

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 940**

51 Int. Cl.:

A61L 15/40 (2006.01)

A61L 27/36 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011 E 11161291 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **26.10.2011 EP 2380608**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de un material hemocompatible compuesto y material obtenido**

30 Prioridad:

22.04.2010 FR 1001724

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

06.02.2013

73 Titular/es:

**CARMAT (100.0%)
Immeuble l'Etendard 36 avenue de l'Europe CS
40533
78941 Vélizy Villacoublay cedex, FR**

72 Inventor/es:

**MELOT, MARION y
CAPEL, ANTOINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 394 940 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

Procedimiento para la obtención de un material hemocompatible compuesto y material obtenido

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un material hemocompatible compuesto, así como de tal material obtenido mediante el empleo de dicho procedimiento.

- 5 Se sabe que la sangre es un tejido líquido vivo muy sensible y que se altera fácilmente al entrar en contacto con sustancias químicas o cuando se expone a tensiones mecánicas, por ejemplo, de cizalla; se coagula al entrar en contacto con la mayoría de los materiales inertes o durante la estasia. En realidad, existen muy pocos materiales hemocompatibles y la mayoría de ellos necesitan que el paciente portador de tal material hemocompatible tome anticoagulantes.
- 10 Además se sabe (véase, por ejemplo, el documento US-A 5 135 539) que existen prótesis cardíacas en las cuales los ventrículos artificiales comprenden membranas flexibles de material hemocompatible, accionadas por impulsos de un líquido para poner la sangre en movimiento. En este caso, la hemocompatibilidad de dichas membranas es particularmente crítica debido a que las membranas son móviles y están en contacto con un torrente sanguíneo complejo y, a menudo, turbulento.
- 15 En la técnica se conocen materiales sensiblemente hemocompatibles que son sintéticos, o bien de origen biológico.
- Los materiales sintéticos son generalmente elastómeros de poliuretano o de silicona; se utilizan bien con una superficie lisa, para reducir la agregación de plaquetas o de sangre, o bien con una superficie porosa para permitir la adhesión de una capa biológica apta para servir de interfase con la sangre. Tales materiales sintéticos presentan buenas cualidades de flexibilidad, de impermeabilidad y de capacidad de deformación, pero necesitan la utilización
- 20 de anticoagulantes.
- Los materiales de origen biológico son tejidos animales o son recompuestos a partir de materia biológica, por ejemplo, el colágeno. Los tejidos de origen animal deben estar fijados químicamente (lo más a menudo con ayuda de glutaraldehído) cuando su destino es ser implantados en el cuerpo humano, para evitar las reacciones inmunitarias. Tales materiales biológicos tratados así presentan por lo general unas excelentes propiedades
- 25 hemocompatibles y ya no requieren que el paciente tome anticoagulantes, pero no son absolutamente impermeables.
- Por el contrario, los materiales sintéticos, dichos hemocompatibles e implantables, tienen por lo general unas características mecánicas y de estanqueidad interesantes, pero sólo se toleran en el torrente sanguíneo cuando se aplica una anticoagulación rigurosa.
- 30 Para poderse beneficiar de las buenas propiedades mecánicas y de la estanqueidad de los materiales sintéticos y de las buenas características de hemocompatibilidad de los materiales de origen biológico, el documento US-A 5 135 539 contempla la superposición de una membrana de material sintético y una membrana de origen biológico. No obstante, tal disposición supone la formación de una cámara intermedia entre dichas membranas, que puede ser foco de infecciones o de acumulación de líquidos indeseables.
- 35 Para remediar todos los inconvenientes de la técnica anterior ya mencionada, la patente europea EP 1 785 154 describe un material hemocompatible que comprende un sustrato sintético resistente, flexible y estanco, por ejemplo, fabricado con un elastómero de poliuretano o de silicona, y un tejido biológico animal, por ejemplo de pericardio animal, quedando dicho tejido biológico adherido a dicho sustrato mediante una dispersión de la materia constitutiva de este último en un solvente, y dicha materia constitutiva impregna dicho tejido biológico animal.
- 40 Así, gracias al documento EP 1 785 154, se obtiene un material compuesto cuya hemocompatibilidad está asegurada por el tejido biológico, mientras que la resistencia mecánica y la estanqueidad las aporta el sustrato sintético. Además se apreciará que, cuando dicho tejido biológico consiste en pericardio animal, por ejemplo, pericardio bovino, este tejido biológico es por sí mismo resistente y participa en la resistencia mecánica de dicho material compuesto.
- 45 Para permitir la adhesión de dicho tejido biológico animal sobre dicho sustrato sintético por medio de dicha dispersión, es indispensable deshidratar dicho tejido biológico animal. Para realizarlo, el documento EP 1 785 154 contempla la liofilización de dicho tejido biológico animal, lo que no sólo lo deshidrata, sino que también permite que dicho tejido biológico conserve la estructura tridimensional después de la deshidratación. En efecto, cuando un tejido biológico se deshidrata en las condiciones normales, las fibras de colágeno que lo constituyen entran en contacto
- 50 unas con otras y se crean enlaces químicos irreversibles que hacen imposible la rehidratación posterior del tejido biológico. Por el contrario, la liofilización permite inmovilizar la estructura del tejido biológico animal mediante congelación, luego permite retirar el agua a baja presión por sublimación, con lo que se impide la movilidad y la

