. El mandril tenía una forma transversal cuadrada.

20 Para construir el dispositivo, la pieza de dos capas de material de velo estirado poroso se envolvió alrededor de tres de los cuatro lados del mandril y se sujetó en su lugar con clavijas de localización colocadas a través de orificios cortados con láser. El material que hace de compresa se colocó en el cuarto lado del mandril y se mantuvo en el lugar con clavijas de localización colocadas a través de los orificios cortados con láser. Una vez que las piezas se habían yuxtapuesto adecuadamente, la combinación se insertó sobre un soldador ultrasónico y se formaron soldaduras de compresión en caliente a lo largo de los dos bordes largos de los materiales de velo rectangulares para unir el material de velo estirado poroso al material que hace de compresa. Las soldaduras tenían una anchura 25 de aproximadamente 0,025 cm. La forma final de la construcción fue, generalmente, tubular con una sección transversal sustancialmente cuadrada. La soldadura ultrasónica fue suficientemente fuerte como para sujetar el material que hace de compresa sobre el aparato grapadora durante la manipulación del material que hace de compresa, al tiempo que permanece lo bastante frangible como para permitir que el material que hace de compresa y el material de velo estirado poroso se separen cuando se aplica una fuerza de arrastre al material de velo estirado poroso.

30 Para ayudar a separar el material que hace de compresa del material de velo estirado poroso, se unió un cable de tracción de tereftalato de polietileno (PET) al material de velo estirado poroso antes del proceso de soldadura ultrasónica citada anteriormente. Se proporcionó una lengüeta al extremo libre del cable de tracción. Tras la construcción del material compuesto, el cable de tracción unido se enrolló y se almacenó en la bolsa con la lengüeta expuesta.

35 En una realización similar se realizaron perforaciones en el material que hace de compresa adyacente a las soldaduras ultrasónicas para ayudar a separar el material que hace de compresa del material de velo estirado poroso.

#### Ejemplo 40

40 Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto que comprende un material de la presente invención en combinación con un material no bioabsorbible (Figura 15). En esta realización, el material bioabsorbible ocupa un área distinta de la del material no bioabsorbible del compuesto. En particular, este material compuesto de la presente invención es útil como dispositivo dental implantable en el que la porción no bioabsorbible del dispositivo puede permanecer en el cuerpo de un receptor del implante, mientras que la porción bioabsorbible desaparece del cuerpo del receptor del implante en un periodo de tiempo predecible. En esta realización, un segundo dispositivo dental implantable se puede colocar en el área de la presente invención ocupada originalmente por la porción bioabsorbible de la invención.

45 Se obtuvo un material de velo 6:1 acabado de acuerdo con el ejemplo 1 y se cortó en una forma oval de una anchura de aproximadamente 0,5 cm X 0,75 cm de longitud. Una pieza rectangular de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) de grado médico con esquinas redondeadas se obtuvo de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El material de ePTFE tenía una anchura de 0,75 cm y una longitud de 1,0 cm. Se cortó un orificio en el ePTFE ligeramente más pequeño que las dimensiones externas del material del ejemplo 1. El material del ejemplo 1 se colocó sobre el orificio y el disolvente se unió en el lugar usando una pequeña cantidad de una solución de PLA:TMC/acetona aplicada a lo largo del borde del orificio suficiente para disolver y hacer fluir algo del material del ejemplo 1 en la estructura porosa del material de ePTFE. La solución de acetona usada estaba compuesta por aproximadamente un 20 % (p/v) de poli(70 % de lactida-co-30 % de carbonato de trimetileno), u copolímero disponible comercialmente en Boehringer Ingelheim, (Ingelheim, Alemania y Petersburg, Virginia, EE.UU.). El material compuesto se colocó brevemente en un horno calentado debajo del punto de fusión del material del

ejemplo 1 y a presión reducida para eliminar completamente el disolvente de acetona del dispositivo médico implantable.

El dispositivo de este ejemplo es particularmente adecuado para situaciones médicas que requieren recrecimiento, o regeneración, de tejido en el sitio del defecto o la lesión. Por ejemplo, en algunas aplicaciones dentales se crea un espacio o se agranda en la mandíbula como parte de un procedimiento de reparación. A menos que se evite que el tejido gingival circundante rellene el espacio, el hueso no volverá a crecer en el espacio según se deseé. El dispositivo de este ejemplo se coloca sobre el espacio en el hueso para evitar el crecimiento hacia dentro de los tejidos indeseados en el espacio, mientras que se fomenta el recrecimiento del tejido óseo deseado. Con los dispositivos convencionales fabricados de ePTFE solo, el ePTFE se queda de forma permanente en el sitio de implantación. En algunas situaciones, puede ser deseable colocar un segundo dispositivo dental implantable, tal como un corchete metálico, en el tejido óseo recién crecido. Proporcionar un material de barrera de tejido de ePTFE con un material bioabsorbible de acuerdo con la presente invención permitiría que la porción bioabsorbible del dispositivo desaparezca del sitio de implantación y dejaría un camino sin obstruir a través del material de ePTFE para colocar un segundo implante dental.

#### 15 **Ejemplo 41**

Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto de la presente invención que tiene un componente no bioabsorbible combinado con un componente bioabsorbible (Figura 21). En este ejemplo, un material de velo bioabsorbible 6:1 acabado como se describe en el ejemplo 1 se une a un material de politetrafluoroetileno expandido poroso para formar una lámina implantable. La lámina se puede usar como reemplazo, o sustituto, para diversas membranas anatómicas. En particular, estas membranas son útiles como sustitutos de la duramadre y de otras membranas del sistema nervioso.

Se obtuvo un material bioabsorbible de acuerdo con el ejemplo 1 y se colocó enzima de un material de lámina de ePTFE fina que tiene fibrillas frágiles y volúmenes de poro espaciosos. El material de ePTFE se fabricó de acuerdo con la patente de EE.UU. N° 5.476.589 concedida a Bacino.

25 Las dos láminas de material se unieron con disolvente usando la solución de PLA:TMC/acetona descrita anteriormente. Una vez unida, la acetona se retiró con calor y vacío. El resultado fue un material de lámina compuesto adecuado para usar como dispositivo médico implantable.

#### **Ejemplo 42**

Este ejemplo describe el uso de un material de velo estirado autocohesionado poroso de la presente invención como envoltura de soporte externa para una estructura anatómica u órgano (Figura 11). La envoltura también se puede usar en un sitio anastomósico para minimizar las pérdidas y las adherencias tisulares.

En este ejemplo se realizó un estudio de compatibilidad tisular en un grupo de animales. En el estudio, una pieza de material de velo estirado autocohesionado poroso fabricado de acuerdo con el ejemplo 1 se cortó en una pieza rectangular de 2 cm X 5 cm. El material de velo estirado 6:1 uniaxialmente acabado del ejemplo 1 exhibió capacidad para alargarse en la dimensión más larga del velo (es decir, 10 cm). Un material control fabricado de materiales no bioabsorbibles se obtuvo de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ con el nombre comercial PRECLUDE® Dura Substitute (PDS).

Para los ensayos se usaron dos sitios en el colon de cada uno de ocho (8) conejos New Zealand White. En un sitio distal a aproximadamente 5 cm desde el ano, una pieza de uno de los materiales de prueba se envolvió alrededor del colon. Cinco centímetros por encima del colon, más proximal, se envolvió otra pieza de material de ensayo, diferente de la primera pieza. Los materiales formaron fundas alrededor de la serosa del colon y se pegaron en su lugar con GORE-TEX® Sutures.

Al final de siete (7) días y treinta (30) días, se sacrificó a todos los animales y los diversos materiales se recuperaron intactos. El segmento concreto del colon envuelto con cualquier adherencia acompañante se sumergió en 10 % de formalina tamponada neutra para histología con parafina. Las adherencias a los materiales se puntuaron.

Tras la evaluación macroscópica y el análisis histológico del material de velo de la presente invención se mostró incorporación del material de velo en la serosa a los siete (7) días. El material de velo de la presente invención se incorporó bien en la serosa del colon, así como a las adherencias circundantes el día treinta y uno (31). Se vio que el material de velo de la presente invención estaba altamente vascularizado a los siete (7) y treinta y un (31) días. El PDS no se incorporó en la serosa a los siete (7) y treinta y un (31) días ni tampoco el material se vascularizó.

El uso de un material de velo de la presente invención en combinación con un recubrimiento de un material de barrera de adhesión bioabsorbible, tal como un biomaterial de alcohol polivinílico (PVA) parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa o ácido hialurónico podría ser ventajoso.

**Ejemplo 43**

Este ejemplo describe la construcción de una realización de la presente invención en forma de un compuesto que tiene propiedades trombogénicas suficientes para detener rápidamente la hemorragia y proporcionar hemostasia en el lugar de la hemorragia.

5 Un material de velo autocohesionado estirado muy altamente poroso de la presente invención se construyó como se describe en el ejemplo 16, citado anteriormente, y se ha demostrado que tiene propiedades trombogénicas similares a las descritas en el ejemplo 18, citado anteriormente.

10 En referencia a las Figuras 21 - 21E, el material de velo (22) se adhirió a un material sustrato (24, 29) para formar un compuesto (21). En este ejemplo, el material sustrato estable en forma de un material de politetrafluoroetileno (PTFE) espumoso poroso que tiene una capa de material de barrera de tetrafluoroetileno de alta resistencia colocado entre el material de velo y el material de PTFE para evitar la adhesión permanente del material de velo al material de PTFE poroso evitar el crecimiento celular hacia el interior o procesos celulares en el material de PTFE poroso.

15 El material de PTFE espumoso se hizo de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. Nº 5.429.869, concedida a McGregor y col. El material sustrato de PTFE espumoso se hizo combinando una dispersión de partículas de PTFE con una población de microesferas termoplásticas expandibles. Tras la exposición a calor o a otra fuente de energía, el gas contenido en las microesferas se expandió. A medida que las microesferas se expandían, el material de PTFE circundante se desplazó y formó una estructura en armazón tridimensional, o red,

20 fabricado de nodos y fibrillas de PTFE expandido coherentes y microesferas expandidas. La interacción del PTFE y las microesferas hicieron que el PTFE se expandiera en tres dimensiones. El producto de PTFE espumoso resultante tenía, entre otros, una distribución uniforme de los nodos y fibrillas en todas las direcciones, flexibilidad y un grado de compresibilidad resiliente. Dichas microesferas termoplásticas están disponibles comercialmente de Nobel Industries Sweden, Sundsvall, Suecia, con el nombre comercial EXPANCEL®. Estas microesferas se pueden obtener en diversos tamaños y formas con temperaturas de expansión que generalmente varían de 80 °C a 130 °C.

25 Una microesfera EXPANCEL® típica tiene un diámetro promedio inicial de 9 a 17 micrómetros y un diámetro promedio expandido de 40 a 60 micrómetros. De acuerdo con Nobel Industries, las microesferas tienen una densidad verdadera sin expandir de 1250 - 1300 kg/m<sup>3</sup> y una densidad expandida inferior a 20 kg/m<sup>3</sup>. Una mezcla de PTFE, en forma de pasta, dispersión o polvo, y microesferas, en forma de polvo seco o solución, se mezclan en proporciones de 1 a 90 % en peso de microesferas, prefiriéndose de 5 a 85 % en peso de microesferas. Debe

30 apreciarse que se puede crear una amplia gama de productos, incluso con un porcentaje de microesferas de simplemente 0,1 a 5 % en peso; de forma similar, para algunos usos, se pueden crear productos rellenos con un porcentaje de microesferas de y/o otras cargas entre 90 a 909 o más por ciento en peso. La mezcla se puede producir por cualquier medio adecuado, incluyendo mezclado en seco de polvos, mezclado en húmedo, coagulación de dispersiones acuosas y cargas en suspensión, mezclado de alta cizalladura etc. Una vez realizada la mezcla, preferentemente la composición resultante se calienta hasta una temperatura de 80 °C a 170 °C durante un periodo de 0,5 a 10 minutos para activar las microesferas. No se realizó sinterización del material de PTFE espumoso poroso resultante. El material de PTFE espumoso usado en este ejemplo se obtuvo en W.L. Gore & Associates, Inc. (Elkton, MD, número de catálogo 7811156).

