

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 240**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06800216 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 1909701**

54 Título: **Materiales de tejido autoadherido altamente porosos**

30 Prioridad:

29.07.2005 US 192858

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

08.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FARNSWORTH, TED, R.;
FLYNN, CHARLES y
WHITE, CHARLES, F.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 240 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 tejido autoadherido altamente porosos

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 con materiales poliméricos bioabsorbibles en forma de tejidos filamentosos autoadheridos, no tejidos que tienen un grado elevado de porosidad.

Antecedentes de la invención

10 Se ha desarrollado una diversidad de compuestos poliméricos bioabsorbibles para su uso en aplicaciones médicas. Se pueden usar materiales fabricados a partir de estos compuestos para construir dispositivos implantables que no permanecen permanentemente en el cuerpo de un receptor del implante. Los materiales bioabsorbibles se retiran del organismo de un receptor del implante mediante un procedimiento fisiológico inherente del receptor del implante. Estos procedimientos pueden incluir disolución simple de la totalidad 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 productos de degradación de estos procedimientos por lo general se eliminan del receptor del implante a través de la acción de los pulmones, hígado y/o riñones. Se reconoce que en la bibliografía "biorreabsorbible", "reabsorbible", "bioabsorbible" y "biodegradable" son términos que se usan frecuentemente de forma indistinta. "Bioabsorbible" es el término preferente en el presente documento.

15 Se han usado compuestos poliméricos bioabsorbibles en aplicaciones de cierre y de reconstrucción de heridas durante muchas décadas. Las suturas son los ejemplos más notables. También se han producido artículos moldeados, películas, espumas, laminados, materiales tejidos y no tejidos con compuestos poliméricos bioabsorbibles. Se han combinado de forma que se puede liberar composiciones biológicamente activas con algunos de estos compuestos bioabsorbibles.

20 La Patente de Estados Unidos N° 6.165.217 ('217), expedida a Hayes, desvela un material bioabsorbible en forma de un tejido autoadherido no tejido (Figuras 1 y 1A, en el presente documento). Un material de tejido autoadherido protegido es un tejido hilado de filamentos continuos fabricados con al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente como un copolímero de bloque lineal con o mezclado con uno o más componentes poliméricos semicristalinos o amorfos.

25 Los filamentos continuos se producen seleccionando condiciones de hilado que proporcionan una pegajosidad a los filamentos emergentes y les permite que se autoadheran como filamentos sólidos dado que los filamentos se recogen en un apilamiento aleatorio cohesivo, o tejido, en una superficie de recogida. Los filamentos hilados se entremezclan en conjunto a medida que se recogen en forma de un tejido poroso de filamentos autoadheridos. Los filamentos autoadheridos presentan múltiples puntos de contacto entre sí dentro del tejido. Los filamentos autoadheridos se unen en los puntos de contacto sin necesidad de requisitos de adición de adhesivos, aglutinantes, adyuvantes adhesivos (por ejemplo, disolventes, resinas adhesivas, agentes suavizantes), o procesamiento en estado fundido después de la extrusión complementarios. Los filamentos autoadheridos del tejido de carbonato de poliglicolidesarimetileno (PGA:TMC) no tejido de la realización preferente tienen entre 20 micrómetros y 50 micrómetros de diámetro. De acuerdo con Hayes, estos tejidos autoadheridos no tejidos poseen densidades de volumen (también denominadas densidades aparentes) que indican que el porcentaje de porosidad está en un intervalo entre aproximadamente cuarenta (40) y ochenta (80). Si el tejido potencialmente semicristalino se conserva en un estado amorfo de cristalina limitada, de fase básicamente miscible, termodinámicamente inestable (metaestable), homogénea (microfase desordenada), el tejido es maleable y se le puede dar fácilmente forma o moldear en una forma deseada. Esa forma moldeada se puede conservar a continuación a través de su conversión en un estado semicristalino más ordenado, termodinámicamente estable, al menos de fase parcialmente inmisible. Esta conversión irreversible (con escasez de refundición y reforma completa de las estructuras de tejido formadas) a partir de una condición amorfa prolongada (es decir, estado desordenado de miscibilidad) en un estado semicristalino ordenado por lo general se proporciona por la movilidad de la cadena presente en el estado gomoso que existe entre la temperatura de fusión y la de la temperatura de transición de orden-desorden (T_{odt}), la temperatura por encima de la cual se puede desarrollar la transición del desorden al 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 el reordenamiento de las cadenas de polímero constituyentes en una condición más ordenada. La composición química de los filamentos autoadheridos se puede elegir de modo que el tejido resultante sea implantable y bioabsorbible.

30 35 40 45 50 55 Hayes describe que el material de tejido autoadherido no tejido no posee un grado de porosidad variable en base a la densidad de deposición de fibra y cualquier compresión posterior. Hayes también describe la capacidad del tejido plano en la condición amorfa inestable maleable a dar forma en una matriz de formas virtualmente ilimitada, cuyas formas se pueden mantener a través de cristalización posterior. Sin embargo, Hayes no indica un tejido sin configurar de los filamentos autoadheridos que puede servir como un material de tejido precursor para procesamiento de estiramiento adicional para aumentar la porosidad de tejido antes de atemperar. Tampoco Hayes

enseña un material de tejido autoadherido no tejido 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 tejido precursor de acuerdo con la presente invención, el material de tejido autoadherido no tejido de Hayes no habría aumentado la orientación molecular en los filamentos autoadheridos del tejido suficiente para proporcionar un valor de birrefringencia superior a 0,050.

Un material de tejido autoadherido no tejido que tiene porosidad elevada y diámetro de filamento pequeño habría aumentado de forma proporcional la resistencia mecánica en una o más direcciones. A pesar del aumento de la resistencia mecánica, tal material de tejido autoadherido protegido de porosidad elevada proporcionaría resistencia, flexibilidad, capacidad de drapeado, capacidad de conformación, y elasticidad del tejido que un material de tejido fabricado de acuerdo con Hayes.

Para aplicaciones no implantables, se podría usar un tejido autoadherido no tejido con un grado de porosidad elevado para unir de forma que se puedan liberar dispositivos y materiales implantables a un aparato de administración. La combinación de una población de filamentos orientados con un mayor volumen de vacío interno dentro del cual el filamento orientados se puede mover transmitiría ha dicho material un grado de elasticidad o resistencia.

Además de éstas y otras mejoras en tal material de tejido, un material de tejido bioabsorbible más poroso proporcionaría oportunidades para combinar otros componentes con el tejido. Los componentes se podrían colocar en superficies de los filamentos. Los componentes también se podrían colocar dentro de espacios vacíos, o poros, entre los filamentos. Los componentes podrían ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Los componentes, a su vez, podrían contener sustancias útiles que se podrían liberar.

Existe una necesidad, por lo tanto, de un material de tejido polimérico autoadherido, sintético bioabsorbible, no tejido que tenga un grado elevado de porosidad con aumento de la resistencia mecánica, resistencia, flexibilidad, capacidad de drapeado, capacidad de conformación, y elasticidad del tejido.

Sumario de la Invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona un artículo médico de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

El artículo médico comprende materiales de tejido polimérico autoadherido, sintético bioabsorbible, no tejidos que tienen un grado elevado de porosidad. Los materiales de tejido altamente poroso son mecánicamente resistentes y tienen un grado elevado de resistencia, flexibilidad, capacidad de drapeado, capacidad de conformación, y elasticidad del tejido. En algunas realizaciones, la presente invención presenta propiedades elásticas. La invención es adecuada para uso como un dispositivo médico implantable o un componente de un dispositivo médico. La invención también es adecuada para uso en muchos casos como un agente trombogénico en un sitio de hemorragia o formación de aneurisma.

Estas propiedades se transmiten a la presente invención mediante alargamiento, o estiramiento, de un material de tejido precursor sin atemperar, autoadherido, en al menos una dirección a una tasa en particular y relación de estiramiento en condiciones definidas. El estiramiento va seguido preferentemente de ajuste del calor y enfriamiento con limitación total o parcial.

Los materiales de tejido precursor, autoadheridos tienen filamentos unidos entre sí en múltiples puntos de contacto (FIGS. 1 y 1A). Durante el procesamiento, los filamentos se mantienen bien sujetos en conjunto mediante los puntos de contacto de autoadherencia. A medida que los filamentos autoadheridos se estiran, los filamentos se alargan y se hacen más pequeños en su diámetro transversal (FIGS. 2-4A, y 6-7). A medida que los filamentos se hacen más finos, se forma mayor espacio vacío entre los filamentos (Tabla 12). La estructura estirada de este modo se "asienta" o atempera a continuación, completa o parcialmente sin limitación, para inducir al menos una fase parcial de inmiscibilidad y posterior cristalización. Los filamentos más finos y el aumento del espacio vacío generado dentro del material de tejido son responsables de muchas de las características mejores de la presente invención.

Una medida conveniente para cuantificar el espacio vacío de un material de tejido poroso es el porcentaje de porosidad del material de tejido acabado. El porcentaje de porosidad compara la densidad de un compuesto de partida sin procesar con la densidad de un material de tejido poroso acabado. Los materiales de tejido de filamentos continuos no tejido, estirado, autoadherido de la presente invención son porosos en más de un noventa por ciento (90 %). En la presente invención, el aumento de la porosidad transmitida al tejido se define como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del tejido autoadherido estirado, sin la inclusión de relleno alguno ni otros componentes añadidos que puedan reducir de forma eficaz la porosidad disponible.

La presente invención puede incluir composiciones adicionales colocadas en y/o dentro de los componentes poliméricos del material de tejido. Las composiciones adicionales también se pueden colocar en espacios vacíos, o poros, del material de tejido. Las composiciones pueden incluir sustancias útiles contenidas que se pueden liberar con ella. Las composiciones preferentes para colocación en espacios vacíos y superficies de la presente invención son materiales a base de hidrogel.

En una realización, dicho artículo médico puede tener un porcentaje de porosidad superior a noventa en ausencia de componentes adicionales. En algunas realizaciones, el artículo puede tener un porcentaje de porosidad superior a noventa y uno y noventa y cinco en ausencia de componentes adicionales.

5 Estas y otras características de la presente invención, así como la invención en sí misma, se observarán de modo más completo a partir de las figuras y la descripción detallada de la invención.

Breve descripción de las figuras

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

10 La Figura 1A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de un material de tejido autoadherido de la técnica anterior.

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

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

15 La Figura 3 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que se ha estirado en dos direcciones básicamente perpendiculares entre sí.

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

20 La Figura 4A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una realización de la presente invención que se ha estirado en todas las direcciones hacia fuera desde el centro del material.

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

La Figura 6 es una gráfica que muestra el efecto de diferentes relaciones de estiramiento en el diámetro de los filamentos en el material de tejido acabado de la presente invención.

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

La Figura 8 es una gráfica que muestra la relación de birrefringencia a diámetro de filamento en un material de tejido acabado de la presente invención.

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

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

La Figura 10 es una ilustración de un material de tejido de la presente invención unido a un material de gasa de algodón.

35 La Figura 10A es una ilustración de un material de tejido de la presente invención unido a un material de gasa de algodón y colocado en un aparato de grapado.

La Figura 10B es una ilustración de un material de tejido de la presente invención unido a un material de gasa de algodón y colocado en un aparato de grapado.

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

La Figura 12 es una ilustración de un material de tejido de la presente invención colocado entre un segundo material que tiene aberturas en el mismo a través del que se expone el material de tejido.

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

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

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

La Figura 16 es una ilustración de un material de tejido de la presente invención con una forma tubular con al

menos un elemento estructural incluido en el mismo.

La Figura 17 es una ilustración de un material de tejido de la presente invención con una forma tubular que tiene una capacidad para cambiar la dimensión radial y longitudinalmente.

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

5 La Figura 19 es una fotografía de un material de tejido de la presente invención que tiene un grado de porosidad muy elevado.

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

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

La Figura 20 es una ilustración del material de tejido de la Figura 19 colocado dentro de un dispositivo de administración.

La Figura 21 es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de tejido autoadherido estirado colocado en capas sobre un material no bioabsorbible.

15 La Figura 21A es una ilustración de un material compuesto que tiene un material de tejido autoadherido estirado que tiene una especie bioactiva que se puede liberar contenida en el mismo en capas sobre un material no bioabsorbible.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a materiales de tejido polimérico bioabsorbibles no tejidos, autoadheridos que tienen un grado de porosidad elevado. El grado de porosidad elevado transmite muchas características deseables a la invención. Estas características incluyen resistencia, flexibilidad, capacidad de drapeado, capacidad de conformación, y elasticidad del tejido. Muchos de estos materiales altamente porosos presentan resistencia mecánica básica. Los materiales de tejido altamente poroso de la presente invención se pueden usar como dispositivos médicos implantables o componentes de los mismos. Cuando se implantan, los materiales de tejido bioabsorbible altamente poroso de la presente invención se retiran del organismo de un receptor del implante mediante procesos fisiológicos inherentes del receptor del implante.

30 Los materiales de tejido altamente poroso de la presente invención se fabrican por estiramiento de un material de tejido precursor sin estirar, sin atemperar, no tejido, autoadherido, en una o más direcciones, secuencial o simultáneamente, seguido de atemperación de los componentes poliméricos del material de tejido estirado con calor y/o disolventes apropiados. El material de tejido precursor se fabrica con filamentos continuos formados a partir de sistemas poliméricos de múltiples componentes semicristalinos que, después de conseguir un estado de equilibrio, poseen una cierta evidencia de inmiscibilidad de fases de los componentes poliméricos que constituyen el sistema. Se cree que la capacidad del material de tejido precursor para autoadherirse inicialmente después de solidificación desde el estado fundido es el resultado de una tasa de cristalización comparativamente reducida. La tasa de cristalización reducida conserva la condición mixta de fase no cristalina amorfa básicamente homogénea del fundido dentro del tejido filamentosamente inactivado solidificado hasta un punto temporal en el que puede entrar en contacto físico con otras porciones del filamento continuo mantenido en una condición amorfa similar de cristalización limitada. A medida que las porciones de los filamentos continuos entran en contacto entre sí en múltiples puntos en el material de tejido precursor, los filamentos se unen en conjunto en los puntos de contacto en un estado solidificado sin necesidad de aglutinantes adhesivos, adyuvantes, o procesamiento en estado fundido después de la extrusión añadidos. Se considera que los filamentos continuos o discontinuos conectados de tal modo son "autoadheridos".

40 Se espera que los sistemas de mezcla y copoliméricos que existen en un estado de miscibilidad de componentes total dentro de su fase amorfa, que están en un estado metaestable o de equilibrio, presenten una sola T_g o T_{odt} que se produce a una temperatura que es una función de la composición de los sistemas y se puede predecir básicamente cuando se usa la ecuación de Fox. Por el contrario, se espera que los sistemas amorfos de múltiples fases totalmente inmiscibles presenten distintas T_g que se correlacionan con los análogos homopoliméricos para cada fase inmisible separada. En un sistema miscible parcialmente, algunos componentes cristalizables u otros permanecen miscibles dentro de la forma amorfa existente debido a razones tales como limitaciones estéricas o inclusiones de segmento. Como resultado, la respectiva T_g se podría desplazar de la de su análogo homopolimérico de no cristalización hacia una temperatura que refleja la relación de componentes que existen dentro de la fase amorfa, un valor que se podría interpretar usando la ecuación de Fox.

55 De forma análoga, se puede esperar que las inclusiones de no cristalización o amorfas dentro de las soluciones cristalinas de tales sistemas parcialmente miscibles, cuando están presentes en concentraciones suficientes, produzcan un efecto diluyente o coligativo dando como resultado una disminución de la temperatura de fusión a partir de la esperada de un análogo homopolimérico cristalizado. Tales sistemas parcialmente miscibles darían como

resultado la disminución de la T_m observada aunque un sistema de fases totalmente separadas mantendría una T_m similar a la del análogo homopolimérico.

En la presente invención, el material de tejido precursor autoadherido se puede suspender en una condición mixta de fase metaestable no cristalina amorfa básicamente homogénea que permite que el material de tejido precursor se estire en una o más direcciones, secuenciado simultáneamente, para provocar la elongación y estrechamiento de los filamentos autoadheridos. El estiramiento de un material de tejido precursor aumenta el espacio vacío entre los filamentos entremezclados en el material de tejido. Aunque Hayes describe materiales con una porosidad de aproximadamente un cuarenta y ochenta por ciento para un tejido autoadherido acabado fabricado de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos N° 6.165.217, los presentes inventores han descubierto que el material de tejido precursor puede tener espacios vacíos que se elevan a un noventa por ciento (90 %) de del volumen total del material. Esta medida se expresa en el presente documento como un porcentaje de porosidad, o simplemente "porosidad". La porosidad se determina tal como se describe en el Ejemplo 3, en el presente documento. Los materiales de tejido acabados de la presente invención tienen valores de porosidad superiores a un noventa por ciento (90 %) (Tabla 12).

El estado amorfo prolongado presente en el material de tejido precursor durante el procesamiento se puede conseguir a través de la selección y uso preferentes de al menos mezclas o copolímeros de bloque de frase parcialmente inmiscible o combinar con una tasa de enfriamiento no suficientemente rápido para que inhiba básicamente la separación de microfases tanto total como parcial, así como la cristalización posterior. Se pueden usar mezclas de polímeros o copolímeros con fases al menos parcialmente inmiscibles, con la condición de que la mezcla polimérico posea una miscibilidad en estado fundido suficiente para permitir su extrusión en filamentos. La presente invención usa preferentemente copolímeros de bloque que se pueden describir como copolímeros en dibloque, tribloque, o multibloque que poseen componentes de segmentarios inmiscibles al menos parcialmente cuando están en un estado que hemodinámicamente estable. La inmiscibilidad de fases en el contexto de copolímeros de bloque pretende hacer referencia a componentes segmentarios de los que se esperaría, si forman parte de una mezcla de los homopolímeros que se correlacionan, que se separan a las fases dentro del fundido.

Más particularmente, la presente invención usa preferentemente un sistema de copolímero de tribloque ABA sintetizado a través de una pulverización de apertura del anillo con adición secuencial y está formado por poli(glicólido), también conocido como PGA, y poli(trimetileno carbonato), también conocido como TMC, para formar un material de tejidos bioabsorbible no tejido altamente poroso, estirado, autoadherido; en el que A comprende entre un 40 y un 85 por ciento en peso del peso total, y en el que A está formado por unidades periódicas de glicólido; y B comprende el resto del peso total y está formado por unidades periódicas de carbonato de trimetileno siendo dicho material bioabsorbible e implantable. Los materiales de tejido precursor preferentes se fabrican con copolímeros de tribloque de PGA:TMC que tienen relaciones de PGA a TMC de un sesenta y siete por ciento (67 %) a un treinta y tres por ciento (33 %) (67:33 - PGA:TMC) y de un cincuenta por ciento (50 %) PGA a un cincuenta por ciento (50 %) de TMC (50:50 - PGA:TMC). La viscosidad inherente de estos polímeros a 30 °C en hexafluoroisopropanol (HFIP), puede variar de un promedio de 0,5 dl/g a más de 1,5 dl/g, y para uso preferente puede variar de 1,0 dl/g la 1,2 dl/g. El punto de fusión aceptable para este intervalo en particular de composiciones de copolímero tal como se determina a través de un pico de fusión por DSC puede variar de aproximadamente 170 °C a 220 °C. Esta exposición térmica acumulativa de los copolímeros en el tiempo, sea a partir de extrusión u otro procesamiento, necesita ser minimizada lo suficientemente para evitar reacciones de transesterificación que pueden dar como resultado la degradación de la estructura de bloque de los copolímeros y su correlación de características de cristalinidad de inmiscibilidad de fases.

Una vez que un material de tejido precursor de filamento continuo, autoadherido se ha preparado tal como se describe en el presente documento, el material de tejido se reserva y se calienta previamente por encima de su temperatura de transición de orden-desorden (T_{odt}) y por debajo de su temperatura de fusión (T_m) durante un periodo de time suficiente para ablandar el material sin inducir una cristalización significativa. El material de tejido precursor ablandado se somete a continuación a estiramiento en una o más direcciones (Figuras 2 - 4A). El estiramiento del material de tejido en múltiples direcciones se puede realizar secuencialmente o en una sola operación. El material de tejido precursor se estira a una tasa en particular y a una relación en particular de dimensión inicial a dimensión final.

En la mayoría de las realizaciones estiradas de forma uniaxial (Figura 2 y 2A), el material de tejido precursor se estira a tasas preferentemente de un diez a un cincuenta por ciento (10 - 50 %) de las dimensiones iniciales del tejido precursor por segundo. Para una tasa de estiramiento dada, un material de tejido precursor se puede estirar a una relación de dos a uno (2:1) y de once a uno (11:1). Las relaciones preferentes 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). Después del estiramiento, el material de tejido precursor se somete a una etapa de calentamiento para atemperar el material polimérico para inducir la separación de fases de parcial a completa y posterior cristalización. La etapa de atemperación se puede realizar con uno de dos procedimientos.

El primer procedimiento de atemperación requiere que el tejido se mantenga en el estiramiento máximo en condiciones de atemperación hasta que el tejido este casi o totalmente atemperado. Las condiciones de atemperación preferentes son de 110 °C la 130 °C de 0,5 a 3 minutos, aunque se podrían usar temperaturas superiores a la temperatura de orden-desorden (T_{odt}) e inferiores a la temperatura de fusión (T_m), con los ajustes de

tiempo apropiados.

El segundo procedimiento de atemperación se denomina en el presente documento "limitado parcialmente". En el procedimiento, el material de tejido autoadherido estirado se atempera primero parcialmente aunque limitado al estiramiento máximo. A continuación, la etapa de atemperación se completa con la reducción o eliminación de la limitación en el material de tejido estirado. Las condiciones preferentes para este procedimiento son 70 °C durante 0,5 minutos para la primera etapa (limitación total) y 120 °C de 1 a 2 minutos para la etapa final (limitación reducida o no).

Una vez atemperado, el material de tejido autoadherido altamente poroso se retira del aparato de procesamiento y se prepara para uso como un dispositivo médico implantable o componente del mismo. La ventaja del procedimiento de atemperación limitado parcialmente es que permite que el tejido estirado se retraiga, por lo general de un diez a un sesenta por ciento, sin un aumento del diámetro de la fibra o una reducción de la porosidad (véase por ejemplo, Ejemplo 9, a continuación) dando como resultado un tejido más blando. Esta blandura la transmite el rizado de las fibras en el tejido ya que se detraen durante la etapa de atemperación final.