redistribución de las fibras. No obstante, la duración de la etapa de liofilización es larga (al menos 96 horas) y es necesario emplear una infraestructura específica y costosa. Además, la realización de la liofilización es delicada porque la deshidratación no debe ser completa so pena de dañar irremediablemente el tejido biológico animal. Ahora bien, la eficacia de la deshidratación depende del grosor y de la naturaleza de dicho tejido biológico, de tal modo que es difícil de controlar, y la etapa de liofilización viene acompañada inevitablemente de un porcentaje relativamente elevado de fracasos. Además, tal deshidratación incompleta del tejido biológico animal lo hace inestable, de tal forma que su almacenamiento y su transporte en estado liofilizado son complejos y necesitan que se haga al vacío.

La presente invención tiene por objeto remediar estos inconvenientes.

Con esta finalidad, según la invención, el procedimiento para la realización de un material hemocompatible comprende un sustrato sintético, resistente y estanco, y un tejido biológico animal, fijado químicamente para evitar reacciones inmunitarias, procedimiento según el cual se deshidrata dicho tejido animal, se pega dicho tejido biológico animal deshidratado sobre dicho sustrato sintético por medio de una dispersión de la materia constitutiva de dicho sustrato sintético en un solvente de modo que dicha materia constitutiva impregne dicho tejido biológico animal, luego se elimina dicho solvente, es observable por la deshidratación que se obtiene únicamente por vía química por la inmersión de dicho tejido biológico animal en un baño que consiste en una solución de polietilenglicol a al menos el 80% en peso.

Así pues, dicha solución de polietilenglicol a al menos el 80% en peso permite obtener rápidamente (en unas 24 horas) una membrana de tejido biológico animal, que no contiene agua, lo que es indispensable para la adhesión sobre el sustrato sintético, pero que es perfectamente rehidratable sin la alteración de dicho tejido y sin ninguna retracción de la superficie. El polietilenglicol actúa como una máscara en la estructura tridimensional del tejido, que así puede almacenarse a la temperatura ambiente de 20 °C (± 2 °C), en un acondicionamiento limpio y protegido del polvo. Además, el polietilenglicol se enjuaga fácilmente, no es tóxico para el medio ambiente ni para el operario, y es biocompatible. Por último, el polietilenglicol no estorba en absoluto la penetración del elastómero en dispersión al interior del tejido biológico, mientras transcurre la adhesión.

Se observará que, en el procedimiento del documento EP 1 785 154, se contempla que, para mejorar aún más la conservación de su estructura del tejido durante la liofilización, el tejido biológico animal se ha tratado antes durante varios días con polietilenglicol. No obstante, se advertirá que tal tratamiento, efectuado durante un tiempo prolongado y, por consiguiente, con una solución de polietilenglicol a una concentración baja (del orden del 6% en peso de polietilenglicol por 94% en peso de agua), no tiene por objeto más que ayudar a la conservación de la estructura del tejido biológico animal durante la liofilización y no se tiene relación con la deshidratación de éste, deshidratación que se obtiene por completo mediante la liofilización.