35 Una lámina de un material fluoropolimérico, que tiene una densidad superior a 2,0 g/cm<sup>3</sup>, se laminó en el material de PTFE espumoso para servir como material vehículo para el material de velo bioabsorbible. El material vehículo también puede servir como material de barrera a líquidos y/o el crecimiento celular hacia el interior o procesos celulares. La lámina de material fluoropolimérico estaba en forma de una sola capa de una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE) fina que tiene un espesor de aproximadamente 0,005 mm. La membrana tenía una resistencia a la tracción de aproximadamente 49.000 psi (aproximadamente 340 KPa) en una primera dirección y una resistencia a la tracción de aproximadamente 17.000 psi (aproximadamente 120 KPa) en una segunda dirección perpendicular a la primera dirección. Las mediciones de tracción se realizaron a 200 mm/min. La tasa de carga con un espacio mandibular de 2,5 cm. La membrana acabada tenía una densidad de aproximadamente 2,14 g/cm. La membrana de PTFE se unió al material de PTFE espumoso con calor y presión aplicado con un soldador manual (Weber Modelo nº EC2002-M, disponible en McMaster Carr). La temperatura de los soldadores se fijó a 427 °C.

40 50 El material de velo bioabsorbible autocohesionado estirado muy altamente poroso se adhirió al material portador de membrana de PTFE con una composición copolimérica bioabsorbible de ácido poliláctico y ácido poliglicólico disueltos en un disolvente de acetona. Esta solución de material adhesivo bioabsorbible se aplicó a la superficie expuesta del material portador de membrana de PTFE fina, seguido inmediatamente de la colocación del material de velo sobre el material adhesivo para que una población de filamentos del material de velo en contacto con la solución adhesiva. Cuando el disolvente de acetona se hubo evaporado del material adhesivo, la población de filamentos en contacto con el adhesivo se unió a la porción del material de membrana de PTFE fina del material sustrato. Un esquema de esta construcción se ilustra en la figura 22.

45 55 La construcción acabada se coloca en el interior de una bolsa de almacenamiento de papel de aluminio metálica y se esterilizó mediante exposición a óxido de etileno. La bolsa de almacenamiento se proporciona con un material de la serie triboeléctrica para generar una carga de electricidad estática sobre la construcción, en particular el material

de velo, a medida que la construcción se elimina de la bolsa de almacenamiento.

**Ejemplo 44**

Este ejemplo describe el uso de la presente invención para establecer hemostasia en un lugar de hemorragia en un animal homeotérmico sujeto. Una realización de la presente invención como se describe en el ejemplo 43, citado anteriormente, se obtuvo y se colocó sobre un hígado porcino traumatizado que sufre una hemorragia grave. El material de velo bioabsorbible de la invención se colocó sobre el tejido hemorrágico y se aplicó presión manual a la porción no bioabsorbible de la invención para mantener el material de velo en contacto con el tejido hemorrágico. Tras varios minutos (por ejemplo, menos de diez minutos), la presión aplicada manualmente se alivió y se observó que la hemorragia había parado. Tras la hemostasia, el componente no bioabsorbible de la invención se dejó en el lugar de la hemorragia durante un tiempo para permitir un breve periodo de calentamiento y la posterior incorporación del material de velo bioabsorbible. Una vez que se ha producido un grado de cicatrización, el componente no bioabsorbible se separó fácil y no traumáticamente del material de velo bioabsorbible y se retiró del cuerpo del animal sujeto.

## REIVINDICACIONES

1. Un artículo implantable que comprende filamentos bioabsorbibles continuos formados por fusión y filamentos bioabsorbibles discontinuos formados por fusión entremezclados para formar un velo poroso (22), en el que dichos filamentos están autocohesionados entre sí en múltiples puntos de contacto, en el que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente o mezclado con al menos un componente polimérico amorfó, en el que los filamentos poseen inmiscibilidad parcial a completa de las fases de los componentes poliméricos cuando está en un estado cristalino; y en el que dicho velo poroso tiene un porcentaje de porosidad superior a noventa en ausencia de componentes adicionales, en el que el velo poroso es un velo estirado uniaxialmente y en el que los filamentos se han erosionado a través de un procedimiento de cardado cuando al menos algunos de los filamentos del velo se enganchan y se separan entre sí; y  
un material no bioabsorbible (24) unido de forma extraíble a una población de dichos filamentos formados en fusión.
2. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que el porcentaje de porosidad es superior a noventa y uno.
3. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que el al menos un componente polimérico semicristalino está unido covalentemente a al menos un componente polimérico amorfó.
4. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que el al menos un componente polimérico semicristalino está mezclado con el al menos un componente polimérico amorfó.
5. El artículo implantable de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que al menos uno de los componentes es un copolímero de bloques.
6. El artículo implantable de la reivindicación 1, en el que al menos un componente polimérico semicristalino tiene un punto de fusión superior a ochenta grados centígrados (80 °C).
7. El artículo implantable de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un material bioabsorbible unido a una población de dichos filamentos formados por fusión.
8. El artículo implantable de la reivindicación 7, en el que el material bioabsorbible está en forma de filamentos continuos formados por fusión entremezclados para formar un velo poroso, en el que dichos filamentos están autocohesionados entre sí en múltiples puntos de contacto, en el que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente o mezclado con al menos un componente polimérico amorfó, en el que los filamentos poseen inmiscibilidad parcial a completa de las fases de los componentes poliméricos cuando está en un estado cristalino.
9. El artículo implantable de la reivindicación 1 en forma de una lámina sustancialmente plana.
10. El artículo implantable de la reivindicación 1 en forma de dos o más láminas planas.
11. El artículo implantable de la reivindicación 10, en el que dichas láminas se unen entre sí para formar un laminado.
12. El artículo implantable de la reivindicación 1, 10 u 11, en el que el material no bioabsorbible está en forma de una lámina.
13. El artículo implantable de la reivindicación 12, en el que dicha lámina no bioabsorbible comprende un material fluoropolimérico.
14. El artículo implantable de la reivindicación 13, en el que dicho material fluoropolimérico es politetrafluoroetileno.
15. El artículo implantable de la reivindicación 12, cuando depende de la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en el que dicho material de la lámina no bioabsorbible tiene un lado que es una barrera al crecimiento celular hacia el interior.
16. El artículo implantable de la reivindicación 12, cuando depende de la reivindicación 11, en el que dicho material de la lámina no bioabsorbible tiene un segundo lado que es una barrera al crecimiento celular hacia el interior.
17. El artículo implantable de la reivindicación 15, en el que dicha población de filamentos está unida a dicho lado de dicho material de la lámina no bioabsorbible que es una barrera al crecimiento celular hacia el interior.
18. El artículo implantable de la reivindicación 17, en el que dicha población de filamentos está unida a dicho segundo lado de dicho material de la lámina no bioabsorbible que es una barrera al crecimiento celular hacia el interior.
19. Un procedimiento de fabricar un artículo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:

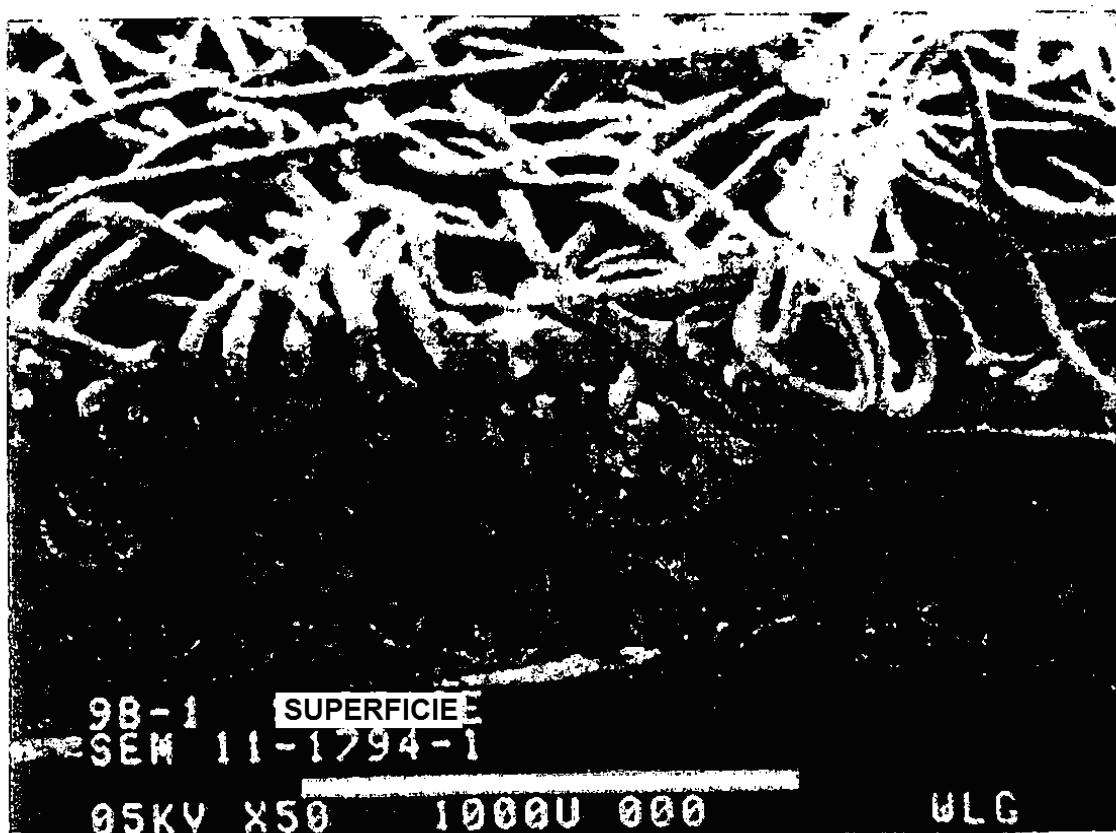
proporcionar un material de velo precursor poroso que comprende entremezclados filamentos bioabsorbibles continuos formados por fusión y filamentos bioabsorbibles discontinuos formados por fusión, en el que dichos filamentos están autocohesionados entre sí en múltiples puntos de contacto, en el que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente o mezclado con al menos un componente polimérico amorfó, en el que los filamentos poseen inmiscibilidad parcial a completa de las fases de los componentes poliméricos cuando está en estado cristalino;

5 estirar dicho material de velo precursor en una dirección uniaxial;

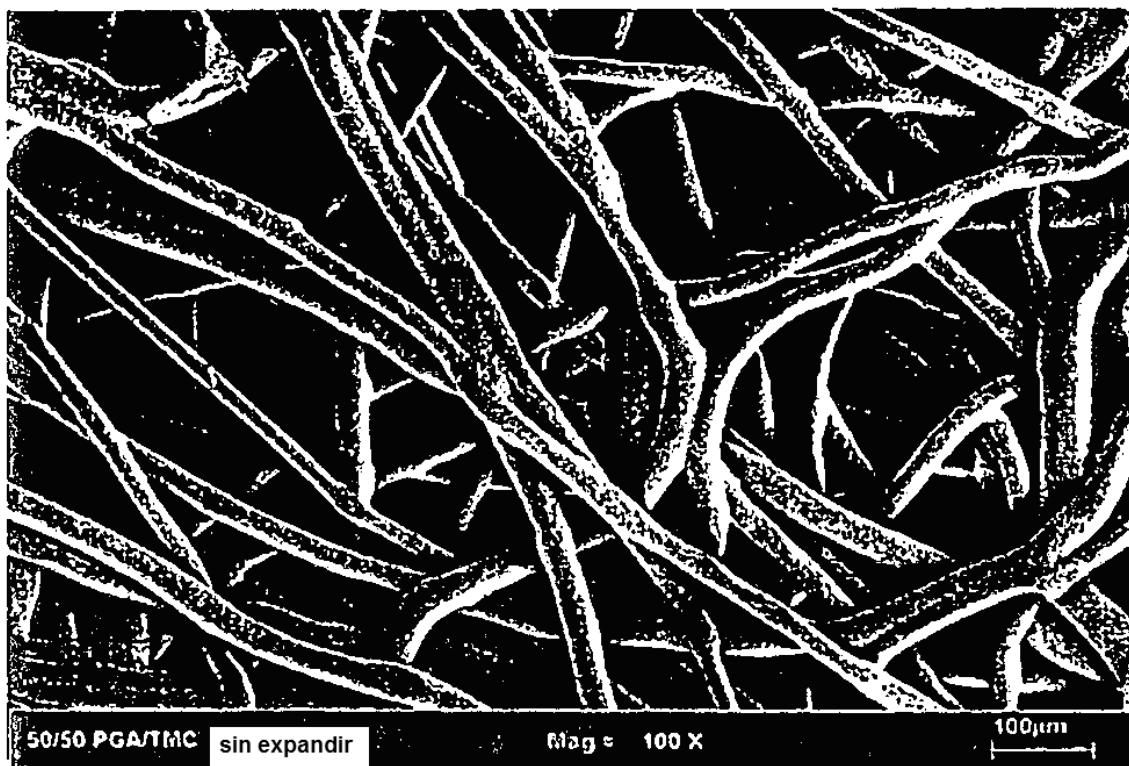
recocer dicho material de velo precursor estirado;