Los materiales de tejido autoadherido estirado altamente poroso de la presente invención se pueden combinar con otros para formar materiales con capas o laminados. Opcionalmente, los materiales se pueden procesar adicionalmente con calor, aglutinantes, adhesivos y/o disolventes para unir las capas individuales en conjunto. Como alternativa, las porciones de una o más altas capas pueden permanecer sin unir y separadas para formar un espacio entre las capas.

En algunas realizaciones, los materiales de tejido autoadherido estirado altamente poroso se pueden fabricar en forma de una varilla, cilindro (Figura 14), cuerda, o tubo (Figura 13). La forma tubular se puede fabricar en una forma "elástica" que se puede alargar y/o aumentar en diámetro (Figura 17). Estas y otras formas se pueden adaptar para uso con una estructura anatómica o procedimiento quirúrgico en particular. Por ejemplo, un material de tejido autoadherido estirado altamente poroso en forma de una lámina se puede adaptar para su colocación alrededor de una unión anastomótica y suturar obra par en el lugar (Figura 11). En otra realización (Figura 10), un material de gasa de algodón (14) se combina con una forma "elástica" de la presente invención (12) para realizar una estructura básicamente tubular (10) adaptada para facilitar temporalmente la colocación del componente de gasa de algodón sobre un cartucho de aparato de grapado (Figuras 10A - 10B). Como alternativa, la presente invención puede servir adicionalmente como el componente de gasa de algodón.

Además, un material de tejido autoadherido estirado altamente poroso de la presente invención se puede combinar con otros materiales para formar dispositivos compuestos (Figura 15). En una realización, se proporciona una lámina de material de tejido bioabsorbible autoadherido estirado (28) con un material no bioabsorbible plano (26) que rodea el material de tejido para formar un implante dental (25). Cuando se implanta, se fomenta que el hueso u otro tejido crezca en un espacio definido por el implante. Con el tiempo, el material de tejido bioabsorbible se retira del sitio de implantación mediante procesos fisiológicos naturales del receptor del implante mientras que el hueso u otro tejido crece desde dentro y rellena el espacio. Una vez que la porción bioabsorbible del implante ha desaparecido, se puede colocar otro implante dental en el hueso o tejido regenerado presente en el sitio expuesto con el material de tejido bioabsorbido de la presente invención. Una realización alternativa se ilustra en la Figura 12.

En otra realización, un material de tejido autoadherido estirado altamente poroso (22) de la presente invención se une por capas, y opcionalmente laminado, a una lámina de material no bioabsorbible (24). Este material compuesto (21) es particularmente adecuado para uso como un sustituto de duramadre en cirugía craneal (Figura 21). Los materiales no bioabsorbibles preferentes tienen una composición fluoropolimérica, con politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) y/o etileno propileno fluorado (FEP) siendo más preferente. Se pueden colocar sustancias bioactivas (27) en o sobre el material de tejido autoadherido estirado altamente poroso de la presente invención (Figura 21 A).

En otras realizaciones (Figura 16), se combinan elementos estructurales (39) con un material de tejido autoadherido estirado altamente poroso (38) para formar una estructura compuesta (36). Los elementos estructurales se pueden fabricar con materiales no bioabsorbibles y/o bioabsorbibles. Los elementos estructurales se prevén colocar en uno o ambos lados del material de tejido autoadherido estirado. Los elementos estructurales también se pueden colocar dentro del material de tejido.

La porosidad elevada de los materiales de tejido autoadherido estirado de la presente invención puede aumentar adicionalmente sometiendo al material de tejido a un procedimiento que separa los filamentos en una mayor medida. El procedimiento también puede fracturar los filamentos continuos del material de tejido estirado en piezas. Se ha mostrado que estos materiales de tejido autoadherido estirado muy porosos de la presente invención tienen propiedades altamente trombogénicas. En una forma preferente, el material de tejido (49) tiene el aspecto de una "bola de algodón" (Figura 19). Una o más de estas "bolas de algodón trombogénicas" compresibles de forma reversible (49) se puede combinar con un sistema de administración (48), tal como un catéter, para implantación en un sitio de hemorragia o formación de aneurisma (Figura 20). Se pueden añadir elementos adicionales, tales como bandas metálicas (Figuras 19A - B), al material de tejido autoadherido estirado muy altamente poroso como auxiliares de visualización o soportes mecánicos. Cuando se usan como un componente para un dispositivo médico,

estos materiales del tejido trobrogénico muy altamente poroso pueden proporcionar un cierre hermético entre el dispositivo y estructuras y tejidos anatómicos circundantes.

Se pueden combinar diversos componentes químicos (23) con los materiales de tejido autoadherido estirado de tejido altamente poroso (20) de la presente invención (Figura 9). Los componentes químicos se pueden colocar en superficies del material polimérico que comprende el material de tejido altamente poroso. Los componentes químicos también se pueden colocar en espacios vacíos, o poros, del material de tejido. Las composiciones químicas pueden ser composiciones químicas adecuadamente viscosas, tales como un material de hidrogel. Se pueden combinar sustancias biológicamente activas (27) con el componente químico adicional (Figura 9A). Con materiales de hidrogel, por ejemplo, las sustancias biológicamente activas se pueden liberar directamente el material de hidrogel o liberar como el material de hidrogel y el material de tejido subyacente se bioabsorbe en el organismo de un receptor de implante. Los componentes químicos preferentes se presentan en forma de materiales de hidrogel.

Los materiales hidrogel de adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, poli(acrilamida), poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), 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-co-acrilamidina), ácido poliacrílico, poli-lisina, polietilenimina, polivinil pirrolidona, polihidroxiethyl-metacrilato, polisulfona, mercaptosilano, aminosilano, hidroxilsilano, polialilamina, poliaminoethylmetacrilato, poliornitina, poliaminoacrilamida, poli(acroleína, acriloxisuccinimida, o sus copolímeros, solos o en combinación. Los disolventes adecuados para disolver los polímeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, y acetonitrilo, etc.

Opcionalmente, las composiciones se pueden alterar químicamente después de su combinación con el material de tejido. Estas alteraciones químicas pueden ser grupos químicamente reactivos que interaccionan con componentes poliméricos del material de tejido o con grupos químicamente reactivos en las composiciones en sí mismas. Las alteraciones químicas a estas composiciones pueden servir como sitios de unión para unión de forma química incluso otras composiciones químicas, tales como sustancias biológicamente activas (27). Estas "sustancias bioactivas" incluyen enzimas, catalizadores orgánicos, ribozimas, organometálicos, proteínas, glicoproteínas, péptidos, poliaminoácidos, anticuerpos, ácidos nucleicos, moléculas esteroideas, antibióticos, antimicóticos, citoquinas, hidratos de carbono, oleofóbicos, lípidos, material de matriz extracelular y/o sus componentes individuales, agentes farmacéuticos y agentes terapéuticos. Una sustancia bioactiva basada en agentes químicos es la dexametasona. También son sustancias bioactivas células, tales como, células de mamífero, células de reptil, células de anfibio, células de aves, células de insecto, células de plancton, células de vertebrados mamíferos e invertebrados marinos, células vegetales, células microbianas, protistas, células sometidas a ingeniería genética, y orgánulos, tales como mitocondrias. Además, se consideran sustancias bioactivas entes biológicos celulares, tales como virus, virenos, y priones.

Los siguientes ejemplos se incluyen con fines de ilustración de determinados aspectos de la presente invención y no se deberían interpretar como limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención. Inicialmente, se formó un tejido precursor polimérico autoadherido, no tejido, sin atemperar. El material de tejido precursor se calentó ligeramente y se sometió a estiramiento en una sola dirección, o uniaxial, para aumentar la porosidad del material de tejido. A continuación, el material de tejido autoadherido altamente poroso se endureció con calor.

El material de tejido precursor se formó a partir de un copolímero de tribloque segmentado de poli(glicólido) al 67 % y poli(trimetilenocarbonato) al 33 % (p/p) (PGA al 67 %:TMC al 33 %). El copolímero está disponible en forma de resina en States Surgical (Norwalk, Connecticut, US), una unidad de Tyco Healthcare Group LP. Este polímero se denomina habitualmente poligliconato e históricamente ha estado disponible a través de la antigua Davis & Geck (Danbury, Connecticut). Hayes caracterizó anteriormente un lote de resina de PGA al 67 %:TMC al 33 % en la Patente de Estados Unidos N° 6.165.217, que se incorpora en el presente documento por referencia. El procedimiento de caracterización del material de resina de "67:33 - PGA:TMC" se reitera en el presente documento.

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

Aproximadamente 10 mg del copolímero adquirido se pusieron en un portamuestras de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de aluminio, se cubrió, y se analizó usando un DSC 7 de Perkin-Elmer equipado con una unidad de enfriamiento Intracooler II capaz de proporcionar enfriamiento de la muestra a temperaturas tan bajas como menos cuarenta grados centígrados (-40 °C). Después de acondicionamiento previo de la muestra a 180 °C durante 2 minutos, la muestra se enfrió la tasa máxima proporcionada por el instrumento (configuración de -500 °C/min) y se exploró desde menos cuarenta grados centígrados (-40 °C) hasta doscientos cincuenta grados centígrados (250 °C)

a una tasa de exploración de 10 °C/min. Después de la finalización de esta exploración inicial, la muestra se enfrió inmediatamente a la tasa máxima proporcionada por el instrumento (configuración de -500 °C/min). Se realizó una segunda exploración similar en la misma muestra durante el mismo intervalo de temperatura. Después de la finalización de la exploración y mantenimiento térmico a 250 °C durante 5 minutos, la muestra se enfrió de nuevo a la tasa máxima proporcionada por el instrumento y se realizó una tercera exploración.

Cada exploración se analizó para la temperatura de transición vítrea (T_g), temperatura de transición de orden-desorden (T_{odt}), exoterma de cristalización, y endoterma de fusión observadas. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

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

Para preparar la resina copolimérica para procesamiento en un material de tejido precursor, se calentaron aproximadamente 100 gramos del copolímero durante una noche al vacío (< 5 kPa) entre 115 °C y 135 °C. La resina se granuló por molienda del copolímero a través de un granulador equipado con un tamiz con agujeros de cuatro (4) mm (Modelo 611-SR, Rapid Granulator, Rockford, Illinois, USA).

Se obtuvo una extrusora de tornillo de media pulgada (Modelo RCP-0500, Randcastle Extrusion Systems, Inc., Cedar Grove, Nueva Jersey, USA) con un conjunto de husada de fibra unido (J. J. Jenkins, Inc., Matthews, NC, USA). La parte de debajo del conjunto de husada tenía una hilera de siete (7) orificios (véase "Husada" en la figura 5) consistente en unas aberturas de boquilla de 0,33 mm (0,013 pulgadas) de diámetro dispuestas en una configuración circular de 2,06 cm (0,812 pulgadas) de diámetro. La husada se ajustó a una temperatura entre 250 °C y 270 °C. La temperatura en particular era dependiente de las características de viscosidad inherentes de la resina.

Un brazo ajustable que sujetaba un TRANSVECTOR® Modelo 902 de Vortec (Vortec Corporation--Cincinnati, Ohio USA) se acopló a la husada y se colocó en alineamiento con la dirección de desplazamiento de una cinta colectora de material textil de tamiz y por debajo de la base de la hilera (FIG. 5). La parte superior de la entrada del TRANSVECTOR® se centró por debajo de las aberturas de boquilla a una distancia ajustada "A" (FIG. 5) de aproximadamente 2,5 a 3,8 cm (1,0 a 1,5 pulgadas). El brazo se montó en un aparato mecánico que dio lugar a que el TRANSVECTOR® oscilara a través del colector de material textil en la misma dirección que una cinta de recogida en movimiento. El brazo oscilaba entre unos ángulos de aproximadamente cinco (5) grados con respecto al centro a una frecuencia de tasa de aproximadamente 0,58 ciclos de barrido completo por segundo (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 en exceso de la T_{odt} del polímero. Durante el funcionamiento, el aire presurizado se introdujo y se aceleró dentro del cuello del TRANSVECTOR®. La corriente de aire acelerado extrajo aire adicional hacia la entrada desde el área de la boquilla de múltiples orificios.

El copolímero granulado secado al vacío se alimentó a continuación a la extrusora de tornillo (101) y a través de la cruceta de la hilera (102) tal 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 los filamentos se vieron influidos por la corriente de aire que entraba por la entrada del TRANSVECTOR® (103), los filamentos se aceleraron a través del TRANSVECTOR® a una velocidad significativamente más elevada que sin la entrada de aire. Los filamentos acelerados se acumularon a continuación en una cinta colectora de material textil de tamiz (106) ubicada a una distancia "107" de 66 cm (26 pulgadas) con respecto a la salida del TRANSVECTOR® y que se movía a una velocidad de aproximadamente 20,4 cm/min (0,67 pies por minuto) para formar un material (108) de tejido precursor. El aumento de la velocidad de la cinta produjo un material de tejido más delgado, mientras que la disminución de la velocidad de la cinta produjo un material de tejido más grueso.

El material de tejido precursor autoadherido, filamentoso, no tejido, sin estirar, sin atemperar resultante que se acumulada en la cinta colectora poseía una gira más larga relativamente consistente a lo largo de la dirección del movimiento de la cinta y poseía aproximadamente 8,1 cm de "anchura usable". La "anchura usable" se refiere a una porción interna del material de tejido precursor que tiene la mayor consistencia a un nivel visual total, y un nivel microscópico fino. Partes de material de tejido precursor fuera de la "anchura usable" tienen unos filamentos que se

acumulan de una forma tal que el tejido en conjunto disminuye en altura y densidad relativas a ambos lados de la línea central cuando se observa en línea con la dirección del movimiento de la cinta. Las densidades superficiales que se informan en el presente documento se obtuvieron a partir de muestras representativas adquiridas a partir de una región del tejido que tiene una "anchura usable".

5 Después de más de 10 segundos de enfriamiento a temperatura ambiente, el tejido precursor se retiró de la cinta de material textil. Después del examen, el material era un tejido fibroso cohesivo, elástica al tacto, con fibras componentes individuales, que no parecían deshilacharse o separarse del tejido cuando se sometían a una manipulación moderada. Los filamentos se entremezclaron y se unieron en unos puntos de contacto para formar un material de tejido precursor anti adherente, no tejido, sin estirar y sin atemperar (es decir, mínimamente cristalizado o "sin endurecer").

10 Los tejidos precursores producidos de esta forma por lo general poseen normalmente unos valores de viscosidad inherente (VI) y picos de exoterma de cristalización similares a los que se describen en el Ejemplo 2 de la Patente de Estados Unidos N° 6.165.217, expedida a Hayes.

15 Unas porciones particularmente pertinentes del ejemplo se reproducen en el presente documento tal como sigue a continuación.

Viscosidad Inherente

20 Aproximadamente 29 mg del tejido 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 cuando se midió usando un viscosímetro 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 a partir del valor inicial de 1,53 dl/g en el copolímero granulado hasta un valor de 0,97 dl/g en el tejido precursor.

Propiedades Térmicas

25 Se obtuvo una muestra de tamaño apropiado a partir del tejido precursor descrito anteriormente para permitir su análisis térmico usando un Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) DSC7 de Perkin Elmer. 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 solo barrido entre menos veinte grados centígrados (-20 °C) y 250 °C se realizó con los siguientes resultados (TABLA 2).

TABLA 2

	T _g /T _{odt}	T _g /T _{odt} Capacidad	Pico de Exoterma	Entalpía de Exoterma	Pico de Fusión	Entalpía de Fusión
Ensayo 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 de orden-desorden (T_{odt}) que se informa en el presente documento se produce en el punto de inflexión entre los diferentes niveles de capacidad calorífica tal como se indica por una deflexión superior a 0,1 julios por gramo-grado Celsius (J/g*°C) en la medida inicial del barrido. Esta T_{odt} se produce a una temperatura entre las temperaturas de transición vítrea (T_g) de los homopolímeros respectivos y se aproximada relativamente mediante la ecuación de Fox. En este ejemplo en particular, la muestra de tejido precursor presentaba una transición de orden-desorden a aproximadamente 16 °C y una exoterma de cristalización que comenzaba a aproximadamente 70 °C. La cristalinidad de la muestra completa se considera proporcional al área bajo la endoterma de fusión, que se cuantifica mediante la entalpía en Julios/gramo (J/g). Las características generales de un barrido térmico de este tejido precursor se pueden observar en la FIG. 3 de la Patente '217, mencionada anteriormente.

40 Garantizando que el tejido no se expusiera a combinaciones de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exoterma de cristalización del tejido precursor, tal como se mide a través de la evaluación que se ha mencionado anteriormente con un sistema de DSC basado en compensación de potencia, los extremos opuestos de segmentos rectangulares del tejido precursor se colocaron a continuación con limitación y se estiraron en una dirección transversal única, o uniaxial, (es decir, en una dirección de aproximadamente 90 grados con respecto a la mayor longitud del tejido precursor).

45 Los materiales de tejido autoadherido estirado altamente poroso de la presente invención se fabricaron con una máquina de expansión/estiramiento transversal equipada con agarres de pasador y tres zonas de calentamiento eléctrico. Una máquina de este tipo también se conoce como armazón de rama o rama ajustable con la capacidad de expandirse en sentido transversal a través de la superficie de una lámina de metal de soporte mientras que se mueve en una dirección longitudinal. Debido a una amplia capacidad de ajuste, diversas máquinas que pueden cumplir las funciones que se describen en el presente documento están disponibles en numerosos proveedores, uno de los cuales es: Monforts, A Textilmaschinen GmbH & Co KG, Moechengladbach, Alemania.

50

Esta unidad en particular estaba equipada con tres (3) placas calentadas de conjunto secuencial que medían 24, 6, y 24 pulgadas (61, 15,2, y 61 cm) de longitud, respectivamente. Las placas calentadas crearon unas zonas calientes a través de las que se pasó el material de tejido. El borde de entrada de una región de transición de estiramiento de 13 pulgadas (33 cm) de longitud comenzaba a 11 pulgadas (27,9 cm) desde el borde de entrada de la primera zona calentada. La tasa de alimentación inicial era de un (1) pie (30,48 cm) por minuto.

En la operación de estiramiento inicial, solamente la tercera, o la última corriente abajo, zona de la máquina de estiramiento se calentó a una temperatura de 120 °C. Sin embargo, se descubrió de manera fortuita que el calor de la tercera zona invadía progresivamente las zonas segunda y primera adjuntas de una forma tal que el tejido precursor se calentaba antes de que éste se estirara. Entre otros, ésto dio como resultado una mejora progresiva de la uniformidad del material de tejido altamente poroso final. Los materiales de tejido precursor se estiraron a unas relaciones de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 y 6:1. Se formaron unos materiales preferentes cuando la zona uno (1) del aparato de estiramiento transversal se ajustó a una temperatura de 50 °C y el material de tejido precursor se estiró a una relación de 6:1.

Después de termoendurecer el tejido estirado a una temperatura de aproximadamente 120 °C durante aproximadamente un (1) minuto, se formó un material de tejido autoadherido altamente poroso de la presente invención y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Se encontró que cada pieza de material de la invención era más porosa, flexible, resistente, elástica, y uniforme en apariencia que un tejido autoadherido no tejido similar fabricado sin calentar previamente ni estirar el tejido similar en un estado sin atemperar.

Se estiraron unas secciones rectangulares adicionales de materiales de tejido precursor a relaciones de 8:1 y 10:1 usando unas placas calentadas previamente ajustadas a aproximadamente 50 °C, 75 °C y 125 °C para cada zona calentada sucesiva en el aparato de estiramiento. Los primeros dos ajustes de zona de calor proporcionaron un "calentamiento previo" fiable del material de tejido precursor. Las temperaturas, en exceso de la T_{odt} que se informa en la Patente '217, fueron suficientes para facilitar la movilidad de las moléculas copoliméricas del material de tejido precursor y para proporcionar un producto final más consistente. La tercera zona calentada se ajustó a una temperatura que al menos se aproximó y probablemente superó la temperatura del Pico de Exoterma de cristalización (T_{cr}) que se describe en la Patente '217, para atemperar, o termoendurecer, el material de tejido final.

Ejemplo 2

En este ejemplo, se obtuvieron tejidos precursores producidos usando las diversas velocidades de la cinta y relaciones de expansión transversal que se describen en el Ejemplo 1 para una variedad de densidades de tejido y relaciones de estiramiento, o tracción. Después del procesamiento, se generaron unas micrografías electrónicas de barrido (SEM) de áreas representativas de esta realización de la presente invención. Algunas características del tejido estirado de la presente invención y los filamentos que comprenden el tejido se cuantificaron tal como sigue a continuación.

El diámetro en sección transversal de los filamentos estirados en cada material de tejido de la presente invención se determinó examinando visualmente las SEM. En cada SEM, cincuenta (50) filamentos estirados se eligieron al azar y se midió el diámetro de una sección transversal de cada filamento. Los resultados acumulativos de estos diámetros de filamento en sección transversal están contenidos en la Tabla 3 y se resumen en las Figuras 6 y 7. Las relaciones de estiramiento se expresan como múltiplos de "X". Por ejemplo, "0X" se refiere a un material de tejido precursor sin estirar. "4X" se refiere a una relación de estiramiento de 4:1. Las características tabuladas del tejido fueron el diámetro de fibra media, mediana, máximo, y mínimo. Además, se tabuló tanto el número como el porcentaje de las cincuenta (50) fibras que se encontró que era inferior a veinte (20) micrómetros de diámetro en sección transversal.

