

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 851**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/36** (2006.01)

**A61L 27/38** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

**A61L 27/52** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2016 PCT/IB2016/054947**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17029633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2016 E 16766625 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3337525**

54 Título: **Material de estructura moldeable y sus usos**

30 Prioridad:

**20.08.2015 GB 201514788**

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

**18.03.2020**

73 Titular/es:

**ECOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE  
LAUSANNE (EPFL) (100.0%)  
EPFL-TTO, EPFL Innovation Park J  
1015 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**BÉDUER, AMÉLIE BARBARA HILDEGARDE;  
BRASCHLER, THOMAS;  
RENAUD, PHILIPPE;  
PIETRAMAGGIORI, GIORGIO y  
SCHERER, SAJA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 748 851 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**

Material de estructura moldeable y sus usos

5

**Sector de la invención**

La presente invención, pertenece al sector de los materiales de estructura, los cuales pueden utilizarse, de una forma ventajosa, como materiales para la reparación de tejido.

10

**Antecedentes de la técnica**

La restauración exitosa de defectos de tejidos blandos, substancialmente grandes, causados por trauma severo o ablación por cáncer, significa un desafío clínico significativo (véase Shandalov, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 111, 6010 - 6015 (2014)). El enfoque terapéutico actual implica la utilización de injertos, tal como, por ejemplo, mediante un material de lipoaspiración procedente del paciente, un reemplazo mediante un material sintético (implantes protésicos) y transferencia de tejido autólogo por mediación de colgajos de tejido.

15

Numerosos trabajos llevado a cabo, reportan sobre la generación exitosa de tejido para la reparación de una gran variedad de defectos tisulares, tales como los consistentes en la reconstrucción mamaria mediante tejido adiposo (a la cual se le denomina así mismo, como "lipofilling") (véase Findlay, MW et al. Plast. Reconstr. Surg. 128, 1206 - 1215 (2011)) y diversas restauraciones estéticas en la cara y en el cuerpo (véase Mao, JJ et al., Tissue Eng. Part B Rev. 16, 257 - 262 (2010); Sterodimas, A. et al., J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS 63, 1886-1892 (2010); Pereira, LH & Sterodimas, AJ Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS 63, e68 - 69 (2010)). El uso de tejido autólogo es ideal; pero sin embargo, una insuficiente cantidad de tejido procedente de donantes limita su uso. Ahora con una creciente cantidad de informes de éxito (véase Coleman, SR y Saboiero, AP Plast. Reconstr. Surg. 119, 775 - 785; discusión 786 - 787 (2007); Claro, F. et al., Br. J. Surg. 99, 768 - 780 (2012); Howes, BHL et al., Plast. Reconstr. Surg. Glob Open 2, (2014)), los médicos cirujanos están tratando de establecer técnicas para proporcionar los mejores resultados mediante un injerto de grasa. Sin embargo, no obstante, continúa siendo un problema importante la pérdida de volumen, pocas semanas o meses después de la cirugía de reconstrucción, lo cual afecta negativamente a la satisfacción del paciente y requiere procedimientos de reconstrucción adicionales. Estudios los cuales se han llevado a cabo anteriormente, y que informan sobre la pérdida del injerto, varían mucho en cuanto a lo referente a la técnica, a la cantidad perdida y a los procedimientos mediante los cuales se midió la pérdida en cuestión; no siendo predecible, así, de este modo, el resultado de la cirugía de reconstrucción.

20

25

30

35

El documento de patente estadounidense US 2005 / 186 240, da a conocer un forma seca de un gel de polímero, poroso, el cual puede rehidratarse y emplazarse bajo presión o compresión, para inducir una solvatación, formando, con ello, un gel de alta concentración, en forma de una masilla o masa viscosa, inyectable, la cual puede implantarse en el cuerpo.

40

**Resumen de la invención**

El ámbito de la invención, se define en las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción, sobre los procedimientos y tratamientos, se refieren al material de estructura apropiado para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano, a llevar a cabo por parte de un médico cirujano.

45

Considerando todos los inconvenientes de los enfoques de la técnica anterior, y con objeto de abordarlos y de superarlos, los presentes inventores desarrollaron un nuevo material de estructura, tal y como éste se define en las reivindicaciones, el cual consiste en una pasta, la cual puede moldearse y modelarse (a la cual se la denominará, en lo sucesivo como pasta "moldeable" o "moldeable"), así como también un dispositivo asociado y un procedimiento para usarlos, particularmente pero no exclusivamente destinados a la reconstrucción tridimensional del volumen de tejido en cirugía plástica / de reconstrucción.

50

En la presente invención, un material se considera moldeable si éste se puede deformar en formas arbitrarias, aplicando una fuerza superior a una fuerza umbral o de límite dada, permaneciendo entonces estables, las formas logradas, frente a las fuerzas más pequeñas que la fuerza umbral o de límite.

55

En otras palabras, el material moldeable, se comporta aproximadamente como un líquido viscoso, para las fuerzas las cuales sean mayores que las de la fuerza umbral o de límite, y como un sólido elástico, para las fuerzas las cuales sean inferiores a la fuerza umbral o de límite.

60

Procediendo a poner en contacto pequeñas partículas de un material el cual tenga una alta porosidad y unas altas propiedades de compresibilidad reversible mediante una cantidad suficiente de un líquido (tal como, por ejemplo, agua), es posible obtener una "pasta de estructura", la cual sea moldeable.

65

Una de las características clave del material de estructura de la invención, reside en el hecho de que, éste, consiste sustancialmente en piezas parcialmente o completamente deshidratadas o liofilizadas (tales como, por ejemplo, partículas) de un material de estructura, el cual tiene una compresibilidad alta y reversible. Esta característica, conjuntamente con la alta porosidad, permite una gran flexibilidad en términos de adaptación a cualquier condición de (re) hidratación.

Las propiedades físicas, y así, por lo tanto, mecánicas, de las partículas comprendidas en la pasta moldeable están en el origen de las propiedades particulares de la pasta. Las partículas pueden deshidratarse a diferentes niveles mientras mantienen su capacidad de construir una pasta cohesiva que tiene una capacidad constante para deformarse una vez hidratada. Con objeto de lograr esta propiedad, las partículas tienen un comportamiento típico bajo compresión: éstas muestran una "presión de meseta" en un amplio rango de deformación compresiva (véase la Figura 1).

Esta propiedad permite regular las propiedades mecánicas de la pasta en una amplia gama de estados de hidratación.

De una forma particular, la propiedad de la pasta para ser moldeable se puede lograr en una amplia gama de estados de hidratación.

Mientras que el estatus de hidratación de la pasta está comprendido en el rango de conformabilidad, la forma se puede mantener, incluso durante y después de la adición o eliminación del fluido de la pasta, siempre que las fuerzas involucradas no superen un umbral de fuerza de deformación. Esto tiene como resultado un material que se puede comprimir o expandir de una forma reversible, varias veces, mientras se mantiene la forma la cual se le dio anteriormente.

De una forma particular, el material de estructura de la invención puede hidratarse de una forma conveniente ex vivo con cualquier material que comprenda una cantidad suficiente de agua tal como, por ejemplo, suspensiones de tejidos o extractos de tejidos como los consistentes en tejidos adiposos (lipoaspirados) tomados de un sujeto, o incluso células, con objeto de crear un implante corporal en forma de una "biopasta" fluida que también se pueda inyectar de una forma mínimamente invasiva en el tejido / órgano / sitio objetivizado como diana, a ser tratado (tal como, por ejemplo, reconstruido). De una forma adicional o de una forma alternativa, la rehidratación puede tener lugar in situ directamente después de la inyección / colocación del material de estructura en, por ejemplo, un tejido / órgano objetivizado como diana de un sujeto, aprovechando el contenido natural de agua del sitio inyectado para la reconstitución del volumen final de la biopasta. Pero sin embargo, de una forma general, pueden obtenerse cualesquiera tipos de objetos tridimensionales, deformables a mano, o de otro modo, vía hidratación.

La forma de los objetos tridimensionales se puede determinar mediante el gesto de colocación / el procedimiento de inyección o la trayectoria de inyección, permaneciendo la pasta moldeable en su lugar y manteniendo ésta su forma y localización.

En el marco de una reconstrucción del volumen corporal, el material de estructura, se adaptará, gracias a sus propiedades intrínsecas, al contenido líquido de un segundo material mezclado con éste, tal como un extracto de tejido, o aplicado al sitio de destino en el que se inyecta, de una forma particular, a la proporción de líquido versus células / tejido, que puede ser muy diferente entre tejidos o extractos de tejidos, mientras que, al mismo tiempo, se mantienen las propiedades mecánicas deseadas, tales como la capacidad de conformación.

El material de estructura se puede ajustar aún más para permitir, una vez (re) hidratado, de tal forma que éste coincida con el módulo de Young de un sitio objetivizado como diana, tal como el consistente en una parte del cuerpo, en el cual éste se inyecta, independientemente de los factores adicionales.

De una forma adicional, es posible lograr un fraguado o endurecimiento de la pasta de estructura, un cierto tiempo después de la implantación. Como resultado de ello, la pasta de estructura, si se usa como un implante corporal y se inyecta o se coloca de otra manera en el tejido / órgano de un sujeto, permanece en forma moldeable solo durante un cierto período de tiempo después de la inyección o colocación en el sitio objetivizado como diana. Durante este período de tiempo, la pasta inyectada puede moldearse y modelarse de acuerdo con las necesidades de conducción, pero luego un proceso de fraguado o endurecimiento, "fija" (configura) la forma del implante, creando un implante de volumen estable, persistente y biocompatible, el cual es de naturaleza elástica.