10 erosionar los filamentos del material de velo a través de un procedimiento de cardado de modo que al menos algunos de los filamentos del velo se enganchen y separen entre sí; y

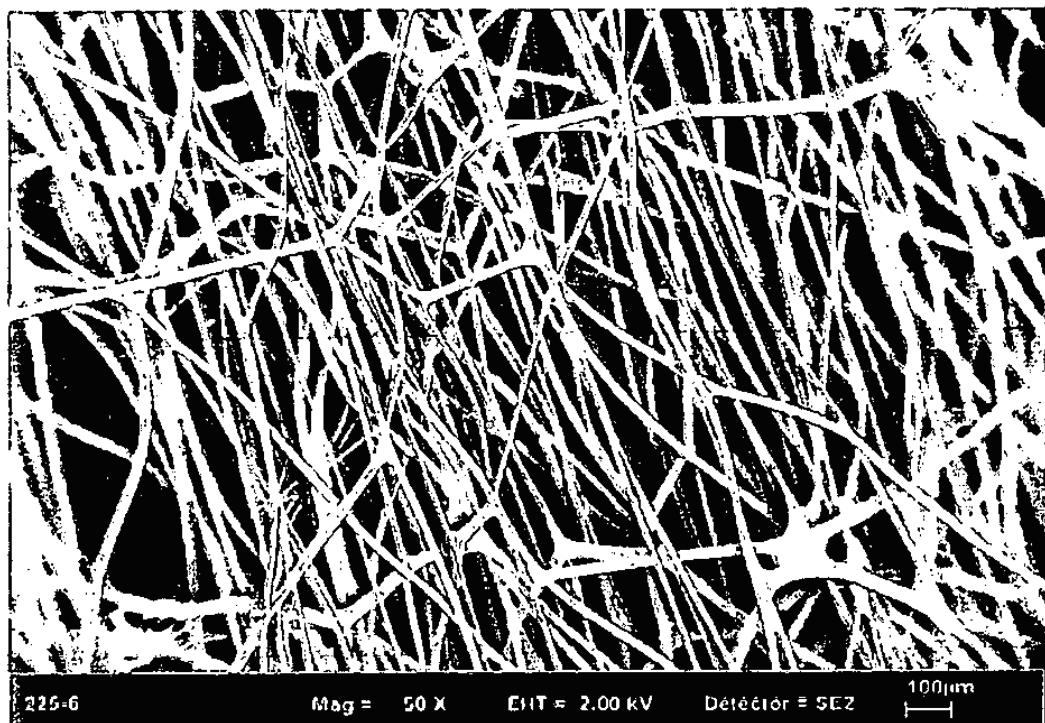
unir de forma extraíble un material no bioabsorbible al material de velo.