Tabla 3

Características Dimensionales de la Fibra a Relaciones de Estiramiento Variables						
	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 Muestra de Tejido	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 %
% > 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 %

(continuación)

Características Dimensionales de la Fibra a Relaciones de Estiramiento Variables						
	0X	4X	5X	6X	8X	10X
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

5 Cuando se evalúan con este procedimiento, se observó que todos los diámetros de fibras en sección transversal en el tejido precBfursor no estirado sin atemperar (0X) estaban entre diecisiete (17) y cincuenta y nueve (59) micrómetros. Además, más de un noventa por ciento (90 %) de las fibras tenían unos diámetros en sección transversal dentro del intervalo de veinte (20) a cincuenta (50) micrómetros que se describe en la Patente '217, mencionada anteriormente. El efecto del estiramiento en el diámetro de fibra se observa fácilmente a partir de estos datos. El diámetro de los filamentos de tejidos precursores sin estirar se puede reducir cuando se somete al procedimiento de estiramiento de la presente invención. La reducción del diámetro de la fibra se observa fácilmente contrastando el número de fibras en un tejido no estirado que tiene unos diámetros inferiores a veinte (20) micrómetros (por ejemplo, un 5,7 %) con el número de fibras de tejidos estirados que tienen unos diámetros inferiores a veinte (20) micrómetros. El número de fibras con diámetros inferiores a veinte (20) micrómetros en un material estirado de la presente invención varía de un promedio de un sesenta cuatro por ciento (64 %) a un ochenta y uno por ciento (81 %). Por consiguiente, el estiramiento sustancial de un tejido precursor da lugar a una reducción significativa del diámetro de fibra en un número sustancial de las fibras en el material de tejido estirado final de la presente invención.

20 Debido a que estos tejidos se estiraron, o se sometieron a tracción, en una única dirección, o de forma "uniaxial", es notable a partir de estos mismos datos que de un veinte (20) a un cuarenta (40) por ciento de las fibras en el tejido estirado tienen unos diámetros superiores a 20 micrómetros. Esta mezcla de diámetros de fibras dentro del tejido estirado dio como resultado un aumento en la resistencia en conjunto del material de tejido. El aumento de la resistencia del material de tejido estirado tiene correlación con una reducción tanto de la densidad superficial como de la densidad volumétrica del tejido. La densidad volumétrica se relaciona directamente con la porosidad. Los materiales de tejido de la presente invención tienen un aumento de porosidad en comparación con materiales de tejido no estirados similares. El aumento de porosidad y la correspondiente reducción de la densidad volumétrica maximizan el espacio intersticial dentro la estructura del tejido. Estas características aumentan la oportunidad de infiltración de células huésped en el material de tejido. El número y tipo de células que se encuentran en un material de tejido de la presente invención tienen un efecto directo en la bioabsorción del material de tejido.

30 Para cuantificar la orientación molecular real que imparte el procedimiento de estiramiento de la presente invención, se determinaron valores de birrefringencia para una variedad de filamentos a partir de las bandas de la presente invención fabricadas con diferentes relaciones de estiramiento. Los valores de birrefringencia se obtuvieron usando un microscopio de polarización con capacidad de cuña de cuarzo deslizante tanto con una rejilla óptica como con una plataforma giratoria circular (por ejemplo, Nikon Optiphot2-POL). Tanto el diámetro del filamento en sección transversal como los valores de birrefringencia se determinaron a partir de una muestra de filamentos que se aislaron o bien de forma activa o bien pasiva con respecto a las influencias ópticas del tejido circundante.

35 Garantizando que no se produjeran artefactos de distorsión física durante el aislamiento de filamentos, los valores de diámetro en sección transversal se determinaron usando microscopía de luz convencional y valores de birrefringencia. Los valores se adquirieron a través del uso de una representación de Michel-Levy. Tal equipo óptico se encuentra disponible en diversos proveedores (por ejemplo, Nikon America, Melville, NY). Las representaciones de Michel-Levy también se encuentran disponibles en diversos proveedores (por ejemplo, The McCrone Institute (Chicago, IL)).

40 Los valores de birrefringencia obtenidos de este modo se analizaron para una correlación con el diámetro del filamento. Se encontró que la relación parecía seguir una función exponencial que podría aproximarse mediante la ecuación:

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

45 con un valor de R2 de 0,8211 (véase la Figura 8). Usando esta relación y haciendo referencia a la Figura 8, se determinó que se podría esperar que un filamento con un diámetro de veinte (20) micrómetros en sección transversal poseyera un valor de birrefringencia de aproximadamente 0,024. Por lo tanto, se podría esperar razonablemente que los filamentos que tienen unos diámetros en sección transversal inferiores a veinte (20) micrómetros posean unos valores de birrefringencia en exceso de 0,025.

50

Ejemplo 3

Como resultado del estiramiento del material que se describe en el Ejemplo 1, se redujo tanto la cantidad de material polimérico por unidad de área (densidad superficial) como la cantidad de material polimérico por unidad de volumen (densidad volumétrica). Un tejido precursor (reducido a una velocidad de la cinta de 0,67 pies/minuto (20,4 cm/minuto)) se procesó adicionalmente en un horno ajustado a 100 °C durante 25 minutos para atemperar completamente, o "termoendurecer", el material de tejido.

El material de tejido precursor sin atemperar, sin estirar, autoadherido era básicamente similar al material de tejido que se desvela en la Patente '217. Se determinó que una versión termoendurecida del material de tejido precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 23 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,16 g/ cm³. Las formas comerciales de este tipo de tejido 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 tejido sin estirar tienen una tensión superficial de 9,7 mg/cm² y 8,4 mg/cm², respectivamente. Cada material de tejido también presentaba una densidad volumétrica de 0,57 g/cm³ y 0,74 g/ cm³, respectivamente. Esto correspondía a un porcentaje de porosidad de cincuenta y seis (56) y cuarenta y tres (43), respectivamente.

Después del estiramiento uniaxial de un material de tejido precursor del Ejemplo 1 a una relación de 6:1, se determinó que el material tenía una densidad superficial de aproximadamente 5,3 mg/cm². Esto representa un cambio en la densidad superficial de aproximadamente un setenta y cinco por ciento (75 %). El material de tejido precursor sin estirar del Ejemplo 1 presentaba una densidad volumétrica de 0,16 g/ cm³. Por el contrario, el material de tejido estirado del Ejemplo 1 presentaba una densidad volumétrica de 0,083 g/ cm³. Esto representa a reducción de la densidad volumétrica de aproximadamente un cincuenta (50) por ciento.

Se ha informado que el peso específico del polímero de densidad completa, sin estirar, PGA al 67 %:TMC al 33 % (p/p) ($\rho_{polimero}$) que es de 1,30 gramos/ cm³ (Mukherjee, D, y col; Evaluation Of A Bioabsorbable PGA:TMC Scaffold For Growth Of Chondrocytes, Resumen N° 12, Proceedings of the Society for Biomaterials, mayor de 2005). Comparando este valor de densidad polimérica informado con la densidad volumétrica de un material de tejido de la presente invención ($\rho_{armazon}$), el porcentaje de porosidad global en ausencia de componentes adicionales se puede determinar a través de la relación:

$$(\rho_{polimero} - \rho_{armazon}) \div \rho_{polimero} \times 100$$

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "porcentaje de porosidad" o simplemente "porosidad" se define como el espacio vacío proporcionado dentro de los límites externos del tejido autoadherido estirado, sin la inclusión de material alguno de relleno u otros componentes añadidos que pueden reducir de forma eficaz la porosidad disponible.

Esta evaluación mostró que el estiramiento del material de tejido precursor del Ejemplo 1 aumentó el porcentaje de porosidad del material de tejido precursor de PGA:TMC de un ochenta y ocho por ciento (88 %) en ausencia de componentes adicionales hasta aproximadamente un 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 tejido estirado de 6:1 que se ha mencionado anteriormente se proporciona en la Tabla 4. La Tabla 4 también proporciona un resumen de la densidad superficial, la densidad volumétrica, y el porcentaje de porosidad del material de tejido antes y después del estiramiento.

Tabla 4

Comparación de Propiedades Físicas de Tejido Estirado a 6:1			
Observación	Tejido Precursor @ 0,67 pies/minuto	Tejido Estirado a 6:1	Porcentaje (%) Cambio
Densidad de PGA:TMC = 1,30 g/cc			
Densidad Superficial (en mg/cm ²)	23	5,3	-77 %
Densidad Volumétrica (en g/cm ³)	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 tensión-deformación a la tracción para materiales de tejido estirados uniaxialmente (relación de estiramiento de 6:1) de la presente invención. Los materiales de tejido se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 1 con la excepción de que la velocidad de la cinta era de 0,26 pies/minuto (7,9 cm/s).

Se cortaron muestras de los materiales de tejido estirados de la presente invención para dar formas que tienen una tira central y extremos alargados, muy similares a los de un "hueso de perro". Las muestras con forma de hueso de perro tenían un tamaño que era aproximadamente la mitad de los que se describen para la norma ASTM D638 de Tipo IV (es decir, con una longitud de distancia estrecha de 18 mm y una anchura estrecha de 3 mm). El ensayo se realizó usando un Medidor de Tracción INSTRON® Modelo N° 5564 equipado con un extensómetro y una célula de carga de 500 Newton. El paquete de software usado para accionar el medidor fue Merlin, versión 4.42 (Instron Corporation, Norwood, MA). La longitud del manómetro fue de 15,0 mm. La tasa de cruceta (XHR) fue de 250 mm/minuto. Los datos se adquirieron cada 0,1 segundos.

El porcentaje (%) de elongación y la tensión de tracción de matriz del tejido estirado, tal como se mide a partir de muestras de ensayo orientadas en su longitud para estar en línea con la dirección transversal más resistente del tejido, se encontró que era de un 32,0 % y 60 MPa, respectivamente. El porcentaje (%) de elongación y tensión de tracción de matriz del tejido estirado, tal como se mide a partir de muestras de ensayo orientadas en su longitud tal como se mide en la dirección más débil a lo largo del tejido, se encontró que era de un 84,7 % y 3,4 MPa, respectivamente. Los resultados de tensión de tracción para estos tejidos de 67:33 - PGA:TMC se resumen en la Tabla 5. Con fines de comparación, la caracterización mecánica de un tejido de 67:33 - PGA:TMC más delgado tal como se describe en la Patente '217 se incluye en la Tabla 5.

La tensión de tracción de matriz se usa como un medio para normalizar la tensión de tracción en muestras en las que la medida del espesor puede ser problemática, tal como materiales de la presente invención que poseen un grado de porosidad elevado y un volumen que se deforma fácilmente. A través del uso de la densidad superficial del material de ensayo y el peso específico de su polímero componente, el enfoque de tensión de tracción de matriz convierte un volumen poroso difícil de medir en un espesor equivalente de polímero componente de densidad completa. La reducción es proporcional a la densidad volumétrica del tejido dividido por el peso específico del polímero componente. Este espesor polimérico equivalente se usó a continuación para determinaciones de área en sección transversal en el cálculo de la tensión de tracción. Tal uso de la tensión de tracción de matriz se ha descrito tanto en la Patente de Estados Unidos N° 3.953.566, expedido por Gore, como en la Patente de Estados Unidos N° 4.482.516, expedida a Bowman, y col. para su uso en la determinación de la resistencia de materiales porosos de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE).

Para obtener la resistencia a la tracción de matriz, el espesor equivalente de una muestra de tracción se determina dividiendo la densidad superficial de la estructura porosa por el peso específico del polímero componente. Este valor se sustituye a continuación en lugar del espesor real de la muestra al determinar la tensión. Por lo tanto:

Espesor equivalente = densidad superficial / peso específico de polímero

Con la condición de que se conozcan tanto la densidad superficial como el peso específico del polímero componente, este valor de espesor equivalente también se puede usar para convertir la tensión de tracción de una muestra porosa en un valor de tensión de tracción de matriz. En el Ejemplo 2 de la Patente '217, se informaron ambas tensiones de tracción máxima del material de tejido de 67:33 - PGA:TMC junto con la densidad superficial de la muestra de ensayo y se encontró que era de 4,9 MPa y 28,1 mg/mm², respectivamente.

Por lo tanto, el esfuerzo de tracción de matriz se puede calcular tal como sigue a continuación:

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

Tabla 5						
n.a. = no adquirido	Tracción				Densidad	
Descripción de la Muestra	Fuerza Máx (N)	Tensión Máx (MPa)	Tensión de Matriz (MPa)	% de Elongación	Área (mg/cm ²)	Volumen (g/cm ³)
Tejido Precursor Sin Estirar	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	44	0,17
Patente de Estados Unidos N° 6.165.217 (Ejemplo 2; no se especifica la orientación)	No proporcionado	4,9 (salina)	22,7 (calc)	No proporcionado	28,1	0,29

(continuación)

n.a. = no adquirido	Tracción				Densidad	
	Fuerza Máx (N)	Tensión Máx (MPa)	Tensión de Matriz (MPa)	% de Elongación	Área (mg/cm ²)	Volumen (g/cm ³)
Muestra de Tejido Estirado en Dirección Transversal a 6:1	14,3	3,6	60	32,0	9,6	0,065
Muestra de Tejido Estirado A Lo Largo en Sentido Transversal a 6:1	1,0	0,34	3,4	84,7	11,5	0,078

Tal como puede observar a partir de los datos, se encontró que el material de tejido de la presente invención era altamente anisotrópico y poseía una resistencia reducida y una elongación significativa en la dirección "a lo largo del tejido". A la inversa, la resistencia fue la más elevada en la dirección de estiramiento y se encontró que la tensión de tracción de matriz transversal el tejido era significativamente más elevada que la del material de tejido sin estirar completamente cristalizado que se describe en la Patente '217. Este resultado proporcionó la evidencia de la aumento de la orientación molecular 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 tribloque de ABA de PGA:TMC que tiene una relación de poli(glicólido) a poli(trimetilencarbonato) (p/p) de 50:50.

La síntesis de un lote de resina habitual de PGA al 50 %:TMC al 50 % se ha descrito anteriormente en la Patente '217 y se repite en el presente documento tal como sigue a continuación.

Una Mezcladora 4CV Helicone (Design Integrated Technologies, Warrenton, Va., USA) ubicada dentro de una sala limpia de Clase 10.000 y conectada a un sistema de aceite caliente de marca Sterling (Modelo N° S9016, Sterling, 15 Inc., Milwaukee, Wis., USA) capaz de mantener unas temperaturas de hasta 230 °C se limpió previamente para eliminar cualquier residuo polimérico o de otro tipo y a continuación se secó con aire exhaustivamente durante 2 horas antes de la nueva unión del recipiente de la mezcladora. La mezcladora seca se calentó previamente a continuación a 140 °C seguido por una purga y a continuación protección con atmósfera con nitrógeno anhidro a flujo mínimo durante el transcurso del experimento. Se abrió un envase de papel de aluminio que contenía 740,7 gramos de carbonato de trimetileno y los contenidos se introdujeron seguido por mezclado con un ajuste de la velocidad de de "6,5". Después de 10 minutos, la agitación se detuvo y se añadieron 2,73 gramos de una combinación de 0,228 gramos de catalizador SnCl₂ • 2H₂O y a continuación se añadieron 15,71 gramos de iniciador de dietilenglicol directamente al TMC fundido. Se recomendó mezclar y después de 10 minutos la temperatura se elevó a 160 °C, lo que fue seguido a continuación por un aumento hasta 180 °C después de 30 minutos. Después de 30 minutos adicionales, se añadieron 75 gramos de monómero de glicólido seguido por un aumento de la temperatura a 200 °C. Después de 15 minutos, se añadieron 675 gramos de glicólido y la configuración de temperatura cambió inmediatamente a 220 °C. Después de 40 minutos, el producto polimerizado se descargó a los 220 °C sobre una superficie de liberación limpia en la que éste se solidificó a medida que el mismo se enfriaba a temperatura ambiente. El polímero de color marrón claro obtenido de este modo se envasó a continuación en una bolsa de plástico libre de pirógenos y a continuación se granuló mecánicamente a través de un tamiz de 4,0 mm antes de su análisis y procesamiento adicional.

En la Patente '217, Hayes informa adicionalmente que la viscosidad inherente (VI) de este lote de resina de PGA al 50 %:TMC al 50 % en particular es de 0,99 dl/g.

Un copolímero tribloque de PGA al 50 %:TMC al 50 % sintetizado tal como se ha descrito se granuló a continuación tal como se describe en el Ejemplo 1 y se secó posteriormente al vacío durante al menos 15 horas de 120 °C a 130 °C. Aproximadamente 250 gramos de polímero molido se colocaron dentro de la extrusora que se ha descrito en el Ejemplo 1 y se calentó a una temperatura de boquilla de aproximadamente 230 °C a 250 °C. Un material de tejido precursor continuo aleatorio, de aproximadamente 3,2 pulgadas (5,08 cm) de anchura, se adquirió a una velocidad de la cinta de aproximadamente 20,4 cm/min (0,67 pies por minuto). El material de tejido precursor era morfológicamente similar al material de tejido precursor de 67:33 - PGA:TMC no estirado que se describe en el Ejemplo 1. Los filamentos individuales formaron enlaces cohesivos en unos puntos de contacto para formar un tejido autoadherido. El diámetro de filamento para materiales de tejido producidos a través de este procedimiento varió de veinticinco (25) micrómetros a cuarenta (40) micrómetros. Tal como se observa en la Patente '217, estos materiales de tejido por lo general tienen valores de viscosidad inherente de 0,9 dl/g. Los valores habituales de DSC para estos materiales de tejido se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6

Valores Habituales de DSC para Tejido Precursor de PGA:TMC (50:50) No Endurecido						
	T _g /T _{odt}	T _g /T _{odt} Capacidad	Pico de Exoterma	Entalpía de Exoterma	Pico de Fusión	Entalpía de Fusión
Ensayo 1	5 °C	0.5 J/g*°C	110 °C	-33 J/g	203 °C	37 J/g

El estiramiento del material de tejido precursor, autoadherido, no tejido, sin atemperar se realizó con el mismo equipo y tasa de estiramiento uniaxial tal como se describe en el Ejemplo 1 para el material de tejido precursor autoadherido no tejido de copolímero de tribloque de 67:33 - PGA:TM. Se tuvo cuidado de que el tejido precursor no estirado no se expusiera a combinaciones de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exoterma de cristalización del tejido antes del estiramiento.

Además de las relaciones de estiramiento uniaxiales que se describen en el Ejemplo 1, se realizaron relaciones de estiramiento uniaxial adicional de 7:1 a 10:1. La temperatura del horno para la zona uno (1) se ajustó a cuarenta grados centígrados (40 °C) y la zona tres (3) se ajustó a ochenta y cinco grados centígrados (85 °C). La configuración térmica del tejido estirado se realizó después de aproximadamente un (1) minuto en la zona tres (3) a ochenta y cinco grados centígrados (85 °C).

Para tejidos de la presente invención fabricados con un material de partida de copolímero de tribloque de PGA:TMC a 50:50, unas relaciones de estiramiento uniaxial de 7:1 a 10:1 produjeron tejidos con la mayor flexibilidad y aspecto uniforme.

Ejemplo 6

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

Se obtuvo un material de partida disponiendo en capas juntas nueve láminas de material de tejido precursor, no estirado, sin atemperar 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 encontró que cada lámina precursora tenía una densidad superficial de aproximadamente 9,0 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,27 g/cc. Por consiguiente, se esperaba que nueve capas de material de lámina precursora tuvieran una densidad superficial de aproximadamente 81 mg/cm² y una densidad volumétrica de aproximadamente 0,27 g/cc.

Las nueve láminas de tejido precursor, no estirado, sin atemperar se orientaron inicialmente de tal modo que su anchura estaba en general en la misma "dirección de la máquina" al igual que la cinta en movimiento usada para recoger el tejido a medida que éste se formaba. Las láminas estratificadas orientadas de forma similar se estiraron en sentido transversal (es decir, en una dirección de aproximadamente 90 grados con respecto a la dirección de orientación inicial del tejido sin atemperar) en un horno con cada una de las tres zonas calentadas ajustada a temperatura ambiente, 50 °C y 120 °C, respectivamente. La relación de estiramiento fue de 6:1 y la tasa de estiramiento fue de un pie por minuto (30,5 cm/min).

El resultado fue un artículo de la presente invención que tiene una densidad superficial de 18 mg/cm². Esto representa una reducción de casi un setenta y seis (76) por ciento en la densidad superficial con respecto al material de tejido precursor. El artículo tenía una densidad volumétrica de 0,11 g/cc. Esto representa una reducción de casi un sesenta (60) por ciento en la densidad volumétrica con respecto al material de tejido precursor (0,27 g/cc). El porcentaje de porosidad de este material de tejido fue de setenta y nueve (79).

El porcentaje de elongación del tejido precursor y la tensión de tracción de matriz del material de tejido laminado acabado se midió en la dirección transversal al tejido más resistente y se encontró que era de un sesenta y cuatro (64 %) y 48 MPa, respectivamente. El porcentaje de elongación y la tensión de tracción de matriz del material de tejido laminado acabado de la presente invención, tal como se mide en la dirección más débil a lo largo del tejido, se encontró que era de un ciento treinta y tres (133 %) y 5,2 MPa, respectivamente. Estos valores son superiores a los que se observan con el tejido distendido uniaxialmente de una sola capa del Ejemplo 1. La tensión de tracción de matriz en la dirección transversal al tejido fue también fue más elevada que los valores de 22,7 MPa que se informan en la Patente '217.

El material de tejido estratificado del presente ejemplo poseía un aumento de la flexibilidad y aspecto uniforme en comparación con un material de tejido estratificado autoadherido, no tejido, no estirado.

Ejemplo 7

Este ejemplo describe materiales producidos a partir de un primer procedimiento de estiramiento de tejido longitudinal, seguido de un procedimiento de estiramiento transversal posterior del mismo tejido. En el presente documento este material de tejido se denomina un "Tejido Estirado en sentido Longitudinal-Transversal". Se preparó

material de tejido precursor autoadherido, no estirado, sin atemperar de acuerdo con el Ejemplo 1 y se procesó tal como sigue a continuación para formar un material de la presente invención. El material de tejido precursor tenía una densidad superficial de aproximadamente 45 mg/cm².

- 5 Cuando se evalúan usando parámetros de DSC tal como se describe en el Ejemplo 1, las características térmicas tanto de la resina de 67:33 - PGA:TMC usada como del tejido precursor sin atemperar resultante fueron las que se resumen en la Tabla 7.