Con objeto de conseguir el fijado o configuración de la pasta, se puede elegir, por ejemplo, el tamaño de poro de las partículas y la interconectividad de los poros, tal como para permitir el crecimiento del tejido, logrando la fijación de la pasta mediante la invasión de los tejidos del huésped. De una forma alternativa, o de una forma adicional, las partículas de estructura pueden, por ejemplo, recubrirse de una forma conveniente con biomoléculas. Los resultados de la configuración pueden modularse, por ejemplo, mediante el tipo de recubrimiento realizado, y / o mediante la activación de la colonización in situ de la estructura mediante tejidos y células endógenas. Otra posibilidad es lograr

la reticulación de las partículas de la estructura, mediante el uso de una biomolécula o un producto químico reactivo agregado externamente.

5 De una forma adicional, mediante la inyección o colocación de una pasta moldeable con un nivel de hidratación por debajo del nivel máximo de hidratación, se puede realizar una conformación in vivo, seguido por una ganancia del volumen, mediante la absorción de líquido procedente del tejido circundante, seguido, finalmente por el fraguado o configuración de la pasta.

10 Un objetivo adicional de la presente invención es el de proporcionar un dispositivo médico que comprenda una cámara o cápsula precargada con el material de estructura 3D poroso descrito anteriormente.

15 La cápsula puede, por ejemplo, estar conectada o ser conectable a medios de inyección existentes, tales como los consistentes en jeringas o en agujas usadas clínicamente, y se adapta para recibir / acomodar un segundo material que contiene agua, tal como un extracto de tejido, para formar una mezcla, inyectándose, dicha mezcla, de una forma mínimamente invasiva, en forma de una biopasta, en el tejido / órgano objetivizado como diana, de un sujeto, a través de dichos medios de inyección.

20 De una forma adicional, forma parte de la presente descripción, un procedimiento para reconstruir de una forma mínimamente invasiva, un volumen de tejido / órgano, utilizando el material de estructura 3D, poroso, de la invención, así como también un dispositivo tal y como este se ha descrito anteriormente, arriba.

25 Así, por consiguiente, es un objeto de la presente invención, el proporcionar un material de estructura para su uso en la fabricación de objetos tridimensionales conformables, caracterizado por el hecho de que éste consiste sustancialmente en una pluralidad de partículas reversiblemente compresibles de un material similar a un gel, teniendo, dichas partículas, una pluralidad de poros interconectados en su núcleo y sobre su superficie en conexión con el entorno externo, siendo dicho material de estructura una pasta moldeable, o convirtiéndose en una pasta moldeable cuando se pone en contacto con un líquido.

30 En una forma de presentación, las partículas muestran, tras la hidratación, un comportamiento de compresión no lineal, con una región de meseta localizada en rangos de compresión los cuales se encuentran comprendidos dentro de unos márgenes comprendidos entre un 5 % y un 95 %, en comparación con el estado completamente hidratado.

35 En una forma de presentación, las partículas muestran, tras la hidratación, un comportamiento de compresión no lineal con una región de meseta la cual tiene una pendiente mínima de por menos 1,1 veces inferior a la pendiente máxima observada antes de la meseta.

40 En una forma de presentación, el comportamiento de compresión elástica no lineal de la región de meseta se obtiene con una hidratación de las partículas dada por un factor de relación peso / peso, entre un líquido y las partículas, correspondiente a un valor comprendido entre 1000 y 1, de una forma preferible, entre 100 y 10.

En una forma de presentación, la relación de volumen de compresibilidad reversible entre el estado hidratado y deshidratado de la pasta moldeable está comprendida entre 1,2 y 50, En una forma preferible entre 2 y 15.

45 En una forma de presentación, el factor de relación de volumen de compresibilidad reversible entre el estado completamente hidratado y el estado seco de la pasta moldeable, se encuentra comprendido entre 2 y 1000. En una forma de presentación, las partículas tienen un tamaño medio correspondiente a un valor comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ , De una forma preferible, comprendido entre 10  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ , en una forma más preferible, comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 2  $\text{mm}$ .

50 En una forma de presentación, las partículas tienen un tamaño medio de poro comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ , En una forma preferible, comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$ , en una forma más preferible, comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 2  $\mu\text{m}$ , y de una forma incluso más preferible, comprendido entre 5  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ .

55 Las partículas tienen un factor de relación de diámetro de poro / espesor de pared de poro, correspondiente a un valor de por lo menos 3, En una forma preferible, superior a 5, en una forma más preferible, superior a 10.

60 En una forma de presentación, la masa total del contenido de material seco de la pasta moldeable, se encuentra comprendida dentro de unos márgenes situados entre un 0,1 % y un 10 %, en una forma preferible, comprendida dentro de unos márgenes situados entre un 0,5 % y un 3 %.

En una forma de presentación, la pasta moldeable es fluida e inyectable a través de un elemento tubular estrecho tal como el consistente en una cánula o en una aguja.

65 En una forma de presentación, la pasta puede conformarse dentro de un intervalo de estados de hidratación que abarca de aproximadamente de 1 % a un 95 % de volumen de líquido / volumen máximo de partículas, de una forma

preferible, de aproximadamente un 20 % a un 95 % de volumen de líquido / volumen máximo de partículas.

En una forma de presentación, el material de estructura, se caracteriza por el hecho de que, éste comprende, de una forma adicional, una molécula bioactiva.

5 En una forma de presentación, el material de estructura, se caracteriza por el hecho de que éste comprende, de una forma adicional, células o suspensiones de tejido.

10 Otro objeto de la presente invención se refiere al uso del material de estructura descrito previamente, para la fabricación de implantes corporales de tejidos u órganos conformables. Un objeto adicional de la presente invención, se refiere a un implante corporal de tejido u órgano, conformable, caracterizado por el hecho de que, éste, consiste sustancialmente en la forma hidratada del material de estructura descrito previamente.

15 En una forma de presentación, el implante corporal de tejido u órgano conformable se caracteriza por el hecho de que, el material de estructura comprendido en el mismo, se hidrata a través de la absorción de líquido desde un tejido u órgano objetivizado como, diana tras la inserción en el mismo.

20 En una forma de presentación, la forma del implante corporal de tejido u órgano conformable se define antes, durante o después de la inserción o colocación en un tejido u órgano objetivizado como diana. En las formas preferidas de presentación, la forma del implante corporal de tejido u órgano, conformable se define interna o externamente, mediante formación o remodelación manual, mediante moldeado, mediante uno o varios procedimientos de inyección, mediante el volumen o la cavidad del sitio de inserción, mediante manipulación con herramientas internas o externas, mediante dispensación 3D, mediante saturación / combinación con tejidos circundantes u otros implantes, o cualquier combinación de los anteriores.

25 En una forma de presentación, el implante corporal de tejido u órgano, conformable de las reivindicaciones, se caracteriza por el hecho de que, el material de estructura comprendido en el mismo, se hidrata mediante absorción líquida ex vivo de una solución líquida o un material biológico que contiene agua, mezclado con el mismo.

30 En una forma de presentación, el implante corporal de tejido u órgano, conformable se caracteriza por el hecho de que, tras la inserción en un sujeto, puede expandirse en volumen, en un valor de hasta 100 veces, expandiéndose, de una forma preferible, en un valor comprendido entre 1 y 20 veces.

35 En una forma de presentación, la expansión en volumen del implante corporal de tejido o órgano, moldeable tras la inserción en un sujeto, es progresiva.

En una forma de presentación, el implante corporal de tejido u órgano, conformable, puede expandirse en volumen, tras la inserción en un sujeto, de una forma isotrópica.

40 En una forma de presentación, el implante corporal de tejido u órgano, moldeable, es moldeable durante un lapso de tiempo comprendido entre 5 minutos y un mes, tras la inserción en un sujeto, convirtiéndose, a continuación, en elásticamente compresible.

45 En formas preferidas de presentación, el implante corporal de tejido u órgano, conformable, tras la inserción en un sujeto, permanece en su lugar, en el área de inserción y éste no migra.

50 En una forma de presentación, el implante corporal de tejido o órgano, moldeable, una vez que ya no es moldeable después de la inserción en un sujeto, tiene un módulo de Young del mismo orden de magnitud que el tejido circundante.

Todavía un objeto adicional de la presente invención se refiere a un dispositivo de administración médica, caracterizado por el hecho de que, éste, comprende por lo menos un recipiente llenado con el material de estructura o con el tejido, moldeable, o el implante de cuerpo de órgano el cual se ha descrito previamente, arriba.

55 **Descripción resumida de los dibujos.**

60 La Figura 1 muestra las propiedades mecánicas de A) el material de las partículas de estructura y B) la pasta en sí misma. 1A es un gráfico que representa la respuesta de compresión de un orden no muy lineal de la presión capilar entre partículas, con una presión capilar de meseta fija alcanzada para un amplio rango de compresión de la partículas; 1 B muestra el comportamiento elástico sobre las fuerzas (tensión) que no exceden del umbral de conformación (línea continua) en comparación con comportamiento elástico, y a continuación, el comportamiento plástico cuando se excede el umbral de conformación (línea discontinua). El umbral de conformación es el correspondiente a las fuerzas (tensión) que exceden de la presión de hinchamiento isotrópico que es la presión que la pasta puede ejercer, después de la adición de una pequeña cantidad de líquido libre. Así, de este modo, la forma se puede mantener durante el hinchamiento, mediante la adición de líquido.

La figura 2, muestra el estado interno de la pasta a diferentes niveles de hidratación;

La Figura 3, muestra imágenes macroscópicas de la pasta moldeable de la invención;

5

La Figura 4, muestra una forma de presentación del dispositivo médico de la invención;

La Figura 5, muestra un procedimiento ejemplar para crear un implante mamario moldeable en el contexto del "lipofillin" g (liporrelleno).

10

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

La presente revelación, puede entenderse más fácilmente mediante la referencia a la siguiente descripción detallada, la cual se presenta en relación con las figuras de los dibujos adjuntos, que forman parte de esta revelación. Deberá entenderse el hecho de que, esta revelación, no se limita a las condiciones o parámetros específicos descritos y / o mostrados aquí, y que la terminología utilizada en este documento, tiene el propósito de describir formas particulares de presentación, sólo a título de ejemplo y que ésta no pretende ser limitativa de la revelación reivindicada.

