



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 326 183**

⑤1 Int. Cl.:
A01N 1/02 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **05789871 .0**

⑨6 Fecha de presentación : **08.09.2005**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1791422**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2007**

⑤4 Título: **Procedimiento de esterilización para la fabricación de material biológico implantable o trasplantable.**

③0 Prioridad: **22.09.2004 DE 10 2004 047 247**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.10.2009

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.10.2009

⑦3 Titular/es: **AutoTissue GmbH**
Goerzallee 305 d
14167 Berlin, DE

⑦2 Inventor/es: **Stein-Konertz, Marita y**
Erdbrügger, Wilhelm

⑦4 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Procedimiento de esterilización para la fabricación de material biológico implantable o transplantable.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de esterilización para la fabricación de material biológico, implantable o transplantable, de origen animal o humano.

10 Desde hace tiempo, existen múltiples esfuerzos por esterilizar material xenógeno o alógeno y utilizarlo como implante o trasplante. Por ejemplo, tiene lugar la obtención de válvulas cardíacas biológicas a partir de material ajeno obtenido del cerdo, de vacuno o de caballo, de forma conocida con la utilización de glutaraldehído, con el cual se sella la superficie de las células y que tiene, al mismo tiempo, una acción germicida, esterilizadora. Las prótesis biológicas fabricadas de esta manera, si bien cumplen las exigencias de esterilización prescritas, son desventajosas en la medida en que puede producirse, progresivamente y esto dependiendo de la edad del paciente, una calcificación y, como consecuencia de esto, la inoperancia de la prótesis biológica.

15 El documento WO 2004/052417 A1 da a conocer un procedimiento para la fabricación de prótesis biológicas de material alógeno o xenógeno gracias a que el trasplante es descelularizado en primer lugar con un detergente como ácido desoxicólico y siendo tratado después con lipoproteína cíclica con el fin de obtener una matriz de colágeno sobre cuya superficie sobre cuya superficie está garantizado un crecimiento uniforme de células propias del cuerpo aplicadas. El documento WO 02/49681 A1 da a conocer un procedimiento para la descelularización de material ajeno mediante un tratamiento con ácido desoxicólico, lavado con tampón fosfato y un tratamiento posterior con alcohol con el fin de conseguir una acción antiviral y retirar restos de detergente.

20 La patente US nº 5.558.875 da a conocer la fabricación de tejido de colágeno descelularizado el cual es conservado con alcohol al 70% para evitar las desventajas de una fijación glutaraldehído.

25 La invención se plantea el problema de proponer un procedimiento para la esterilización, validado de acuerdo con la norma internacional, de material biológico de origen animal o humano para la preparación de implantes o trasplantes biológicos, que requiera poca complejidad y que no presente riesgo en cuanto a microorganismos dañinos o una calcificación posterior.

30 Según la invención, este problema se resuelve mediante un procedimiento según las características de la reivindicación 1. A partir de las reivindicaciones subordinadas se ponen de manifiesto otras características y perfeccionamientos ventajosos de la invención.

35 La idea fundamental de la invención consiste en que el material animal de partida es tratado en una combinación de cuatro etapas de procedimiento consecutivas, primero en una solución antibiótica, a continuación en una solución de ácido desoxicólico, después en una sustancia tensioactiva y, finalmente, en un alcohol primario. La sustancia de esterilización utilizada en cada fase actúa al mismo tiempo tanto físicamente, es decir separando y retirando, como también esterilizando químicamente sobre los microorganismos correspondientes. A las etapas de tratamiento segunda a cuarta está dispuesta corriente abajo una operación de lavado con una solución acuosa, preferentemente una solución salina, para la retirada del medio de esterilización y de los microorganismos desprendidos. Es importante que las etapas de esterilización y etapas de lavado individuales se llevan a cabo en el orden indicado y en cada caso en un intervalo de tiempo determinado.

40 El procedimiento de esterilización propuesto garantiza una esterilización que corresponde a las normas internacionales del material de partida, con la cual se alcanza una distancia de seguridad exigida de $>10^6$ gérmenes. El material biológico esterilizado de esta manera puede ser implantado (o trasplantado) sin riesgos de seguridad en el cuerpo humano. Dado que con el procedimiento de esterilización según la invención pueden ser extraídos del material, mediante disolución, los fosfolípidos responsables de la calcificación, existe un riesgo de calcificación claramente menor. Se aumenta la duración de vida del implante o del trasplante.

45 Una forma de realización del procedimiento según la invención se explica con mayor detalle sobre la base de la fabricación de implantes de válvula cardíaca a partir de material porcino.