1 barrido	T _g / T _{odt}	T _g / T _{odt} Capacidad	Pico de Exoterma	Entalpía de Exoterma	Pico de Fusión	Entalpía de Fusión
Resina	13,5 °C	0,33 J/g*°C	ninguno	ninguno	193 °C	40,5 J/g
Tejido	18,4 °C	0,57 J/g*°C	82,9 °C	-30,1 J/g	196 °C	39,5 J/g

- 10 Cinco (5) variedades de material de tejido estirado de la presente invención se produjeron en el este ejemplo en base principalmente a la relación de estiramiento. Usando una máquina de estiramiento longitudinal capaz de someter a tracción el tejido precursor de longitud adecuada a través de la superficie de una lámina de metal calentada de tres zonas de soporte mientras que se mueve en una dirección longitudinal entre unos rodillos de alimentación y de recogida ajustados a distinta velocidad, cada material de tejido precursor, no estirado, sin atemperar se estiró en primer lugar en sentido longitudinal a una relación de 1,5:1 a una temperatura de veinte grados centígrados (20 °C) en una dirección básicamente la misma que la dirección de la cinta colectora usada para la recuperación del tejido precursor no estirado. En el presente documento esta dirección longitudinal (por ejemplo, la dirección del eje x) se denomina la dirección "a lo largo del tejido" (DW).

- 15 El material de tejido autoadherido, sin atemperar estirado en sentido longitudinal se transfirió a continuación a la máquina de estiramiento transversal de placa calentada que se ha descrito en el Ejemplo 1. Cada uno de estos materiales estirados a lo largo del tejido se estiró posteriormente una segunda vez en una "dirección transversal" (eje y) perpendicular a la dirección del primer procedimiento de estiramiento longitudinal. En el presente documento este estiramiento en "dirección transversal" se denomina estiramiento "transversal al tejido" (CW). La primera muestra (denominada "1B") se estiró en sentido transversal al tejido a una relación de 2:1. La siguiente muestra ("2A") se estiró en sentido transversal al tejido a una relación de 3:1. Cada muestra restante (2B, 2C, y 2D) se estiró en sentido transversal al tejido a una relación de 3,5:1, 4:1, y 4,5:1, respectivamente. Las primera y tercera zonas calentadas en el horno se ajustaron a cincuenta grados centígrados (50 °C) y ciento veinte grados centígrados (120 °C), respectivamente. La temperatura en la zona tres fue suficiente para termoendurecer completamente el material de tejido estirado final de la presente invención. El material resultante fue un tejido completamente atemperado, tal como se pone de manifiesto por las características térmicas que se muestran en la Tabla 8 que mostraron una extensibilidad DW sustancial.

1 barrido	T _g /T _{odt}	T _g /T _{odt} Capacidad	Pico de Exoterma	Entalpía de Exoterma	Pico de Fusión	Entalpía de Fusión
1B	11,8 °C	0,39 J/g*°C	ninguno	ninguno	193 °C	38,6 J/g
2A	11,4 °C	0,35 J/g*°C	ninguno	ninguno	192 °C	38,9 J/g
2B	11,6 °C	0,33 J/g*°C	ninguno	ninguno	194 °C	41,0 J/g
2C	11,1 °C	0,30 J/g*°C	ninguno	ninguno	192 °C	38,8 J/g
2D	11,3 °C	0,32 J/g*°C	ninguno	ninguno	192 °C	38,2 J/g

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

Tabla 9 Propiedades Físicas y Mecánicas de Tejido de PGA:TMC a 67:33 en sentido Longitudinal-Transversal					
Descripción de la Muestra	Tracción			Densidad	
	Fuerza Máx (N)	Tensión Máx (MPa)	Tensión de Matriz (MPa)	Área (mg/cm ²)	Volumen (g/cm ³)
Tejido Precursor Sin Estirar	9,0	3,6	16,9	22,5	0,28
Muestra de Tejido a lo Largo 2D - DW (3:2 DW por 5:1 CW)	1,3	2,3	10,3	5,2	
Muestra de Tejido Transversal 2D - CW (3:2 DW por 5:1 CW)	4,8	5,0	23,1	8,4	

Ejemplo 8

5 Este ejemplo describe la formación de dos materiales de tejido autoadherido estirado de la presente invención. Los materiales de tejido se estiraron de forma simultánea de forma biaxial en dos direcciones (eje x y eje y) durante el procesamiento.

10 Un material de tejido precursor no estirado se fabricó de acuerdo con el Ejemplo 1. El aparato TRANSVECTOR® se ajustó a un ángulo de hilera de 8,5 grados y a una velocidad de barrido de aproximadamente 0,46 ciclos completos por segundo. El material de tejido precursor, no estirado, sin atemperar resultante tenía una "anchura usable" de cinco (5) a seis (6) pulgadas (de 12,7 cm a 15,2 cm) con una densidad de tejido de cuarenta (40) a cincuenta (50) mg/cm² producido a una velocidad de la cinta de aproximadamente 8 cm/min. El material de tejido precursor, no estirado, sin atemperar no se expuso a combinaciones intermedias de calor o tiempo que conducirían a una reducción sustancial de la entalpía de exoterma de cristalización del tejido.

15 Se usó un pantógrafo para estirar de forma biaxial el material de tejido precursor sin atemperar para formar un primer material de tejido estirado de forma biaxial. Un pantógrafo es una máquina capaz de estirar el material de tejido precursor de forma biaxial o uniaxial a lo largo de un intervalo de tasas y temperaturas (por ejemplo, de 50 °C a 300 °C). El pantógrafo usado en el presente ejemplo fue capaz de estirar una pieza de material de tejido precursor desde una pieza cuadrada de diez centímetros por diez centímetros (10 cm x 10 cm) hasta una pieza de sesenta y cuatro centímetros x sesenta y cuatro centímetros (64 cm x 64 cm). Esto representó una relación de estiramiento de 6,1:1 en ambos ejes x e y. Para retener el material de tejido precursor mientras que se estira, el último centímetro de cada brazo en el pantógrafo se equipó con una disposición de pasadores. Había un total de treinta y dos (32) brazos en el pantógrafo - siete a cada lado, más uno en cada esquina. El pantógrafo se equipó también con placas que se doblan por la mitad calentadas, que permitieron un control de la temperatura del material de tejido precursor durante el procesamiento.

25 El primer material de tejido estirado de forma biaxial se fabricó fijando una pieza cuadrada de cinco (5) pulgadas (12,7 cm) de material de tejido precursor, no estirado, sin atemperar (45 mg/cm²) sobre el armazón de pasadores del pantógrafo en una configuración inicial de diez centímetros por diez centímetros (10 cm x 10 cm). Las placas que se doblan por la mitad se ajustaron a cincuenta grados centígrados (50 °C) y se colocaron por encima del tejido sin atemperar durante dos minutos para precalentar el material de tejido precursor en exceso de la T_{odt} del polímero antes del estiramiento. El material de tejido precursor precalentado se estiró de forma secuencial a una relación de 3,6:1 a lo largo del eje x (a lo largo del tejido) y una relación de 6,0:1 a lo largo del eje y (transversal), ambos a una velocidad de un 20 por ciento por segundo (20 %/s). después de la finalización del procedimiento de estiramiento, las placas se retiraron del material de tejido estirado de forma biaxial.

35 Un armazón de pasadores, de treinta (30) centímetros de largo por veinte (20) centímetros de ancho, se insertó en el material de tejido estirado de forma biaxial de la presente invención para limitar una parte de éste después de retirar al mismo de los pasadores del pantógrafo. El material de tejido estirado de forma biaxial se termoendureció a continuación, mientras que se limitó en el armazón de pasadores de veinte (20) centímetros por treinta (30) centímetros, en un horno ajustado a ciento veinte grados centígrados (120 °C) durante aproximadamente tres (3) minutos. El primer material de tejido estirado de forma biaxial resultante se retiró del armazón de pasadores y la parte sin limitar se recortó.

45 El primer material de tejido estirado de forma biaxial se sometió a prueba para peso superficial y espesor. A partir de estas medidas, se calcularon la densidad volumétrica y la porosidad, tal como se enseña en el Ejemplo 3. El peso superficial se midió tal como se describe en el Ejemplo 1. El espesor se midió con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto en que se colocó un cubreobjetos de vidrio, de 25 mm x 25 mm x 1 mm de espesor, en la parte de arriba del tejido con el fin de distinguir con claridad la superficie superior del tejido en el comparador óptico. El peso superficial

5 fue de 2,61 mg/cm², lo que representa aproximadamente una reducción de un noventa y cuatro por ciento (94 %) del peso superficial del material de tejido precursor sin atemperar. El espesor era de 0,44 mm. Estos valores dan una densidad volumétrica de 0,059 g/cm³ y un porcentaje de porosidad de noventa y cinco (95). Este valor de porcentaje de porosidad es dos veces mayor en relación de vacío con respecto a macizo (volumen vacío/volumen macizo) que la porosidad más elevada que se desde la en la Patente '217.

10 Un segundo material de tejido estirado de forma biaxial se fabricó tal como se ha descrito anteriormente excepto por modificaciones en varias configuraciones de parámetros del procedimiento. Para este segundo material de tejido estirado, la temperatura de precalentamiento se ajustó a 70 °C y el tejido sin atemperar se calentó previamente durante aproximadamente 30 segundos. El tejido se estiró de forma simultánea 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 y a la misma velocidad de estiramiento de un treinta por ciento por segundo (30 %/s). El segundo material de tejido estirado de forma biaxial se limitó y se termoendureció sobre un armazón de pasadores en un horno tal como se ha descrito anteriormente para el primer material de tejido estirado.

15 Las propiedades del segundo material de tejido estirado de forma biaxial se midieron tal como se ha descrito para el primer material de tejido estirado. El peso superficial era de 3,37 mg/cm² y el espesor era de 0,94 mm. Ésto proporcionó un valor de densidad volumétrica y de porosidad de 0,036 g/cm³ y de un 97 %, respectivamente. La relación de vacío con respecto a macizo del segundo material de tejido estirado de forma biaxial es aproximadamente un 50 % mayor que la de del primer material de tejido estirado de forma biaxial y aproximadamente 3 veces mayor que la que se da a conocer en la Patente '217.

Ejemplo 9

20 Este ejemplo describe la formación de un material de tejido estirado de la presente invención. El material de tejido estirado presenta un aumento de resistencia y flexibilidad y recupera básicamente su forma original cuando se retira una fuerza de deformación aplicada.

25 Un material de tejido estirado de forma biaxial se fabricó de acuerdo con el Ejemplo 8, excepto en que no se usó un armazón de pasadores para limitar el material de tejido a medida que éste se termoendurecía en el horno. En su lugar, el material de tejido estirado de forma biaxial se suspendió con holgura en el horno desde una rejilla cuando éste se ajustó. Se observó que el material de tejido estirado de forma biaxial se contraía después de la retirada a partir del pantógrafo. El material de tejido estirado de forma biaxial se contrajo adicionalmente en el horno. El área del material de partida de tejido completamente estirado se redujo en aproximadamente un cincuenta por ciento (50 %) con este procedimiento.

30 El material de tejido estirado y contraído de forma biaxial, altamente poroso resultante era más grueso, más blando, más resistente, y más flexible que cualquier material de tejido estirado producido de forma similar a la del Ejemplo 8. Además, este material de tejido estirado y contraído de forma biaxial recuperó su forma original cuando se retiró una fuerza de deformación aplicada. Esta propiedad elástica se encontró en todas las partes del material de tejido estirado y contraído de forma biaxial. El examen microscópico (50X) del material de tejido estirado y contraído de forma biaxial elástico reveló unos filamentos autoadheridos altamente curvados del material orientados en todas las direcciones, incluyendo el eje z (es decir, perpendicular a los ejes x e y planos). El diámetro de estas "fibras orientadas en el eje z" era similar al de las fibras orientadas en el "eje x" y en el "eje y". El material de tejido polimérico, bioabsorbible, autoadherido, estirado y contraído de forma biaxial, elástico y altamente poroso resultante de la presente invención poseía unas características físicas y de manipulación similares a las que los tejidos denominados habitualmente "vellón".

40 Las propiedades del material de tejido de vellón estirado y contraído de forma biaxial se determinaron con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 9 y se comparan con el segundo tejido estirado de forma biaxial del Ejemplo 8 en la Tabla 10 que sigue a continuación:

TABLA 10

Propiedad	Ejemplo 9	Ejemplo 8
Peso superficial (mg/cm ²)	5,13	3,37
Espesor (mm)	2,11	0,94
Densidad volumétrica (g/cm ³)	0,024	0,036
Porosidad (%) en ausencia de componentes adicionales	98	97
Relación Vacío/Macizo	49	32

45 La Figura 4 es una micrografía electrónica de barrido (SEM) que muestra filamentos de estos materiales orientados en múltiples direcciones después del procedimiento de estiramiento. Con un aumento de diez veces (10X), un número de los filamentos parecía estar orientado 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 similar al vellón que tiene un pelaje profundo, alto grado de resistencia y porcentaje de porosidad muy elevado.

Ejemplo 10

5 Este ejemplo describe la formación de artículos de la presente invención estirando material de tejido precursor en sentido radial en todas las direcciones de forma simultánea. Los materiales de tejido precursor tanto de una sola capa como de múltiples capas se estiraron en sentido radial en este ejemplo. En algunas realizaciones, estos materiales de tejido precursor de múltiples capas se laminaron en conjunto en el material de tejido acabado.

10 En cada realización, al menos una pieza de un material de tejido precursor de 67:33 - PGA:TMC fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 se cortó para dar unas piezas circulares que tienen un diámetro inicial de seis (6) pulgadas (15,24 cm). Se formaron realizaciones que usan múltiples capas de material de tejido precursor colocando varias capas del material de tejido precursor juntas antes del corte. Para cada realización, el material circular se limitó en un aparato de sujeción capaz de estirar el material de tejido precursor en todas las direcciones a una velocidad igual dentro de un entorno de temperatura controlada.

15 En cada realización, se colocaron ocho abrazaderas equidistantes alrededor de la periferia del material de tejido precursor particular aproximadamente a 1,3 cm hacia dentro a partir del borde del material de tejido. Ésto redujo de forma eficaz el diámetro inicial del material de tejido precursor de seis (6) pulgadas a cinco (5) pulgadas (12,7 cm). El material de tejido precursor sujeto se calentó previamente a una temperatura de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para elevar el material de tejido precursor por encima de la temperatura de orden-desorden (T_{odt}) del sistema de polímero en particular que se usa para fabricar el material de tejido precursor. El material de tejido precursor ablandado se estiró a continuación a una velocidad de 0,64 cm/segundo hasta que el tejido tenía un diámetro de doce (12) pulgadas (30,48 cm). El material de cuatro capas se estiró hasta un diámetro final de 14 pulgadas (35,56 cm) a la misma velocidad de estiramiento. A la vez que se mantenía en la configuración estirada, el material de tejido estirado se calentó a 120 °C de dos (2) a tres (3) minutos para termoendurecer el material de tejido estirado.

20 Los parámetros de capas, pesos superficiales de material de tejido precursor, y relaciones de estiramiento (diámetro final/diámetro inicial) de cada artículo se enumeran en la Tabla 11, a continuación. El peso superficial total del material de tejido precursor es el producto del peso superficial de capa precursora y el número de capas. Por ejemplo, el peso superficial precursor total del artículo 10-2 era de aproximadamente 90 mg/cm² (2 capas x 45 mg/cm²). El artículo 10-6 se produjo hasta un aspecto uniforme, pero no se sometió a ensayo de forma cuantitativa. En la tabla también se enumera el peso superficial del tejido estirado acabado.

TABLA 11

ID del Artículo	Capas	Peso Superficial de Capa Precursora (mg/cm ²)	Relación de Estiramiento	Peso Superficial de Tejido Estirado (mg/cm ²)
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 tejido autoadherido estirado en sentido radial de la presente invención. La imagen, que representa filamentos orientados en sentido radial en múltiples direcciones después del procedimiento de estiramiento, es de una realización alternativa fabricada a partir de un copolímero de PGA al 50 %:TMC al 50 %.

Ejemplo 11

40 Este ejemplo proporciona una recopilación de valores de porosidad observados en varias realizaciones de la presente invención. Inicialmente, los materiales de tejido precursor tal como se describe en el Ejemplo 1 se prepararon a velocidades de la cinta de 7,9, 14,0, 20,4, y 48,0 cm/min, se atemperaron con limitación, y a continuación se evaluaron para densidad volumétrica y porcentaje de porosidad. Los valores de porcentaje de porosidad se determinaron controlando la altura del material de tejido acabado con un cubreobjeto de microscopio de vidrio y un comparador óptico tal como se describe en el Ejemplo 8. Los materiales de tejido estirados de la presente invención que tienen los valores de porcentaje de porosidad más elevados se obtuvieron con una velocidad

de la cinta de 48,0 cm/min.

5 Las muestras de tamaño adecuado de los materiales de tejido precursor se estiraron bien en sentido transversal tal como se describe en el Ejemplo 1 o se estiraron de forma biaxial tal como se describe o en cualquiera de los Ejemplos 8 o 9. El material de tejido precursor y varios materiales de tejido estirados acabados se evaluaron a continuación para porcentaje medio de porosidad. Los resultados de porcentaje de porosidad y los parámetros de procesamiento adjuntos se presentan en la Tabla 12. Tal como se observa a partir de la Tabla 11, el porcentaje de porosidad más elevado poseído por el material de tejido precursor fue de un 89,7 %. Por consiguiente, todos los materiales de tejido, autoadherido, estirados de la presente invención tienen valores de porcentaje de porosidad de al menos un noventa por ciento (90 %).

Tabla 12
Porosidad de Diversas Estructuras de Tejido Precursor y Estirado

BS	Velocidad de la Cinta (cm/min)	Relación de Estiramiento		Porcentaje de porosidad en ausencia de componentes adicionales	Procedimiento de Fabricación (Nº Ejemplo)
		Transversal o Eje y	eje x		
Precursor	48	n.a.	n.a.	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

10 Tal como se observa en la Tabla 12, el porcentaje de porosidad aumentó para todas las realizaciones del material de tejido estirado de la presente invención cuando se compara con materiales de tejido precursor fabricados por los inventores de la presente invención para que tuvieran un porcentaje de porosidad tan elevado como fuera posible con la tecnología disponible en la actualidad.

15 **Ejemplo 12**

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

20 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 enrollado formado a partir de un tejido precursor no endurecido. La combinación usada se compone de una varilla o tubo rígido más pequeño ("mandril") que puede estar contenido al menos parcialmente dentro del diámetro interior de un medio circunferencial para afianzar los extremos del tubo enrollado. Al menos un extremo del tubo se desliza a continuación por medios manuales o mecánicos a lo largo del eje del mandril para llevar a cabo la relación de expansión longitudinal deseada. Como alternativa, una vez que se forma el tubo y se une a la fijación circunferencial, el mandril se puede retirar y la expansión se puede realizar a través de extensión por tracción.

25 Se formaron artículos enrollando una longitud de aproximadamente cinco pulgadas (12,7 cm) de un material de tejido precursor sin atemperar (~9 mg/cm²) fabricado tal como se describe en el Ejemplo 1 tanto alrededor de un

mandril de metal con un diámetro de tres octavos de pulgada (0,953 cm) como de una parte de la fijación circunferencial suficiente para permitir su posterior unión física. El enrollado se consiguió solapando ligeramente los bordes opuestos para formar un " enrollado de cigarrillo". Esta etapa se repitió con costuras desplazadas para producir un tubo de material de tejido precursor sin atemperar de múltiples capas (es decir, 2 - 10 capas (preferentemente 5 capas)).

La unión del tubo al medio de fijación se realizó afianzando los extremos suprayacentes del tubo contra la cresta circunferencial con un alambre de cobre. La combinación se colocó a continuación en un horno precalentado ajustado a una temperatura de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para ablandar el material polimérico no endurecido. El material ablandado se estiró a continuación en sentido longitudinal a una relación de aproximadamente 5:1. Ésto fue seguido por la fijación del mandril deslizante, calentando en su lugar la combinación a 100 °C durante cinco (5) minutos para endurecer (es decir, atemperar o cristalizar completamente) el artículo final.

Esta forma tubular de la presente invención presentó una capacidad para cambiar desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro mayor cuando se expone a fuerzas de expansión radiales. Se encontró que el tubo que se forma en el presente ejemplo era fácilmente distensible desde un primer diámetro hasta un segundo diámetro aproximadamente dos veces más grande que el primer diámetro.

Ejemplo 13

Este ejemplo describe la formación de un artículo de la presente invención en una forma tubular que tiene una capacidad para aumentar en diámetro desde un primer diámetro inicial hasta un segundo diámetro mayor, en combinación con una capacidad de cambiar su longitud axial (Fig. 17).

Al igual que en el ejemplo anterior, este artículo se formó enrollando en forma de cigarrillo múltiples capas de tejido sin atemperar alrededor tanto de un mandril de metal con un diámetro de tres octavos de pulgada (0,953 cm) como de fijación circunferencial. La combinación enrollada se colocó a continuación en un horno precalentado a una temperatura fijada de 50 °C durante aproximadamente dos (2) minutos para ablandar el material polimérico sin atemperar. El material ablandado se estiró a continuación en sentido longitudinal a una relación de 5:1, la fijación deslizante se inmovilizó, y la combinación se calentó durante 1 minuto en un horno ajustado a 100 °C. La combinación se retiró y los extremos opuestos de la forma tubular ahora estirada se empujaron uno hacia otro en una longitud aproximadamente la mitad que la distancia de extensión original con el fin de compactar el material a lo largo de su longitud en una forma "similar a un acordeón". La combinación que contenía este material tubular "corrugado" se calentó a continuación a 130 °C durante cinco (5) minutos para impartir un endurecimiento completo al artículo final. Después de la finalización y la retirada del artículo con respecto a la fijación, se observó que el artículo mantenía la estructura corrugada, lo que pone de manifiesto la cristalización parcial en las condiciones de tratamiento a 100 °C.

Además de que tiene la capacidad de cambiar fácilmente de diámetro cuando se expone a fuerzas de expansión radiales, el artículo que se describe en este ejemplo fue también capaz de cambiar de longitud. Además, este artículo era más flexible y presentaba una mayor resistencia al retorcimiento cuando se doblaba para dar una conformación que el artículo que se ha descrito en el Ejemplo anterior, mencionado anteriormente.