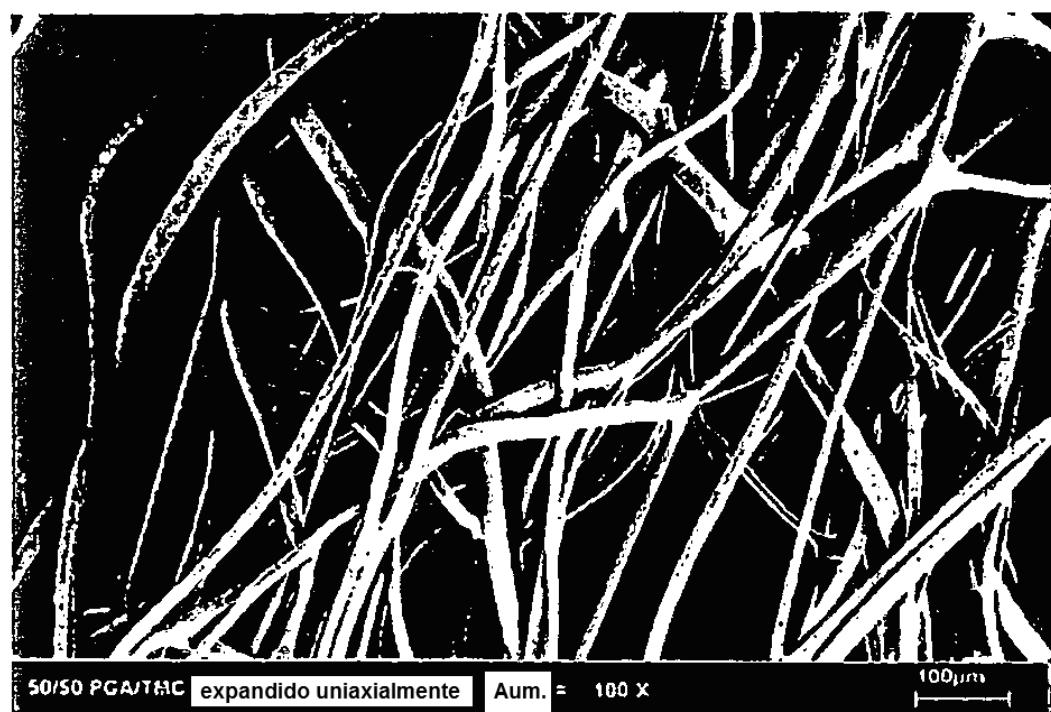
**FIG. 1**  
**TÉCNICA ANTERIOR**



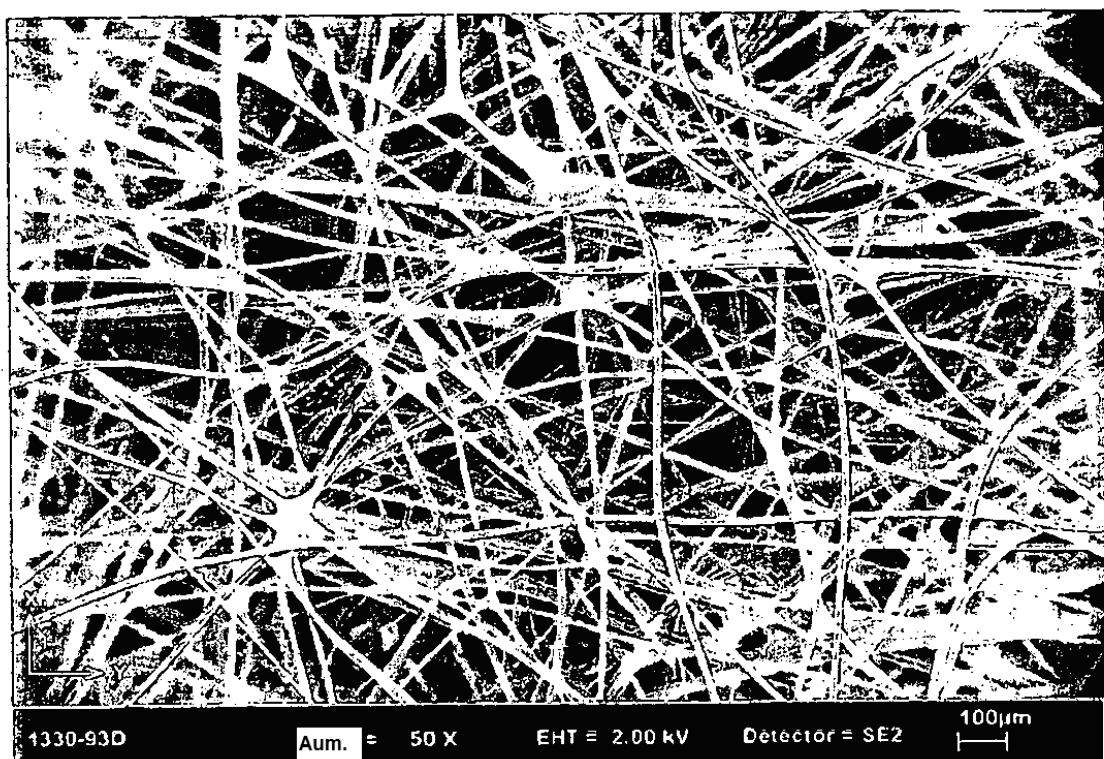
**FIG. 1A**  
TÉCNICA ANTERIOR



**FIG. 2**



**FIG. 2A**



**FIG. 3**

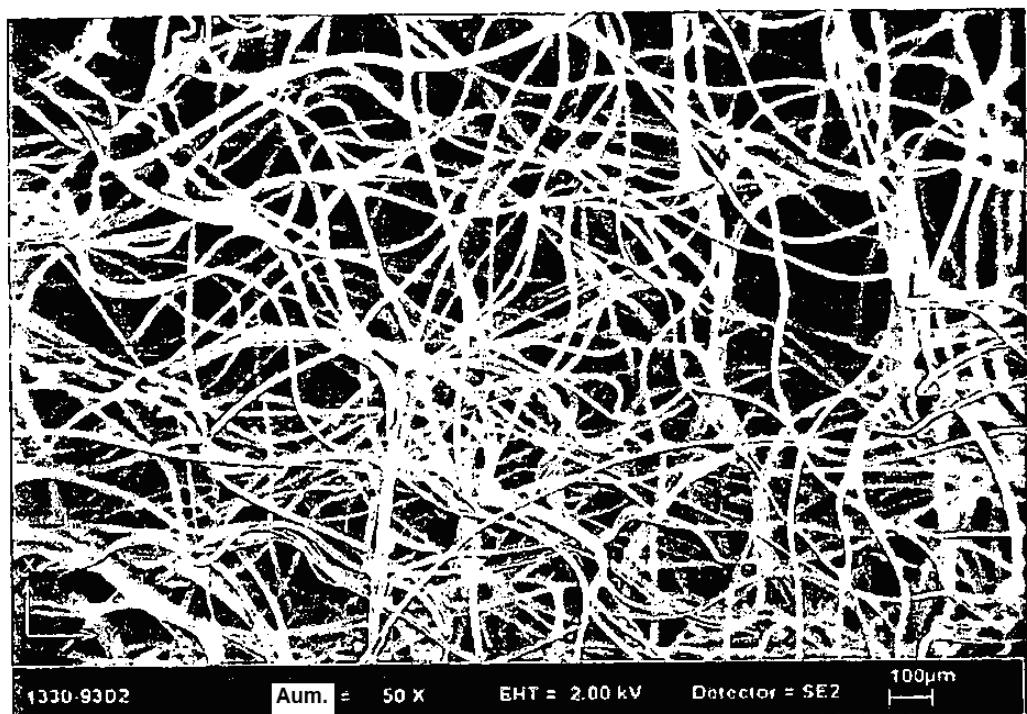


FIG. 4

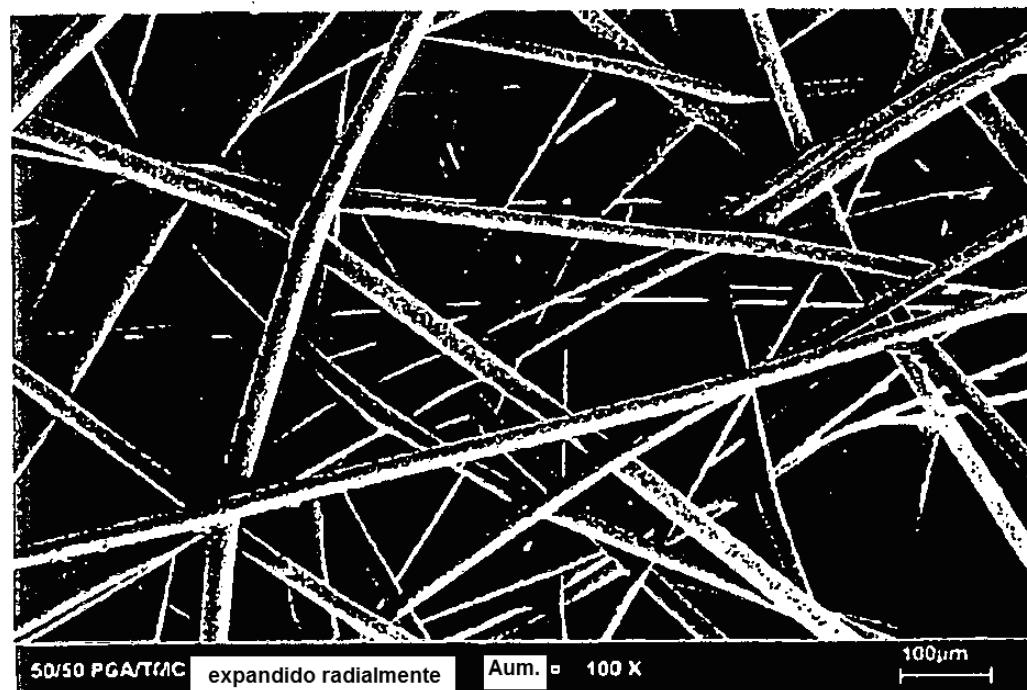
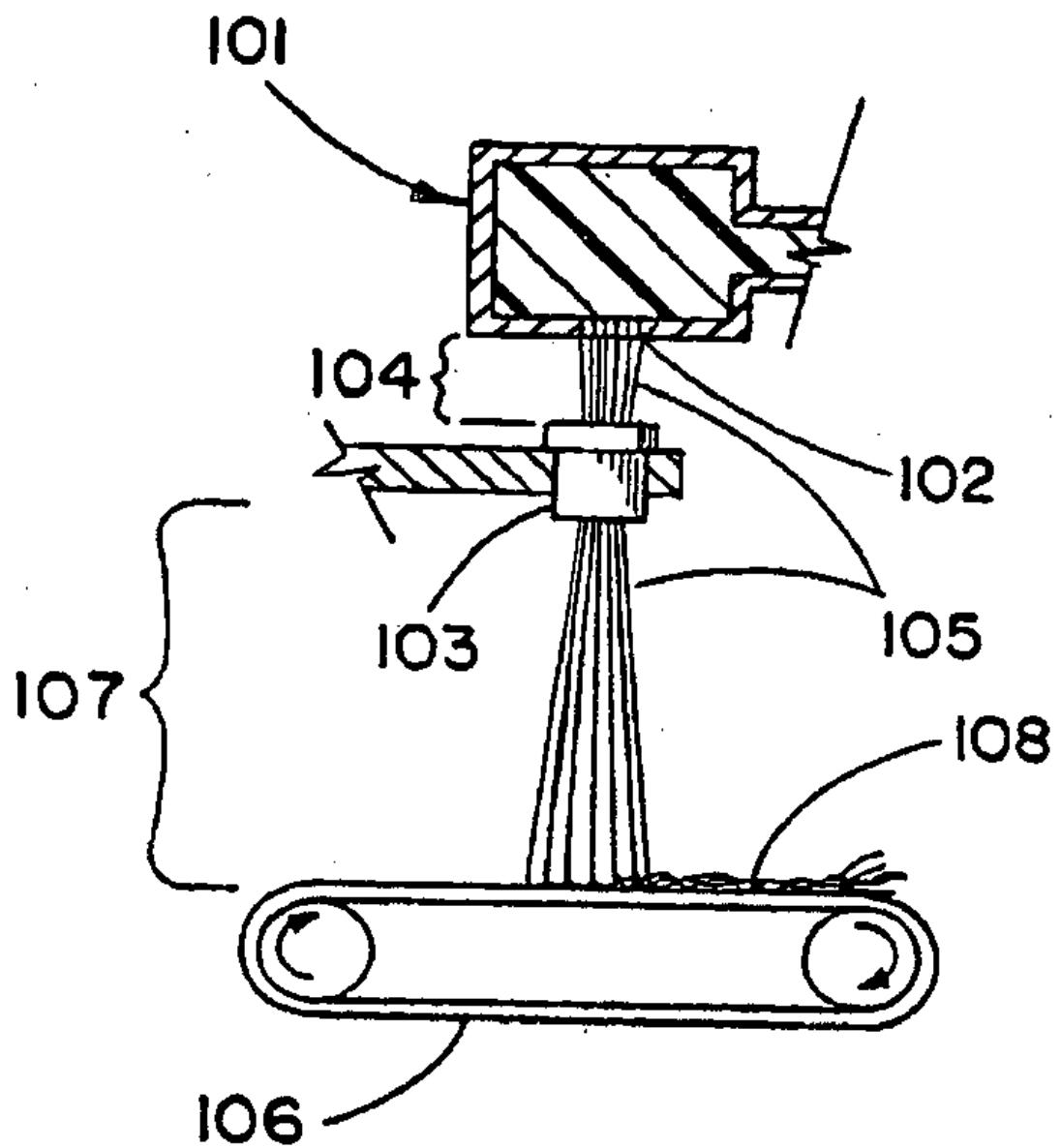


