

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 013**

51 Int. Cl.:

A61L 2/02 (2006.01)
A61L 2/08 (2006.01)
A61L 2/20 (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2005 E 05810549 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1814601**

54 Título: **Procedimiento de esterilización de un dispositivo médico**

30 Prioridad:

29.10.2004 US 977658

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

15.07.2013

73 Titular/es:

**DEPUY SPINE, INC. (100.0%)
325 PARAMOUNT DRIVE
RAYNHAM, MA 02767, US**

72 Inventor/es:

KADIYALA, SUDHAKAR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 413 013 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 de esterilización de un dispositivo médico

La presente invención se refiere a un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico implantable multicomponente, particularmente con esterilización de implantes de dispositivos médicos multicomponente cuyos componentes tienen varios grados de resiliencia dependiente de la técnica de esterilización.

La esterilización es una etapa clave en proporcionar productos seguros y eficaces, particularmente para dispositivos médicos implantables.

Actualmente los dispositivos médicos se esterilizan en su estado terminal usando varios procedimientos, tal como esterilización por óxido de etileno, por radiación gamma. Para productos que están en forma líquida, se pueden usar filtros submicrométricos para esterilizar el producto. Sin embargo, hay algunos dispositivos que pueden requerir combinaciones de componentes que pueden no ser compatibles con el procedimiento de esterilización mismo. Por ejemplo, una mezcla de un factor de crecimiento con un armazón. En este caso, los dos componentes pueden esterilizarse por separado, o procesarse de manera aséptica, usando el procedimiento apropiado y a continuación se reúnen de manera aséptica en la etapa final de procesamiento. Debido a la naturaleza abierta del procesamiento aséptico, siempre hay un riesgo de contaminación, que lleva al rechazo del lote de producto.

De manera alternativa, el producto combinado puede esterilizarse en su estado terminal, en el que el producto final puede esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales tales como por óxido de etileno o irradiación gamma. Sin embargo, las técnicas de esterilización terminales pueden afectar a la eficacia u otras propiedades físicas del dispositivo médico combinado.

Por lo tanto, hay necesidad de procedimientos y dispositivos novedosos que se puedan adaptar a múltiples componentes de esterilización que tienen diferentes grados de resiliencia a técnicas de esterilización tal como puede ocurrir cuando se usa una única técnica de esterilización terminal en una combinación de componentes de un dispositivo que puede ser adecuada para uno de los componentes pero que puede destruir la eficacia de los otros componentes. Tal avance en la técnica de esterilización es proporcionado por la invención divulgada en lo sucesivo en el presente documento.

El documento WO-A-99/59500 divulga un procedimiento para preparar un injerto implantable usando un kit que comprende un sustrato estéril biocompatible poroso y un recipiente para el sustrato. El recipiente permite el flujo de un aspirado de médula ósea a su través. El sustrato puede tener factores de crecimiento unidos a su superficie.

El documento WO-A-02/40963 divulga procedimientos para preparar materiales compuestos biológicamente activos en los que un material bioactivo es absorbido dentro de un material biocompatible poroso. Esto se puede conseguir retirando el material bioactivo dentro del cuerpo de una jeringa que contiene el material poroso.

El documento US-A-2004/071668 divulga la preparación de un compuesto de injerto óseo usando una cámara de infusión. El material implantable poroso está provisto en un tubo modular y el aspirado de médula ósea o de otra suspensión que contiene proteína morfogénica ósea se infunde dentro del tubo. Un filtro en un extremo del tubo evita que el fluido se escape. El material activo de la suspensión se solidifica en, y alrededor del, material implantable poroso, en el tubo.

Sumario de la invención

La invención proporciona un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico implantable multicomponente, como se define en la reivindicación1.