15

Tal y como éstas se utilizan aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la", incluyen a sus referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente de otra forma. Así, por ejemplo, la referencia a "una partícula" incluye una pluralidad de tales partículas y la referencia a "un recipiente" incluye la referencia a uno o más recipientes, y así sucesivamente.

20

De una forma adicional, el uso de "o" significa "y / o" a menos que se indique de una forma distinta. De forma similar, "comprende", "comprendiendo", "que comprende", "incluye", "incluyendo" y "que incluye", son intercambiables y no pretenden ser limitativas. Deberá entenderse, de una forma adicional, que cuando en las descripciones de diversas formas de presentación, se usa el término "que comprende" o "comprendiendo", aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, entenderán que, en algunos casos específicos, una forma de presentación, puede describirse, de una forma alternativa, usando el lenguaje "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

25

30

La invención se entenderá mejor mediante la ayuda de las siguientes definiciones.

En el ámbito de la presente descripción, un "material de estructura" es cualquier material tridimensional el cual tenga una arquitectura de estructura, a saber, una estructura de soporte que comprende espacios huecos dentro de él. En algunas formas de presentación, un material de estructura, es una estructura artificial capaz de soportar la formación tridimensional de tejido / órgano corporal in vivo o ex vivo. En este contexto, un material de estructura, también se denomina, aquí, como "biomaterial" o "bioestructura". Una bioestructura, puede permitir la unión celular y la migración y / o el crecimiento y reorganización de los tejidos, puede administrar y retener células y factores bioquímicos, permite la difusión de nutrientes vitales y productos expresados (de expresión), ejerce ciertas influencias mecánicas y biológicas para modificar el comportamiento de la fase celular, y así, sucesivamente.

35

40

El material de estructura de la presente invención está compuesto sustancialmente por una pluralidad de partículas. Dichas partículas son altamente porosas, con poros interconectados entre sí y conectados al entorno medioambiental externo y son reversiblemente compresibles y expandibles. Al espacio no poroso de las partículas porosas se le denomina "material de pared" o "material de revestimiento de poros".

45

Las partículas, exhiben un comportamiento elástico no lineal.

Cuando las partículas entran en contacto con un líquido, tal como un líquido hidratante, entonces, la pluralidad de partículas, puede formar una pasta. En el ámbito de la presente descripción, una "pasta" es una substancia la cual se comporta como un líquido altamente viscoso, cuando se le aplica una carga o tensión la cual sea lo suficientemente grande.

50

El estatus de hidratación o nivel de hidratación viene dado por la cantidad relativa de líquido en la pasta. Éste se puede expresar en términos de masa de líquido por masa de material de partículas secas, pero, de una forma más interesante, éste puede expresarse, así mismo, también, como el porcentaje de hidratación completa. La hidratación completa se define, aquí, como la cantidad mínima de líquido requerida para obtener una suspensión de partículas libres.

55

60

Un material se considera como siendo moldeable o conformable, si éste puede deformarse para convertirse en formas arbitrarias aplicando una fuerza mayor que una fuerza umbral dada, permaneciendo entonces estables, las formas logradas, frente a las fuerzas más pequeñas que la correspondiente al umbral. En otras palabras, el material moldeable o conformable, se comporta aproximadamente como un líquido viscoso, para fuerzas mayores que la fuerza umbral, y como un sólido elástico, para fuerzas por debajo de la fuerza umbral. Éste puede ser deformable

65

repetidamente, tal como, por ejemplo, mediante la manipulación manual sin fractura, o mediante la colocación mediante inyección o mediante cualquier otra herramienta la cual sea capaz de aplicar una deformación, como respuesta a las fuerzas aplicadas, tales como las consistentes en la compresión, la tensión y fuerzas similares.

5 Tal y como éste se usa aquí, el término "gel" se refiere a una red coloidal no fluida o red polimérica, la cual se expande a través de la totalidad de su volumen, mediante un fluido. Un gel, es una red tridimensional sólida, la cual abarca al volumen de un medio líquido y que lo atrapa a través de los efectos de tensión superficial. La estructura de la red interna, puede resultar de enlaces físicos (geles físicos) o de enlaces químicos (geles químicos).

10 Si bien la pasta moldeable descrita aquí, no es propiamente un gel, éste puede así mismo contener, no obstante, una gran cantidad de líquido, pero tiene una consistencia firme, debido a la presencia de partículas. En este sentido, se puede hacer referencia a éste, como un material "similar a un gel".

15 El material de pared de las partículas porosas, de una forma preferible, se encuentra construido, si bien no de una forma exclusiva en cuanto a éste, sustancialmente a base de un material polimérico el cual sea apropiado para crear una estructura suave y porosa. Las partículas tienen un tamaño medio comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ , teniendo éstas, de una forma preferible, un tamaño medio comprendido dentro de unos márgenes situados entre 10  $\mu\text{m}$  y 10  $\text{mm}$ , y de una forma más preferible, un tamaño medio comprendido dentro de unos márgenes situados entre 50  $\mu\text{m}$  y 2  $\text{mm}$ .

20 Tal y como se ha mencionado anteriormente, las partículas comprendidas dentro del material de estructura, son altamente porosas. En una forma de presentación preferida de la invención, los poros están interconectados entre sí, para crear una red continua de material, y al mismo tiempo con el entorno medioambiental externo. En algunas formas de presentación, éste actúa como un soporte físico plausible para elementos adicionales que se colocarán en el estructura, al mismo tiempo que proporciona características clave adicionales para el estructura, tales como las consistentes en su suavidad, la alta compresibilidad, una excelente capacidad para regular la presión capilar a un nivel objetivizado como diana, en un amplio rango de estados de hidratación, y una facilidad de invasión de células / tejido, si se utiliza en un contexto médico, sólo para citar algunos.

25 30 Las partículas del material de estructura, pueden suministrarse y almacenarse a cualquier nivel de hidratación, incluso completamente hidratado o deshidratado (liofilizado). Éstas muestran la capacidad de adaptar su propio estado de hinchamiento a la cantidad de agua disponible, convirtiéndose así, de este modo, en una pasta moldeable o conformable, mediante el contacto con una gran cantidad de líquido añadido.

35 El tamaño de poro de las partículas de la estructura, se encuentra comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ , encontrándose éste comprendido, de una forma todavía más preferible, dentro de unos márgenes situados entre 5  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ . Este rango de porosidad es particularmente conveniente cuando el material de estructura está destinado a ser utilizado como un implante de tejido / órgano, tal y como se describirá a continuación con más detalles, ya que éste es, por ejemplo, lo suficientemente alto como para permitir el crecimiento de elementos vasculares, tejidos conectivos y similares, a través del material poroso. Tal y como resultará evidente para una persona experta en el arte especializado de la técnica, el tamaño de poro de las partículas del material de estructura, no puede exceder del tamaño de la partícula en sí misma. Así, por lo tanto, en el ámbito de la presente revelación, cuando se hace referencia a un tamaño de partícula, se entiende tácitamente que los poros de la misma, no pueden ser de mayor tamaño. Sin embargo, un poro, puede tener un volumen muy cercano al de la partícula que lo contiene, lo cual implica el hecho de que, una sola partícula, puede incluso comprender un solo poro que casi llene la totalidad de su volumen. En otros términos, en algunas formas de presentación, una sola partícula puede verse incluso como un espacio vacío rodeado por una delgada pared de polímero.

40 45 Tal y como se utiliza aquí, un "material polimérico" es cualquier material que comprende polímeros, moléculas grandes (también conocidas como macromoléculas) compuestas por muchas unidades más pequeñas repetidas, o subunidades, llamadas monómeros, fuertemente unidas por enlaces covalentes. La arquitectura del polímero, a escala molecular, puede ser bastante diversa. Un polímero lineal consiste en una larga cadena lineal de monómeros. Un polímero ramificado comprende una cadena principal larga con varias ramificaciones cortas de cadena lateral unidas covalentemente. Los polímeros reticulados tienen monómeros de una cadena larga o corta unidos covalentemente con monómeros de otra cadena corta o larga. La reticulación da como resultado una red molecular tridimensional; Todo el polímero es una macromolécula gigante.

50 55 Otra clasificación útil de los polímeros se basa en el tipo químico de los monómeros: Los homopolímeros consisten en monómeros del mismo tipo, los copolímeros tienen unidades repetitivas diferentes. Además, dependiendo de la disposición de los tipos de monómeros en la cadena de polímero, existen las siguientes clasificaciones: las diferentes unidades repetitivas se distribuyen aleatoriamente (copolímero aleatorio) o hay secuencias alternas de los diferentes monómeros (copolímeros alternantes) en secuencias largas de copolímeros de bloque de un tipo de monómero que son seguidas por secuencias largas de otro tipo; y los copolímeros de injerto consisten en una cadena formada por un tipo de monómero con ramificaciones de otro tipo. Los elastómeros (también llamados cauchos) son redes ligeramente reticuladas, mientras que los termoestables son redes densamente reticuladas. Las

gomas se caracterizan por la propiedad de una alta elasticidad, es decir, un comportamiento elástico a altos esfuerzos y tensiones. Los polímeros se pueden diluir en una variedad de disolventes (generalmente orgánicos, pero hay algunos polímeros llamados polielectrolitos que son solubles en agua). Una solución de polímero suficientemente densa se puede reticular para formar un gel de polímero, que incluye un hidrogel o un criogel, que es un sólido blando. Los materiales poliméricos también se pueden formar mezclando dos o más polímeros en mezclas físicas.