FIG. 4A



*Fig.5*

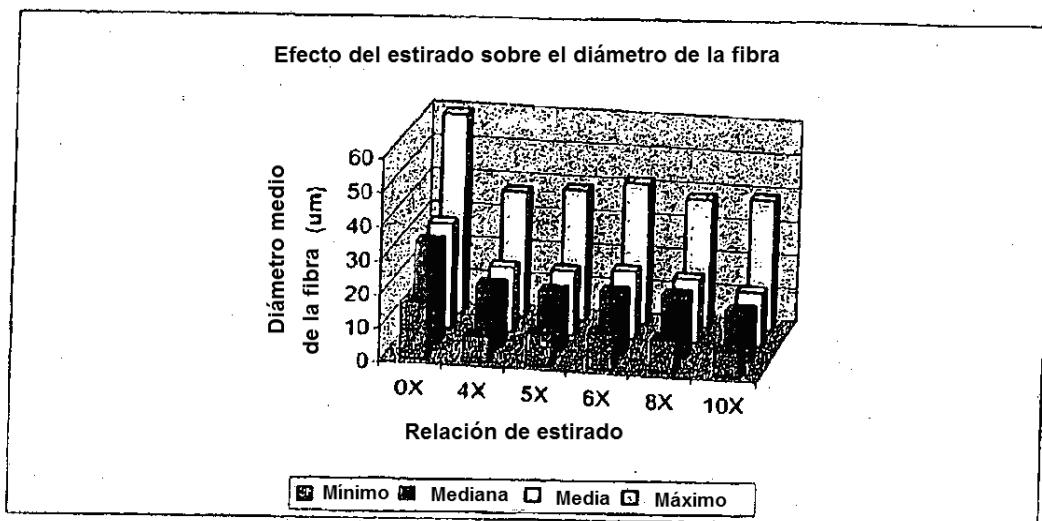


Fig.6

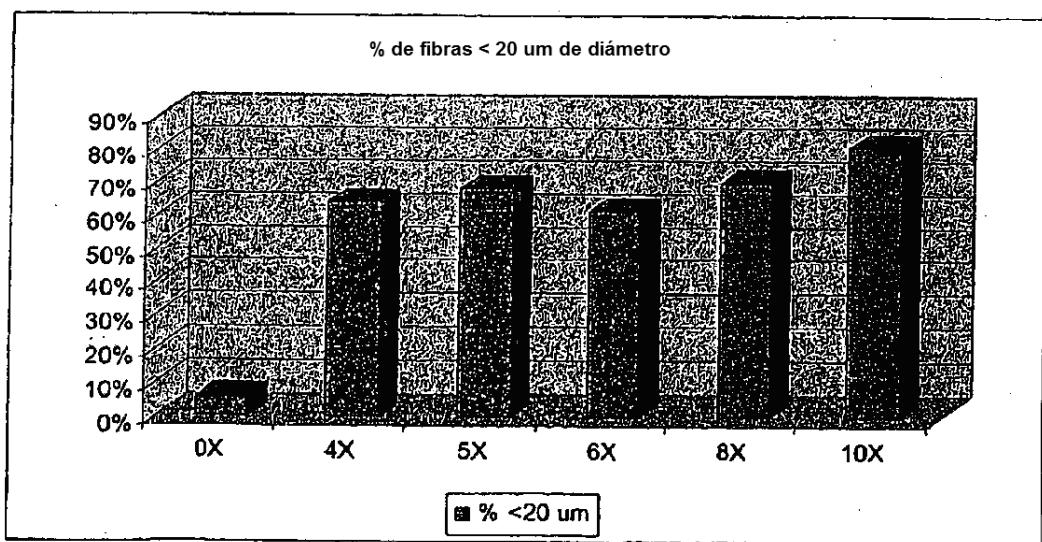


Fig.7

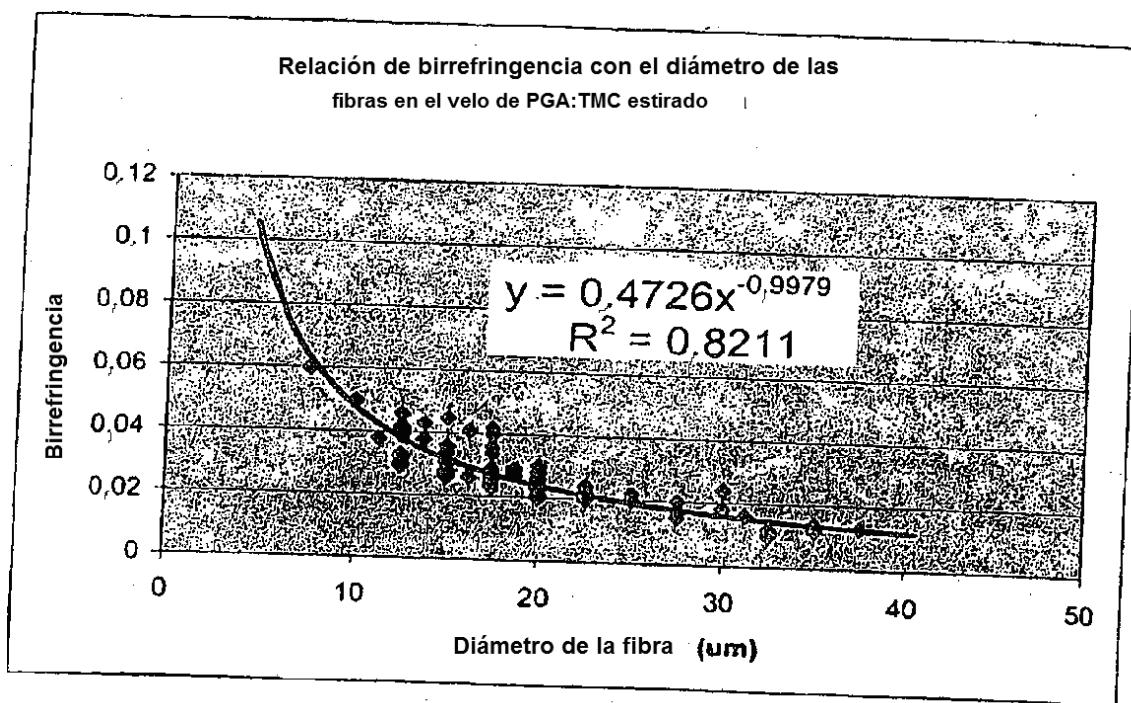


Fig.8

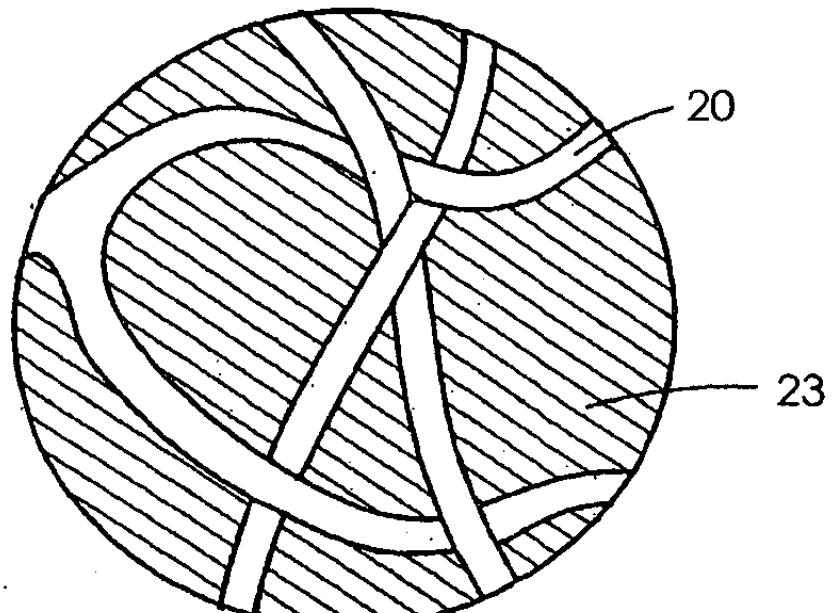


Fig.9

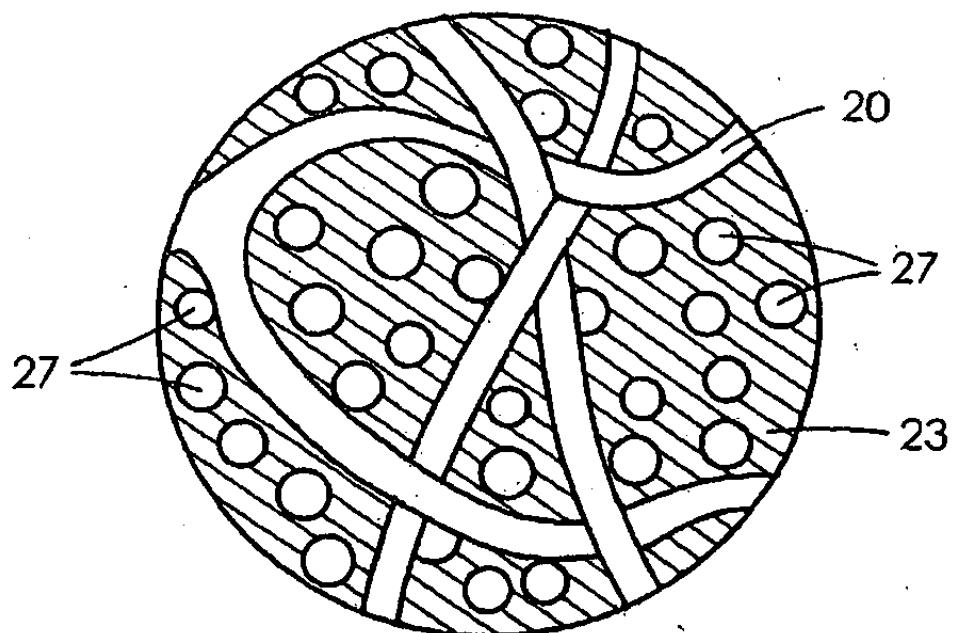
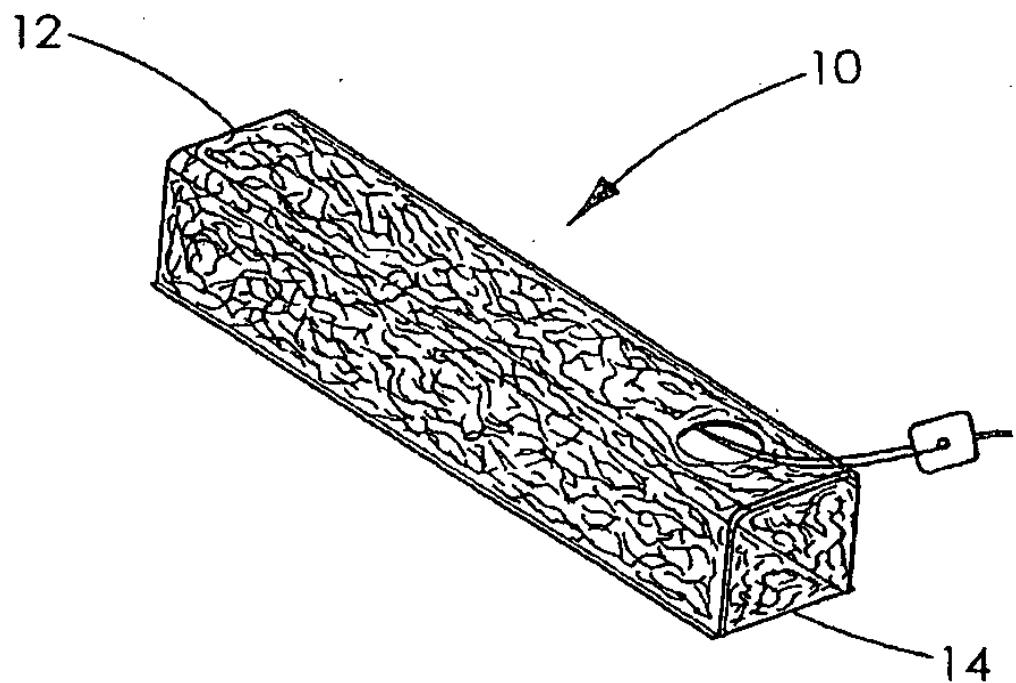


