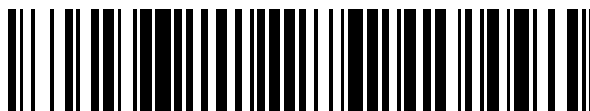


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 103**

51 Int. Cl.:

A61L 27/36 (2006.01)

B01L 1/04 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

C12M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2018** **PCT/EP2018/072741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2020** **WO20038578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2018** **E 18765044 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2023** **EP 3840790**

54 Título: **Método automatizado de tratamiento de tejido biológico para producir una matriz tisular**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
08.11.2023

73 Titular/es:

THERACELL CONSULTING SPRL (100.0%)
Rue à Fossant 18
1380 Lasne, BE

72 Inventor/es:

DUFRANE, DENIS

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 953 103 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

Método automatizado de tratamiento de tejido biológico para producir una matriz tisular

5 La presente solicitud se refiere al campo de la producción de tejidos humanos o de animales, para su uso como injertos (aloinjertos o xenoinjertos).

Un aloinjerto implica a un donante y un receptor humanos. Un autoinjerto implica a un único ser humano.

10 Un xenoinjerto implica a un donante animal y un receptor humano.

Un número creciente de trastornos musculoesqueléticos humanos requieren tratamientos por reconstrucción o sustitución ósea, tanto en el campo dental (reconstrucción maxilofacial por implante dental), como en el oncológico (tras la ablación de tumores óseos) o en la cirugía ortopédica (tras una fractura o para la fusión de vértebras).

15 Actualmente, la reconstrucción ósea se hace mediante autoinjerto, generalmente por punción de hueso a nivel de la cresta ilíaca de la persona que necesita el tratamiento. Sin embargo, además de ser dolorosa, esta punción no es reversible. En efecto, el hueso ilíaco no se regenera, y la cantidad de tejido óseo disponible es, por tanto, limitada. El autoinjerto requiere, además, una doble intervención quirúrgica en un mismo individuo, lo que también tiene un
20 impacto no despreciable sobre la recuperación postoperatoria.

Otro enfoque es el uso de sustitutos óseos, fácilmente accesibles y poco costosos, como por ejemplo, las prótesis de cerámica, coral o vidrio. Desafortunadamente, debido a la escasa reglamentación en este mercado, numerosos
25 problemas de fiabilidad, de compatibilidad de materiales, e incluso de toxicidad, son causa de muchos problemas postoperatorios, y el personal médico desconfía cada vez más de estos sustitutos.

También se practican aloinjertos. En la práctica, se extrae tejido óseo de un individuo, por ejemplo, una cabeza femoral retirada durante la colocación de una prótesis de cadera. Este tejido contiene la matriz ósea y células del donante. Para
30 eliminar el riesgo de rechazo o de respuesta inflamatoria durante el trasplante, es necesario tratar el tejido para limpiarlo de cualquier traza “genética” del donante, es decir, eliminar las trazas de células, sangre o grasa.

El método de limpieza o de “descelularización” del tejido óseo para obtener una matriz ósea sin células, se describe en Dufrane y col., Biomaterials. Julio de 2002; 23(14):2979-88, y Dufrane y col., Eur Cell Mater. 10 enero de
35 2001;1:52-8; discusión 58.

Las principales etapas de este método de limpieza son:

- Centrifugación del tejido extraído del donante, para eliminar la sangre y la grasa;
- 40 - Corte del tejido, generalmente en cubos de tamaño variable;
- Tratamiento en una o varias soluciones, para eliminar los rastros de células, y para inactivar los virus y/o las bacterias.

45 Tras la limpieza, se procede a una liofilización, para obtener la matriz ósea desmineralizada estable, y a un empaquetado.

Aunque el aloinjerto sea actualmente la técnica de reconstrucción ósea más fiable, el acceso de los pacientes a esta técnica está muy restringido, debido al método y los costes de producción de la matriz ósea descelularizada. La
50 empresa solicitante ha puesto a punto un método automático para llevar a cabo estas etapas en un recinto estéril clasificado; se describe el método en WO2018122039. Este método de obtención de una matriz tisular para un aloinjerto o un xenoinjerto, comprende, tras la recuperación de un tejido biológico, las etapas según las cuales:

- se clasifica dicho tejido,
- 55 - se corta eventualmente el tejido,
- se trata dicho tejido, y
- 60 - se acondiciona la matriz tisular obtenida,

llevándose a cabo todas estas etapas de forma automática dentro de un mismo reactor “clasificado”. Las principales ventajas de este método son asegurar la trazabilidad de los lotes en cuanto al origen del tejido, evitando sobre todo
65 los posibles errores humanos, y reducir considerablemente el coste de producción de las matrices tisulares.

Aun cuando las etapas de clasificación, corte y acondicionamiento son etapas más bien cortas, es decir, que duran solo unos minutos, la etapa de tratamiento de los tejidos puede durar varias horas, y puede, por tanto, limitar la productividad del autómatas que lleve a cabo el método.

Así, un tratamiento de tejido implica la agitación del tejido en varios baños sucesivos. Por lo tanto, es necesario, una vez cortado el tejido en trozos, introducir los trozos en un primer baño, agitarlo durante un tiempo determinado, retirar el tejido del baño e introducirlo en el baño siguiente, agitar de nuevo durante un tiempo determinado, y así sucesivamente hasta el tratamiento completo, en el que el número de baños sucesivos puede variar según la naturaleza del tejido. Además, cada tejido debe tratarse de forma individual para evitar la contaminación cruzada.

Para mantener una cadencia elevada de tratamiento de tejido, es necesario establecer, en paralelo, varias (incluso un gran número de) líneas de tratamiento, que comprendan cada una una serie de recipientes que contengan soluciones en las que deban sumergirse de forma sucesiva trozos de tejidos. Esto implica disponer de un gran número de recipientes de tratamiento. En particular, si se considera que estos recipientes deben ser sustituidos entre cada lote de tejido, es necesario introducir un gran stock de estos recipientes dentro del recinto clasificado. Esta forma de proceder no es ni ecológica ni económica.

El documento WO 2018/122039 A1, describe un método automático de tratamiento de un tejido biológico para producir una matriz tisular para aloinjertos o xenoinjertos. Este documento no describe que todas las etapas de tratamiento del tejido se realicen dentro de un único recipiente-reactor. En efecto, en esta técnica anterior, las cestas se trasladan de forma manual de una solución a otra.