Una ventaja principal de la presente invención es que los dispositivos médicos que tienen componentes de diferentes resiliencias a técnicas de esterilización particulares se pueden combinar adaptando las técnicas de esterilización a un componente particular. De este modo, la susceptibilidad de un componente a perder su fuerza o eficiencia no está comprometida por los efectos de una única etapa de esterilización para ambos componentes.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un kit que comprende un alojamiento, un portador en el alojamiento y un orificio de entrada para la introducción de un agente biológico.

La figura 2 muestra otro kit para su uso en la esterilización de múltiples dispositivos médicos que contienen múltiples componentes.

La figura 3 muestra un kit adicional para su uso en la esterilización de múltiples dispositivos médicos que contienen múltiples componentes.

Con referencia a la figura 1, el primer componente (por ejemplo, un portador o matriz) 200 están contenido en el alojamiento 100. El orificio 300 permite la introducción del segundo componente. Típicamente, el orificio 300 contendrá un tabique perforable para permitir la introducción del agente biológico pero que evita la entrada de

contaminantes cuya introducción no es deseada. Preferiblemente, el orificio 300 comprende también un microfiltro capaz de esterilizar el agente biológico (en caso de que el agente biológico no haya sido esterilizado previamente) y dimensionado para evitar la introducción de contaminantes tales como microorganismos vivos.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término portador pretende englobar elementos que son capaces de llevar un agente biológico. El portador no está limitado a ninguna forma particular y puede materializarse en forma de gel, sólido no poroso, o sólidos porosos tales como espumas, esponjas, y armazones, por ejemplo.

10 La figura 2 muestra un kit que comprende el alojamiento 100 con múltiples portadores 200. Un agente biológico se introduce en el portador 200 por el canal de distribución 320 que tiene el orificio de entrada 300, equipado con un tapón de autocierre 310 (tabique) y pulverizadores de distribución 340 para pulverizar el agente biológico en el portador 200. El tapón 310, puede opcionalmente comprender un filtro de esterilización (dimensión de poro de 0,22 µm) capaz de esterilizar el agente biológico a medida que entra en el canal de distribución 320. El experto en la técnica apreciará se puede modificar los pulverizadores de distribución de agente biológico 340 para presentar un control fino en múltiples localizaciones para proporcionar una aplicación regular y controlada de agente biológico a lo largo de la longitud del portador 200 en oposición a lo largo del único canal 320, como se muestra.

15 La figura 2 ilustra además, bolsas 160 para aceptar el portador 200 después de la adición del agente biológico. Las bolsas sellables 160 se fijan al alojamiento 100 por conexión 180. Además, el miembro perforado opcional 140 puede estar presente a través de la zona en sección transversal de conexión 180. Finalmente se muestra un conducto de escape 400 con filtro 450. El filtro 450 es preferiblemente un filtro de esterilización de dimensión de poro de 0,22 µm

20 En operación, con referencia a la figura 2, la esterilización de los contenidos del alojamiento 100 (incluyendo el portador 200 presente) se lleva a cabo mediante irradiación de haz electrónico de la dosis apropiada o por cualquier otra técnica de esterilización apropiada. Los agentes biológicos se introducen a través del orificio 300. Si el agente biológico no es estéril, el tapón 310 contiene un filtro de esterilización. El agente biológico es distribuido por el canal de distribución 320 sobre los portadores 200. Si los portadores 200 no están en un estado liofilizado, el alojamiento 25 100 es transferido a una unidad de congelación y se congelan. La base 120 del alojamiento 100 está preferiblemente realizada por un material termoconductor para enfriamiento rápido e intercambio de calor del alojamiento 100 durante la liofilización. Después de completar la congelación del alojamiento 100 y su contenido, se fija una unidad de vacío al escape 400 para permitir la evacuación o la terminación de la liofilización. Después de la terminación de la liofilización, el alojamiento 100 está inclinado y los portadores o armazones 200 caen dentro de las bolsas 160. Las bolsas 160 están selladas y a continuación separadas del alojamiento 100. Las bolsas 160 son entonces apropiadas para el transporte.