Fig.9A



*Fig. 10*

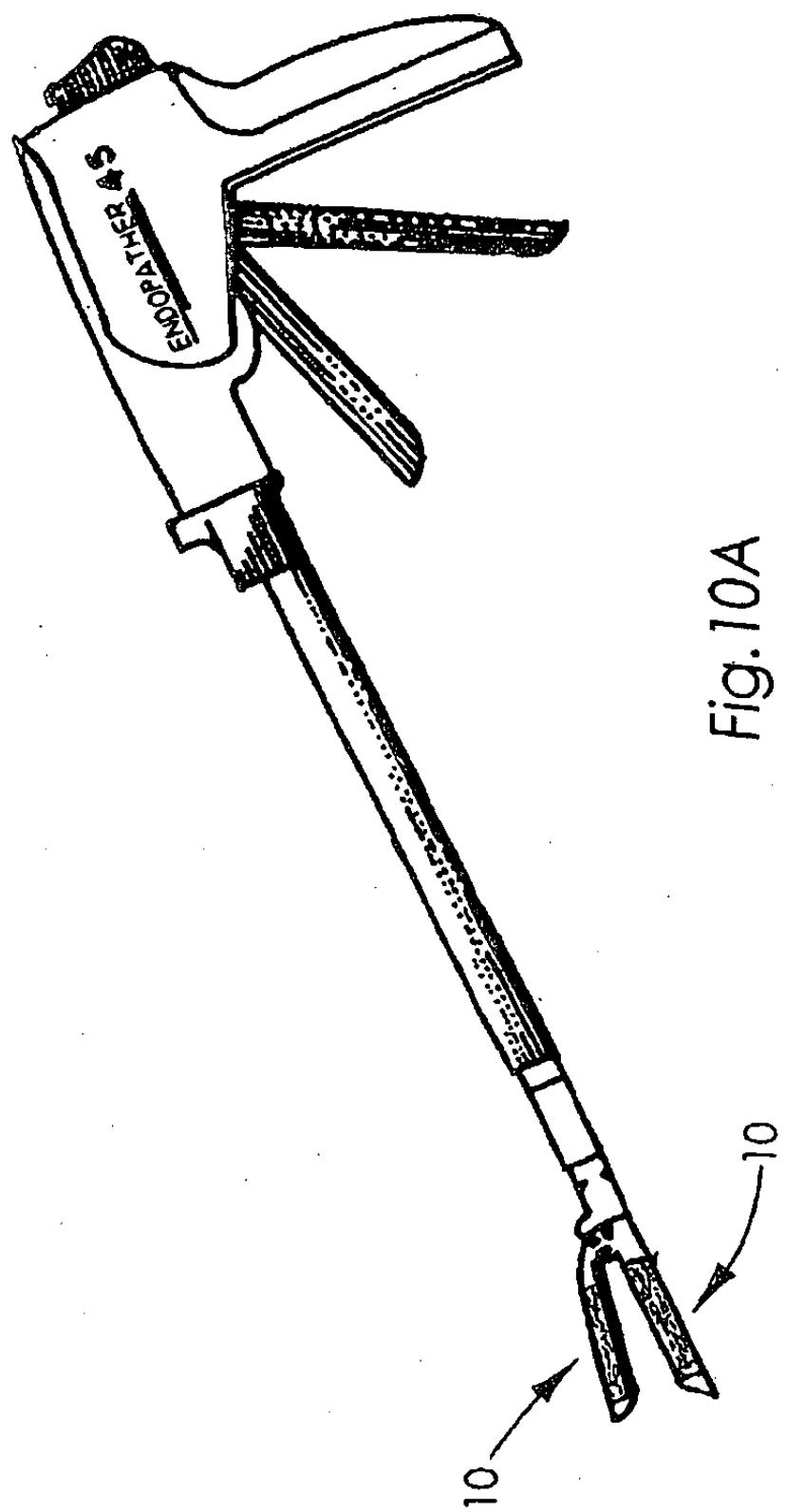


Fig. 10A

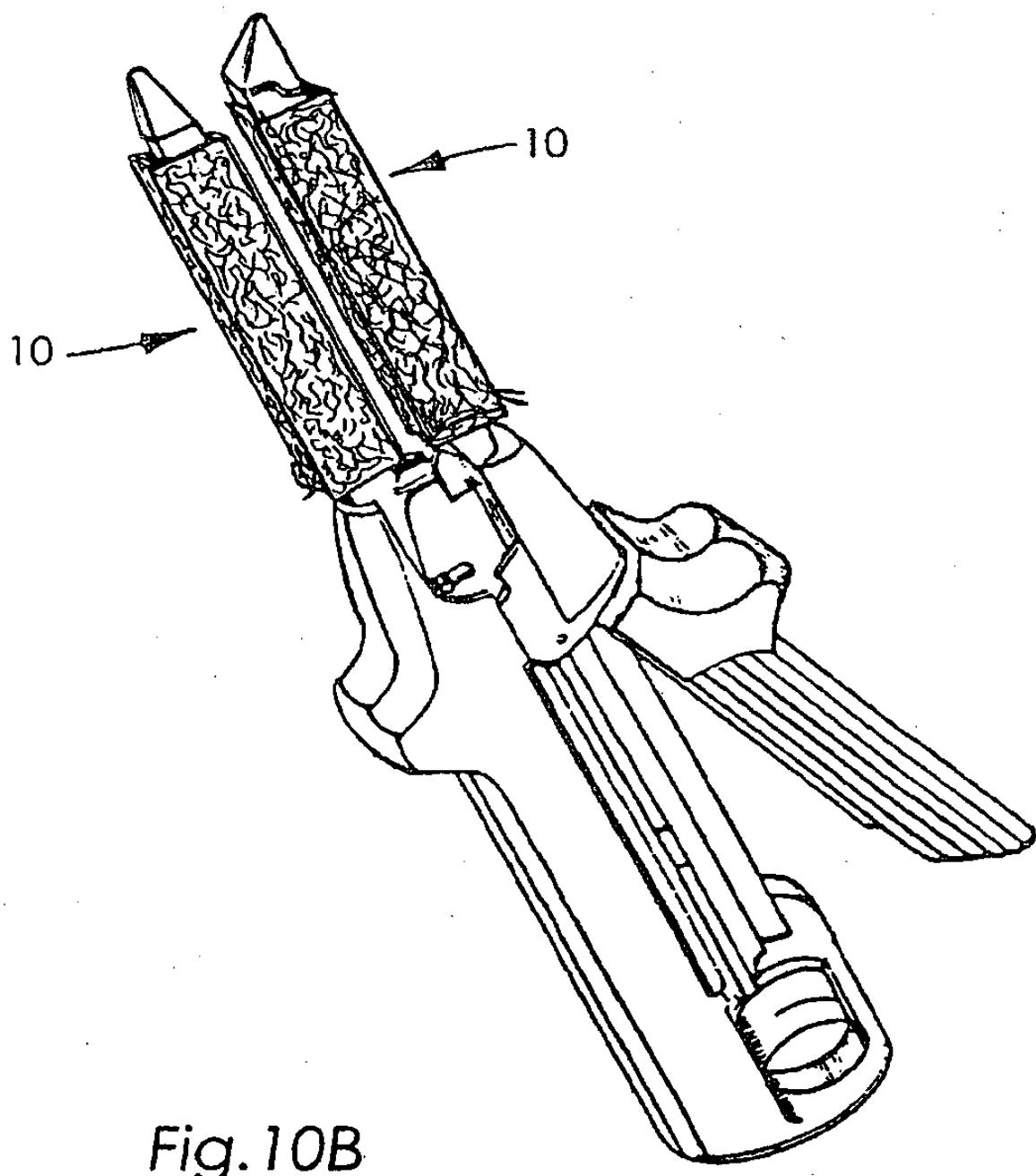


Fig. 10B

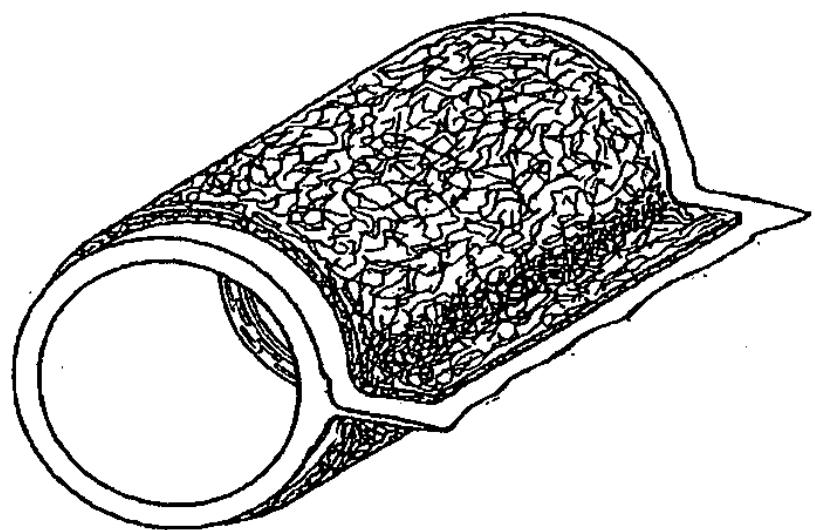


Fig. 11

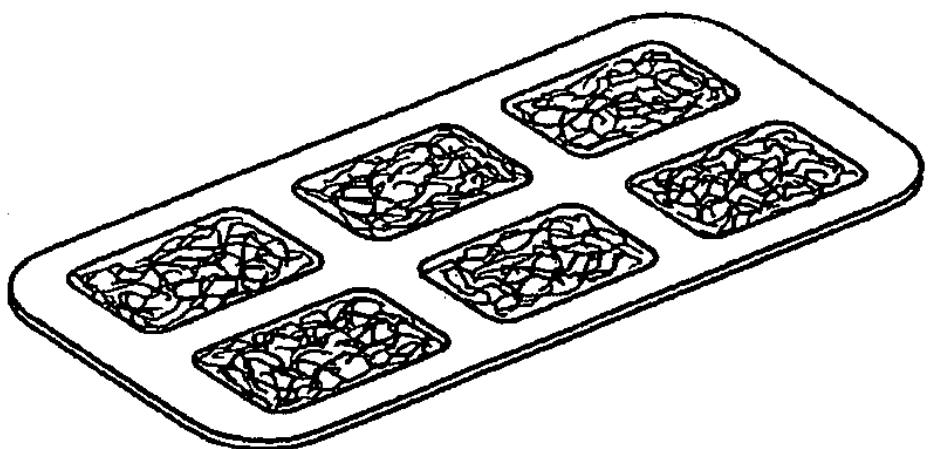


Fig. 12

Fig. 13

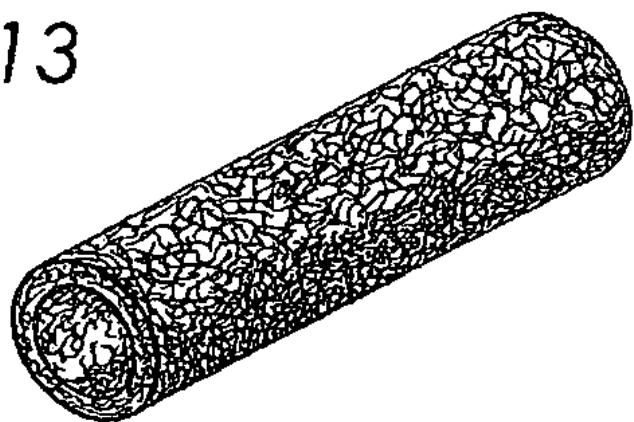
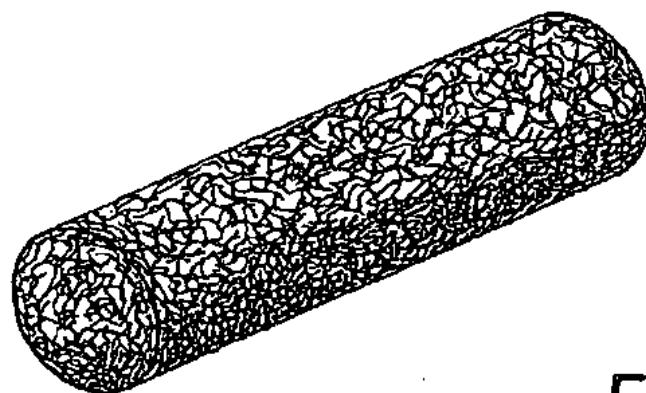
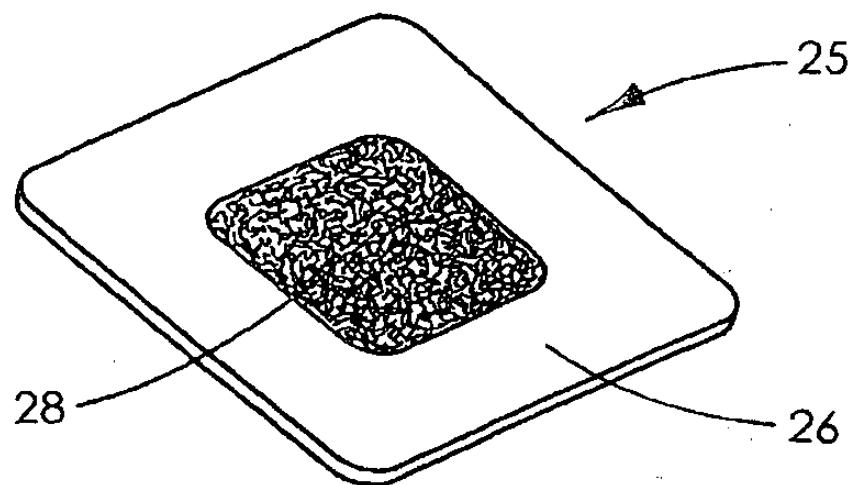
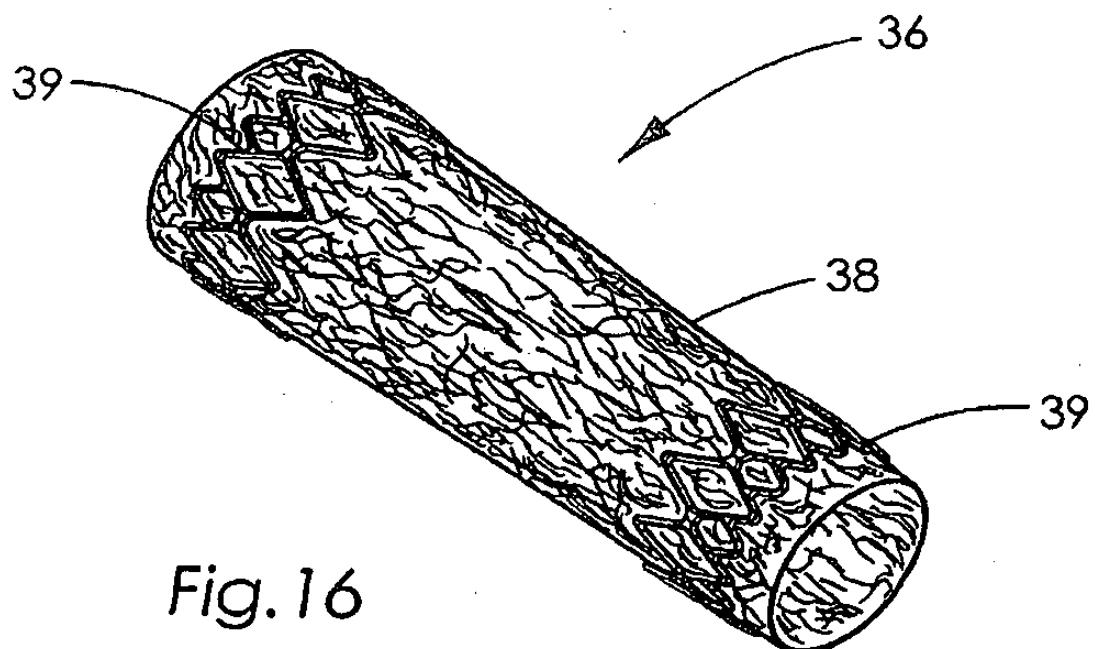