Estos problemas de producción no se limitan a los tejidos óseos, sino que se observan también en otros tejidos biológicos utilizados en aloinjertos, como la piel, los tendones, la vejiga o el tejido adiposo. Estos mismos problemas se observan también en la producción de terapias celulares o en el tratamiento de células derivadas de tejidos.

Para mejorar la eficacia de tratamiento automático de tejidos, la empresa solicitante ha puesto a punto un método y un soporte que resuelven los problemas mencionados anteriormente.

Solución de la invención

La presente invención propone para ello un método automático de tratamiento de un tejido biológico para producir una matriz tisular para aloinjertos o xenoinjertos, según el cual se realiza la siguiente secuencia de etapas:

- a) introducción de dicho tejido en una solución de tratamiento,
- b) tratamiento del tejido en la solución, con agitación,
- c) extracción de dicho tejido de la solución de tratamiento,
- d) vaciado del recipiente de reactor,

se repite hasta la finalización del tratamiento,

caracterizado por el hecho de que todas las etapas de todas las secuencias se llevan a cabo de forma automática en un recinto "clasificado" y dentro de un único recipiente-reactor, cambiando, entre dos secuencias, la solución de tratamiento en el recipiente-reactor.

Por tejido biológico, se entiende también los trozos de tejidos biológicos, es decir, un tejido biológico ya sometido a una etapa de corte. El método de la invención, realizado en un recinto "clasificado", se lleva a cabo en condiciones estériles y correspondientes a normas muy precisas.

Para llevar a cabo el método de la invención, también se propone un recipiente-reactor que comprende:

- un contenedor dispuesto para contener una solución de tratamiento de tejido biológico, en el que se introduce
- un receptor de tejido biológico, y
- medios de agitación,

caracterizado por el hecho de que el receptor es extraíble.

Ventajosamente, los medios de agitación se asocian al receptor, lo que permite fabricar un solo elemento que tenga ambas funciones de agitación y de soporte de tejido biológico.

Por lo tanto, el tejido biológico sobre su receptor puede introducirse en el recipiente-reactor, que contiene una solución de tratamiento, para proceder a la etapa a) del método de la invención; los medios de agitación permiten iniciar la etapa b) de tratamiento con agitación; el receptor, al ser extraíble, permite extraer el tejido biológico de la solución según la etapa c); el recipiente puede vaciarse de su solución según la etapa d), y la secuencia de etapas puede volver a realizarse. Un único recipiente-reactor permite llevar a cabo todas las etapas del tratamiento. Permite, por tanto, reducir el espacio ocupado en el recinto de tratamiento. Por lo tanto, pueden tratarse al mismo tiempo un gran número de lotes en el recinto clasificado, disminuyendo así el atasco resultante de la relativamente larga duración del tratamiento en relación con las otras etapas de introducción, corte, acondicionamiento...

El receptor extraíble está dispuesto de modo que sea permeable, al menos en parte, a los líquidos, es decir, está perforado de modo que sirva de soporte al tejido biológico y para permitir sumergirlo en la solución de tratamiento en la etapa a), y escurrirlo cuando se extraiga del contenedor en la etapa c).

Al estar conservado cada lote de tejido en un mismo recipiente durante todo el tratamiento, se garantiza su trazabilidad, así como la ausencia de contaminación cruzada.

Ventajosamente, el método de tratamiento de la invención puede realizarse de forma más específica en el método de obtención de una matriz tisular para aloinjertos o xenoinjertos, de forma automatizada dentro de un único reactor "clasificado", según el cual, tras la recuperación de un tejido biológico:

- se clasifica dicho tejido,
- se corta dicho tejido,
- se trata dicho tejido, y
- se acondiciona la matriz tisular obtenida,

en donde para tratar el tejido, repite, hasta la finalización del tratamiento, la secuencia de las etapas siguientes:

- a) introducción de dicho tejido en una solución de tratamiento,
- b) tratamiento del tejido en la solución, con agitación,
- c) extracción de dicho tejido de la solución de tratamiento,
- d) vaciado del recipiente de reactor,

realizándose todas las etapas de todas las secuencias del tratamiento dentro de un único recipiente-reactor, cambiando, entre dos secuencias, la solución de tratamiento en el recipiente-reactor.

Para la realización de este método, el recipiente reactor de la invención está incluido ventajosamente en un kit que comprende una bandeja que soporta:

- el recipiente-reactor de la invención, y
- un receptáculo de tejido a tratar.

El kit puede comprender, además,

- dedos de agarre de tejido biológico, dispuestos para montarse en un autómatas de corte de tejido, y/o
- dedos de agarre de tejido biológico, dispuestos para montarse en un autómatas de desplazamiento de tejido.

Por autómatas, se entiende un medio automatizado, como un robot o un brazo robótico.

El receptáculo del tejido a tratar comprende ventajosamente medios de posicionamiento del tejido. Esto permite, desde el momento de la introducción del tejido en el reactor clasificado, que se posicione de modo que los robots se hagan cargo de forma óptima de éste, asegurando las distintas etapas del método de obtención de matriz tisular.

Los dedos de agarre de tejido biológico, dispuestos para montarse sobre el autómatas de corte de tejido, deben ser capaces de conservar el tejido durante la etapa de corte, que puede conllevar el uso de un chorro de agua a alta presión.

Por lo tanto, un kit corresponde a un lote de tejido a tratar. Este kit acompaña a este tejido desde su introducción en el recinto, hasta el acondicionamiento final, utilizándose los elementos del kit que, eventualmente, se desechan después de su uso. Este kit es, por tanto, preferiblemente desechable.

El kit puede comprender también el o los recipientes finales en los que la matriz tisular, posiblemente en trozos, se acondicionará y envasará.

- 5 La solución de tratamiento del tejido puede ser una solución de tratamiento químico o de tratamiento biológico. El tipo de solución a utilizar, en función del tejido a tratar, es conocido por el experto en la técnica.

10 Un tratamiento puede ser un tratamiento químico que comprenda la exposición del tejido biológico a agentes o reactivos químicos, por ejemplo, la agitación del tejido en una solución que contenga un agente antibacteriano, un disolvente orgánico o una solución cuyo pH se ajuste para ser ácido o básico, al añadir compuestos iónicos.