En una forma de presentación preferida, el material de la pared es un hidrogel. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "hidrogel" se refiere a un gel en el que el agente de hinchamiento es agua. Un hidrogel es un gel polimérico macromolecular construido a partir de una red de cadenas poliméricas reticuladas. Éste sintetiza a partir de monómeros hidrófilos, a veces encontrados como un gel coloidal en el que el agua es el medio de dispersión. Los hidrogeles son redes poliméricas naturales o sintéticas altamente absorbentes (pueden contener más del 90% de agua). Como resultado de sus características, los hidrogeles desarrollan propiedades mecánicas típicas firmes pero elásticas. Los hidrogeles se han utilizado en aplicaciones biomédicas, como lentes de contacto y apósitos para heridas. Una de las ventajas de los hidrogeles, reside en el hecho de que, éstos, son más biocompatibles que los elastómeros y metales hidrofóbicos. Esta biocompatibilidad se debe en gran medida a las características únicas de los hidrogeles, ya que éstos son suaves y contienen agua como los tejidos circundantes y tienen coeficientes de fricción relativamente bajos con respecto a los tejidos circundantes. Además, los hidrogeles permiten la difusión de composiciones acuosas, y los solutos, a través de ellos, y tienen una alta permeabilidad al agua y a sustancias solubles en agua, tales como las consistentes en los nutrientes, los metabolitos y similares.

En las formas de presentación en donde el material de la pared consiste sustancialmente en un hidrogel, las propiedades mecánicas del material de la pared se pueden adaptar de acuerdo con el sitio de aplicación, cambiando el hidrogel (longitud de la cadena molecular, reticulación, contenido de agua) y / o su composición. Algunos ejemplos de hidrogeles incluyen, entre otros, a los polímeros naturales, tal como los polisacáridos (celulosa, celulosa modificada, agarosa, alginato, almidón, almidón modificado, quitosano y muchos otros), a los copolímeros de polisacáridos, a los polipéptidos (seda, colágeno, gelatina y muchos otros), a la amelogenina o a los polímeros sintéticos tales como las siliconas, los poliuretanos, las poli-olefinas, los acrilatos, los poliésteres, las poliamidas, las poliimididas y muchos otros.

En cualquier caso, el material de base no es limitante siempre y cuando se cumplan los otros requisitos mecánicos esenciales (tamaño de partícula, tamaño de poro,

El material de la pared también puede comprender al menos un glicosaminoglicano o al menos un proteoglucano, o una mezcla de esas dos sustancias. El glicosaminoglicano puede ser, por ejemplo, un ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparán, heparina o sulfato de queratán.

En una forma de presentación de la invención, el material de la pared comprende o consiste en ácido hialurónico. El ácido hialurónico consiste en ácido glucurónico y acetilglucosamina que crean el ácido disacárido hialurónico. El ácido hialurónico tiene una estructura molecular fibrosa, no ramificada y, así, por lo tanto, da como resultado soluciones líquidas altamente viscosas. Las propiedades del ácido hialurónico se pueden mejorar significativamente con la reticulación, produciendo un hidrogel. Esta característica adicional permite formar una forma deseada, así como administrar moléculas terapéuticas en un huésped. El ácido hialurónico se puede reticular uniendo tioles, metacrilatos, hexadecilamidas o y tiramina. El hialuronano también se puede reticular directamente con formaldehído o con divinilsulfona. El hidrogel también puede comprender ácido hialurónico en forma de hialuronato de sodio.

Las partículas de material de estructura de la invención se pueden fabricar a mediante cualquier procedimiento de fabricación el cual sea adecuado, y que sea conocido en el arte especializado de la técnica, el cual permita crear una red altamente interconectada de poros en el material, tal como por ejemplo la (foto)litografía, impresión 3D, impresión de chorro de tinta, lixiviación de porógenos, emulsión técnica de liofilización / secado por congelación, hidrogelación de ópalo inversa, criogelación, electrohilado o extrusión y unión de fibras, espumación de gas, etc.

En una forma de presentación preferida, las partículas de material de estructura de la invención pueden esterilizarse mediante por lo menos un procedimiento estándar y que sea reconocido. Algunos procedimientos, incluyen a la esterilización en autoclave, la esterilización mediante vapor, la irradiación gamma, la esterilización con óxido de etileno, y la luz UV, entre otros.

En una forma de presentación preferida, las partículas de material de estructura de la invención, son biocompatibles, tanto in vitro como in vivo.

Durante o después del proceso de fabricación, el material de estructura, puede funcionalizarse con elementos adicionales, tales como, por ejemplo, las moléculas bioactivas. Dichos elementos pueden recubrirse o incrustarse dentro de las partículas porosas o la pasta moldeable, mediante cualquier procedimiento el cual sea adecuado y que sea conocido en el arte especializado de la técnica, y éstos pueden proporcionar unas propiedades funcionales adicionales al material, tales como las consistentes en una biodegradación mejorada / reducida, una estabilización

física, una actividad biológica y similares. En algunas formas de presentación, se agrega una molécula bioactiva al material de estructura o a la pasta moldeable, es decir, un agente activo el cual tenga un efecto sobre un organismo vivo, tejido o célula. La expresión, se usa, en el presente documento, para referirse a cualquier compuesto o entidad que altera, inhibe, activa o de otra manera afecta a los eventos biológicos o químicos.

5 Las moléculas bioactivas ejemplares incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a una proteína tal como un factor de crecimiento, una enzima, un anticuerpo o cualquier derivado del mismo (tal como, por ejemplo, anticuerpos multivalentes, anticuerpos multiespecíficos, scFvs, scFvs bivalentes o trivalentes, triacuerpos, minicuerpos, nanocuerpos, diacuerpos, etc.), un receptor transmembrana, un receptor de proteína, una proteína sérica, una molécula de adhesión, un neurotransmisor, una proteína morfogenética, una proteína de matriz; un péptido, un polipéptido, un antígeno, una secuencia de ácido nucleico (tal como, por ejemplo, ADN o ARN), una hormona, una citocina, un polisacárido, una molécula de lípido, un factor de diferenciación, una célula y cualquier fragmento funcional de los anteriores, así como también cualquier combinación de los anteriores. Un "fragmento funcional" es cualquier porción de una molécula bioactiva, la cual es capaz de ejercer por lo menos una actividad biológica / fisiológica. Así, por ejemplo, un fragmento funcional de un anticuerpo, podría ser un porción Fc, una porción Fv, un porción Fab / F(ab'), F(ab')<sub>2</sub>, y así, sucesivamente.

20 El comportamiento de la forma parcialmente hidratada en un amplio rango de estado de hidratación de la estructura de la invención, proporciona una ventaja importante sobre los materiales de estructura conocidos. Ésta permite crear objetos tridimensionales a medida, de una manera rápida y confiable, simplemente hidratando el material sin restricciones en términos de contenido líquido disponible (tal como, por ejemplo, agua).

25 Una de las características ventajosas de las partículas de estructura porosa descritas aquí, es un comportamiento de compresión no lineal, el cual incluye una región de meseta. Tal y como éste se usa aquí, en el presente documento, el término "meseta" en un diagrama de compresión de esfuerzo-tensión, fuerza-tensión o fuerza-distancia, designa una región con una pendiente inferior a la pendiente máxima observada hasta ahora durante la compresión progresivamente creciente. En los diagramas mencionados anteriormente, dicha región de meseta aparecerá menos empinada que las regiones adyacentes, aunque no necesariamente horizontal. En la Figura 1 se representa un diagrama ejemplar de este tipo, que representa el comportamiento típico de una forma de presentación implementada del material de estructura de la invención, en diferentes estados de hidratación, con respecto a las fuerzas de compresión aplicadas. En algunas formas preferidas de presentación, dicha región de meseta, se encuentra localizada en rangos de compresión correspondientes a estados de hidratación, los cuales se encuentran comprendidos entre un 5 % y un 95 %, en comparación con el estado completamente hidratado.

35 En una forma de presentación, las partículas muestran, tras la hidratación, un comportamiento de compresión no lineal con una región de meseta que tiene una pendiente mínima de por lo menos 1,1 veces inferior a la pendiente máxima observada antes de la meseta. Con referencia a la Figura 1, tras la deshidratación de las partículas, el gráfico aumenta en términos de presión capilar entre partículas (parte "A" del gráfico) hasta la pendiente máxima mencionada anteriormente (extremo de la parte "A"). A cierto nivel de hidratación, dicha pendiente se aplanará drásticamente en la región de la meseta (parte "B" del gráfico), que representa el rango de trabajo de la pasta. Este comportamiento representa el concepto inventivo central del material inventado.

45 Las partículas de la estructura, regulan automáticamente la presión capilar en la pasta a un nivel constante, en un amplio rango de hidratación. De una forma más precisa, las partículas tienen una respuesta de compresión de un orden muy no lineal, con una meseta de presión capilar que se alcanza para un amplio rango de compresión. El resultado funcional de estas propiedades es un amplio "rango de trabajo de pasta", en el que la presión capilar se mantiene por debajo, pero cerca del límite de la presión capilar entre partículas máxima sostenible (así, por ejemplo, la presión capilar es de un porcentaje situado entre un 10 % - 95 % del valor de la presión máxima, y dentro del rango de meseta para propiedades mecánicas constantes de la pasta). En este rango, la pasta resulta fácilmente deformable, pero no se rompe bajo manipulación. Tal y como se muestra en la forma ejemplar de presentación de la Figura 1, para las partículas con un diámetro comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,1 mm y 0,3 mm, la presencia de un amplio "rango de trabajo de pasta" de por lo menos un 10 %, pero de una forma preferible, de un 50 % o más del espectro de hidratación, permite obtener dicha pasta moldeable / moldeable, incluso si se mezcla con materiales de contenido líquido variable, el cual puede no ser conocido de antemano. Hablando en términos generales, en las formas preferidas de presentación de la invención, el comportamiento de compresión elástica no lineal, el cual se encuentra presente en la región de la meseta, se obtiene con una hidratación de las partículas, la cual viene dada por un factor de relación peso / peso, entre un líquido (hidratante) y las partículas, correspondiente a un valor comprendido entre 1000 y 1, de una forma preferible, comprendido entre 100 y 10.