Se observará además que el artículo de RAMSHAW J. A. M. et al., «Precipitation of collagens by polyethylene glycols», *Analytical Biochemistry*, Academic Press Inc., Nueva York, vol. 141, n.º 2, 1.º de septiembre de 1984, páginas 361-365, XP000600477 se refiere a:

- el colágeno y no a un tejido animal;
- la precipitación del colágeno en medio líquido y no a ninguna adhesión sobre un soporte, y
- la precipitación del colágeno mediante polietilenglicol y no a la deshidratación de un tejido biológico animal con el uso de polietilenglicol.

En ningún caso, este artículo no describe, ni sugiere reemplazar, con los mismos resultados, la deshidratación de un tejido biológico animal por liofilización mediante una deshidratación de dicho tejido biológico animal por la inmersión en un baño que consiste en una solución de polietilenglicol a al menos el 80% en peso.

Para obtener material hemocompatible compuesto en conformidad con la presente invención, se realizan las etapas básicas siguientes:

1. Se comienza con la fijación química, de forma conocida, del tejido biológico animal, preferentemente constituido por el pericardio, mediante cualquier producto apropiado tal como un aldehído. En este último caso se utiliza preferentemente el glutaraldehído, por ejemplo a la concentración del 0,625%. Tal fijación química asegura que el tejido biológico no presentará ninguna antigenicidad, tendrá estabilidad química, biológica y física, y especialmente, resistencia a las variaciones de temperatura y a las fuerzas mecánicas;
2. A continuación, el tejido biológico animal se deshidrata por medios químicos mediante la inmersión en un baño que consiste en una solución de polietilenglicol a al menos el 80% en peso. Dicho baño es ventajosamente una solución acuosa que comprende al menos el 90% en peso de polietilenglicol o una solución acuosa que comprende al menos el 80% en peso de polietilenglicol y el 10% en peso de alcohol.

Además, el polietilenglicol utilizado para formar dicho baño (fórmula $\text{HO-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-O-CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{-OH}$) presenta ventajosamente una masa molar comprendida entre 100 y 800.

5 La duración de la inmersión de dicho tejido biológico animal en dicho baño es del orden de 24 horas y, durante esta inmersión, es ventajoso que dicho baño se someta a una ligera agitación y que su temperatura sea al menos igual a la temperatura ambiente (por ejemplo, del orden de 37 °C).

Al final de la inmersión, dicho tejido biológico animal se saca de dicho baño y se restaña el excedente de la solución de polietilenglicol que impregna dicho tejido biológico.

10 3. Por otro lado, sobre dicho sustrato sintético flexible, que está hecho ventajosamente en un elastómero de poliuretano o de silicona, se deposita una capa de una dispersión de la materia constitutiva de dicho sustrato en un solvente. Por ejemplo, si dicho sustrato es un elastómero de poliuretano, dicha dispersión contiene poliuretano biocompatible en un solvente que depende de poliuretano, que puede ser dimetilacetamida. Esta dispersión, que se puede depositar sobre dicho sustrato de cualquier forma conocida (recubrimiento, pulverización, etc.) tiene por objeto servir de adherente hemocompatible con el tejido biológico. A continuación, sobre dicha capa de adherente hemocompatible se aplica dicho tejido biológico deshidratado —que se impregna de dicha dispersión— para asegurar la adhesión mecánica de dicho tejido biológico sobre dicho sustrato y obtener dicho material compuesto;

15 4. Después de esto, se procede a la eliminación del solvente de dicho adherente hemocompatible, por ejemplo, mediante secado con calor, secado con calor al vacío y/o mediante extracción con calor en suero fisiológico. Preferentemente, la eliminación del solvente se obtiene mediante una extracción lenta con calor (por ejemplo, del orden de 40 °C), seguida de una extracción al vacío y completada mediante una extracción en suero fisiológico.