Un tratamiento biológico, se refiere a la aplicación de agentes biológicos al tejido en cuestión, como por ejemplo, factores de crecimiento o proteínas que induzcan una diferenciación celular.

- 15 El tejido biológico puede someterse a varios tratamientos consecutivos con finalidades distintas, como por ejemplo, el desengrasado, o la inactivación de bacterias o virus o priones.

20 Se destaca aquí que el método automatizado de tratamiento de un tejido biológico, el método de obtención de una matriz tisular, el recipiente-reactor y el kit, están vinculados por el mismo concepto inventivo, que es la reducción del volumen de los equipos dentro del recinto, y la reducción del espacio y tiempo necesarios para el tratamiento, para permitir que la línea de producción de matriz tisular funcione de forma continua, a pesar de etapas con duraciones muy distintas.

La invención se comprenderá mejor con ayuda de la siguiente descripción de varias realizaciones de la invención, en referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 25 - la Figura 1 es una ilustración esquemática de un recinto estéril para la realización de la invención,
 - la Figura 2 muestra, en perspectiva, el interior de un recinto estéril para la realización del método de la invención,
 30 - la Figura 3 es una ilustración esquemática del método de la invención,
 - las Figuras 4 y 5 son ilustraciones en perspectiva de un recipiente-reactor según la invención, en dos posiciones distintas,
 35 - la Figura 6 es una ilustración en perspectiva de un kit según la invención,
 - la Figura 7 es una ilustración en perspectiva de un dedo de agarre del kit de la Figura 6, y
 - la Figura 8 es una ilustración en perspectiva de otro dedo de agarre del kit de la Figura 7.

40 En referencia a las Figuras 1 y 2, que ilustran el método y el reactor descritos en WO2018122039, dentro del reactor 2, hay dispuesta una serie 13 de autómatas 313, 323, 333 y 343, que cooperan entre ellos para permitir la realización de las etapas del método. Esta serie 13 de autómatas se dirige ventajosamente mediante un sistema informático 14, al que un operario habrá dado instrucciones mediante un puesto 15 de control, en este caso un ordenador.

45 El reactor 2 comprende una compuerta 3 de introducción y de clasificación de tejidos biológicos obtenidos de un donante, y una compuerta 9 de salida de matriz tisular acondicionada, estando situada cada compuerta en un extremo del reactor. Entre las dos compuertas hay situados, unos al lado de otros, cinco equipos: una centrífuga 16, una unidad 17 de corte, una estación 18 de tratamiento químico, situada bajo una campana 22, un liofilizador 20 y una estación 21 de envasado, delante de los cuales están situados, respectivamente, los autómatas, en este caso cuatro brazos robóticos articulados 313, 323, 333 y 343. Todos los elementos descritos anteriormente están situados sobre una placa 25, bajo la que hay previsto un espacio 26.

50 Una vez descritos los elementos del reactor 2, se detallará a continuación la interconexión de los elementos entre sí para la realización del método de la invención para un tejido que puede ser, por ejemplo, una cabeza femoral, extraída de un donante, durante la colocación de una prótesis de cadera. Para que esta cabeza femoral en bruto pueda servir para la fabricación de matriz ósea para su uso en una reconstrucción ósea de otro paciente, debe someterse a varias transformaciones en un entorno estéril controlado.

60 Después de abrir la puerta externa de la compuerta 3, un operario deposita en dicha compuerta un tejido biológico a tratar, dentro de un receptáculo adecuado. El flujo de aire dentro de la compuerta impide que pueda entrar contaminación exterior a la compuerta, hasta que la puerta externa vuelva a cerrarse.

65 El método automático de obtención de matriz celular comienza con la apertura de la puerta interior (en el reactor 2) de la compuerta 3. El brazo robótico 313 toma el receptáculo que contiene el tejido biológico en la compuerta 3, y lo deposita en una cavidad de la centrífuga 16.

La centrifugación permite separar la matriz ósea de los residuos no deseados, como la médula, la sangre o los residuos de grasa. A continuación, el autómatas 323 de corte toma la cabeza femoral limpia, que la traslada a la unidad 17 de corte, configurada para producir trozos de hueso con un calibre predefinido. En este caso, se realiza un corte por chorro de agua a alta presión, no abrasivo, con el fin de, por una parte, cortar de forma muy precisa y nítida, sin un aumento de la temperatura que pueda dañar los tejidos y, por otra parte, para evitar la contaminación cruzada de los lotes.

En la práctica, el brazo 323 que sostiene el tejido biológico a cortar es móvil en varios ejes simultáneamente, y sitúa y desplaza el tejido a cortar por el chorro, según cualquier orientación predefinida. Con un brazo articulado móvil según varios ejes, también es posible obtener cualquier geometría de corte, lo que permite optimizar el corte con el fin de limitar los residuos, y obtener un mayor rendimiento de la matriz tisular al finalizar el método.

Estos trozos son recogidos a continuación por el brazo 333, e introducidos en una zona 18 de tratamiento, donde se van a someter a varias secuencias sucesivas de etapas de inmersión y de agitación en soluciones de tratamiento, eventualmente completadas por una o varias etapas de enjuague. Esta etapa de tratamiento se describirá en detalle más abajo.

El brazo robótico 333 recoge uno a uno los trozos de tejidos biológicos tratados, para poner cada uno en un recipiente de acondicionamiento, como por ejemplo, un tubo previamente sellado, es decir, un tubo con los tapones ya puestos, pero sin sellar, introduciéndose posteriormente cada tubo en el liofilizador 20. Finalizada la liofilización, antes de reabrir el liofilizador, se sellan los tubos, por ejemplo, con una placa presionada sobre los tapones, para sellar los tubos. Cada tubo comprende, por tanto, un trozo de matriz tisular, listo para su uso para un injerto.

El brazo 343 finalizará seguidamente el acondicionamiento de los tubos, colocando sobre ellos, por ejemplo, una etiqueta que comprenda toda la información necesaria para la trazabilidad del lote, y poniendo los tubos de matriz tisular acondicionada en la compuerta 9 de salida, para que los recoja un operario.

Las acciones llevadas a cabo, en este caso, por los brazos robóticos 333 y 343, podrían ser realizadas por un solo brazo, o podrían añadirse otros brazos automatizados. Cabe señalar que la interconexión precisa de las distintas tareas realizadas por los brazos robóticos es muy flexible, pudiendo preverse cualquier otra disposición pertinente, con más o menos brazos.