60 De una forma particular, es bien conocido, en el arte especializado de la técnica, el hecho de que, es posible una meseta, en el comportamiento de compresión, mediante una reducida fracción sólida del material utilizado, en comparación con la masa de una pasta final, y en cualquier caso por debajo de un porcentaje del 10 %, y de una forma más típica, en un rango que va de un porcentaje del 0,1% a un pequeño porcentaje, en el estado expandido (es decir, hidratado). Las partículas utilizadas para hacer la pasta moldeable de la invención, deben cumplir con este requisito. En este contexto, los inventores han podido definir el hecho de que la masa total óptima del contenido de

material seco de la pasta moldeable (hidratada) debe ser de un porcentaje comprendido entre un 0,1 % y un 10 % peso / peso, pero de una forma preferible, de un porcentaje comprendido entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente 3 %.

- 5 Las características clave de las partículas porosas que permiten la existencia de dicha meseta son las consistentes en que (i) las paredes de polímero que definen el borde de los poros de las partículas son delgadas en comparación con los propios poros (el factor de relación volumen de los poros / espesor pared, es de un valor de por lo menos 10, siendo éste, de una forma preferible, superior a 20), (ii) los poros de las partículas están interconectados (la interconexión es de un porcentaje superior a un 80 %, de una forma preferible, superior a un 90 %), lo cual permite la evacuación del líquido de los poros, tras la compresión. Los inventores han evaluado estos parámetros como siendo los mejores, después de extensos procedimientos experimentales y la fabricación de un material polimérico adecuado, tal como el que se muestra en la Figura 5.

15 La Figura 2 ilustra el estado interno de la pasta a diferentes niveles de hidratación (las etiquetas [marcas] corresponden a la Figura 1). Cuando la hidratación de las partículas supera un porcentaje del 100%, entonces, dichas partículas, forman una suspensión libre. En este caso, no se obtiene pasta y el material se encuentra sobrehidratado (Figura 2A). Mediante un alto nivel de hidratación (en el caso ilustrado, aproximadamente un porcentaje del 90 % de hidratación, Figura 2B), las partículas han absorbido una cantidad máxima de líquido internamente; pero sin embargo, no obstante, su capacidad de absorción no se supera y la presión capilar se mantiene cerca del nivel óptimo. El material en cuestión, forma una pasta moldeable con un volumen máximo. Un nivel de hidratación más bajo (en el caso ilustrado, aproximadamente un porcentaje del 30 % de hidratación, Figura 2C) hace que las partículas absorban internamente una cantidad mínima de líquido. Su presión de hinchamiento está cerca de la presión capilar crítica sostenible para el tamaño de partícula elegido, pero aún no la supera. A este nivel de hidratación, el material forma una pasta con un volumen mínimo. Mediante una hidratación insuficiente (en el caso ilustrado, en un porcentaje del 20 % o menos, Figura 2D), la presión de hinchamiento de la partícula excede la presión máxima sostenible para el líquido entre las partículas. Las partículas en sí mismas, permanecen hidratadas, pero el aire entra en el espacio entre partículas, la cohesión entre las partículas disminuye y la pasta se desmenuzable o grumosa.

- 30 En el caso extremo de un material seco (Figura 2E), tal y como éste se obtiene, por ejemplo, por liofilización, el material se encuentra en forma de una materia en polvo.

Tal y como se acaba de describir con referencia a la Figura 2, existen dos niveles críticos de hidratación:

- 35 1) un nivel de hidratación superior, el cual corresponde, en algunas formas de presentación, a un rango que abarca entre un 80 % y un 95% del volumen, en un estado de plena hidratación, correspondiente a la expansión completa de las partículas; y  
 2) un nivel de hidratación más bajo que corresponde al comienzo del cierre completo de los poros y al daño de las partículas. Esto depende del proceso de fabricación y de las características mecánicas de las partículas. En algunas formas de presentación, esta comprende, de una forma típica un porcentaje comprendido entre un 1 % y un 20 % del volumen, en estado de hidratación total, correspondiente a la expansión de partículas completa.

45 El rango la de presión capilar interpartículas (entre las partículas) depende del tamaño de las partículas. Así, por ejemplo, para un tamaño de partícula comprendido dentro de unos márgenes situados entre 10 µm y 500 µm, la presión capilar que puede sostenerse sube a un valor de hasta 50 kPa, con valores más altos para partículas más pequeñas. Siempre y cuando no haya entrada de aire al interior de los poros de las partículas, la presión de cohesión (interpartículas) corresponde a la presión capilar (intrapartículas).

50 A pesar de la existencia de un rango de trabajo de la pasta, tal y como se ilustra en las Figuras 1 y 2, los cambios en las propiedades mecánicas de la pasta con el nivel de hidratación son reversibles. Esto significa el hecho de que, el estado de la pasta, se puede cambiar en cualquier momento, mediante la adición o eliminación de líquido mediante medios los cuales sean adecuados. Esto implica que el material de estructura puede entregarse, por ejemplo, en cualquier estado de hidratación, con el potencial de alcanzar cualquier "estado de pasta" adecuado dependiendo de las condiciones de uso.

55 Así, por ejemplo, el material puede suministrarse seco (tal como, por ejemplo, liofilizado) o escasamente hidratado, para mezclarlo con un segundo material el cual contiene una gran fracción de líquido, tal como por ejemplo una solución líquida (por ejemplo, acuosa), un extracto de tejido, una suspensión de células, o simplemente agua. Al proceder al mezclado, se alcanza el rango de trabajo de la pasta y el material adquiere las propiedades de su pasta moldeable. De una forma alternativa, el material de estructura puede entregarse seco o débilmente hidratado y, por ejemplo, inyectarse como tal, en un sujeto en el marco de un entorno médico. Las partículas de estructura, absorberán el líquido disponible localmente y alcanzarán el rango de trabajo de la pasta in situ, después de un lapso de tiempo determinado. Se puede imaginar cualquier alternativa intermedia de estos dos escenarios, tal como es por ejemplo el caso de las partículas de un material de estructura, en el rango inferior de hidratación, hidratadas mediante la captación de líquido local, después de la inyección en un sujeto, o mediante el mezclado con un

segundo material el cual contenga líquido, tal como el consistente en un extracto de tejido o en una suspensión celular, de tal forma que ésta se lleve al estado superior del rango de hidratación.

5 En el estado de hidratación máxima de la pasta moldeable, el contenido global de polímero de la pasta moldeable, se encuentra comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,1 % y un 10 % en masa de material de polímero seco, de una forma preferible dentro de unos márgenes situados entre un 0,5 % y un 3 %. La deshidratación progresiva de la pasta y, así, por lo tanto, de las partículas, induce un aumento del contenido de polímero seco, en porcentaje de hasta un 100 %.

10 Tras la deshidratación mecánica, se elimina el agua de la pasta y disminuye el nivel de hidratación. Si la hidratación permanece por encima de un nivel crítico (correspondiente a una pérdida de hasta aproximadamente 10 veces el volumen, con respecto al estado de hidratación máxima, conduciendo a una concentración final de polímero comprendida dentro de unos márgenes situados entre un 1 % y un 100 % en masa), la deshidratación sigue siendo reversible, y la pasta todavía es moldeable y puede recuperar su volumen original. El valor de relación del volumen de compresibilidad reversible del estado hidratado, con respecto al estado deshidratado, se encuentra comprendida dentro de unos márgenes situados entre 1,2 y 50, encontrándose comprendida, de una forma preferible dentro de unos márgenes situados entre 2 y 15. El valor de relación del volumen de compresibilidad reversible del estado hidratado, con respecto al estado seco se encuentra comprendido dentro de unos márgenes situados entre 2 y 1000.

20 La elección del material que constituye las partículas y de los medios de hidratación utilizados para crear la pasta, tienen una cierta interdependencia. En realidad, por ejemplo, si el fluido de trabajo está basado en agua, entonces, el material a partir del cual están substancialmente constituidas las partículas, debe ser hidrófilo (ángulo de contacto <math>90^\circ</math>, de una forma preferible <math>40^\circ</math>); si por el contrario el fluido se encuentra substancialmente constituido por una fase orgánica, entonces, el material en cuestión, también debe tener una afinidad para el disolvente (ángulo de contacto <math>90^\circ</math>, de una forma preferible <math>40^\circ</math>). Una "fase orgánica" se entiende aquí como una solución en la que el disolvente es un compuesto no polar.

30 Los disolventes no polares pretenden ser compuestos que tienen constantes dieléctricas bajas y que no son miscibles con agua. Las soluciones no polares pueden comprender, por ejemplo, soluciones que comprenden aceites, benceno, tetracloruro de carbono, éter dietílico, xileno, tolueno, isooctano, etanol, heptanol, ciclohexano, hexadecano, n-octano, y por el estilo.

35 El rango de trabajo de la meseta puede ampliarse proporcionando fuerzas cohesivas adicionales entre las partículas, tal como, por ejemplo, mediante un recubrimiento adhesivo como el colágeno, la fibrina, la seda, la laminina, otras proteínas extracelulares, polímeros como el alcohol polivinílico y otros materiales adherentes los cuales pueden unirse a las partículas

40 Otro objeto de la invención es el de proporcionar un implante corporal de tejido u órgano, moldeable, caracterizado por el hecho de que éste comprende o consiste en la forma hidratada del material de estructura el cual se ha descrito anteriormente, arriba. Tal y como ya se ha explicado anteriormente, el material de estructura comprendido dentro del implante corporal puede hidratarse a través de la absorción de líquido de un tejido u órgano diana tras su inserción. Alternativa o de una forma adicional, el material de estructura se hidrata mediante absorción líquida ex vivo de una solución líquida o un material biológico el cual contiene agua mezclada con el mismo.