Ejemplo 14

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

Una primera forma tubular completamente endurecida de dos capas se construyó tal como se ha descrito en el Ejemplo 12, recortada a aproximadamente diez centímetros de longitud, y a continuación se dejó sobre el mandril sin solapamiento sobre la fijación circunferencial. Un alambre de cobre de 0,020 pulgadas (0,051 cm) de diámetro se enrolló a continuación de forma helicoidal alrededor de la superficie exterior de la forma tubular con una separación de aproximadamente 0,25 pulgadas (0,635 cm) entre devanados. Una segunda forma tubular fabricada de material de tejido precursor de una anchura de aproximadamente 5 pulgadas (12,7 cm) se enrolló a continuación estrechamente por encima tanto de la primera forma tubular enrollada con alambre como de una parte de la fijación circunferencial suficiente para permitir su unión física. La combinación se enrolló a continuación con una película de tipo de tubo-cinta de politetrafluoroetileno (ePTFE) sacrificial suprayacente. El estiramiento longitudinal de la forma tubular se realizó a continuación tal como se ha descrito anteriormente a una relación de estiramiento de 5:1 para llevar a cabo una extensión de tubo simultánea con una reducción del diámetro interior de los tubos. Este procedimiento comprimió de forma eficaz el tubo exterior en contacto íntimo con la bobina metálica subyacente y el tubo interior. Este constructo enrollado se calentó a continuación a 100 °C durante cinco (5) minutos para termoendurecer el artículo. La película de PTFE sacrificial se retiró del artículo acabado.

El artículo producido de este modo era una bobina metálica encerrada dentro de las capas tanto suprayacente como subyacente de un tubo de PGA:TMC autoadherido, no tejido, estirado flexible. Esta estructura podría servir como un 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 tejido autoadherido estirado de la presente invención en forma de una cuerda o varilla flexible (Fig. 14).

En este ejemplo, una forma filamentosa autoadherido de cuerda estirada o varilla flexible se formó tirando en sentido longitudinal y retorciendo de forma biaxial una longitud (2,54 cm de ancho x 25,4 cm de longitud) de material de tejido precursor, no estirado, sin atemperar (9 mg/cm²) hasta un punto de resistencia al tacto. La longitud del material precursor se extendió aproximadamente 15,25 cm (6 pulgadas) y se retorció aproximadamente diez (10) veces. El material se estiró a continuación a lo largo de su eje longitudinal en una relación de estiramiento superior a 2:1. En este ejemplo, el material de tejido precursor se retorció y se estiró por medios manuales, pero también se pueden usar procedimientos mecánicos.

El artículo se limitó a continuación en su forma retorcida y se calentó en un horno ajustado a una temperatura de 50 °C durante 1 minuto, se retiró, y a continuación se estiró inmediatamente a lo largo de su eje longitudinal hasta una distancia dos veces la de su longitud original. El artículo se limitó a continuación en su forma estirada y a continuación se calentó en un horno ajustado a 100 °C durante 5 minutos para termoendurecer (es decir, atemperar o cristalizar completamente) el artículo final.

El artículo acabado parecía ser una varilla o cuerda altamente flexible que visualmente parecía poseer una estructura de poros continua a través de su sección transversal.

Ejemplo 16

De este ejemplo describe la formación de un material de tejido de la presente invención que tiene una densidad volumétrica muy baja y un porcentaje de porosidad muy elevado (Fig. 19).

Aunque un material de tejido poroso estirado a partir de cualquiera de los ejemplos que se han descrito anteriormente es adecuado para su uso como material de partida para este porcentaje de porosidad del material muy elevado, se obtuvo un material de tejido fabricado de acuerdo con el Ejemplo 1 a una relación de estiramiento de 6:1 y una densidad superficial de 40-50 mg/cm² y se usó como el material de partida de tejido en este ejemplo.

El material de partida de tejido se sometió a un procedimiento de cardado disponiendo el material de tejido plano sobre una placa de superficie de granito, limitando el material de tejido a mano, y raspando repetidamente los filamentos del material de tejido de forma aleatoria con un cepillo de alambre. A medida que los filamentos del material de tejido se raspaban, al menos parte de los filamentos del tejido se engancharon y se separaron por los alambres del cepillo. A medida que los filamentos se separaron, el porcentaje de porosidad del material de tejido aumentó y la densidad volumétrica disminuyó. El aspecto visual del material de tejido cardado acabado era similar al de una "bola de algodón".

En otra realización, al menos una banda metálica se une al material de tejido (Figuras 19A y 19B). Las bandas metálicas pueden servir como marcadores radio-opacos para ayudar a la visualización del material de tejido durante y después de la implantación.

Tal como se describe en el Ejemplo 17, se ha mostrado que este material es trombogénico y proporciona hemostasis en una diversidad de circunstancias. Por ejemplo, el material de tejido cardado de la presente invención puede detener, o reducir significativamente, la hemorragia en un sitio de incisión en un vaso sanguíneo principal, tal como una arteria femoral. La hemorragia también se puede detener o reducir significativamente en heridas punzantes, laceraciones, u otras lesiones traumáticas. El material de tejido cardado que se describe en este ejemplo también se puede usar para rellenar un aneurisma u ocluir un vaso sanguíneo u otra abertura en el cuerpo de un receptor de implante.

El material de tejido altamente poroso que se describe en el presente documento se puede combinar con un sistema de administración (Figura 20), tal como un catéter, para ayudar a la colocación del material de tejido en un sitio anatómico indirectamente accesible.

Este material de tejido también se puede usar como un componente de un dispositivo médico implantable para ayudar a proporcionar un sellado de líquidos para el dispositivo contra una estructura o tejido anatómico.

Ejemplo 17

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

Usando un modelo porcino doméstico que se había heparinizado previamente, se usó un catéter de guía de ocho en la escala francesa (8F) para acceder de forma selectiva a la rama craneal de la arteria renal izquierda. Se realizó un angiograma para formación de imágenes de medida inicial y el alambre de guía se retiró. Un catéter de guía 6F que contenía una combinación de una pieza de un diámetro de aproximadamente 7 mm por 20 mm de longitud de material de tejido fabricado de acuerdo con el Ejemplo 16 se introdujo a continuación en la vasculatura del receptor del implante a través de la longitud del catéter 8F. El material de tejido del Ejemplo 16 contenía una banda de

marcador radio-opaco para ayudar a visualizar de forma remota la presente invención durante y después del implante (Fig. 20).

5 El material de tejido marcado del Ejemplo 16 se desplegó a continuación en el interior de la rama craneal de la arteria renal izquierda mencionada anteriormente a partir del catéter 6F. A continuación de la implantación del material de tejido marcado en la arteria renal, se observó una oclusión parcial del vaso sanguíneo, a través de angiograma, en treinta segundos. Se observó una oclusión completa del vaso sanguíneo en tres (3) minutos tras el despliegue. Se interpretó que la oclusión era causada por la coagulación de sangre en el vaso en el sitio del implante, a pesar de la presencia de la heparina.

10 Se realizó un segundo procedimiento sobre este receptor de implante para mostrar la capacidad del material de tejido del Ejemplo 16 para detener el flujo de sangre en un sitio de incisión arterial. Se creó una laceración femoral con una transacción parcial de la arteria femoral. La arteria se ocluyó proximalmente, de tal modo que solo estaba presente flujo retrógrado. A pesar de esta condición, la hemorragia en el sitio de incisión era abundante. A continuación dos piezas de tamaño de bola de algodón del material de tejido del Ejemplo 16 se aplicaron a la arteriotomía y se mantuvieron con presión digital durante aproximadamente 30 segundos. A pesar de que hubo algo de filtrado inicial de sangre a través de la bola, la hemorragia se detuvo completamente en dos minutos.

Ejemplo 18

20 En este Ejemplo se usaron animales porcinos y caninos con tiempos de coagulación activados (ACT) normales usados para otros estudios de permeabilidad vascular aguda, para un modelo de una lesión por laceración de órgano. Con el fin de inducir la laceración del órgano, se realizó una punción de 13 mm de diámetro en el hígado o bazo del receptor de implante con un trépano modificado. Se permitió que la punción sangrara libremente durante cuarenta y cinco (45) segundos. Aproximadamente 1 gramo del material de tejido altamente poroso que se describe en el Ejemplo 16 se aplicó a mano en la punción con compresión durante un (1) minuto. La presión se liberó a continuación y la herida se evaluó para hemorragia. Si la hemorragia no había cesado, se volvía a aplicar presión durante otro minuto y la evaluación se repitió.

25 Como comparación, un material hemostático a base de quitosano disponible en el mercado (HEMCON; HemCon Inc., Portland, OR) se examinó en el mismo modelo de laceración de órgano. Tanto el material de tejido altamente poroso que se describe en el Ejemplo 16 como el material de HEMCON produjeron hemostasis con éxito después de una compresión de 1 minuto. La facilidad de manipulación e implantación de la presente invención se consideró superior a la del producto de HEMCON.

30 A pesar de que el material de tejido del Ejemplo 16 se encuentra en una forma "similar a una bola de algodón", se pueden usar otras formas de material de tejido altamente poroso para hemostasis y otras circunstancias médicas que requieren resultados trombogénicos. Estas formas incluyen, pero no se limitan a, rollos o tampones del material de tejido. La alta compresibilidad de la presente invención permite un empaquetado eficiente de la invención.

Ejemplo 19

35 Este ejemplo demuestra las propiedades trombogénicas de la presente invención a través del uso de un ensayo de coagulación de sangre *in vitro* comparativo que proporciona resultados expresados en términos de tiempo de coagulación relativa (RCT).

40 Para determinar un tiempo de coagulación de sangre completa *in vitro* para muestras de materiales trombogénicos diferentes, se obtuvieron aproximadamente dos (2) mg de cada material de muestra de ensayo y se colocaron individualmente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno. Los materiales de muestra que se usan en este ensayo eran materiales de tejido porosos fabricados de acuerdo con los Ejemplos 1 y 16, y dos materiales hemostáticos disponibles en el mercado, vendaje de quitosano HEMCON® (HemCon Inc., Portland, OR) y perlas de polisacárido de agente microporoso hemostático HEMABLOCK® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

45 La Figura 18 ilustra las etapas seguidas por el ensayo de Tiempo de Coagulación Relativo. En el ensayo, se recogió sangre arterial nueva sin heparinizar de ganado porcino doméstico y se mezcló inmediatamente con citrato sódico hasta una concentración final de citrato de 0,0105 M. Un (1) ml de la sangre con citrato nueva se añadió a cada tubo de muestra. Para facilitar la cascada de coagulación, se añadieron 100 µl de cloruro cálcico 0,1 M a cada tubo de muestra. Los tubos se taparon inmediatamente y se invirtieron 3 veces. En cada intervalo de 30 segundos, los tubos se invirtieron durante 1 segundo y se devolvieron a sus posiciones erguidas. El tiempo se registró cuando la sangre dejó de fluir en un tubo de muestra. Cada ensayo incluía un control positivo (solamente calcio + sangre con citrato) y un control negativo (solamente sangre con citrato). Para cada ensayo, se normalizó el tiempo de coagulación para el control de calcio, indicando el valor más pequeño un tiempo de coagulación más rápido en conjunto.

50 Los materiales de tejido fabricados de acuerdo tanto con el Ejemplo 1 como con el Ejemplo 16 redujeron cada uno el Tiempo de Coagulación Relativo (RCT) hasta un valor de aproximadamente 0,7 cuando se comparan con el valor de control de calcio con citrato positivo de 1,0. Estos materiales también mostraron unos resultados superiores a los productos hemostáticos HEMCON disponibles en el mercado, con un RCT observado de forma experimental de 1,0. Con el polvo de agente hemostático HEMABLOCK® se observó un RCT 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 tejido de 6:1 acabado de acuerdo con el Ejemplo 1 y se empapó con una película fabricada con carboximetilcelulosa (CMC). La CMC usada fue de la variedad de alta viscosidad (1500-3000 cps al uno por ciento (1 %) a veinticinco grados centígrados (25 °C)) disponible de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), N° de Catálogo C-5013. Se formó una película de CMC a partir de una concentración de gel de 8 g de CMC/100 ml de agua destilada (8 % en p/v). La película tenía un espesor aproximadamente igual al espesor del material de tejido a empapar. La película se produjo haciendo rodar una perla de gel de CMC al 8 % sobre una placa de metal plana y permitiendo que la película se consolidase. La película de gel de CMC se colocó a continuación en contacto con un pieza de tamaño similar de un material de tejido a partir del Ejemplo 1 y se presionaron al tacto juntas entre dos superficies de liberación adecuadas durante aproximadamente un (1) minuto a temperatura ambiente. El material de tejido empapado de CMC se secó a continuación al vacío a 40 °C, con una purga con aire ocasional.

15 Este procedimiento se repitió con una película de gel de CMC colocada a ambos lados del material de tejido en una relación "intercalada".

20 Cuando se humedece con solución salina, agua, o sangre, el material que se describe en este ejemplo generó un gel concentrado que presentaba una adherencia significativa que hizo el tejido fácilmente adaptable a la topografía de muchas características físicas. Se reconoció que tal adherencia portaba el potencial de ayudar a un cirujano, intervencionista, u otro profesional de la salud a mantener de forma temporal la presente invención en una particular localización anatómica, sitio de implantación, o en aproximación a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable. El revestimiento de CMC bien en forma seca o bien de gel puede afectar a la tasa de permeación de diversos fluidos fisiológicos dentro o fuera del material de tejido subyacente.

Ejemplo 21

25 Este ejemplo describe el empapado de carboximetilcelulosa (CMC) en espacios intersticiales de un material de tejido de 7:1 acabado de acuerdo con el Ejemplo 5, mencionado anteriormente. Para fabricar esta estructura, se disolvió carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad ("CMC"; Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) en agua desionizada a una concentración de un cuatro por ciento (4 %) (es decir, 4 g/100 ml) usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC se empapó en el material de tejido acabado (3,8 cm x 10,2 cm) usando un rodillo para rellenar completamente la porosidad del tejido. El tejido empapado con CMC se secó con aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de tejido de PGA:TMC estirado, autoadherido empapado en CMC.

35 Cuando se humedece con solución salina, agua, o sangre, el material que se describe en este ejemplo generó un gel concentrado que presentaba una adherencia significativa que hizo el material de tejido fácilmente adaptable a la topografía de muchas características físicas. Se reconoció que tal adherencia portaba el potencial de ayudar a un cirujano, intervencionista, u otro profesional de la salud a mantener de forma temporal la presente invención en una particular localización anatómica, sitio de implantación, o en aproximación a un instrumento quirúrgico u otro dispositivo implantable.

Ejemplo 22

40 Este ejemplo describe el empapado de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un tejido acabado de acuerdo con el Ejemplo 16 y disolver la CMC empapada desde el tejido en una solución salina tamponada con fosfato (PBS). Para fabricar esta estructura, se empapó CMC al 4 % en una muestra de material de tejido altamente poroso fabricado de acuerdo con el Ejemplo 16 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos. El tejido empapado se secó con aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de tejido de PGA:TMC autoadherido, de alta porosidad, empapado en CMC. El tejido de CMC empapado del Ejemplo 16 se sumergió a continuación en una solución de PBS. Después de la inmersión, la CMC se hinchó para producir un material de tejido de PGA:TMC, autoadherido, de alta porosidad lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, la CMC parecía que se disolvía en la PBS y se eluía a partir del material de tejido.

Ejemplo 23

50 Este ejemplo describe el empapado de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de tejido de acuerdo con el Ejemplo 16. Para realizar la presente estructura, una disolución de CMC al ocho por ciento (8 %) se empapó en una muestra de material de tejido altamente poroso fabricado de acuerdo con el Ejemplo 16 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de tejido altamente poroso. El tejido empapado se secó a continuación al vacío a 40 °C para producir un material de tejido de PGA:TMC, autoadherido, de alta porosidad empapado con CMC. Tras la inmersión en PBS, la CMC se hinchó para producir un tejido lleno de hidrogel. Tras la inmersión adicional durante 10 min, la CMC se disolvió y se eluyó a partir del material de tejido.

Ejemplo 24

Este ejemplo describe el empapado de carboximetilcelulosa (CMC) en los espacios intersticiales de un material de tejido de acuerdo con el Ejemplo 21 y la reticulación de la CMC consigo misma dentro del material de banda. Para realizar esta estructura, se obtuvo un material acabado de acuerdo con el Ejemplo 21 y se sometió a reticulación química tal como se enseña en la Patente de Estados Unidos N° 3.379.720, expedida a Reid.

En este procedimiento, el pH de la solución de CMC al cuatro por ciento (4 %) se ajustó a pH 4 con la adición gota a gota de un treinta y siete por ciento (37 %) de HCl. Una vez que la CMC se empapó y se secó con aire de acuerdo con el Ejemplo 20, el material compuesto se colocó en un horno ajustado a cien grados centígrados (100 °C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura principal química de la CMC. El resultado fue un material de tejido de PGA:TMC estirado, autoadherido, de alta porosidad con un material de CMC reticulado contenido en el mismo.

Ejemplo 25

Este ejemplo describe el hinchado del material de tejido de CMC reticulado del Ejemplo 24 en PBS. El material del Ejemplo 24 se sumergió en PBS durante varios minutos. Después de la inmersión, la CMC se hinchó para producir un tejido lleno de hidrogel. Tras la inmersión adicional durante dos (2) días, los grupos químicos reticulados del material de CMC dieron lugar a que la CMC se retuviera dentro del tejido. Una vez que se llenó con un hidrogel reticulado, el material de tejido no permitió que la PBS fluyera a través del mismo. El material de tejido de esta realización funcionó de forma eficaz como una barrera para fluidos.

Ejemplo 26

Este ejemplo describe el empapado de alcohol polivinílico (PVA) en espacios intersticiales de un tejido de 7:1 acabado de acuerdo con el Ejemplo 5. Para realizar esta estructura, se obtuvo alcohol polivinílico (PVA) de calidad USP en Spectrum Chemical Company, (Gardena, CA). El PVA se disolvió en agua desionizada a una concentración de un diez por ciento (10 %) (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA se empapó en un material de tejido (3,8 cm x 10,2 cm) de acuerdo con el Ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del tejido altamente poroso. El tejido empapado se secó con aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h) para producir un material de tejido de PGA:TMC, autoadherido, empapado en PVA.

Ejemplo 27

Este ejemplo describe el empapado de alcohol polivinílico (PVA) en los espacios intersticiales de un tejido de acuerdo con el Ejemplo 26 y disolver el PVA desde el tejido en una solución salina tamponada con fosfato (PBS). El material de tejido empapado con PVA del Ejemplo 26 se sumergió en una solución de PBS. Tras la inmersión, el PVA se hinchó para producir un material de tejido de PGA:TMC estirado, autoadherido, lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante diez (10) minutos adicionales, el PVA se disolvió en la PBS y se eluyó a partir del material de tejido.

Ejemplo 28

Este ejemplo describe la reticulación de un material empapado con PVA de acuerdo con el Ejemplo 26 con ácido succínico. Una vez que se empapó PVA en un material de tejido 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 Estados Unidos N° 2.169.250, expedida a Izard, y que se incorpora en el presente documento por referencia.

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido succínico (Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA-ácido succínico se empapó en un material de tejido de 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el Ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos de tejido altamente poroso. El material de tejido se secó con aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos 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 empapado de PVA de acuerdo con el Ejemplo 26 con ácido cítrico. Una vez que se empapó PVA en un tejido 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 Estados Unidos N° 2.169.250, expedida a Izard.

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10 % (es decir, 10 g por 100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido cítrico (Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml.

El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA-ácido cítrico se empapó en un material de tejido de 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el Ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de tejido altamente poroso. El material de tejido se secó por aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido cítrico y los grupos alcohol presentes en el PVA.

Ejemplo 30

Este ejemplo describe la reticulación de un material empapado de PVA de acuerdo con el Ejemplo 26 con ácido aspártico. Una vez que se empapó PVA en un tejido de acuerdo con el Ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con ácido aspártico, un aminoácido dicarboxílico.

Se disolvió PVA en agua desionizada a una concentración de un 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido aspártico (ácido libre, Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 1 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de PVA-ácido aspártico se empapó en un material de tejido de 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el Ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de tejido altamente poroso. El material de tejido se secó con aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos 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 empapado de PVA de acuerdo con el Ejemplo 26 con carboximetilcelulosa (CMC). Una vez que se empapó PVA en un tejido de acuerdo con el Ejemplo 26, el PVA se reticuló químicamente con CMC, un ácido policarboxílico.

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

Ejemplo 32

Este ejemplo describe el hinchado del componente de hidrogel de las estructuras de los Ejemplos 28 - 31 en PBS. Tras la inmersión de cada una de estas estructuras en una solución de PBS, el PVA se hinchó para producir materiales de tejido llenos de hidrogel de la presente invención. Después de la inmersión adicional durante dos (2) días, el PVA estaba intacto dentro de todos los materiales de tejido debido a la presencia de las reticulaciones químicas que se han mencionado anteriormente. Se observó cada material de tejido lleno de hidrogel para evitar el movimiento de PBS a través del material de tejido.

Ejemplo 33

Este ejemplo describe el empapado de tensioactivo PLURONIC® en espacios intersticiales de un material de tejido de acuerdo con el Ejemplo 5. El tensioactivo PLURONIC® es un copolímero de polietilenglicol y polipropilenglicol, disponible en BASF (Florham Park, NJ). Determinados grados de tensioactivo PLURONIC® forman geles cuando se sumergen en fluidos biológicos calientes, tal como la calidad F-127, tal como se enseña en la Patente de Estados Unidos N° 5.366.735, expedida a Henry. El tensioactivo PLURONIC® de calidad F-127 se disolvió en diclorometano a una concentración de 5 g por 5 ml.

La solución de F-127 se empapó en un material de tejido de 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el Ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del material de tejido altamente poroso. El material de tejido empapado se secó a sesenta grados centígrados (60 °C) durante cinco (5) minutos. El material de tejido empapado se sumergió en PBS y se precalentó a 37 °C. Después de la inmersión, el F-127 se hinchó para producir un material de tejido lleno de hidrogel. Tras la inmersión durante 1 día adicional a 37 °C, el F-127 se disolvió y se eluyó a partir del material de tejido.

Ejemplo 34

Este ejemplo describe la incorporación de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de tejido 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. Se añadieron cuatro gramos de CMC de alta viscosidad a la disolución usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC/dexametasona se empapó en el tejido acabado usando un rodillo, y se secó con aire a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona se él huía a partir desde el hidrogel.