La liofilización permite secar la matriz tisular hasta que contenga, por ejemplo, menos de un 5 % de humedad, y pueda envasarse al vacío o en una atmósfera protectora, en una unidad 21 de envasado. Esto garantiza una estabilidad óptima para la matriz ósea, lo que permite su conservación a temperatura ambiente durante varios meses. Puede preverse incluir una etapa de etiquetado de los envases, con el fin de garantizar la trazabilidad de los lotes producidos. La matriz tisular envasada puede extraerse del reactor 2, por la compuerta 9 de salida, similar a la compuerta 3 de entrada. Es también posible configurar el reactor 2 para que haya una sola compuerta de entrada y salida.

El puesto 15 de mando y control comprende el sistema informático 14 en el que está registrado el método de fabricación del tejido envasado. El sistema informático 14 controla la serie 13 de autómatas en el reactor 2. El operario debe poder introducir determinados parámetros, como por ejemplo, la naturaleza del tejido, si el autómatas puede gestionar la producción de varios tipos de tejidos, las duraciones de los tratamientos químicos, o el porcentaje de humedad deseado en la matriz tisular envasada.

El método de fabricación descrito anteriormente permite, por tanto, introducir un tejido biológico “en bruto” en un reactor, y recoger a la salida un tejido biológico descontaminado y listo para su uso para un injerto. En este método hay una sola etapa de clasificación, a la entrada del tejido 1 al reactor 2. La continuidad de la clasificación se garantiza mediante el espacio restringido y controlado del reactor, cuyo tejido no sale hasta el fin de la producción. Dado que no es necesaria la intervención de ningún operario durante el desarrollo del método, se descartan los errores de manipulación, se garantiza la trazabilidad, y las necesidades de espacio y manutención se reducen al mínimo estricto.

La etapa de tratamiento es, sin embargo, larga en comparación con las otras etapas a la que debe someterse el tejido biológico. Esta etapa debe, por tanto, optimizarse e integrarse en el método global de producción de la matriz tisular, de modo que no se limite la eficacia y se optimice el tiempo de uso de cada elemento/aparato contenido en el recinto.

En referencia a la Figura 3, las etapas del método de obtención de matriz tisular 10 son la centrifugación 4 del tejido 1, el corte 5 de dicho tejido, el tratamiento 6, la liofilización 7 y el acondicionamiento, todas llevadas a cabo en un recinto estéril 2 provisto de una compuerta 3 de introducción de tejido y una compuerta 9 de salida de la matriz tisular.

La etapa 6 de tratamiento comprende varias subetapas. En la etapa 6a, el tejido en trozos se introduce en una solución de tratamiento dentro de un recipiente reactor, y posteriormente, en la etapa 6b, se hace el tratamiento de los trozos de tejido en la solución, es decir, que el tejido se agita durante una duración determinada, en la solución de tratamiento. En la etapa 6c, el tejido se saca de la solución de tratamiento, y en la etapa 6d, el recipiente reactor se vacía de la solución que contiene.

La secuencia de las etapas 6a a 6d, se repite hasta la finalización del tratamiento, es decir, se introduce una nueva solución de tratamiento, de la misma composición o de una composición distinta, en el mismo recipiente reactor utilizado en la primera secuencia, se introducen los trozos de tejidos, se agitan el tiempo necesario, y luego se sacan.

- 5 Cuando se hayan finalizado todas las secuencias necesarias para el tratamiento, los trozos de tejidos pueden liofilizarse y acondicionarse.

Se entiende, por lo tanto, que un lote de tejido biológico se trata en un recipiente denominado “recipiente-reactor”. Este recipiente-reactor está fabricado de modo que pueda contener sucesivamente diversas soluciones de tratamiento, generalmente soluciones de tratamiento químicas. No hay múltiples recipientes conteniendo cada uno un tipo de solución en los que se sumerja sucesivamente el tejido. Esto da lugar a una ganancia de espacio considerable en el recinto estéril.

Esto permite, además, iniciar en paralelo, uno tras otro, el tratamiento de varios lotes de tejido, limitando el número de recipientes a almacenar en el espacio de tratamiento en el recinto estéril.

Por ejemplo, desde que se finaliza el corte de un primer lote, los trozos se introducen en un primer recipiente-reactor, y se iniciarán varias secuencias sucesivas de etapas de tratamiento 6a a 6d en varias soluciones de tratamiento, introducidas sucesivamente en el primer recipiente-reactor. Durante ese tiempo, puede cortarse un segundo lote de tejido en trozos, que se introducen, a continuación, en un segundo recipiente-reactor, y se inician también secuencias sucesivas de etapas de tratamiento 6a a 6d en el segundo recipiente-reactor. Por lo tanto, pueden iniciarse tratamientos de múltiples lotes de forma sucesiva y en paralelo, es decir, en el mismo espacio, pero desplazados en el tiempo. Una vez finalizado el tratamiento del primer lote, los trozos de tejido del primer lote se envían a la etapa de liofilización, liberando, por tanto, espacio para iniciar el tratamiento de un nuevo lote, en su recipiente-reactor. De forma ideal, el número de lotes que es posible tratar en el espacio dedicado al tratamiento del recinto estéril, se ajusta dependiendo del tiempo necesario para el tratamiento, respecto al tiempo necesario para las otras etapas, como por ejemplo, el corte o la liofilización. Los equipos instalados en el recinto estéril pueden, por lo tanto, idealmente, funcionar de forma continua.

Para proceder a dicho tratamiento, el recipiente-reactor debe presentar determinadas características esenciales. Debe permitir, concretamente, que se introduzca en este una solución de tratamiento, que se sumerjan en esta los trozos de tejido, que pueda agitarse, que se retiren seguidamente los trozos de tejido, y que la solución se extraiga del recipiente.

En referencia a las Figuras 4 y 5, dicho recipiente reactor 40 comprende un contenedor 41, en este caso, cilíndrico, y un receptor 42 de tejido biológico. El receptor 42 comprende, en este caso, una base 43 circular perforada, con un diámetro ligeramente inferior al diámetro del contenedor 41. La base 43 está situada en el extremo de un vástago 44, cuyo otro extremo termina en una tuerca 45 de montaje. En mitad del vástago hay dispuestas radialmente tres palas 46 o hélices, formando un ángulo de 130° entre estas. El receptor 42 está disociado del contenedor 41, pero está conformado para su inserción. Cuando el receptor 42 se inserta en el contenedor 41, solo una parte del vástago 44 y la tuerca 45 de montaje sobresalen del contenedor 41.