45 Tal y como se usa aquí, un "implante corporal" es un dispositivo protésico usado para cambiar el tamaño, la forma y / o la textura de una parte del cuerpo de un sujeto. Se conocen muchos tipos de implantes corporales, siendo, los más famosos, los implantes mamarios. Los implantes mamarios se usan para cambiar el tamaño, la forma, y textura del pecho de una mujer. En la cirugía plástica, los implantes mamarios se aplican para la reconstrucción mamaria posterior a la mastectomía, para corregir defectos congénitos y deformaciones de la pared torácica y / o para el aumento estético de los senos. Para la corrección de defectos y deformaciones mamarias masculinas, un implante pectoral es la prótesis mamaria utilizada para la reconstrucción y la reparación estética de la pared torácica de un hombre.

55 El implante corporal de la presente invención es capaz de expandirse gradualmente después de su inyección en, por ejemplo, el entorno del seno, tomando gradualmente fluido del cuerpo. En algunas formas de presentación, éste no se retiraría y constituirá al mismo tiempo un expansor (extensor) de tejido y el implante corporal. El expansor de biomaterial, en algunas formas de presentación, puede contener materiales biológicos tales como los consistentes en un lipoaspirado (u otras células), y constituir un expansor de tejido "biológico o "vivo". Sin embargo, el implante corporal moldeable de la invención puede incluso hidratarse gradualmente, después de su inserción en un sujeto, mediante la absorción de fluidos circundantes del cuerpo huésped. Esto puede ser particularmente ventajoso, para facilitar un crecimiento gradual de la piel, necesario para el aumento del volumen de la piel, tal como, por ejemplo, en el contexto de una mejora del volumen de los senos y evitar así, de este modo, el uso de expansores de la piel. Un clínico / cirujano podría encontrar el protocolo técnico adecuado para cada caso, tal como, por ejemplo, en el contexto de una mejora del volumen de los senos y evitar el uso de expansores de la piel. Un clínico / cirujano podría encontrar el protocolo técnico adecuado para ser aplicado en cada caso.

El implante corporal de la presente invención también podría usarse con fines cosméticos o decorativos, tales como los consistentes en una cirugía estética, un tratamiento de arrugas, una modificación corporal subdérmica o transdérmica y similares. Éste puede ser biodegradable, con una tasa de degradación la cual se encuentra comprendida entre varias semanas y varios años. La pasta moldeable del implante corporal puede tener el beneficio adicional de mejorar el flujo intersticial y la viabilidad del trasplante una vez inyectado éste en un sujeto. Esto es particularmente útil, si no vital, en el caso de un implante corporal con fines médicos. En este caso, en algunas formas de presentación, el valor de la relación entre el factor de fricción de Darcy de la pasta moldeable y los tejidos en los que se inyecta, puede encontrarse comprendida, de una forma preferible dentro de unos márgenes situados entre 2 y 100000.

Uno de los aspectos más interesantes de un implante corporal el cual se ha descrito aquí, en este documento, se refiere a su capacidad de permanecer moldeable durante un cierto período de tiempo. En comparación con los implantes corporales conocidos, tales como los implantes mamarios de silicona, la moldeabilidad y especialmente el carácter de inyectabilidad del implante de la invención, proporcionan enormes ventajas en términos de invasividad del procedimiento del implante, del diseño de la forma correcta del implante, de la adaptación fisiológica a los tejidos del huésped y por el estilo. Sin embargo, las propiedades mecánicas intrínsecas de un implante moldeable, pueden convertirse en un problema con el tiempo, si la forma final de la prótesis insertada no se define o se fija claramente, e incluso puede representar un problema de salud grave si se permite que el implante se vuelva a formar continuamente una vez dentro del cuerpo del huésped. De una forma ventajosa, el implante moldeable de la invención puede moldearse, por parte de un operador, tal como un cirujano, tras la inserción en un sujeto, pero el cuerpo del sujeto, comenzará en cierto punto una serie de procesos fisiológicos que actuarán para fijar su forma. De una forma más precisa, tal y como sucede normalmente con los implantes conocidos, tales como los implantes mamarios de silicona, cuando se inserta cualquier tipo de implante, entonces, el cuerpo reacciona fisiológicamente formando un revestimiento protector a su alrededor. Esto se conoce como una "cápsula" o "cápsula de tejido", una estructura membranosa generalmente compuesta por tejido conectivo colágeno denso, el cual envuelve el implante, creado por la respuesta inmune a la presencia de objetos extraños o ajenos instalados quirúrgicamente en el cuerpo humano. En el contexto de la presente invención, en realidad, una cápsula de tejido producida por el huésped, forma de facto la capa externa del implante de cuerpo moldeable, de modo que dicha cápsula representa la cubierta o envoltura del implante, la cual empareda o recubre la totalidad del núcleo del implante y que impide cualquier otra deformación no elástica. De hecho, el implante final será estructuralmente similar a un implante mamario de silicona, es decir que, éste comprenderá de hecho una carcasa externa que encierra un núcleo blando reversiblemente deformable. No obstante, el implante de la invención aún podrá ser invadido y colonizado por las células y tejidos del huésped, actuando como una bioestructura normal posiblemente reabsorbida por las células del huésped en sí mismas, éste será altamente biocompatible y también reducirá los riesgos asociados con las complicaciones secundarias, tales como una condición conocida como contractura capsular, es decir, la tendencia de una estructura de una cápsula de silicio, para reducir o encoger el implante, posiblemente y de una forma eventual comprimiendo su contenido, extrayéndolo hacia fuera de la envoltura exterior.

En este contexto, una ventaja adicional de estructura de la presente invención, reside en el hecho de que ésta se encuentra desprovista de cualquier envoltura externa, es decir que, la pasta moldeable, no representa la porción de relleno de una cápsula elástica / polimérica prefabricada, tal como la consistente en una cápsula de silicio. Esto evita por un lado el efecto de contractura de la cápsula y, por otro lado, permite el ajuste fino de la forma de estructura sin limitarse a la forma de un "recipiente" y / o cualquier espacio vacío dentro de este último, y facilita lo posible hidratación del material a través de la absorción de líquidos corporales, la invasión celular y / o la resorción / biodegradación del material.

Un objeto adicional de la invención, se refiere a un dispositivo médico que tiene al menos un recipiente llenado con el implante corporal moldeable el cual se ha descrito anteriormente y / o partículas de material de estructura.

El dispositivo médico está diseñado para la preparación y así mismo, de una forma preferible, también para la aplicación del material de estructura compresible / implante moldeable para los propósitos de un trasplante mínimamente invasivo en lesiones, órganos o tejidos a reconstruir. En su forma de presentación más simple, éste consiste en un recipiente tal como un cartucho de depósito, el cual comprende el implante corporal moldeable y / o partículas de material de estructura destinadas al cirujano, para su uso individual (es decir, de un solo uso), por parte un paciente, tal como el que se muestra esquemáticamente en la Figura 4. El cartucho desechable, contiene una cantidad dada de partículas de estructura estériles, las cuales son altamente compresibles, de tal modo que, los volúmenes, en una escala de ml, se pueden administrar a través de tubos o agujas de un diámetro estrecho y recuperar su forma, volumen y organización originales después del proceso de inyección. En este contexto, el cartucho en cuestión, puede acoplarse operativamente a un sistema de inyección tal como uno el cual incluya un elemento de inyección (tal como, por ejemplo, una aguja, un catéter, una cánula) y una fuente de presión (tal como, por ejemplo, el consistente en un émbolo). Adicionalmente o de una forma alternativa, el cartucho se puede usar para mezclar las partículas de estructura con un segundo material que contenga líquido, tal como por ejemplo un material biológico que contenga agua, como un lipoaspirado, para la creación de la pasta inyectable (el implante corporal moldeable) antes de la inyección. El cartucho también se puede fabricar como una bolsa flexible (un globo

o una bolsa) la cual se pueda manipular manualmente o con la ayuda de una máquina. Dicho cartucho también puede comprender más de una cámara en la que todos los materiales se mantengan separados y mezclarse posteriormente.

5 En una sencilla forma de presentación adicional, el dispositivo puede consistir en una jeringa desechable la cual se usa convencionalmente para la recolección de lipoaspirados y una aguja que también se usa clínicamente para la aspiración y / o inyección de lipoaspirados, teniendo dicha jeringa su depósito llenado con el material de estructura de la invención, incluso en una forma parcialmente hidratada. Las estructuras pueden almacenarse y entregarse parcial o totalmente deshidratadas (tal como, por ejemplo, mediante secado por congelación – liofilización -).

10 Para uso biomédico, el proceso de fabricación debe ser compatible con un procedimiento de esterilización aceptado, tal como el consistente en una autoclave, irradiación o tratamientos con gas (óxido de etileno).

### EJEMPLOS

15 El lipofilling (lipoinjerto) mamario es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva con una aplicación de rápido crecimiento en cirugía plástica. Esta técnica permite el injerto de tejido adiposo autólogo en forma licuada al seno para ser reconstruido. No se induce reacción de cuerpo extraño, y la técnica es simple de realizar por parte del cirujano. Mediante la reinyección del propio tejido adiposo del paciente en una forma licuada, éste reconstruye pequeños volúmenes de tejido blando de la manera más fisiológica posible. Sin embargo, el lipofilling o lipoinjerto de grandes volúmenes, es decir, después de la extirpación de un tumor de mama, sigue siendo difícil. Las células adiposas injertadas se ven privadas de alimento, cuando están lejos de los vasos sanguíneos del paciente y se pierde el volumen. Esto se debe a que las células injertadas no reciben suficiente oxígeno y nutrientes, y se desarrolla un núcleo necrótico a una distancia de aproximadamente 3 mm de los vasos sanguíneos funcionales más cercanos. La técnica en cuestión, adolece de la falta de vascularización intacta en el lipoaspirado. En grandes volúmenes de injerto, esto conduce a un desequilibrio entre las demandas metabólicas del tejido trasplantado versus el transporte de masa a partir de la vasculatura del paciente. Esta falta de supervivencia de las células injertadas, está en el origen de la pérdida de volumen observada por pacientes y cirujanos que usan lipofilling o lipoinjerto para la reconstrucción de volúmenes intermedios y grandes. Los resultados finales son, por lo tanto, insatisfactorios para el llenado de defectos mayores de 50 ml, los cuales conciernen a aproximadamente un porcentaje del 40% de la totalidad de los pacientes con cáncer de mama.