Ejemplo 35

Este ejemplo describe la incorporación, con reticulación física, de una especie bioactiva en el material de hidrogel de un material de tejido de acuerdo con el Ejemplo 21. Se disolvió fosfato de dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Se añadieron cuatro gramos de CMC de alta viscosidad a la disolución usando una mezcladora industrial. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de CMC/fosfato de dexametasona se empapó en el tejido acabado usando un rodillo, y se secó con aire a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que el fosfato de dexametasona se eluía desde el hidrogel, a una velocidad más lenta que en el Ejemplo 34, debido a la formación de complejos física 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 de hidrogel de un material de tejido de acuerdo con el Ejemplo 24. Se disolvió dexametasona (Sigma, St. Louis) a una concentración de 10 mg/100 ml en agua desionizada. Se añadieron cuatro gramos de CMC a la disolución usando una mezcladora industrial. El pH de la solución de dexametasona/CMC se ajustó a pH 4 con la adición gota a gota de un treinta y siete por ciento (37 %) de HCl. Una vez que la solución de dexametasona/CMC se empapó y se secó con aire de acuerdo con el Ejemplo 20, el material compuesto se colocó en un horno ajustado a cien grados centígrados (100 °C) durante una (1) hora para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico y los grupos alcohol presentes en la estructura principal química de CMC, y entre los grupos ácido carboxílico presentes en la CMC y los grupos alcohol presentes en la dexametasona. Después de la inmersión en PBS, la CMC se hincha y se observó que la dexametasona se eluía desde el hidrogel, a una velocidad más lenta que en el Ejemplo 35, debido a la formación de enlaces químicos de éster entre la dexametasona y la CMC.

Ejemplo 37

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

Se disolvió PVA en el agua desionizada a una concentración de un 10 % (es decir, 10 g/100 ml) usando calor y agitación. También se disolvió ácido succínico (Sigma) en la disolución de PVA a una concentración de 2 g por 100 ml. El aire atrapado se eliminó por centrifugación. La disolución de dexametasona-PVA-ácido succínico se empapó a continuación en un material de tejido de 7:1 (3,8 cm X 10,2 cm) de acuerdo con el Ejemplo 5 usando un rodillo para rellenar completamente los espacios vacíos del tejido altamente poroso. El material de tejido se secó con aire a temperatura ambiente durante dieciséis horas (16 h). El material compuesto se colocó en un horno ajustado a ciento cuarenta grados centígrados (140 °C) durante quince (15) minutos para inducir reticulaciones de éster entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en el PVA, y entre los grupos ácido carboxílico presentes en el ácido succínico y los grupos alcohol presentes en la dexametasona. De esta forma, la dexametasona se unió químicamente a través de enlaces éster al ácido succínico, que a su vez se unió químicamente a través de enlaces éster al PVA. Después de la inmersión en PBS, el PVA se hinchó y se observó que la dexametasona se eluía desde el 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 tejido bioabsorbible estirado (Figura 12).

Una serie de orificios (0,5 cm) se cortaron en dos piezas rectangulares de película fundida de disolvente formado por un copolímero de d,l-PLA al 85 %-co-PGA al 15 % (disponible en Absorbable Polymers, Pelham, Alabama, USA). Se obtuvo una pieza rectangular de tamaño similar de material de tejido de 6:1 acabado de acuerdo con el Ejemplo 1 y se colocó entre las dos piezas del material de película y se prensaron juntas a una temperatura elevada y tiempo suficiente para proporcionar tanto el ablandamiento como la penetración del copolímero de PLA:PGA en los intersticios del tejido del Ejemplo 1. El material compuesto laminado resultante poseía áreas en las que el material de tejido encerrado se exponía por regiones mediante los orificios de película. Dependiendo de la presión y temperatura aplicadas y de la película y los espesores de tejido usados, la porosidad del tejido entre las capas de película opuestas puede llenarse o no. Como alternativa, la película, con o sin orificios, se puede aplicar a una única

superficie del tejido proporcionado. Cuando se expone a condiciones acuosas a 37 °C, el componente de película imparte una rigidez maleable que facilita la manipulación táctil de las estructuras de tejido y su mantenimiento en una forma no plana deseada antes de la implantación.

5 La composición del componente o componentes de material laminado descritos se puede seleccionar entre materiales naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles con unas propiedades deseables que pueden actuar adicionalmente como excipientes para agentes bioactivos, y que como alternativa pueden actuar como unos medios que proporcionan una tasa de liberación controlada de la sustancia o sustancias bioactivas contenidas. Como alternativa, el material compuesto laminado descrito se puede afianzar mediante diversos medios disponibles a otros materiales naturales o sintéticos absorbibles o no absorbibles para provocar una respuesta biológica (por ejemplo, hemostasis, inflamación), para proporcionar soporte mecánico, y/o como un vehículo para la administración de agentes bioactivos.

Ejemplo 39

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

20 Se obtuvieron dos materiales de tejido autoadherido estirado de 6:1 porosos acabados de acuerdo con el Ejemplo 1, se cortaron en formas rectangulares de tamaño similar con un láser de seguimiento de patrones, y se dispusieron en capas juntos para formar una bolsa entre las capas. También se usó un láser de seguimiento de patrones para cortar un material de gasa de algodón bioabsorbible de forma rectangular fabricado con un copolímero de bloque de PGA:TMC (67:33 por ciento en peso) que se obtiene en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El patrón de láser controló las dimensiones exactas de las tres piezas del material de tejido. El patrón de láser también proporcionó cuatro pequeños orificios de alineamiento en las tres piezas de material de tejido. Los orificios de alineamiento se usaron para ubicar las piezas individuales en un mandril y para ayudar a soldar los materiales de tejido juntos. El mandril tenía una forma cuadrada en sección transversal.

30 Para construir el dispositivo, la pieza de material de tejido poroso estirado en dos capas se enrolló alrededor de tres de los cuatro lados del mandril y se mantuvo en su lugar con pasadores de localización que se colocan a través de los orificios cortados con láser. El material de gasa de algodón se colocó en el cuarto lado del mandril y se mantuvo en su lugar con pasadores de localización que se colocan a través de los orificios cortados con láser. Una vez que las piezas se encontraban en una relación de yuxtaposición adecuada, la combinación se insertó sobre una soldadora ultrasónica y se formaron soldaduras de compresión en caliente a lo largo de los dos bordes largos de los materiales de tejido rectangulares para unir el material de tejido poroso estirado con el material de gasa de algodón. Las soldaduras tenían una anchura de aproximadamente 0,025 cm. La forma final de la construcción por lo general tenía forma tubular, con una sección transversal básicamente cuadrada. La soldadura ultrasónica era lo suficientemente resistente como para contener el material de gasa de algodón sobre el aparato de grapado durante la manipulación del material de gasa de algodón, mientras que seguía siendo lo suficientemente frágil como para permitir que el material de gasa de algodón y el material de tejido poroso estirado se separaran cuando se aplica una fuerza de tracción al material de tejido poroso estirado.

40 Para ayudar a separar el material de gasa de algodón del material de tejido poroso estirado, se acopló un cable de tracción que se fabrica con tereftalato de polietileno (PET) al material de tejido poroso estirado antes del procedimiento de soldadura ultrasónica que se ha indicado anteriormente. Se proporcionó una lengüeta de tracción en el extremo libre del cable de tracción. A continuación de la construcción del material compuesto, se devanó el cable de tracción acoplado y se almacenó en la bolsa con la lengüeta de tracción expuesta.

45 En una realización similar, se fabricaron perforaciones en el material de gasa de algodón adyacentes a las soldaduras ultrasónicas para ayudar a separar el material de gasa de algodón del material de tejido poroso estirado.

Ejemplo 40

50 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 a la del material no bioabsorbible del material compuesto. En particular, este material compuesto de la presente invención es útil como un dispositivo dental implantable en el que la parte no bioabsorbible del dispositivo puede permanecer en el cuerpo de un receptor de implante, mientras que la parte bioabsorbible desaparece del cuerpo del receptor de implante en un periodo de tiempo previsible. En esta realización, un segundo dispositivo dental implantable se puede colocar en el área de la presente invención que originalmente ocupaba la parte bioabsorbible de la invención.

55 Se obtuvo un material de tejido de 6:1 acabado de acuerdo con el Ejemplo 1 y se cortó en una forma oval de aproximadamente 0,5 cm de ancho X 0,75 cm de largo. Una pieza rectangular de politetrafluoroetileno expandido poroso (ePTFE) de calidad médica con esquinas redondeadas se obtuvo en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ. El material de ePTFE tenía 0,75 cm de ancho y 1,0 cm de largo. Se cortó un orificio en el ePTFE ligeramente

- más pequeño que las dimensiones exteriores del material del Ejemplo 1. El material del Ejemplo 1 se colocó por encima del orificio y se unió mediante disolvente en su 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 que fluya parte del material del Ejemplo 1 al interior de la estructura porosa del material de ePTFE. La disolución de acetona usada estaba formada por aproximadamente un 20 % (p/v) de poli(lactida al 70 %-co-carbonato de trimetileno al 30 %), un copolímero disponible en el mercado en Boehringer Ingelheim, (Ingelheim, Alemania y Petersburg, Virginia, USA). El material compuesto se colocó brevemente en un horno calentado por 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 nuevo crecimiento, o regeneración, de tejido en el sitio de defecto o lesión. Por ejemplo, en algunas aplicaciones dentales, se crea o se agranda un espacio en el maxilar como parte de un procedimiento de reparación. A menos que se evite que el tejido gingival circundante crezca hacia el interior del espacio, el hueso no crecerá de nuevo en el espacio según se desea. El dispositivo del presente ejemplo se coloca por encima del espacio en el hueso para evitar que tejidos no deseados crezcan hacia el interior del espacio, mientras que se estimula el nuevo crecimiento del tejido óseo deseado. Con los dispositivos convencionales fabricados solamente con ePTFE, el ePTFE permanece permanentemente en el sitio de la implantación. En algunas situaciones, se puede desear la colocación de un segundo dispositivo dental implantable, tal como un perno metálico, en el tejido óseo recién crecido de nuevo. La provisión de un material de barrera de tejido de ePTFE con un material bioabsorbible de acuerdo con la presente invención permitiría que la parte bioabsorbible del dispositivo desapareciera del sitio de implantación y que dejara un trayecto sin obstrucciones a través del material de ePTFE para colocar un segundo implante dental.

Ejemplo 41

- Este ejemplo describe la construcción de un material compuesto de la presente invención que tiene un componente no bioabsorbible en combinación con un componente bioabsorbible (Figura 21). En este ejemplo, un material de tejido bioabsorbible de 6:1 acabado tal 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 un repuesto, o sustituto, para una diversidad de membranas anatómicas. En particular, estas membranas son útiles como sustituyentes para la duramadre y otras membranas del sistema nervioso.

- Se obtuvo un material bioabsorbible de acuerdo con el Ejemplo 1 y se superpuso en un material de lámina de ePTFE delgado que tiene fibrillas delicadas y volúmenes de poro espaciosos. El material de ePTFE se fabricó de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 5.476.589 expedida a Bacino.

Las dos láminas de material se unieron mediante disolvente entre sí usando la disolución de PLA:TMC/acetona que se ha descrito anteriormente. Una vez unidas, la acetona se eliminó con calor y vacío. El resultado fue un material de lámina de material compuesto adecuado para su uso como un dispositivo médico implantable.

Ejemplo 42

- Este ejemplo describe el uso de un material de tejido estirado, autoadherido, poroso de la presente invención como una envoltura de soporte externa para un órgano o estructura anatómica (Figura 11). La envoltura también se puede usar en un sitio anastomótico para minimizar las filtraciones y las adherencias de tejido.

- En este ejemplo, se realizó un estudio de compatibilidad de tejido en un grupo de animales. En el estudio, una pieza de un material de tejido estirado, autoadherido, poroso fabricado de acuerdo con el Ejemplo 1 se cortó para dar una pieza rectangular 2 cm X 5 cm. El material de tejido de 6:1 estirado de forma uniaxial acabado del Ejemplo 1 presentaba una capacidad de alargarse en la dimensión más larga del tejido (es decir, 10 cm). Un material de control fabricado a partir de los materiales no bioabsorbibles se obtuvo en W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ con el nombre comercial Sustituto Dural PRECLUDE® (PDS).

- Se usaron dos sitios en cada colon de ocho (8) conejos blancos de Nueva Zelanda para los ensayos. En un sitio distal a aproximadamente 5 cm del ano, se enrolló una pieza de uno de los materiales de ensayo alrededor del colon. Cinco centímetros más allá siguiendo el colon, otra pieza de material de prueba más proximal, diferente de la primera pieza, se enrolló alrededor del colon. Los materiales formaron fundas alrededor de la serosa del colon y se fijaron en su lugar con suturas de GORE-TEX®.

- Al final de siete (7) días y treinta (30) días, todos los animales se sacrificaron y los diversos materiales se recuperaron intactos. El segmento en particular del colon enrollado con cualquier adherencia adjunta se sumergió en formalina tamponada a pH neutro al 10 % para histología en parafina. Se puntuaron las adherencias a los materiales.

- Después de la evaluación total y análisis histológico del material de tejido de la presente invención se mostró la incorporación del material de tejido en la serosa en siete (7) días. El material de tejido de la presente invención se incorporó a la serosa del colon así como a las adherencias circundantes el día treinta y uno (31). Se observó que el material de tejido de la presente invención estaba muy vascularizado tanto a los siete (7) como a los treinta y un (31)

días. El PDS no se incorporó a la serosa a los siete (7) o treinta y un (31) días ni el material se había vascularizado.

Podría ser ventajoso el uso de un material de tejido de la presente invención en combinación con un revestimiento de un material de barrera adherente bioabsorbible, tal como biomaterial de alcohol polivinílico (PVA) parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa o ácido hialurónico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un artículo médico que comprende filamentos continuos formados por fusión entremezclados para formar un tejido poroso en el que dichos filamentos se autoadhieren entre sí en múltiples puntos de contacto, en el que dichos filamentos comprenden al menos un componente polimérico semicristalino unido covalentemente a o mezclado con al menos un componente polimérico amorfo, en el que los filamentos poseen inmiscibilidad de parcial a total de la fase de componente polimérico cuando está en un estado cristalino, y en el que dicho tejido poroso tiene un porcentaje de porosidad superior a noventa en ausencia de componentes adicionales, en el que se producen puntos de contacto de filamentos autoadheridos entre porciones de los filamentos continuos sostenidas en una condición amorfa similar de cristalización limitada, y en el que el tejido poroso es un tejido estirado uniaxialmente.
- 10 2. El artículo médico de la reivindicación 1 en el que el porcentaje de porosidad es superior a noventa y uno.
3. El artículo médico de la reivindicación 1 en el que el al menos un componente polimérico semicristalino es unido covalentemente a el al menos un componente polimérico amorfo.
4. El artículo médico de la reivindicación 3 en el que los componentes comprenden un copolímero de bloque.
- 15 5. El artículo médico de la reivindicación 1 en el que el al menos un componente polimérico semicristalino es mezclado con el al menos un componente polimérico amorfo.
6. El artículo médico de la reivindicación 5 en el que al menos uno de los componentes es un copolímero de bloque.
7. El artículo médico 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.).
8. El artículo médico de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un componente de fluoropolímero.
- 20 9. El artículo médico de la reivindicación 1 en forma de una lámina sustancialmente plana.
10. El artículo médico de la reivindicación 1 que tiene una forma tubular hueca.
11. El artículo médico de cualquier reivindicación precedente, en el que de un veinte (20) a un cuarenta (40) por ciento de los filamentos en el tejido poroso tienen un diámetro superior a veinte (20) micrómetros, y en el que dichos filamentos comprenden un copolímero de tribloque que comprende un 67 % en p/p de poliglicólido (PGA) y un 33 % en p/p de politrimetilcarbonato (TMC) y en el que la relación de estiramiento varía de 4 a 10 veces.
- 25 12. El artículo médico de cualquier reivindicación precedente, en el que el tejido poroso se puede obtener por estiramiento de un tejido precursor sin atemperar en una dirección uniaxial, seguido de atemperación con limitación total o parcial.
- 30 13. El artículo médico de cualquier reivindicación precedente, en el que de un sesenta y cuatro (64) a un ochenta y uno (81) por ciento de los filamentos tienen un diámetro inferior a veinte (20) micrómetros, y en el que dichos filamentos comprenden un copolímero de tribloque que comprende un 67 % en p/p de poliglicólido (PGA) y un 33 % en p/p de politrimetilcarbonato (TMC) y en el que la relación de estiramiento varía de 4 a 10 veces.