En la práctica, para el tratamiento aquí abordado, y en referencia al recinto de la Figura 2, el brazo 333 tras recoger los trozos de tejidos cortados, los deposita en la base 43 del recipiente-reactor 40, o bien cuando el receptor se inserte en el contenedor, o bien cuando salga del mismo, o bien cuando salga parcialmente. En este momento, el recipiente-reactor puede estar ya presente en la zona 18 de tratamiento, o únicamente introducirse cuando los trozos de tejidos ya se hayan depositado sobre el receptor 42.

Se introduce una primera solución de tratamiento en el contenedor 41, o bien cuando el receptor 42 que soporta el tejido ya esté introducido, o bien, preferiblemente, antes de su introducción. En este último caso, el receptor 42 que soporta el tejido se sumerge en la solución de tratamiento contenida en el contenedor 41, permitiendo la inmersión del tejido.

El receptor 42 es impulsado en rotación, mediante la tuerca 45 de montaje. El vástago 42, la base 43 y las palas 46, tienen ahora un movimiento giratorio, estando provistas las palas 46 de aletas en sus extremos, que permiten la homogenización de la solución de tratamiento.

La tuerca 45 de montaje permite que los medios robóticos de la zona 18 de tratamiento agarren el receptor 42 para proporcionarle el movimiento de rotación necesario para la agitación. Esta puede también permitir a los mismos medios robóticos, o a otros, proporcionar al receptor 42 un movimiento de traslación vertical para introducir el receptor 42 en el contenedor 41 o para sacarlo.

Cuando el tejido se haya agitado lo suficiente, los medios robóticos levantan el receptor 42 fuera del contenedor 41. La configuración perforada de la base 43 permite escurrir los trozos de tejidos. El contenedor 41 puede entonces vaciarse de la solución de tratamiento que contiene. La solución puede, por ejemplo, volcarse mediante una inclinación o un vuelco del contenedor 41, puede aspirarse mediante medios automáticos previstos en la zona de tratamiento, o puede preverse una llave de evacuación en el fondo del contenedor, que se accionaría mediante medios automáticos previstos en la zona de tratamiento.

Si se prevé otra secuencia de etapas de tratamiento, el contenedor 41 puede enjuagarse eventualmente antes de introducir en él otra solución de tratamiento, para evitar reacciones no deseadas.

De forma alternativa, es posible que una secuencia de etapas de tratamiento sea una secuencia de enjuague, en cuyo caso se introduce una solución de enjuague en el contenedor 41, el receptor 42 que soporta los trozos de tejido se vuelve a introducir en el contenedor 41, y la agitación se pone en marcha con una duración determinada, antes de retirar de nuevo el receptor 42 del contenedor 41, y de vaciar la solución de enjuague.

Entonces, puede comenzar una nueva secuencia de tratamiento, en otra solución de tratamiento.

Si el tratamiento ha finalizado, los trozos de tejidos escurridos se recogen por el brazo robótico 333 para la liofilización. El recipiente-reactor 40 puede ahora desecharse o apartarse para ser reciclado. Por lo tanto, un recipiente reactor se utiliza una sola vez, para un solo lote de tejido. Esto permite impedir mezclar tejidos de lotes distintos y/o transmitir contaminaciones de un lote a otro.

Puede preverse organizar la zona de tratamiento 18 como un carrusel, o con los recipientes-reactores de los lotes trasladándose progresivamente a lo largo de una “cadena” donde puedan ejecutarse las distintas etapas de las secuencias sucesivas, recorriendo el lote de tejido, en su recipiente-reactor, una especie de circuito de tratamiento, pudiendo depositarse de forma continua en esta cadena/circuito nuevos recipientes-reactores que contengan nuevos lotes de tejidos a tratar.

De forma ingeniosa, el recipiente-reactor 40 puede formar parte de un kit que comprenda elementos materiales de uso único, previstos para acompañar al tejido biológico en las etapas a las que deba someterse antes de obtener una matriz tisular. El kit permite, concretamente, facilitar la introducción del tejido biológico a través de la compuerta 3, mejorar su trazabilidad, y evitar la contaminación cruzada entre lotes de tejidos.

En referencia a la Figura 6, un kit 60 comprende una bandeja 61, que soporta un receptáculo 62 de tejido, un recipiente-reactor 63, y dos pares 64 y 65 de dedos de agarre de tejido biológico. El recipiente-reactor 63 corresponde, en este caso, al recipiente-reactor ilustrado en las Figuras 4 y 5.

El receptáculo 62 está dispuesto, en este caso, con tres espigas 66 previstas para posicionar una cabeza femoral de una manera particular, para su introducción en el recinto estéril. Así, la cabeza femoral se sitúa de forma óptima para el primer brazo robótico, antes de que éste la sostenga.

Según la naturaleza del tejido del que se busca obtener una matriz tisular, el receptáculo 62 puede estar dispuesto de otro modo, y de cualquier forma adecuada.

El receptáculo 62 puede estar dispuesto para poder ser introducido directamente en la centrífuga. Por ejemplo, un brazo robótico retira la bandeja 61 del kit 60, y recoge el receptáculo 62 que contiene el tejido biológico, introduce el receptáculo en la centrífuga, lo suelta tras finalizar la centrifugación, y sustituye el receptáculo en la bandeja 61, antes de transferir el kit 60 a la etapa siguiente. Por ejemplo, el kit se deposita sobre una plataforma intermedia, mientras el brazo robótico siguiente se encarga de la misma, o para que el brazo robótico de corte recoja en ese momento el tejido.

Ventajosamente, el receptáculo está dispuesto para separar el tejido de los fluidos expulsados durante una centrifugación. Puede comprender, por ejemplo, una rejilla que soporte el tejido y lo separe del fondo del receptáculo, para que los fluidos expulsados del tejido durante la centrifugación se recojan en el fondo, pero sin entrar en contacto con el tejido.