Fig. 14





*Fig. 15*



*Fig. 16*

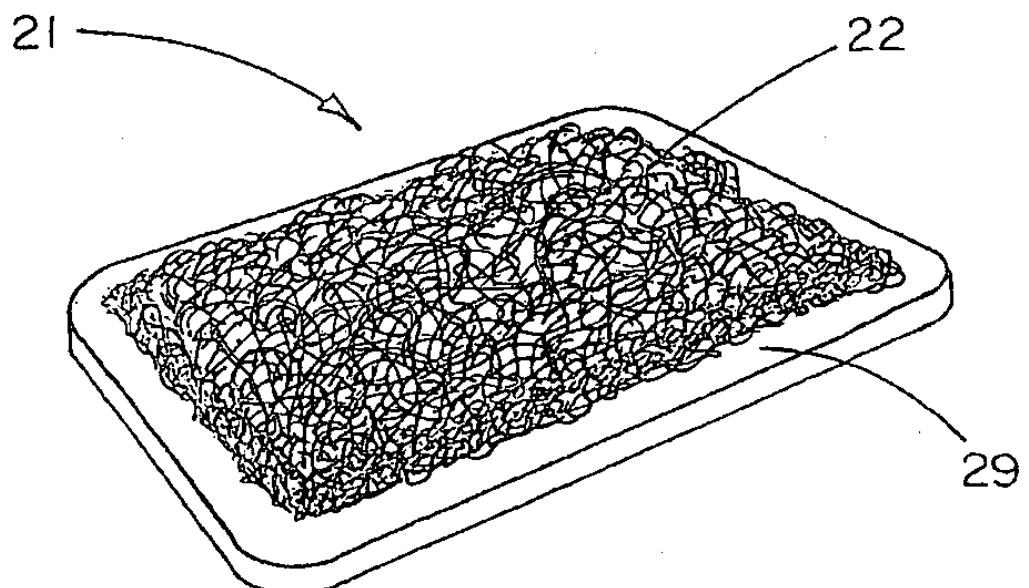


FIG. 15A

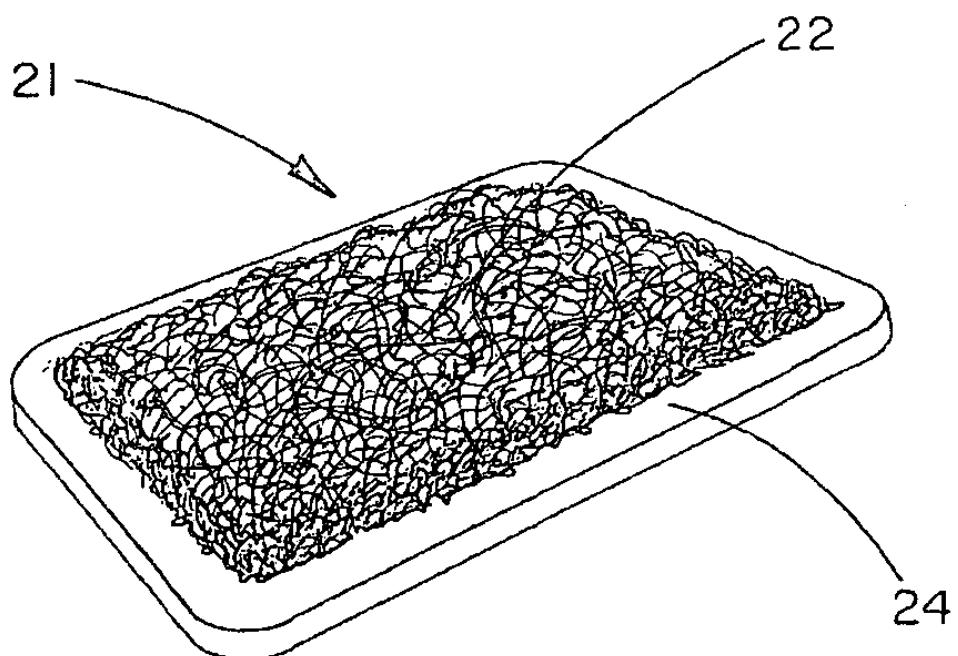


FIG. 15B

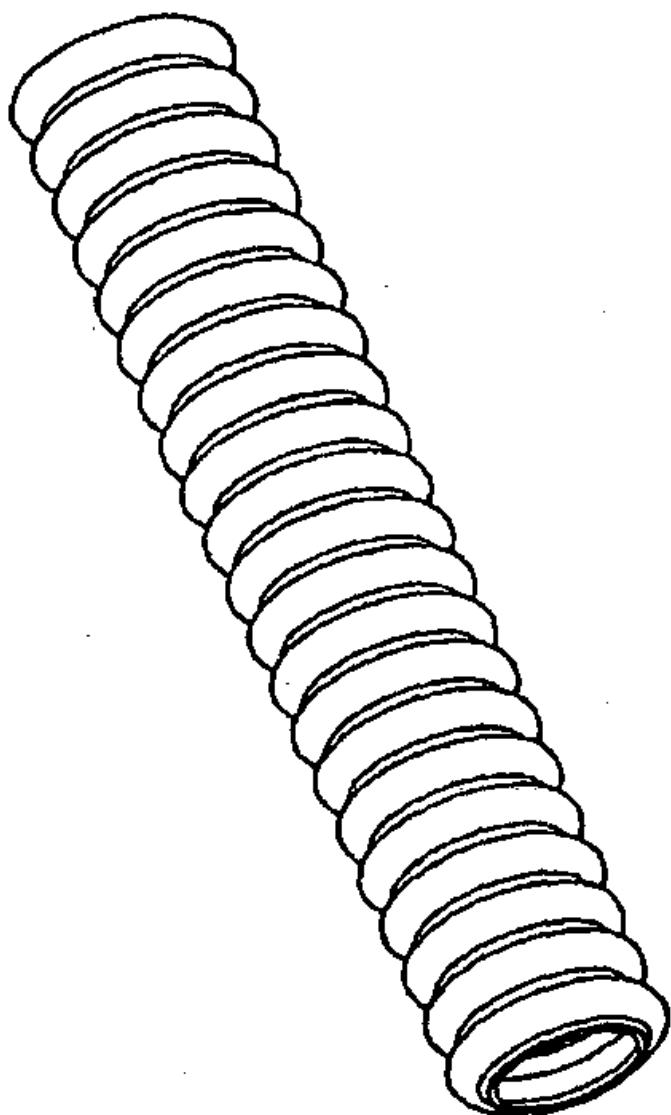


Fig. 17

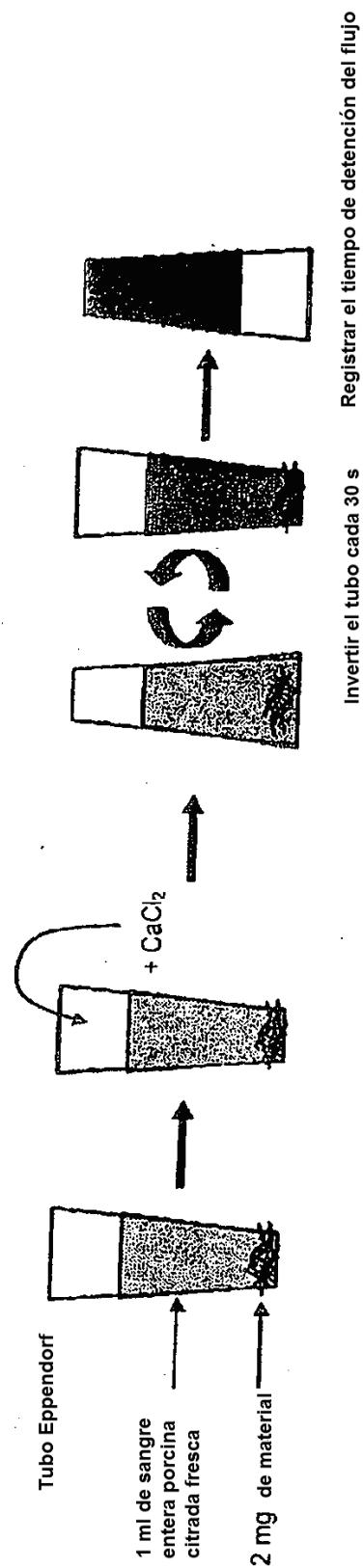
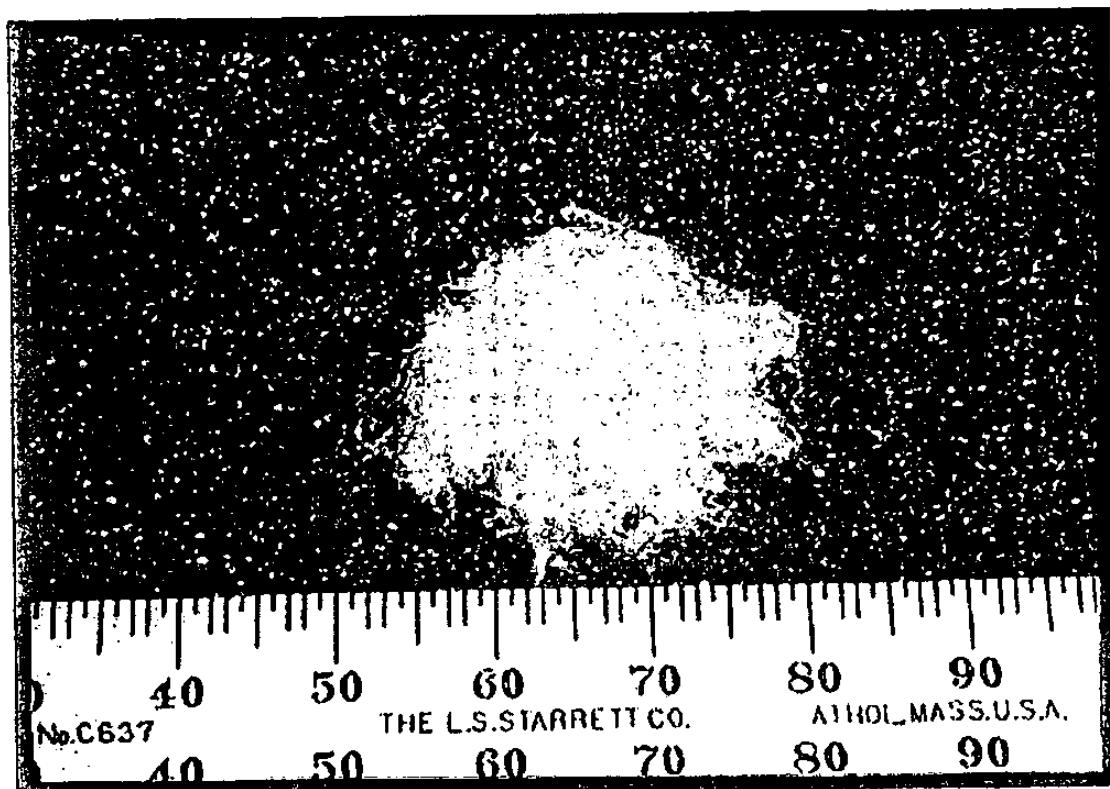
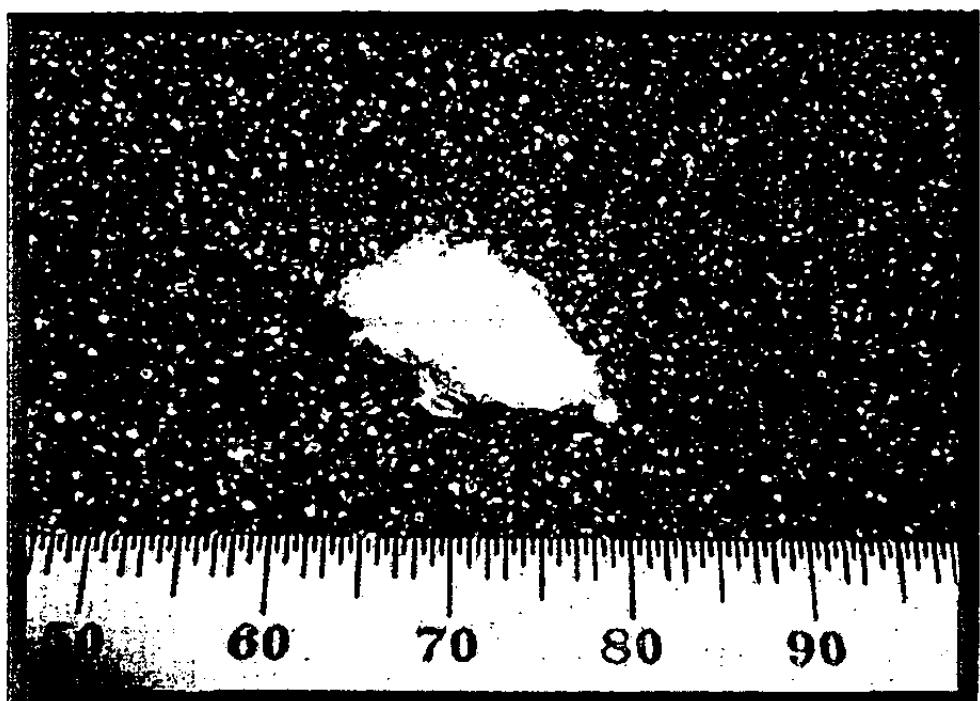