FIG. 1
TÉCNICA ANTERIOR

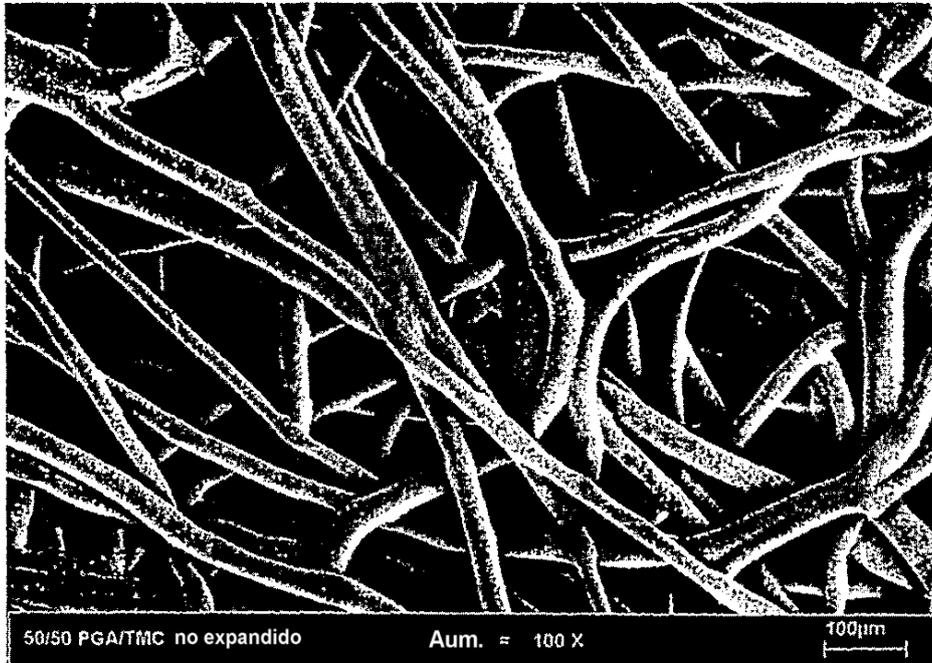


FIG. 1A
TÉCNICA ANTERIOR

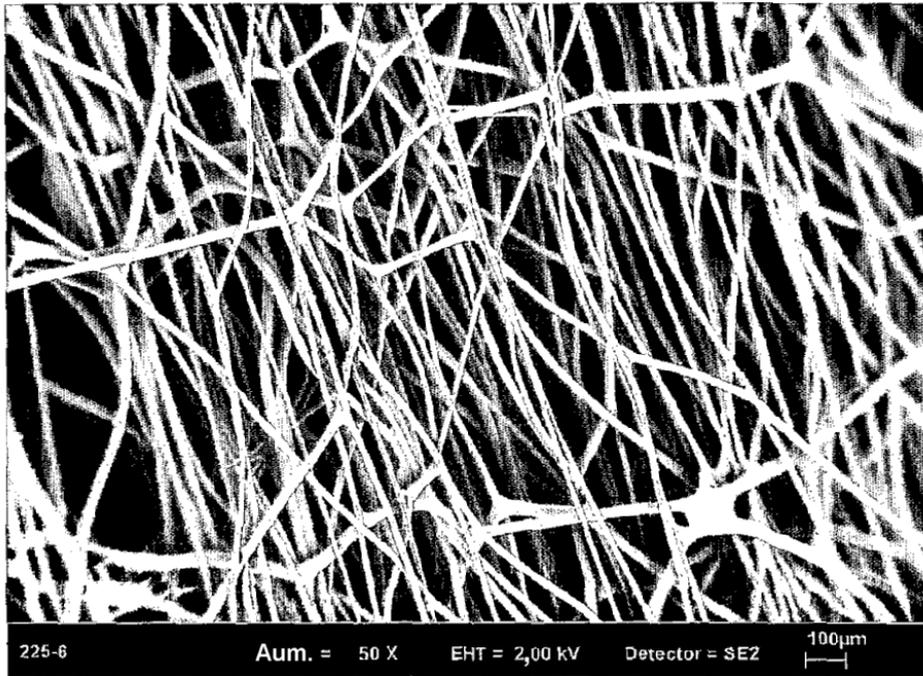


FIG. 2

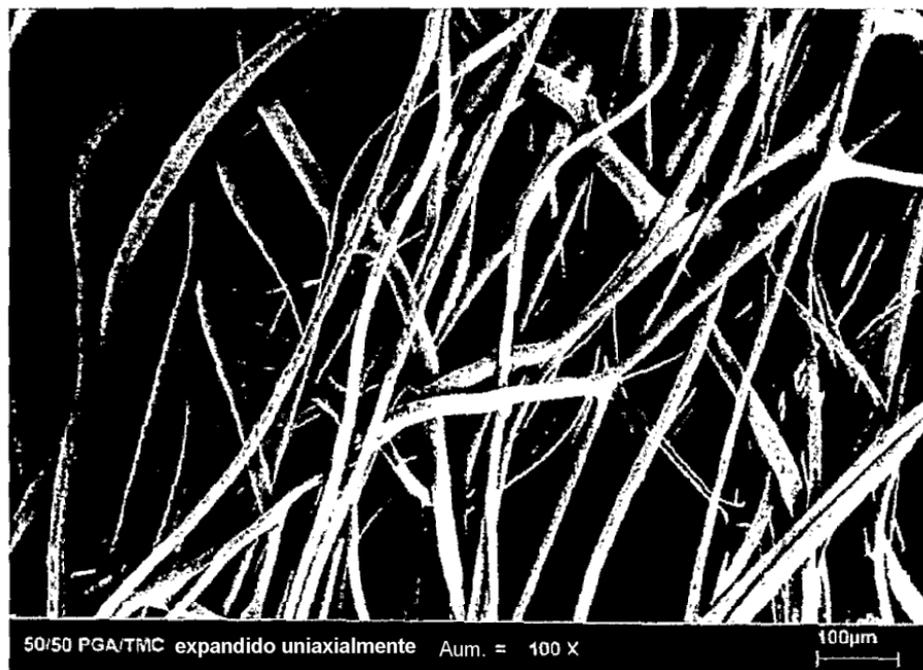


FIG. 2A

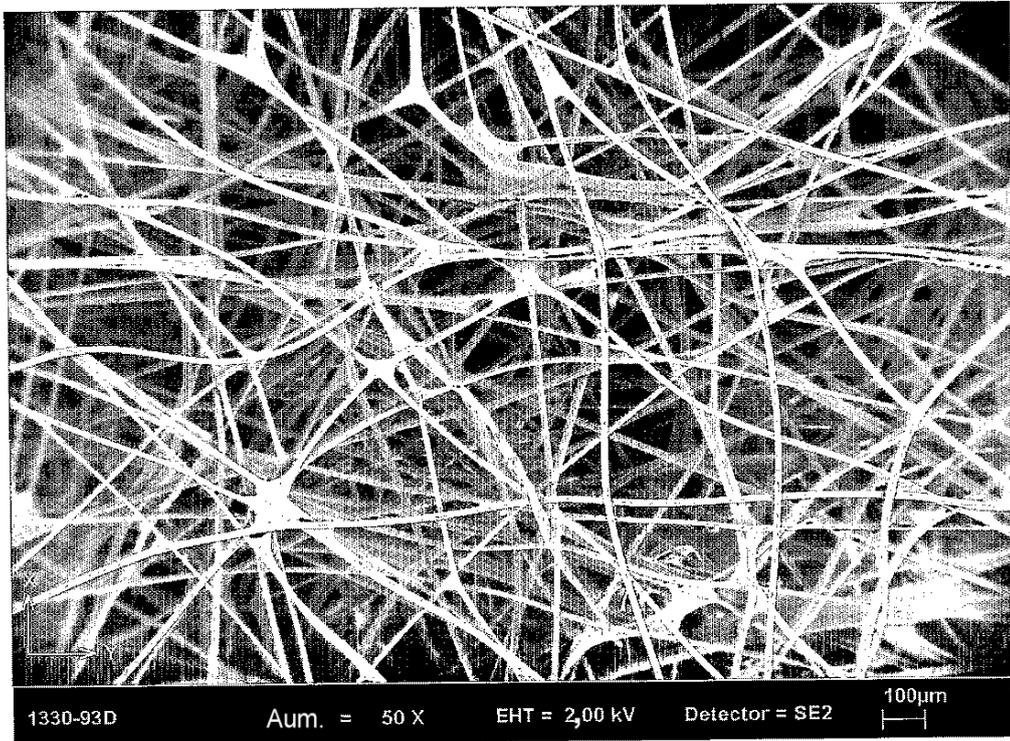


FIG. 3

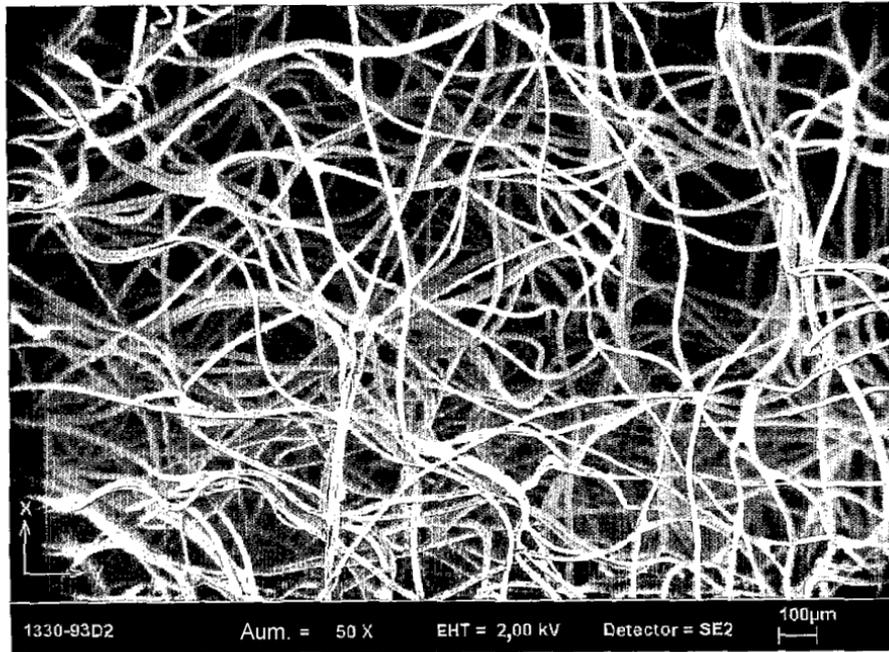


FIG. 4

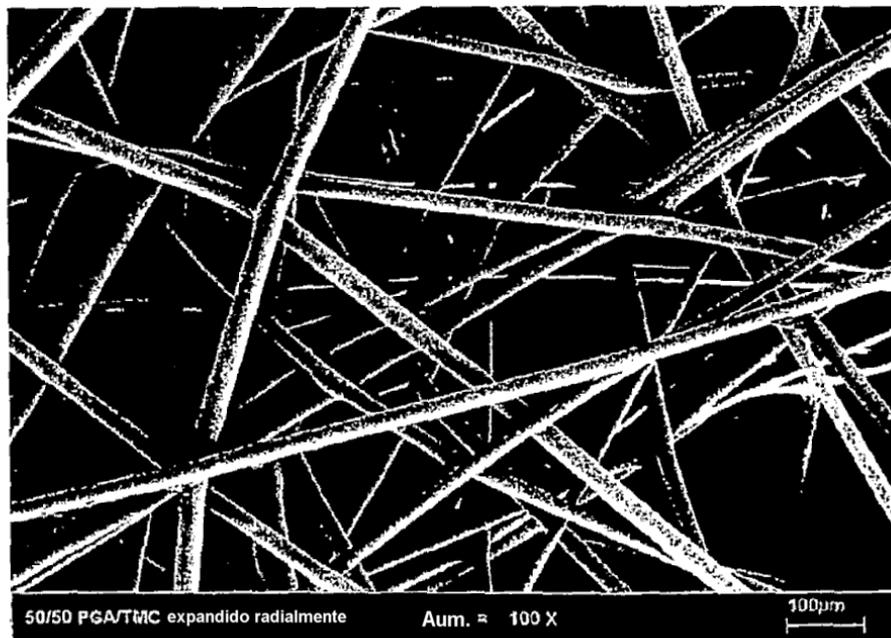


FIG. 4A

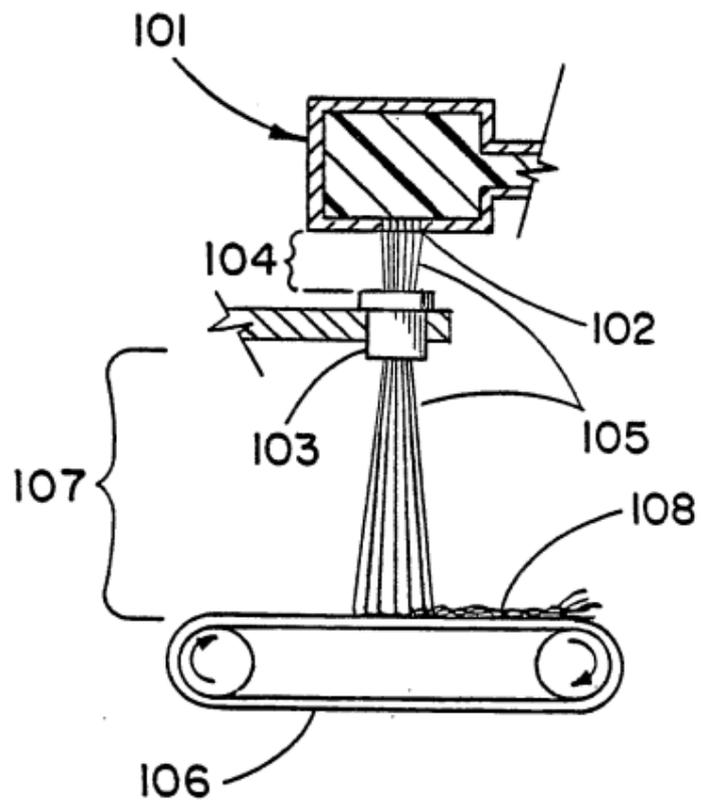


Fig.5

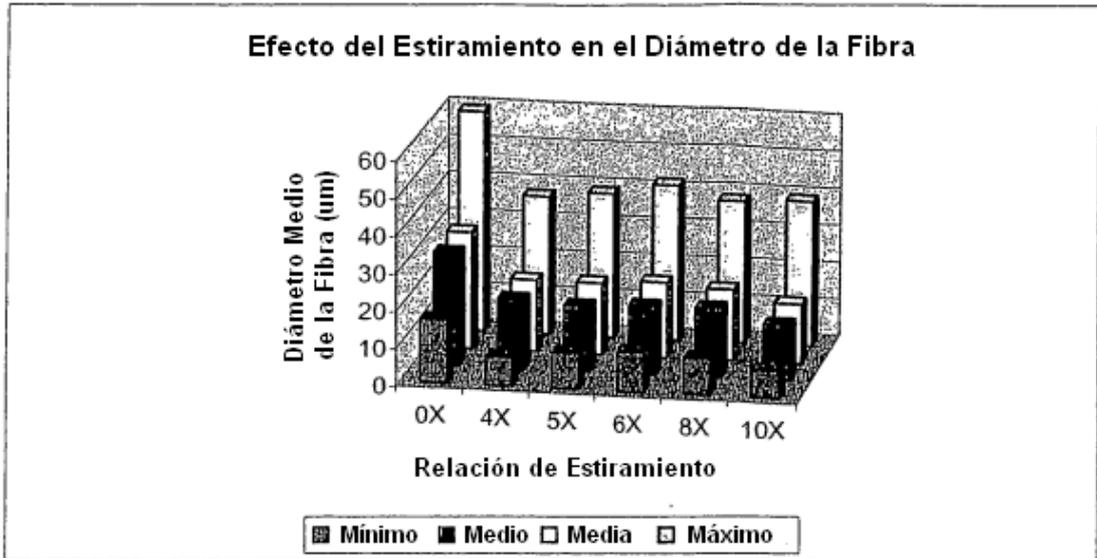


Fig.6

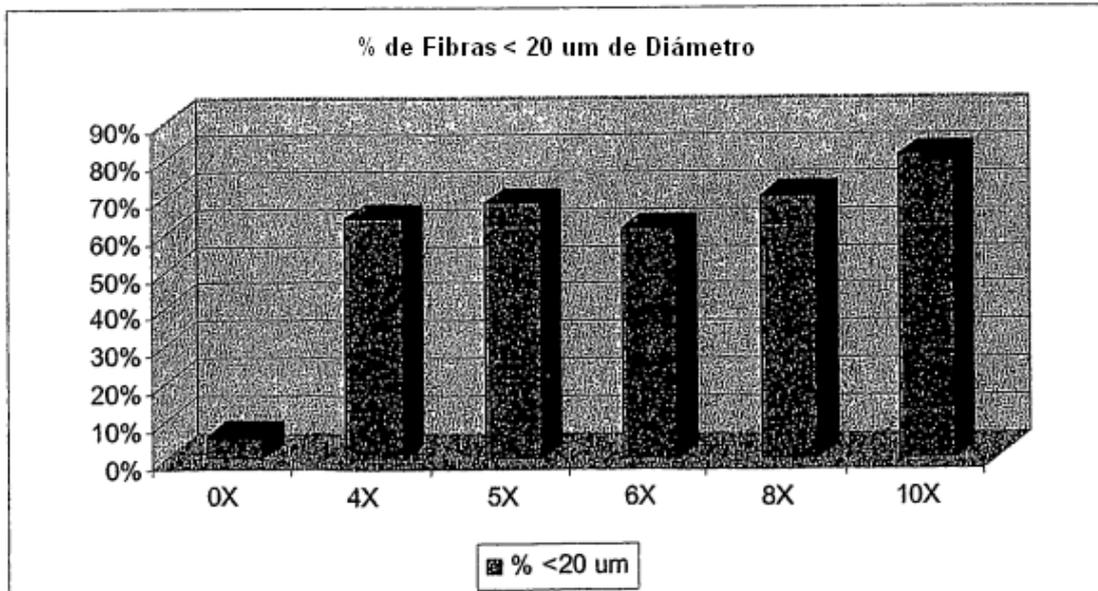


Fig.7

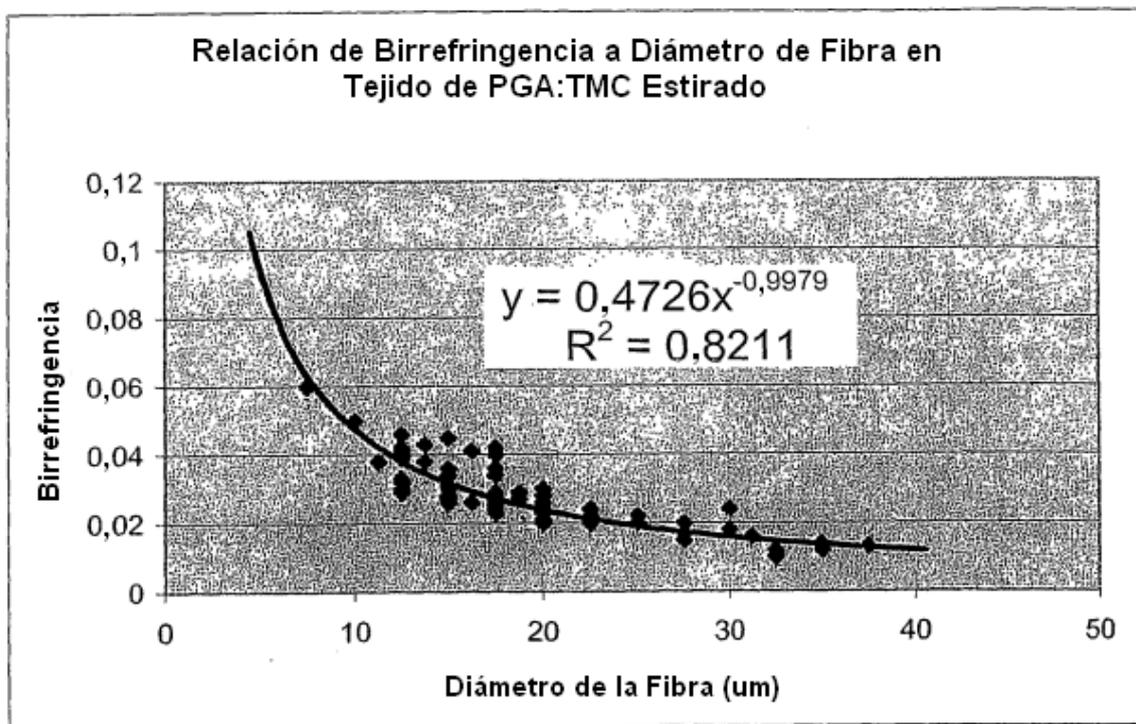


Fig.8

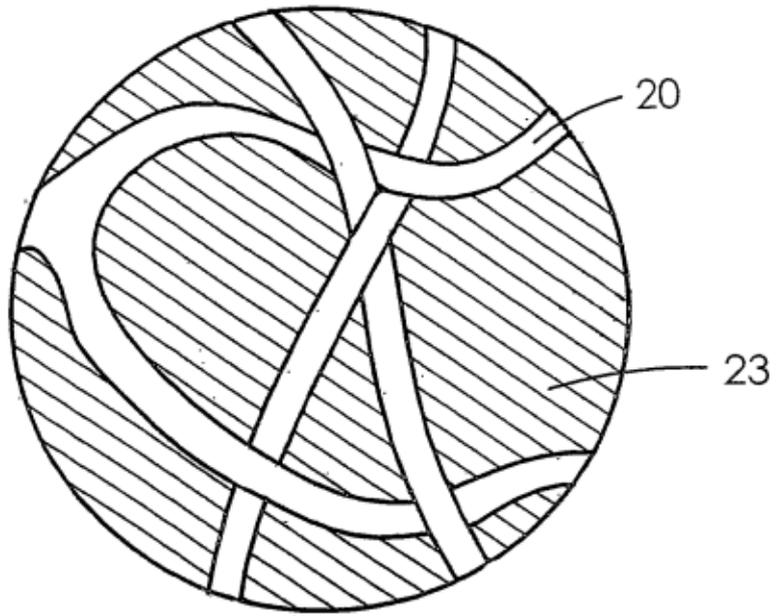


Fig.9



Fig.9A

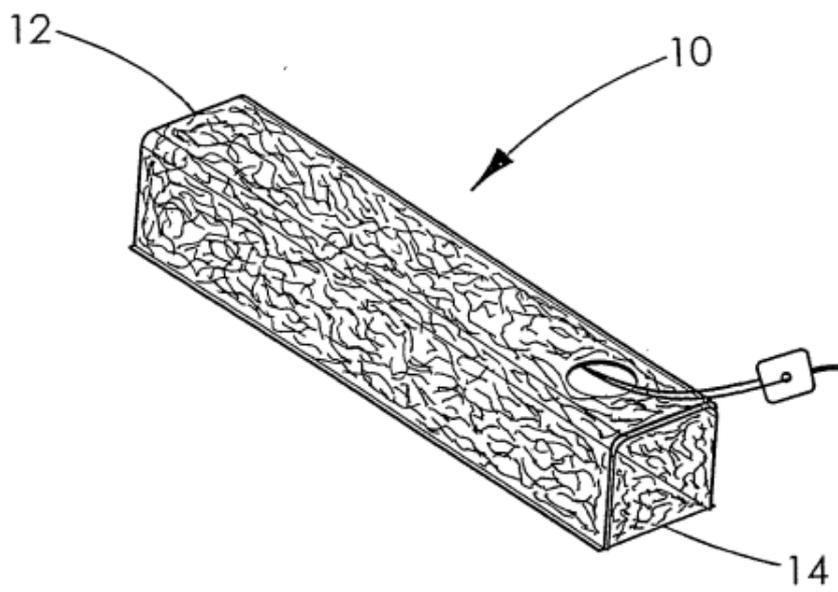


Fig. 10

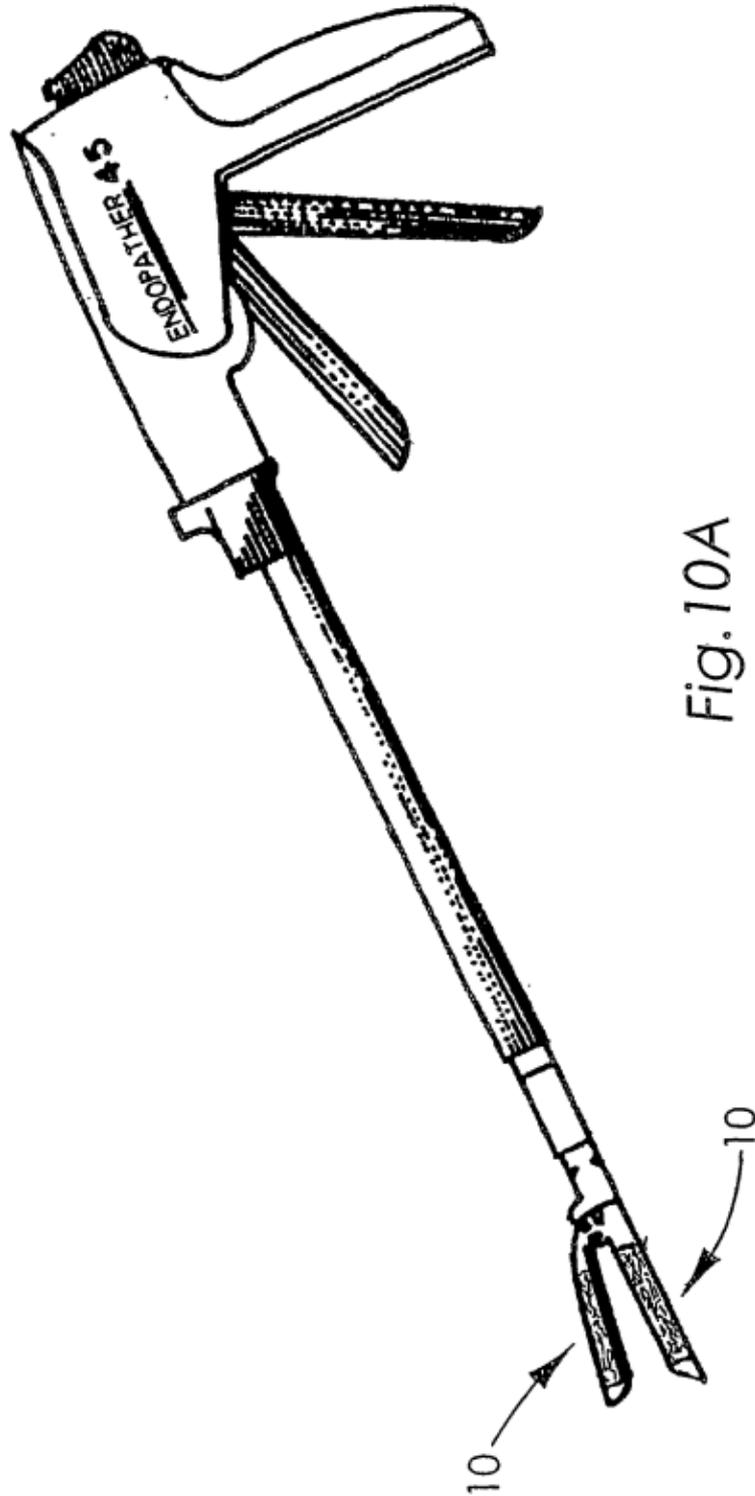


Fig. 10A

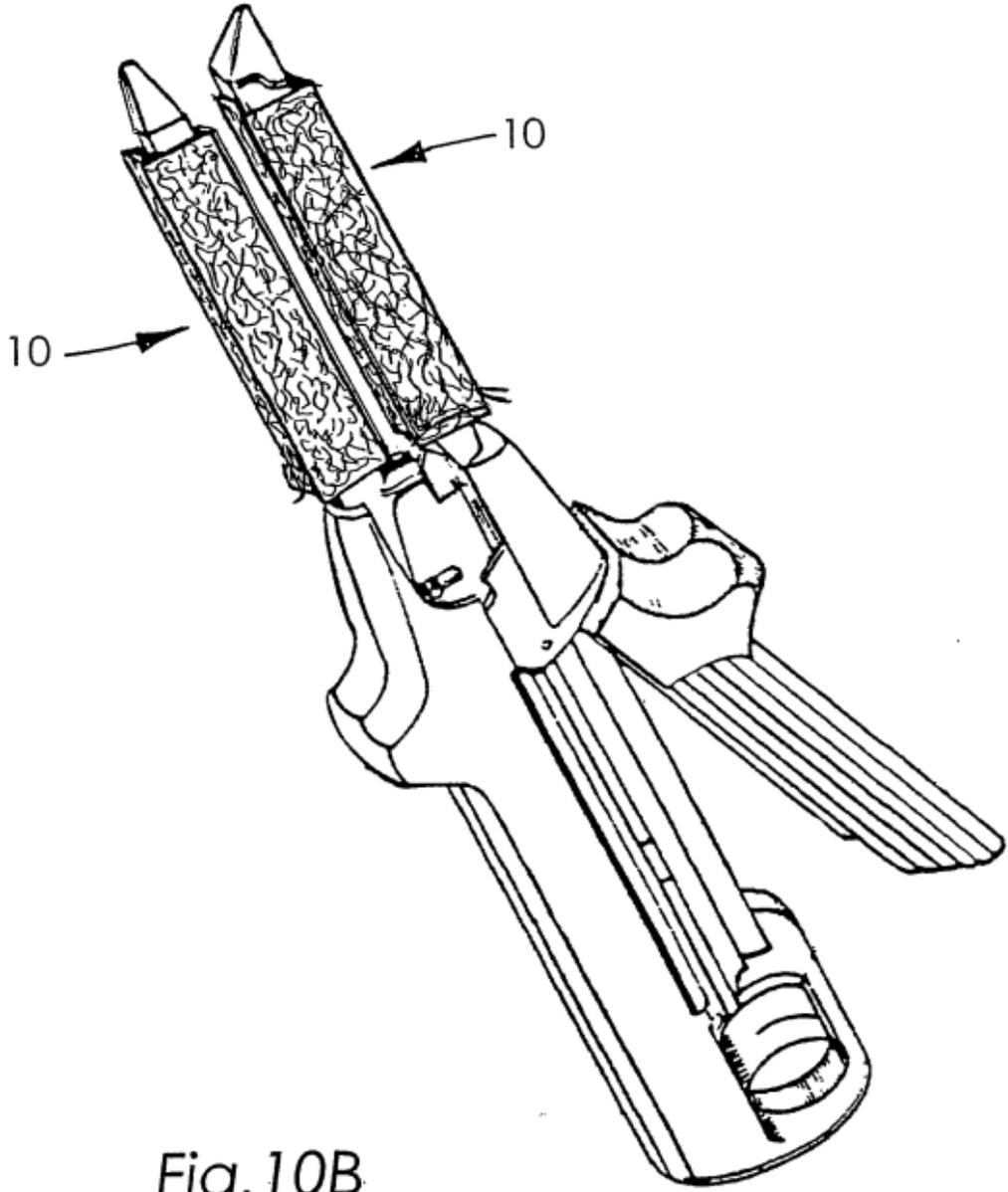