5. Finalmente, se rehidrata el material compuesto con suero fisiológico.

25 Además de las etapas básicas 1 a 5 descritas más arriba, el procedimiento según la invención puede comprender, después de la etapa 2 de inmersión del tejido biológico animal en dicho baño de polietilenglicol y antes de la etapa 3 de adhesión de dicho tejido biológico sobre dicho sustrato sintético flexible, una o las dos etapas complementarias siguientes:

6. Secado de dicho tejido biológico animal impregnado de polietilenglicol en una atmósfera controlada durante varias horas (por ejemplo, 24 horas) y a una temperatura al menos igual a la temperatura ambiente (por ejemplo, 37 °C);

30 7. Aplicación de un solvente volátil de desengrase y de desecación, tal como acetona o éter, sobre la superficie de dicho tejido biológico animal que hay que adherir sobre dicho sustrato sintético.

Además, la etapa 5 de rehidratación del material compuesto se puede realizar bien inmediatamente, bien de forma diferida, después de la etapa 4 de eliminación del solvente. Si esta rehidratación se retrasa hasta después de la etapa 4, dicho material compuesto puede:

- 35
- conservarse en estado deshidratado hasta su utilización y rehidratarse justo antes de ésta; o
 - conservarse en una solución de polietilenglicol, parecida a la de la etapa 2 de deshidratación, hasta su utilización, realizando la rehidratación de la etapa 5 justo antes de dicha utilización.

Cualquiera que sea el modo de conservación mencionado más arriba, dicha conservación se puede mejorar mediante una etapa de esterilización, por ejemplo, con óxido de etileno o mediante radiación γ/β .

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la realización de un material hemocompatible que comprende un sustrato sintético, resistente y estanco, y un tejido biológico animal, fijado químicamente para evitar reacciones inmunitarias, procedimiento según el cual se deshidrata dicho tejido biológico animal, se pega dicho tejido biológico animal deshidratado sobre dicho sustrato sintético por medio de una dispersión de la materia constitutiva de dicho sustrato sintético en un solvente de manera que dicha materia constitutiva impregna dicho tejido biológico animal, y luego se elimina dicho solvente,
- 5
- caracterizado por que la deshidratación de dicho tejido biológico animal se obtiene, sin liofilización, únicamente por vía química mediante la inmersión de dicho tejido biológico animal en un baño que consiste en una solución de polietilenglicol a al menos el 80% en peso, siendo la duración de la inmersión de dicho tejido biológico animal en dicho baño del orden de 24 horas.
- 10
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho baño es una solución acuosa que comprende al menos el 90% en peso de polietilenglicol.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho baño es una solución acuosa que comprende al menos el 80% en peso de polietilenglicol y el 10% en peso de alcohol.
- 15
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el polietilenglicol de dicha solución presenta una masa molar comprendida entre 100 y 800.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho baño presenta una temperatura al menos igual a la temperatura ambiente y está en agitación durante la inmersión de dicho tejido biológico animal.
- 20
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el excedente de la solución de polietilenglicol que impregna dicho tejido biológico animal después de la inmersión en dicho baño se restaña antes de la adhesión de dicho tejido biológico animal sobre dicho sustrato sintético.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que, después de la inmersión en dicho baño y antes de la adhesión sobre dicho sustrato sintético, dicho tejido biológico animal se seca durante varias horas a una temperatura al menos igual a la temperatura ambiente.
- 25
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que, después de la inmersión en dicho baño y antes de la adhesión sobre dicho sustrato sintético, se aplica sobre la superficie de dicho tejido biológico animal dirigido hacia dicho sustrato sintético un solvente volátil de desengrase y de desecación.
- 30
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que dicho solvente de desengrase y de desecación se elige entre acetona y éter.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que dicho material hemocompatible se rehidrata inmediatamente después de la eliminación de dicho solvente de la dispersión de la materia constitutiva del sustrato sintético.
- 35
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que se rehidrata dicho material hemocompatible de forma diferida después de la eliminación de dicho solvente de la dispersión de la materia constitutiva del sustrato sintético.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que, después de la eliminación de dicho solvente de la dispersión de la materia constitutiva del sustrato sintético, se conserva dicho material hemocompatible en el estado deshidratado y se le rehidrata justo antes de su utilización.
- 40
13. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que, después de la eliminación de dicho solvente de la dispersión de la materia constitutiva del sustrato sintético, se conserva dicho material hemocompatible en una solución de polietilenglicol y se rehidrata justo antes de su utilización.
- 45