El brazo de corte, antes de agarrar el tejido biológico, en este caso, la cabeza femoral, estará provisto de dedos de agarre, en este caso, un par 65, específicamente adaptados para poder someter al tejido biológico a un chorro de agua a alta presión, sin que dichos dedos suelten el tejido biológico bajo el efecto de la presión. La conformación o el material utilizado para estos dedos de agarre será obviamente distinto si el tejido es piel o es hueso, un tejido blando o un tejido duro. Pueden comprender, por ejemplo, dientes que permitan retener el tejido en el corte, o ranuras, como se ilustra en la Figura 7. Estos dedos comprenden también medios para agarrar un tejido biológico.

Según los brazos robóticos utilizados, puede haber más de dos dedos.

Finalizado el corte, los dedos se retiran de los brazos robóticos, para ser desechados, o bien se devuelven a la bandeja 61 del kit 60, o bien se dejan a un lado para ser reciclados. Los dedos de agarre dispuestos para ser montados sobre el brazo/autómata de corte, son, por lo tanto, de único uso, como los guantes. Esto evita la contaminación entre los distintos lotes de tejidos. Esta característica es especialmente interesante en combinación con un corte de chorro de agua a alta presión, evitando también la posibilidad de contaminación cruzada, que resulta inevitable cuando se utilizan sistemas de cortes con cuchillas o bandas, en donde es imposible sustituir las partes cortantes entre dos lotes.

La etapa de tratamiento se lleva a cabo a continuación, con la ayuda del recipiente-reactor 63, como se detalló anteriormente.

El otro par 64 de dedos de agarre es para el/los brazo(s) robótico(s)/autómata(s) que deba(n) procesar los trozos de tejido, concretamente, para trasladarlos, por ejemplo, justo después del corte o después del tratamiento. Los dedos de agarre para el traslado presentan un diseño distinto del par previsto en la etapa de corte, y pueden, por ejemplo, parecerse al dedo ilustrado en la Figura 8. Los mismos dedos de agarre pueden ser utilizados por uno o varios brazos, para procesar un mismo lote de tejido biológico. Como con el corte, esto evita la contaminación entre lotes.

Los dedos de agarre se describen, en este caso, como partes integrantes del kit. Según la configuración del recinto, los dedos pueden guardarse en el interior del recinto, independientemente del kit, y retirarlos de este stock según vaya siendo necesario. En otras configuraciones, puede preverse que, entre cada lote, los dedos se limpien y/o desinfecten dentro del recinto.

Puede preverse, en caso necesario, que en el recinto estéril puedan tratarse de forma sucesiva tejidos de naturalezas distintas. En este caso, cada tejido se introduce en un kit que comprende los elementos (receptáculo, dedos, recipiente-reactor) adecuados a su tratamiento específico. Dado que el kit sigue al tejido a lo largo de las etapas de obtención de la matriz tisular, proporcionando los elementos específicos del mismo, no será necesario modificar el equipo interior del recinto estéril, para tratar sucesivamente tejidos de distinta naturaleza. Queda únicamente introducir los parámetros informáticos que gestionen las etapas realizadas en el recinto.

Los elementos del kit están, ventajosamente, todos marcados con un identificador de seguimiento del lote de tejido a tratar, como por ejemplo, un número, un código de barras o un código QR. El kit podría también contener otros elementos, como el o los envases de los trozos de matriz tisular.

La bandeja 61 del kit está conformada ventajosamente para ser procesada por los equipos dentro del recinto estéril, y/o para almacenarse momentáneamente en una plataforma o un estante.

El kit es, ventajosamente, un kit desechable, que se desecha y/o descontamina tras su uso, para ser reciclado.

Aunque la invención se haya descrito aquí tomando el ejemplo de una matriz ósea obtenida a partir de una cabeza femoral, puede aplicarse a otros tejidos biológicos, como por ejemplo, los procedentes de otras fuentes óseas, o de tejidos blandos, como la fascia lata.

REIVINDICACIONES

1. Método automático de tratamiento de un tejido biológico, para producir una matriz tisular para aloinjertos o xenoinjertos, según el cual la secuencia de las etapas es la que sigue:

a) introducción (6a) de dicho tejido en una solución de tratamiento,
b) tratamiento del tejido en la solución, con agitación (6b),
c) extracción (6c) de dicho tejido de la solución de tratamiento,
d) vaciado (6d) del recipiente de reactor,
se repite hasta la finalización del tratamiento,

caracterizado por el hecho de que todas las etapas de todas las secuencias se llevan a cabo de forma automatizada en un recinto "clasificado" (2), y dentro de un único recipiente-reactor (40), cambiando, entre dos secuencias, la solución de tratamiento en el recipiente-reactor.

2. Método de obtención de una matriz tisular para aloinjertos o xenoinjertos, de manera automatizada, dentro de un único reactor "clasificado", según el cual, tras la recuperación de un tejido biológico:

-se clasifica dicho tejido,
-se corta (4) dicho tejido,
-se trata (6) dicho tejido y
-se acondiciona (8) la matriz tisular obtenida,
en donde para tratar el tejido, repite, hasta la finalización del tratamiento, la secuencia de las etapas siguientes:

a) introducción (6a) de dicho tejido en una solución de tratamiento,
b) tratamiento del tejido en la solución, con agitación (6b),
c) extracción (6c) de dicho tejido de la solución de tratamiento,
d) vaciado (6d) del recipiente de reactor,

todas las etapas de todas las secuencias del tratamiento se realizan dentro de un único recipiente-reactor (40), cambiando, entre dos secuencias, la solución de tratamiento en el recipiente-reactor (40).

3. Método según la reivindicación 2, que comprende también las etapas de:

-centrifugación (4) del tejido biológico, y
-liofilización (7) de la matriz tisular, antes del acondicionado.

4. Recipiente-reactor (40) para la realización del método según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

-un contenedor (41) dispuesto para contener una solución de tratamiento de tejido biológico, en el que se introduce
-un receptor (42) de tejido biológico, y
-medios (46) de agitación,

caracterizado por el hecho de que el receptor es extraíble.

5. Recipiente-reactor (40) según la reivindicación 4, en donde el receptor extraíble comprende una base (43) perforada de soporte de tejido biológico.

6. Recipiente-reactor según una de las reivindicaciones 4 y 5, en donde se asocian medios de agitación (46) al receptor (42).