50 Una válvula de la aorta tomada de un cerdo, que fue liberada de la grasa y cortada a medida correspondientemente, es mantenida en una primera etapa del procedimiento, durante un intervalo de tiempo determinado, en una solución antibiótica, la cual reprime el crecimiento de bacterias y hongos. En esta etapa se consiguen al mismo tiempo efectos de desprendimiento físicos para la reducción de los microorganismos. La solución antibiótica contiene, por ejemplo, penicilina, estreptomicina y anfotericina.

55 En la segunda etapa del procedimiento, que viene a continuación, la válvula de la aorta, tratada con anterioridad en el antibiótico, es mantenida en ácido desoxicólico y solución salina fisiológica. El desoxilato de sodio tiene un efecto descelularizador, es decir, que mata las células existentes en el tejido y una acción de desprendimiento y además asimismo una acción antibiótica para continuar impidiendo el crecimiento de microorganismos.

60 A continuación de las dos primeras etapas de procedimiento se lava la válvula de aorta varias veces en una solución acuosa, con el fin de lavar el ácido desoxicólico y gérmenes superficiales.

ES 2 326 183 T3

En la etapa del procedimiento (tercera) que viene a continuación la válvula de aorta se introduce en una sustancia tensioactiva, o sea una lipoproteína, que tiene propiedades hemolíticas, antivirales y antibacterianas y que - además de la acción química - influye además, debido a su acción física, sobre la fijación o separación de microorganismos.

- 5 Al tratamiento con lipoproteína se conecta de nuevo una lavado repetido en solución acuosa para retirar por lavado los detergentes restantes de la etapa anterior y al mismo tiempo reducir el número de gérmenes.

- 10 La siguiente etapa - la cuarta - del procedimiento comprende un tratamiento de la válvula de aorta en un alcohol primario, por ejemplo etanol al setenta por ciento, el cual actúa sobre células vegetativas de bacterias y hongos y también contra un revestimiento que presente virus. Además, son retirados de la membrana celular fosfolípidos todavía existentes, los cuales son determinantes para la calcificación del implante biológico. En este caso, tienen lugar, además de la acción química, procesos físicos de desprendimiento, cuando la válvula cardíaca porcina se encuentra en el producto químico de tratamiento.

- 15 A esta cuarta etapa del procedimiento se conecta de nuevo una etapa de lavado repetida en una solución acuosa, con el fin de compensar el balance de agua del tejido, que fue deshidratado mediante el alcohol y, sobre la base de la acción de adelgazamiento, continuar reduciendo la proporción de bacterias y hongos.

- 20 Como resultado de las etapas de tratamiento descritas anteriormente para la esterilización de una válvula de aorta procedente del cerdo se dispone de una prótesis biológica estéril según la norma europea, la cual puede ser implantada sin otro tratamiento.

- 25 La acción esterilizadora del procedimiento y el mantenimiento de los valores límite de esterilidad correspondientes, sobre la base de la norma ISO 14160, es confirmada por institutos de verificación acreditados. Como resultado de la verificación del presente procedimiento de esterilización se determinó que, como consecuencia del efecto combinatorio - químico (que mata) y físico (que separa y retira) - de los medios de esterilización químicos utilizados en las etapas de tratamiento individuales, en conexión con las etapas de lavado correspondientes, se alcanza una distancia de seguridad de esterilización, correspondiente a la norma europea, de más de 10^6 gérmenes.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de esterilización para la fabricación de material biológico, implantable o trasplantable, de origen animal o humano, **caracterizado** porque comprende cuatro etapas de esterilización consecutivas en el orden indicado que actúan de forma combinatoria química y físicamente:

1. Tratamiento del material de partida en una solución antibiótica para evitar el crecimiento de microorganismo y para su separación;
2. Tratamiento posterior del material en ácido desoxicólico para evitar el crecimiento de los microorganismos y para su separación, en combinación con una primera operación de lavado, corriente abajo, en una solución acuosa para la retirada del ácido desoxicólico y para el lavado superficial de los microorganismos desprendidos;
3. Tratamiento posterior del material en una solución de lipoproteína activa superficialmente con acción hemolítica, antibacteriana, antiviral y separadora sobre los microorganismos así como para la retirada posterior del ácido desoxicólico, y esto en combinación con una segunda operación de lavado en solución acuosa; y
4. Tratamiento posterior del material en alcohol primario con acción fungicida, bactericida y antiviral para la separación combinada posterior y la completa aniquilación de los microorganismos, y esto en combinación con una tercera operación de lavado, posterior, en solución acuosa.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las cuatro etapas de esterilización y las etapas de lavado se llevan a cabo en cada caso con un intervalo de tiempo predeterminado.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el alcohol primario es etanol al setenta por ciento.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque una operación de lavado comprende varias etapas de lavado consecutivas.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los medios de esterilización, que actúan química y físicamente, utilizados en las etapas de esterilización 1 a 4, están disueltos en una solución salina.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque como medio de lavado se utiliza una solución salina acuosa.