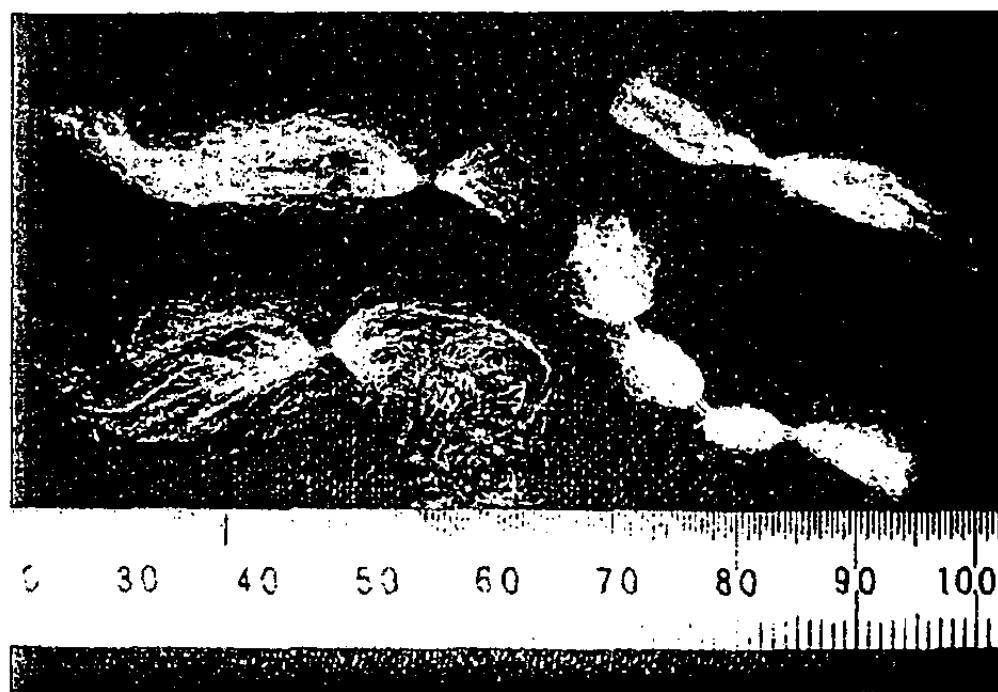
Fig. 18



**FIG. 19**



**FIG. 19A**



**FIG. 19B**

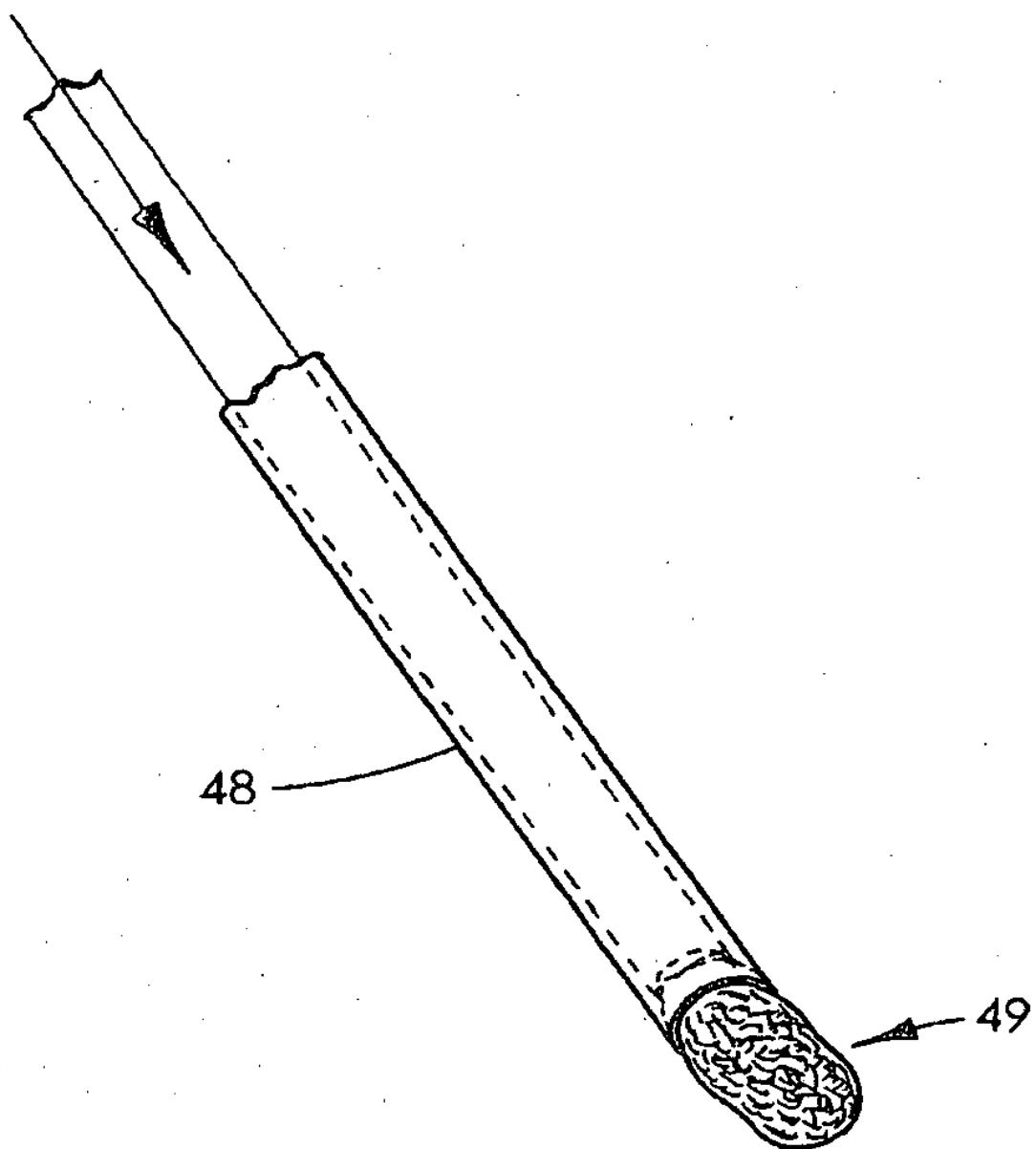
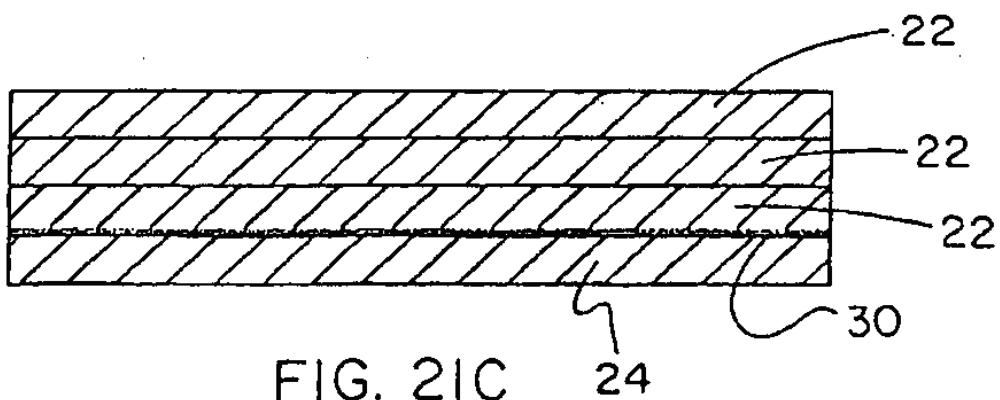
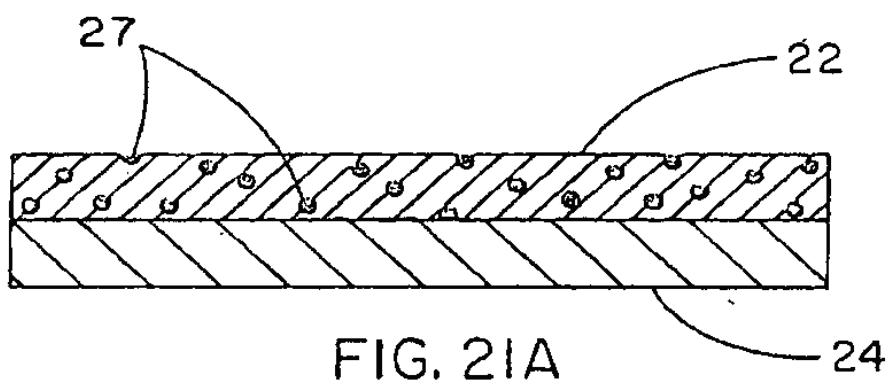
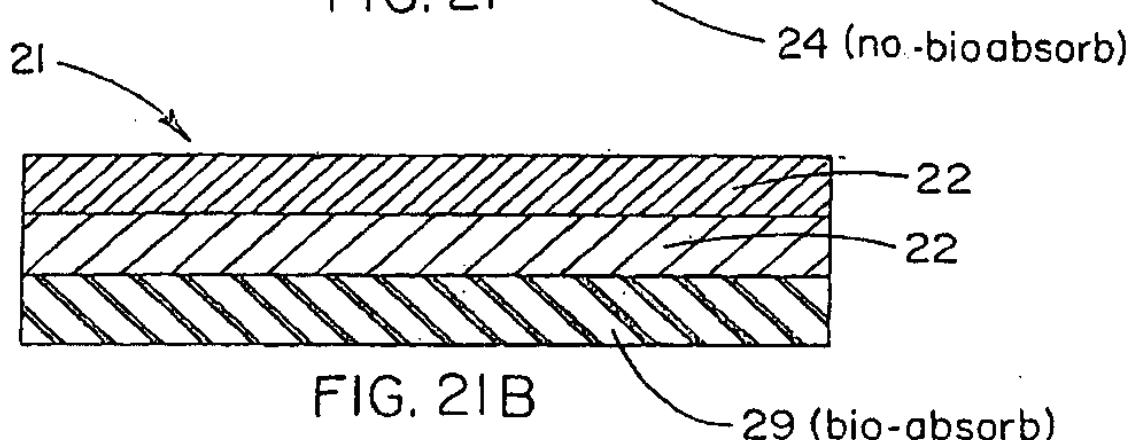
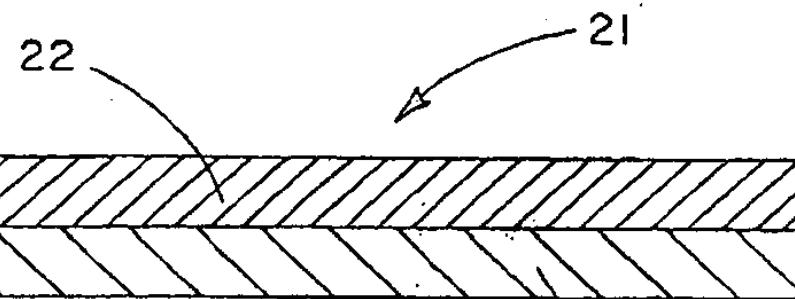


Fig.20



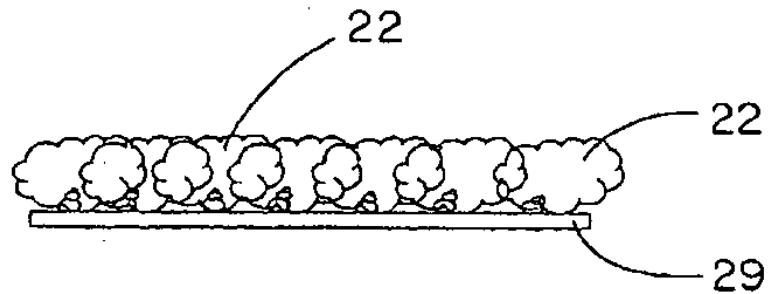


FIG. 21D

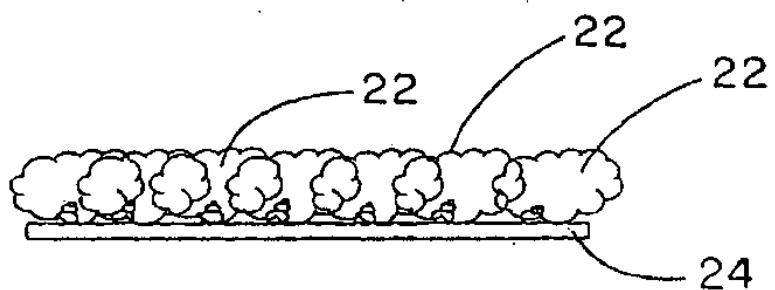


FIG. 21E

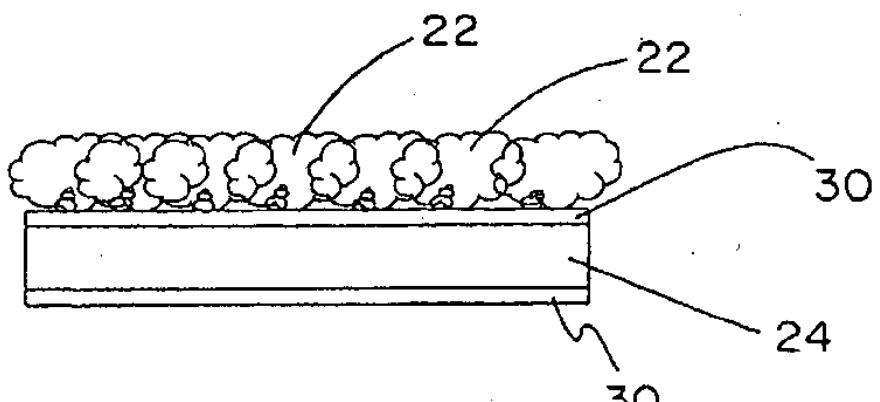


FIG. 22