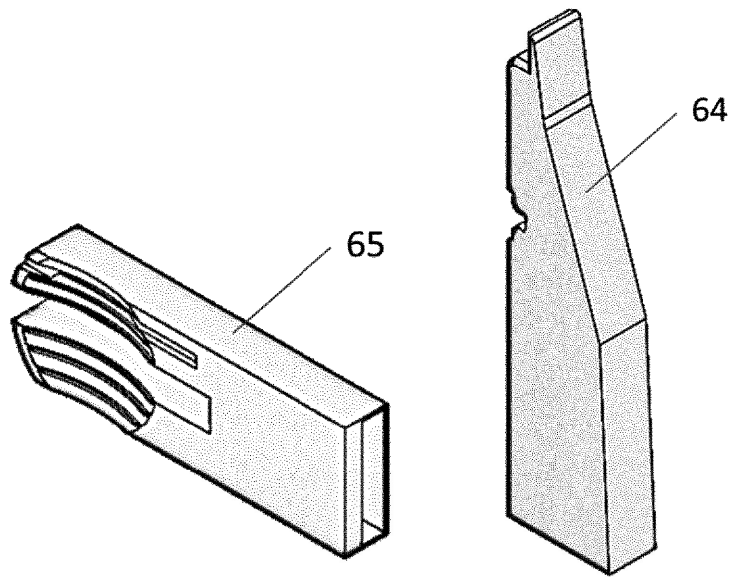
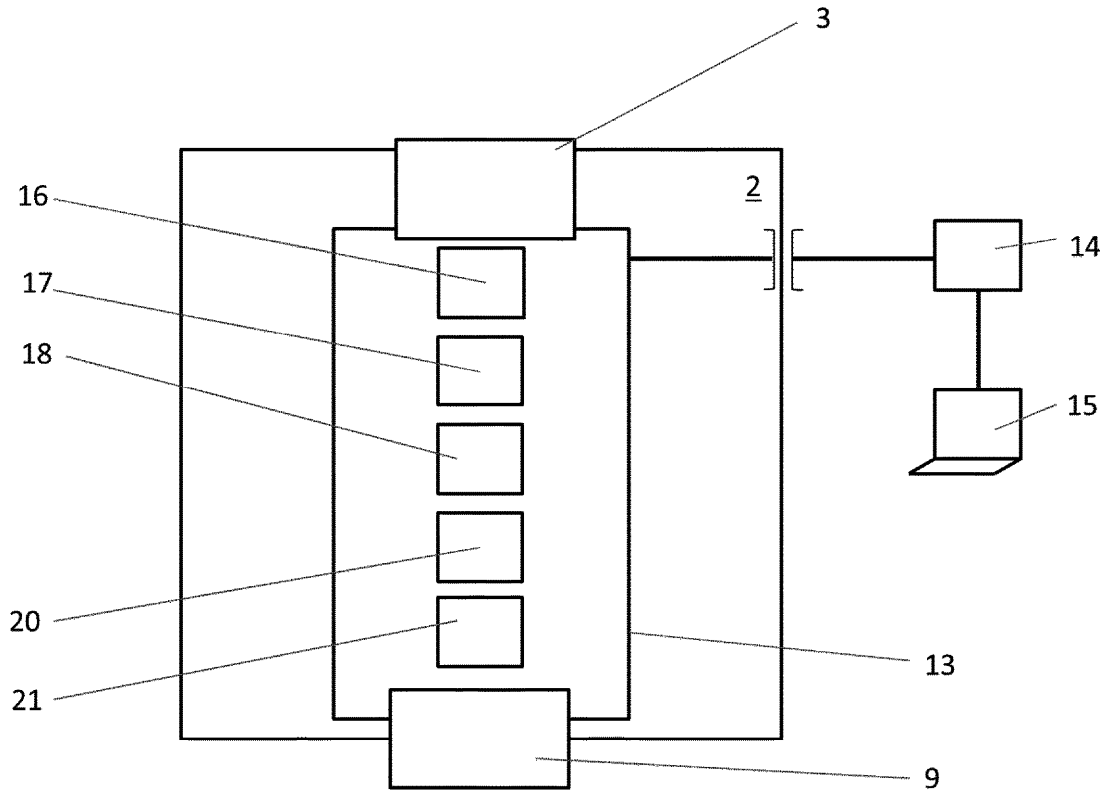
7. Recipiente-reactor (40) según las reivindicaciones 5 y 6, en donde los medios de agitación (46) comprenden al menos una pala (46), dispuesta radialmente a lo largo de un vástago (42) del que un extremo es la base (43) perforada de soporte de tejido biológico.

8. Recipiente-reactor (40) según la reivindicación 7, en donde el contenedor (41) está dispuesto para contener al menos la parte del vástago (42) en la que está dispuesta la pala (46) y la base (43).

9. Kit (60) que comprende una bandeja (61) que soporta:

-el recipiente-reactor (40) según una de las reivindicaciones 4 a 8, y
-un receptáculo (62) de tejido a tratar.

10. Kit (60) según la reivindicación 9, que comprende, además, dedos (65) de agarre de tejido biológico, dispuestos para montarse en un autómatas de corte de tejido, y/o dedos (64) de agarre de tejido biológico, dispuestos para montarse en un autómatas de traslado de tejido.
- 5 11. Kit (60) según una de las reivindicaciones 9 y 10, en donde el receptáculo (62) de tejido a tratar comprende medios (66) de posicionamiento del tejido.
12. Kit (60) según una de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el receptáculo (62) está dispuesto para separar el tejido de los fluidos expulsados durante una centrifugación.
- 10 13. Kit (60) según una de las reivindicaciones 9 a 12, en donde los dedos (65) de agarre de tejido biológico, dispuestos para montarse en un autómatas de corte de tejido, comprenden medios para agarrar un tejido biológico.