Fig. 10B

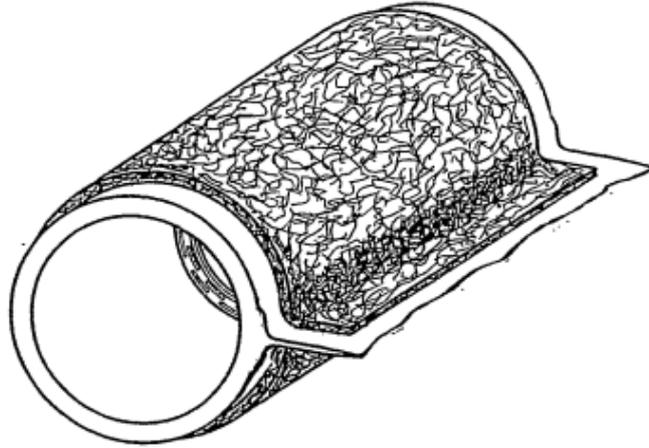


Fig. 11

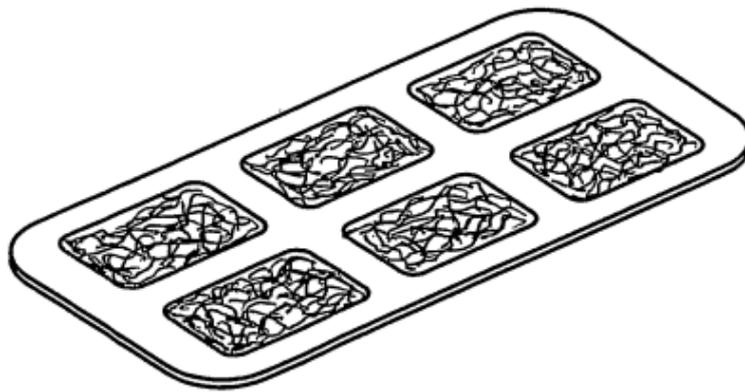


Fig. 12

Fig. 13

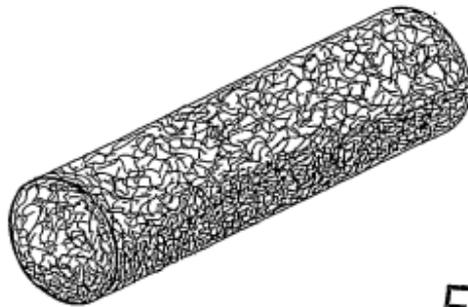
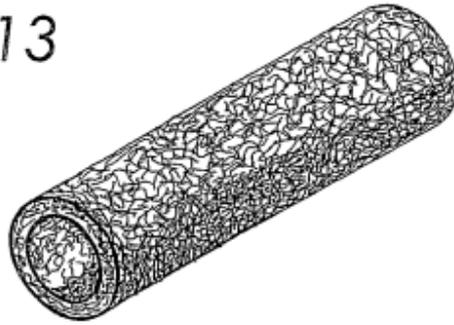


Fig. 14

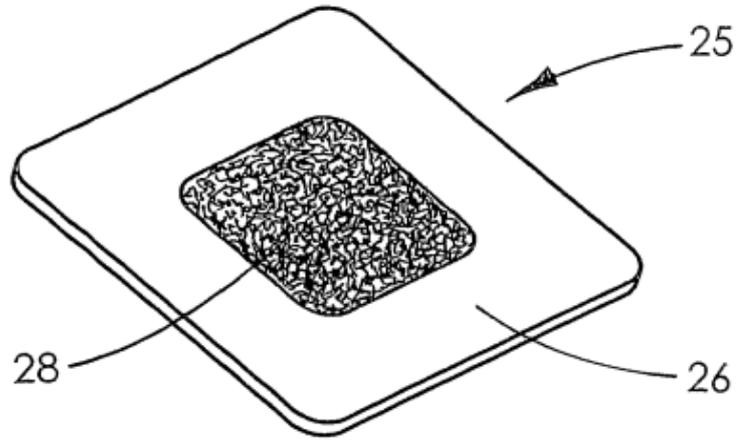


Fig. 15

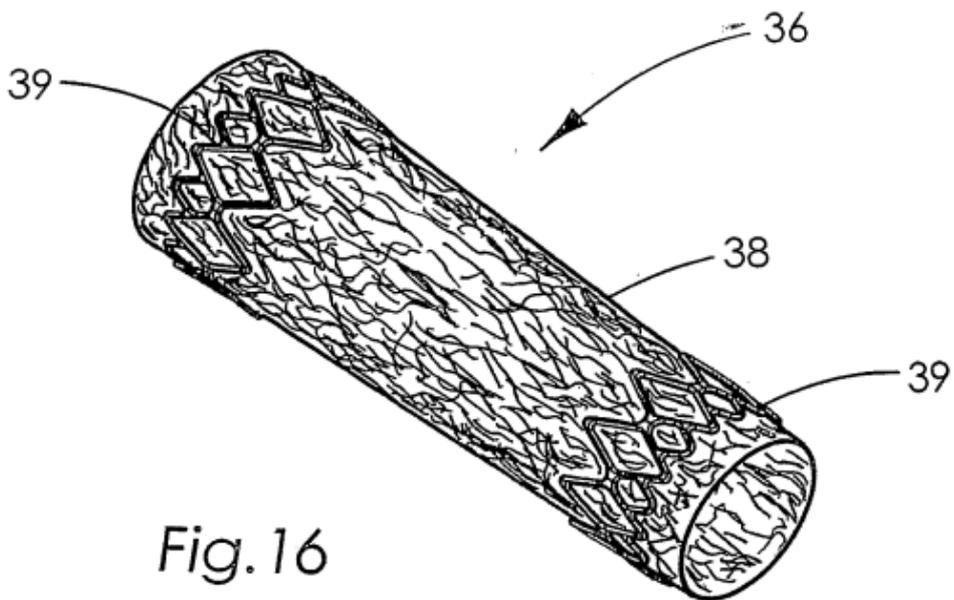


Fig. 16

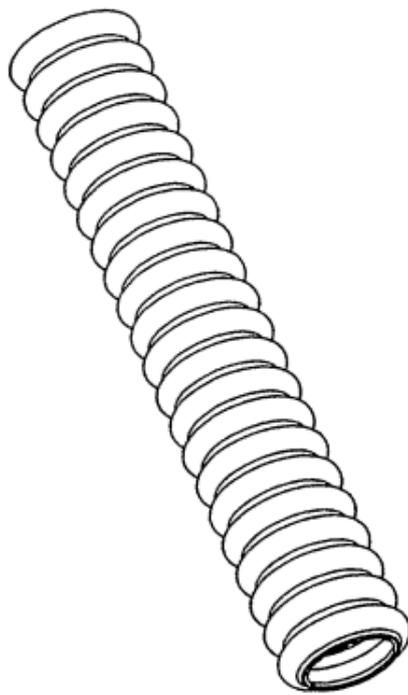


Fig. 17

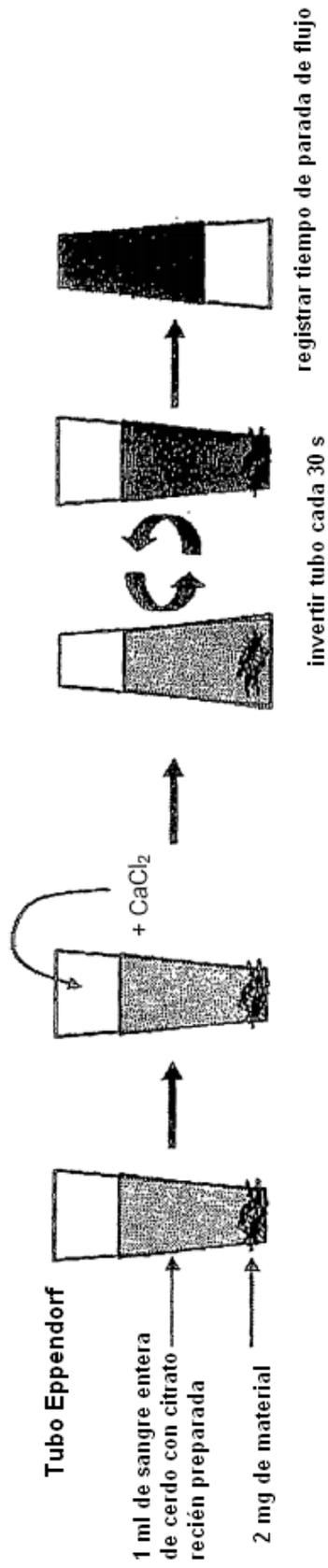


Fig. 18

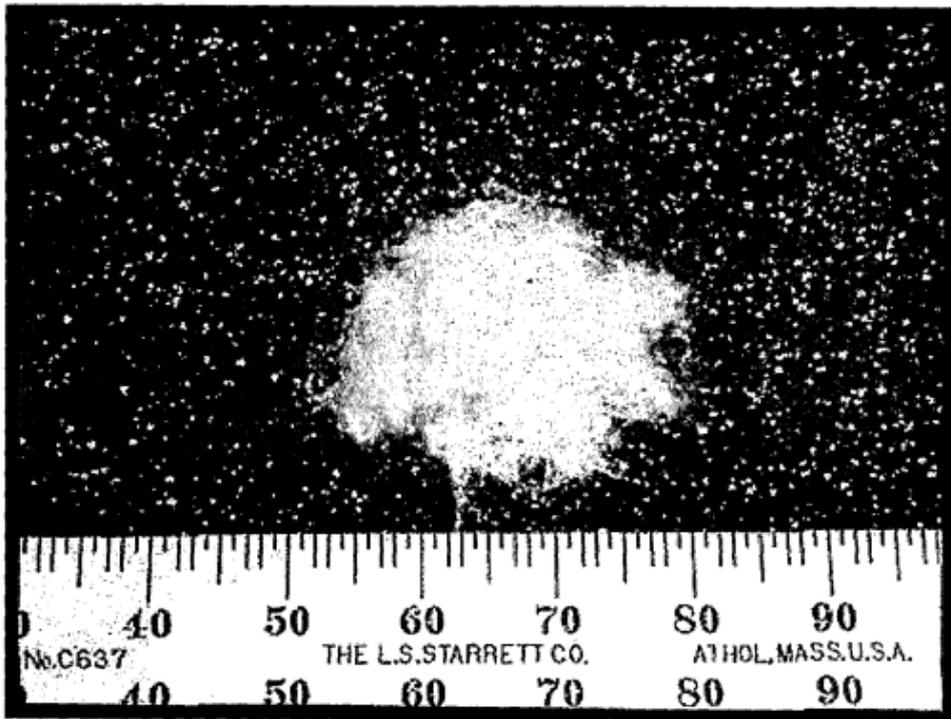


FIG. 19

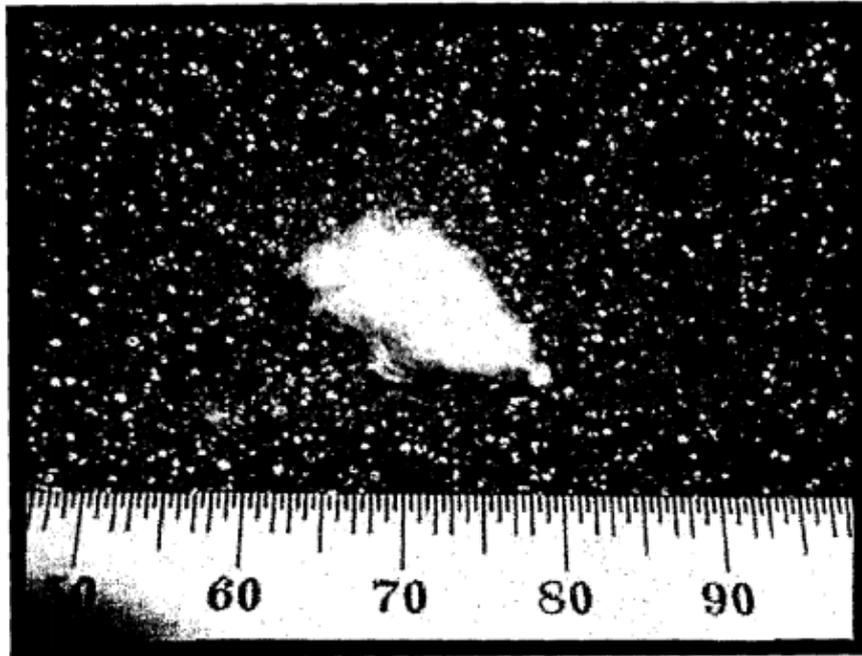


FIG. 19A

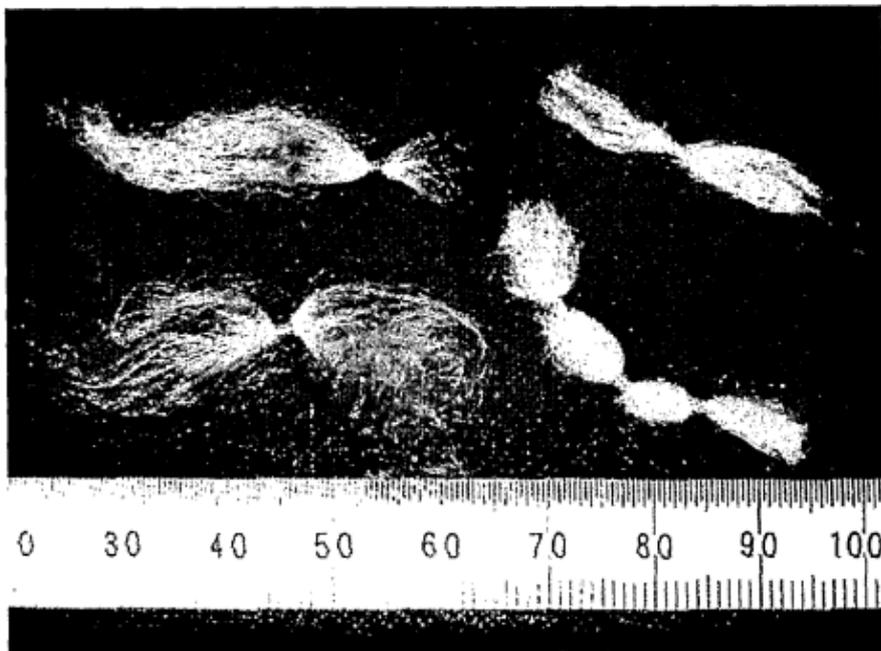


FIG. 19B

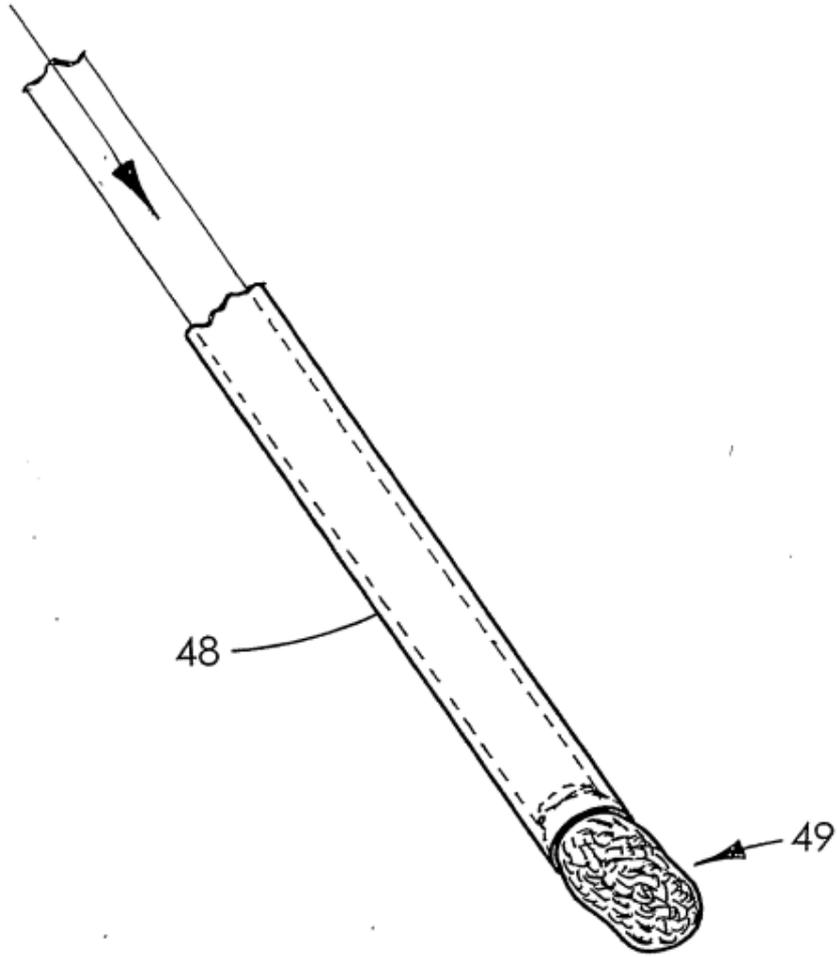


Fig.20

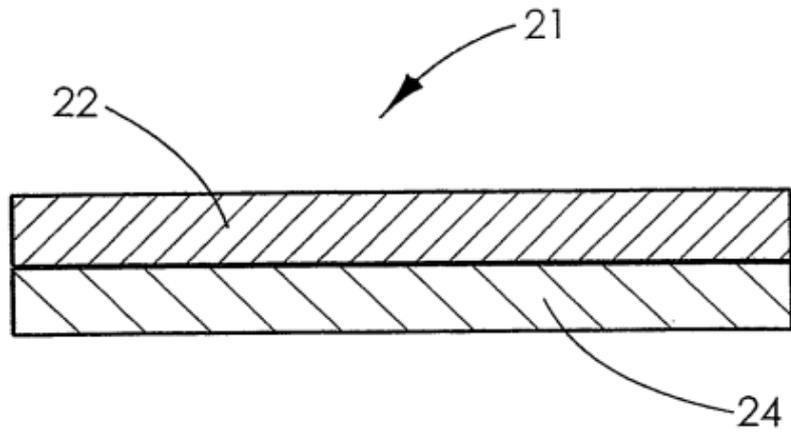


Fig.21

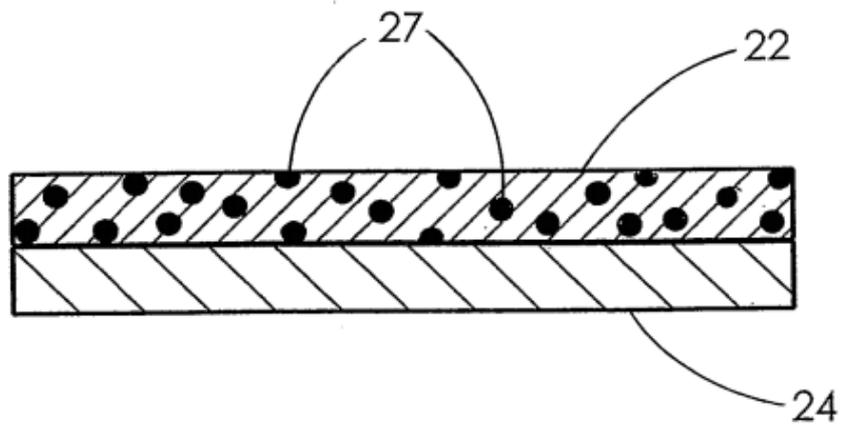


Fig.21A