El volumen persistente de lipoinjerto en, por ejemplo, la cirugía de cáncer de mama, sería de una importancia notable para restaurar el aspecto corporal y la autoestima después de un diagnóstico devastador. Una sencilla reconstrucción mamaria ambulatoria y fisiológica sigue siendo una necesidad insatisfecha en el sector.

El biomaterial de la invención amplía el ámbito del lipoinjerto, mediante la mejora del equilibrio entre la demanda metabólica y el transporte de la masa:

40 la demanda metabólica se reduce mediante la dilución del lipoaspirado, mediante el componente del biomaterial metabólicamente inactivo; y  
el transporte de la masa, se mejora, debido a la alta permeabilidad del biomaterial de estructura poroso.

Si bien muchos materiales de hidrogel conocidos podrían usarse para diluir el lipoaspirado, mejorar el transporte de la masa, requiere medidas físicas específicas reunidas en el biomaterial de la invención.

50 Dos mecanismos contribuyen al transporte de solutos tales como el oxígeno, los nutrientes y los productos de desecho en los tejidos vivos: la difusión molecular y el flujo intersticial. En un aspecto, el proceso de fabricación permite obtener un material con una porosidad excepcionalmente alta, combinada con poros grandes e interconectados. Esta estructura de poros ofrece poca resistencia adicional a la difusión molecular y proporciona una trayectoria de baja resistencia para el flujo intersticial, mejorando en gran medida el transporte por flujo intersticial. El factor de relación optimizado entre la demanda y el transporte de masa permite el uso de la biopasta en unos volúmenes en los que el lipoinjerto clásico produciría unos malos resultados clínicos debido a la necrosis tisular. Actualmente, en volúmenes de reconstrucción muy grandes, un drenaje para el exudado generalmente debe mantenerse durante un período postoperatorio. El presente biomaterial aprovechará favorablemente el gran flujo intersticial asociado.

60 Un segundo aspecto clave del biomaterial de la invención, consiste en sus propiedades mecánicas finamente ajustables, que lo hacen particularmente apropiado en por ejemplo un contexto de lipoinjerto. Mezclado con un segundo material el cual tenga un contenido de agua suficiente, tal como el consistente en un lipoaspirado, es un material inyectable con propiedades mecánicas consistentes. Una vez inyectado, el material, en primer lugar, retiene propiedades similares a la pasta, permitiendo el que un operador (tal como, por ejemplo un cirujano plástico), lo "remodele". La colonización celular produce entonces un sólido, el cual coincide con el módulo de Young de los tejidos blandos que éste reemplaza, minimizando la cicatrización y la reacción de cuerpos extraños, al mismo tiempo que proporciona un implante que se adapta perfectamente a las propiedades del tejido del huésped y que se

estudian para optimizar el crecimiento vascular. Un segundo aspecto clave del biomaterial de la invención son sus propiedades mecánicas ajustables, que lo hacen particularmente apropiado, por ejemplo, en un contexto de lipofilling. Mezclado con un segundo material que tiene un contenido de agua suficiente, como un lipoaspirado, es un material inyectable con propiedades mecánicas consistentes. Una vez inyectado, el material primero retiene propiedades similares a la pasta, permitiendo que un operador "esculpe" (p. Ej., Cirujano plástico). La colonización celular produce un sólido que coincide con el módulo de Young de los tejidos blandos que reemplaza, minimizando la cicatrización y la reacción de cuerpos extraños, al tiempo que proporciona un implante que se adapta perfectamente a las propiedades del tejido del huésped y se estudia para optimizar el crecimiento vascular.

10 Una tercera característica clave única del biomaterial de la invención se basa en el hecho de que las partículas están dotadas de un alto poder de absorción, si bien regulado, de líquido regulado.

15 Cualquiera que sea el contenido líquido del segundo material / tejido con el que éste entra en contacto, el biomaterial puede adaptarse a él para dar una pasta biológica moldeable, compensando así, de este modo, un amplio rango de estado de hidratación de por ejemplo el material de lipoaspirado con el que se mezcla. Si el lipoaspirado contiene mucho líquido, las partículas se hinchan más, mientras que si el lipoaspirado contiene más adipocitos, las partículas se hinchan menos. Como resultado de ello, la fuerza de cohesión y la movilidad de la pasta final, permanecen constantes y controladas a pesar de que las condiciones técnicas varíen ampliamente. La consistencia de la pasta final, permite la inyección a través de una aguja de jeringa, pero no obstante, permite la remodelación del material por parte del cirujano plástico. Todas estas características, proporcionan varias ventajas en la vida real, tanto para los pacientes como para los cirujanos.

Para el paciente:

25 - Estabilidad del volumen en el tiempo, sin necesidad de cirugía adicional para mantener el volumen reconstruido;  
 - Cirugía menos invasiva que la implantación de prótesis mamarias o inserción de tejidos de colgajo, procedimiento no complicado, el paciente se da de alta en el primer día postoperatorio;  
 - Riesgo reducido de rechazo o contractura capsular en comparación con el implante de prótesis;  
 - Posible biodegradación a largo plazo de la estructura, permitiendo la sustitución de estructura por tejidos endógenos, matriz extracelular y sistema de vascularización. A muy largo plazo: reconstrucción de volumen completamente "biológica" y autóloga;  
 30 - Volúmenes más ligeros que en el caso de prótesis de silicona, permitiendo la reconstrucción de volúmenes más grandes, sin efectos secundarios relacionados con el peso de la prótesis.

35 Para el cirujano:

- No es necesaria una etapa adicional en los protocolos convencionales de lipoinjerto. La invención se interpreta como encontrándose integrada directamente en los protocolos quirúrgicos existentes;  
 - Posibilidad de adaptar el uso del dispositivo a las necesidades del paciente (se encuentran disponibles varios tamaños o volúmenes, se pueden usar varias proporciones de lipoaspirados versus estructuras);  
 40 - Mayor satisfacción a corto y largo plazo del paciente.

A continuación se describe un procedimiento ejemplar de uso del material de estructura en el contexto del relleno del lipoinjerto:

45 1) El médico cirujano recolecta el lipoaspirado (u otros tejidos / células) del paciente en una jeringa (Figura 5A). En el caso particular del lipoaspirado, se puede preparar mediante diferentes procedimientos, antes de utilizarlo adicionalmente (centrifugación, decantación, enjuague). Esta etapa, depende de la práctica del médico cirujano. Una de las ventajas del procedimiento, consiste en la posibilidad de usar los mismos tejidos lipoaspirados del paciente los cuales que se usan actualmente para cirugías reconstructivas.

50 2) Cuando está lista, la jeringa que contiene los tejidos / células a inyectar se conecta (se enrosca) al cartucho que contiene el material poroso de estructura (Figura 5B). Las partículas que componen el material de estructura pueden recubrirse específicamente (por ejemplo, con proteínas, factores de crecimiento, moléculas de la matriz extracelular o polímeros), tal como por ejemplo, para mejorar la adherencia de las células / tejidos a éstas, en caso que sea necesario. Se enrosca una aguja en el otro lado del cartucho. En el caso en el que sea necesario, el cartucho se agita o "mezcla" desde el exterior manualmente o usando una máquina para mezclar los dos componentes y crear la "biopasta" (pasta biológica) de estructura (la pasta confeccionada con las estructuras y los tejidos biológicos).

55 3) El médico cirujano realiza una pequeña incisión para insertar la aguja e inyecta el lipoaspirado (u otras células / tejidos) (Figura 5C). El lipoaspirado fluye en el cartucho e hidrata (total o parcialmente) las estructuras porosas. Se crea así una mezcla "compuesta". Las partes de las estructuras y el lipoaspirado se ensamblan. Dado que las estructuras son compresibles, toda la preparación se puede inyectar a través de la aguja (Figura 5D) sin causar daños a las estructuras o a las células / tejidos.

60 De una forma alternativa, las etapas 1 a 3 anteriores, pueden reemplazarse por un solo paso que prevea el uso de un dispositivo médico en forma de una jeringa la cual ya comprenda en su depósito las partículas de material de estructura o el implante moldeable de la invención, y la aspiración de un líquido - que contiene material biológico tal

como el consistente en sangre o en lipoaspirados de la aguja de la jeringa, posiblemente directamente del propio paciente. La aspiración permite la mezcla directa del contenido del reservorio (depósito) con el material biológico, de tal modo que se crea inmediatamente una biopasta adecuada y que está lista para inyectarse.

5 4) El médico cirujano coloca la aguja del dispositivo en el interior del órgano / lugar / tejido objetivizada como diana del paciente y aplica una presión positiva al dispositivo para que la mezcla fluya fuera de la aguja.

5) Gracias a las propiedades mecánicas particulares, una vez inyectadas (por ejemplo, por vía subcutánea), las partes de las estructuras recuperan su forma y volumen originales. De una forma adicional, la mezcla puede ser remodelada manualmente por parte del cirujano, lo cual permite la perfecta conformación y formación del volumen inyectado.