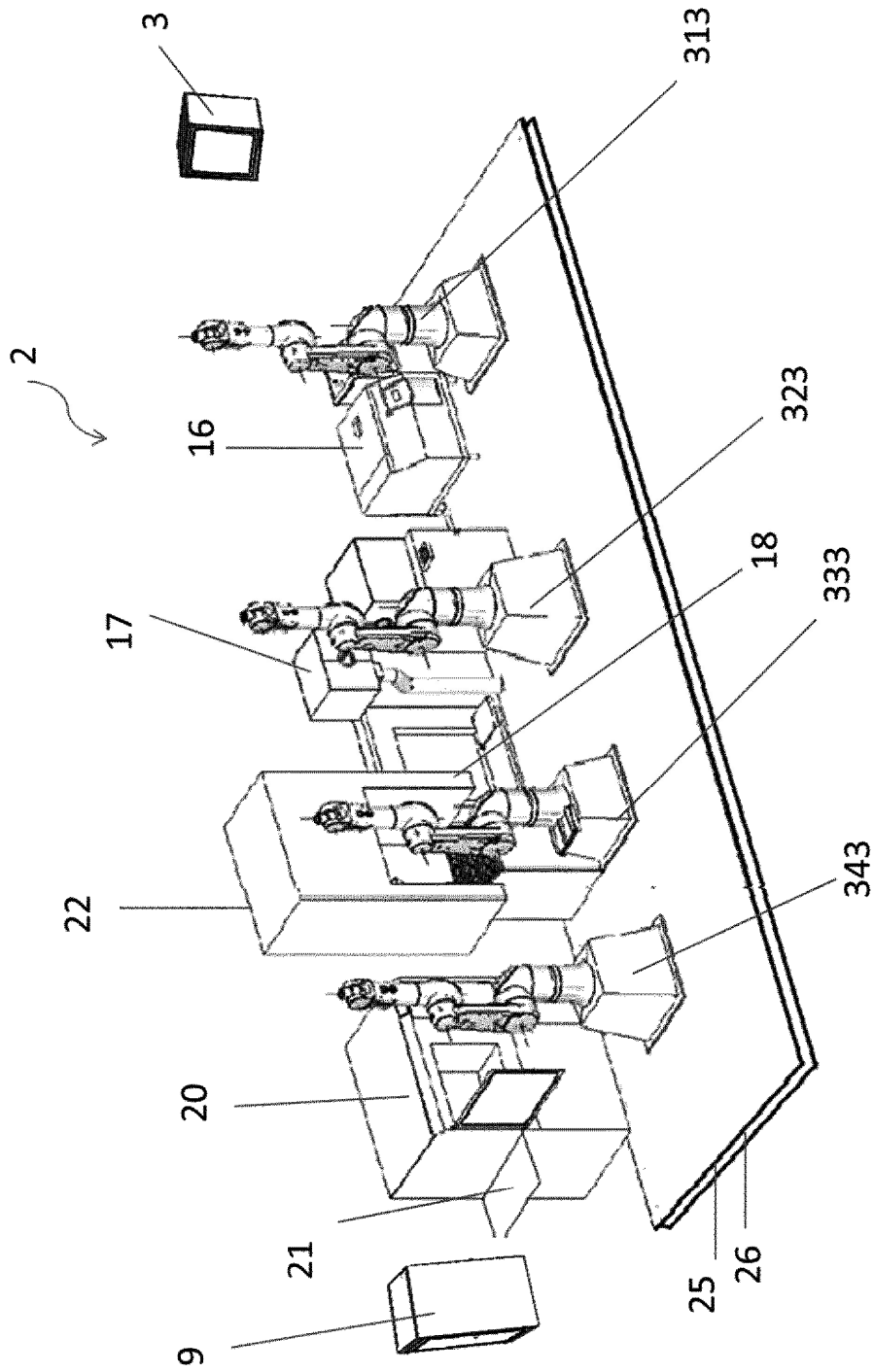


Figura 2

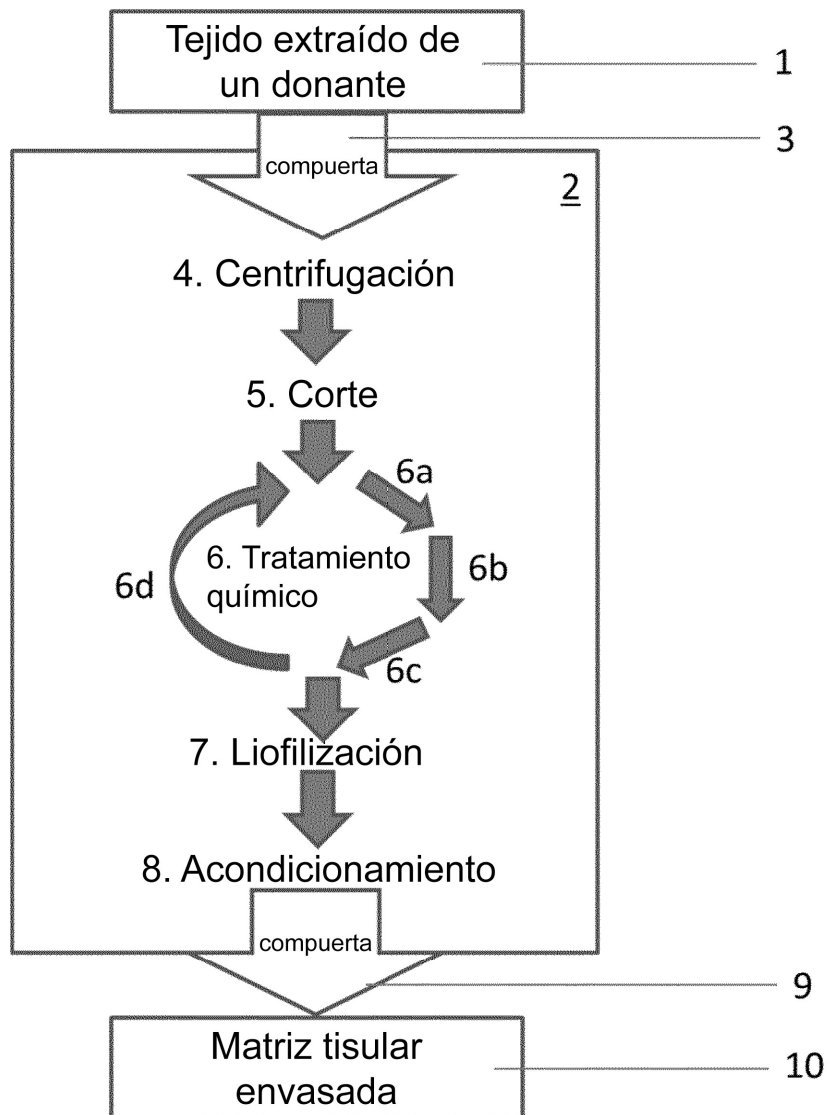


Figura 3.