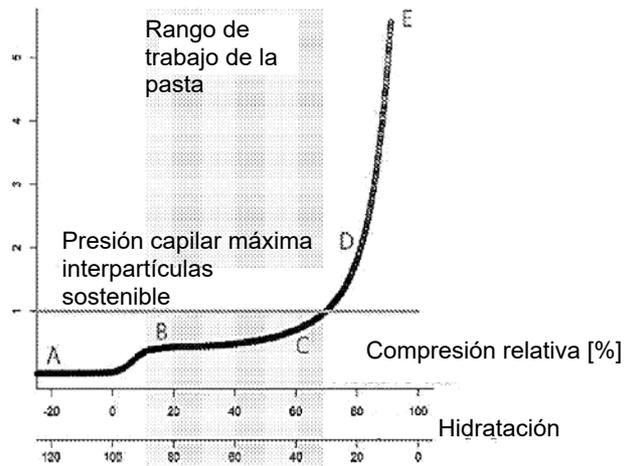
10

REIVINDICACIONES

- 1.- Un material de estructura para su uso en la fabricación de implantes corporales tridimensionales conformables, **caracterizado por el hecho de que**
- 5 (i) éste consiste, substancialmente, en una pluralidad de partículas reversiblemente compresibles de un material similar al gel,  
(ii) las partículas, tienen varios poros interconectados en su núcleo, y en su superficie, en conexión con el entorno medioambiental exterior,  
10 (iii) los poros de las partículas, tienen un tamaño medio de poro, comprendido entre 1 µm y 2 mm;  
(iv) las partículas, tienen un factor de relación, entre el diámetro de los poros / espesor de las paredes de los poros, de por lo menos 3; y  
(v) el material de estructura, es un pasta conformable, o que se convierte en una pasta conformable, cuando se contacta con un líquido.
- 15 2. El material de estructura según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que éste comprende, de una forma adicional, una molécula bioactiva.
- 3.- El material de estructura según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que éste comprende, de una forma adicional, células o suspensiones de tejidos.
- 20 4.- Uso del material de estructura según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de tejidos o implantes de órganos corporales conformables.
- 25 5.- Un implante de tejido o de órgano corporal, conformable, caracterizado por el hecho de que, éste consiste substancialmente en la forma hidratada del material de estructura según las reivindicaciones 1 a 3.
- 30 6.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que, su forma, se define antes, durante o después de la inserción o emplazamiento en el interior de un tejido u órgano objetivizado como diana.
- 7.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado por el hecho de que, su forma, se define internamente o externamente, mediante una conformación o remodelación, mediante el moldeado, mediante uno o varios procedimientos de inyección, mediante el volumen o la cavidad del sitio de inyección, mediante manipulación con herramientas internas o externas, por dispensación 3D, por sutura / combinación con tejidos circundantes u otros implantes, o cualquier combinación de los anteriores.
- 35 8.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado por el hecho de que, después de la hidratación, éste es expandible, en un volumen de hasta 100 veces, de una forma preferible, entre 1 y 20 veces.
- 40 9.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según una de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado por el hecho de que, la expansión en volumen, después de la hidratación, es progresiva.
- 45 10.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según una de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado por el hecho de que, éste es expandible en volumen, después de la hidratación, de una forma isotrópica.
- 50 11.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según una de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizado por el hecho de que, después de la inserción en un sujeto, éste permanece en su lugar, en el área de inserción, y no migra.
- 55 12.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según una de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizado por el hecho de que, una vez ya no más conformable, después de la inserción en un sujeto, éste tiene un módulo de Young del mismo orden de magnitud que el del tejido circundante.
- 60 13.- Un dispositivo de suministro médico, caracterizado por el hecho de que, éste, comprende por lo menos un recipiente llenado con el material de estructura según una de las reivindicaciones 1 a 3, ó con el implante de tejido o de órgano corporal según una de las reivindicaciones 5 a 12.
- 65 14.- Material de estructura, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para crear o reconstruir un volumen tridimensional en una parte de un sujeto.
- 15.- El implante de tejido o de órgano corporal, conformable, según una de las reivindicaciones 5 a 12, para crear o reconstruir un volumen tridimensional en una parte de un sujeto.

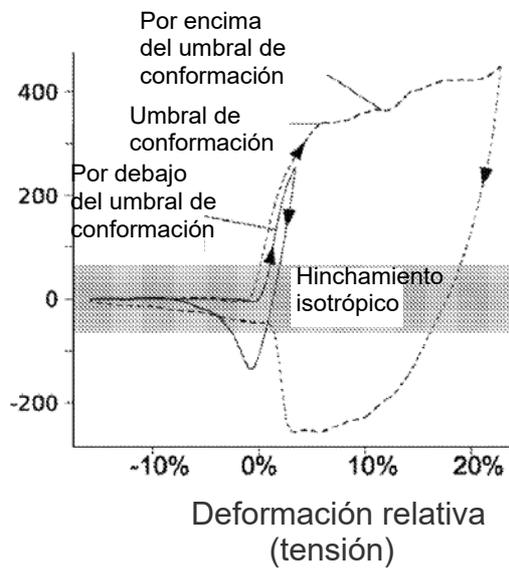
Figura 1

Presión capilar [kPa]



A

Fuerza (Tensión) en Pascal



B

Figura 2

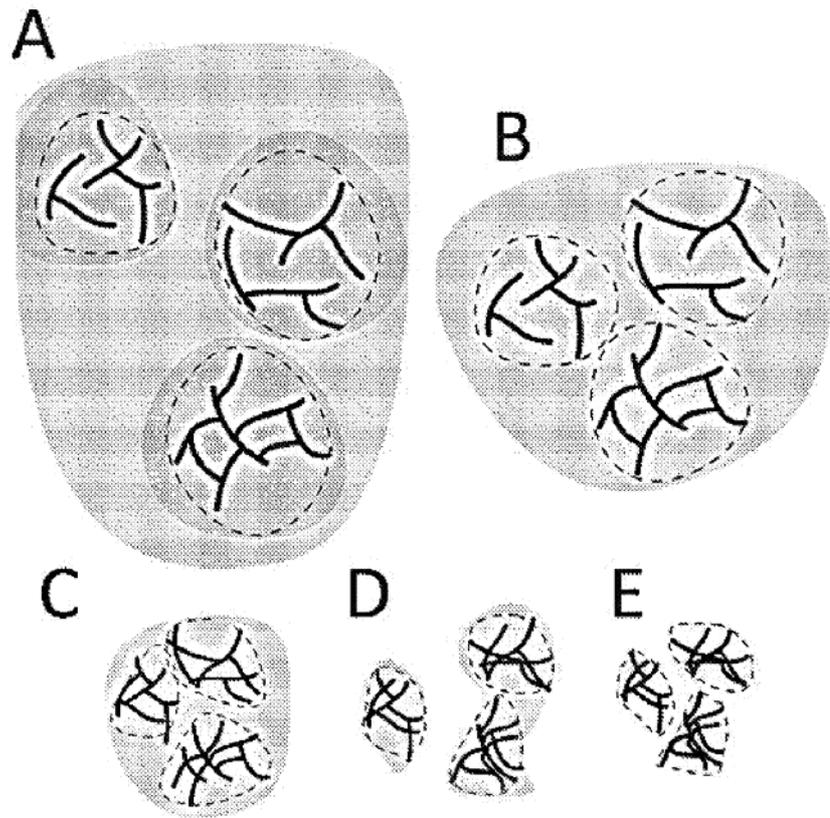


Figura 3



Figura 4

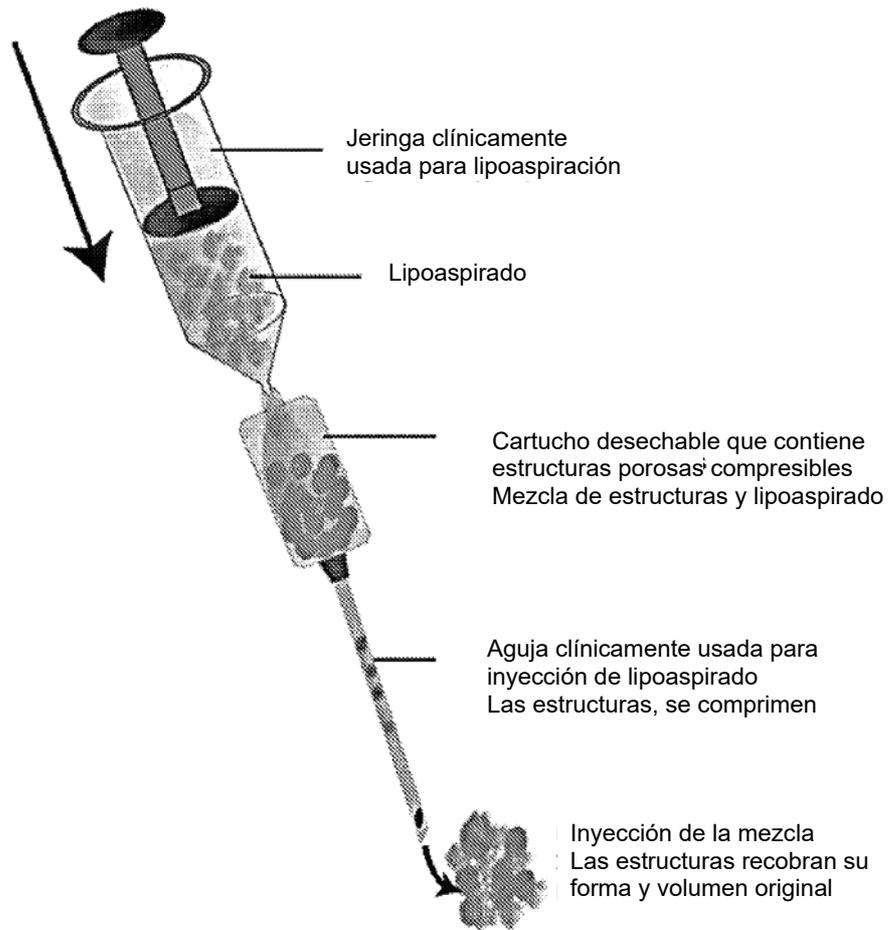


Figura 5