30 En la figura 3, los portadores 200 se ilustran como suturas. Los elementos 200 están contenidos en alojamientos individuales 100. Los alojamientos 100 sirven de bolsas y opcionalmente contienen una sección perforada 110 para una fácil apertura cuando el producto 200 pretende ser usado. La figura 3 contiene un colector de distribución 320 que tiene el orificio de entrada 300, y los filtros 310 y 340. Los filtros 310 y 340 son filtros de 0,22 µm para evitar la contaminación biológica. La llave de paso 360 se usa también en la operación de este kit como se describe más adelante. El colector de distribución 320 contiene también pocillos 330 que ayudan a acumular y alimentar el agente biológico a través de los tubos 340 en el alojamiento 100. Finalmente, los tubos 420 conectan el alojamiento 100 al colector 400 que tiene el filtro 450 y la llave de paso 460. El filtro 450 es también un filtro de 0,22 µm para evitar la contaminación biológica.

35 En operación, se usa esterilización por óxido de etileno para esterilizar el contenido 200 en el alojamiento 100. En consecuencia, todos los componentes en el sistema en este punto deben ser aptos para la esterilización por óxido de etileno. La esterilización por óxido de etileno puede llevarse a cabo en este escenario introduciendo en primer lugar el óxido de etileno en el orificio 300 y permitiendo que fluya a través del colector 320 con la llave de paso 360 40 suficientemente abierta para permitirlo, al tiempo que no se extrae demasiado flujo para permitir el flujo de óxido de etileno a través de las bolsas 100 y fuera del colector 400 con la llave de paso 460 abierta. Después de permitir un tiempo suficiente para la esterilización, las llaves de paso 460 y 360 se cierran.

45 Cuando el agente biológico está listo para ser introducido dentro del kit esterilizado, el agente con cualquier aglomerante apropiado se introduce a través del orificio 300 con la llave de paso 360 abierta para permitir que los pocillos 330 se llenen con la composición de agente. Una vez que se alcanza el nivel apropiado de agente en los pocillos 330, la llave de paso 460 se abre para permitir que el agente entre en el alojamiento 100 y entre en contacto con el elemento 200. Después de que se ha alcanzado una cantidad suficiente de tiempo de contacto entre el agente y el elemento 200 para asegurar que el elemento 200 contiene una cantidad efectiva del agente biológico, la llave de paso 360 es conmutada a una fuente de nitrógeno seco y el nitrógeno seco entra en el punto A y fluye a 50 través del sistema hasta que toda la humedad es eliminada a través del punto B. En esta etapa la llave de paso 460 se cierra y el sistema se presuriza con nitrógeno seco a una presión apropiada. Los tubos 340 y 420 que llevan cada uno al alojamiento 100 se sellan entonces usando técnicas convencionales tales como por sellado por radiofrecuencia. Las bolsas individuales 100 selladas de este modo y retiradas del colector 320 y 400. Las bolsas 100 pueden colocarse en otro paquete y se sellan o se disponen individualmente para su transporte.

Los ejemplos de materiales apropiados para el portador incluyen los realizados en materiales biocompatibles que incluyen los que no son bioabsorbibles (es decir, no aptos para ser degradados fácilmente en el organismo, con lo que los componentes degradados pueden ser absorbidos en, o eliminados de, el organismo) y bioabsorbibles. El material biocompatible puede ser sintético o natural.

- 5 Ejemplos de materiales biocompatibles sintéticos incluyen pero no se limitan a poliésteres de ácidos [alfa]-hidroxicarboxílico, tales como poli(L-láctido) (PLLA), poliglicolido (PGA), PLLA autoreforzado y PGA autoreforzado; poli-p-dioxanona (abreviado como PDO o PDS); ácidos polihidroxi, poli(orto ésteres); poli(beta-hidroxibutirato) (PBH); poli(PBH-ácido hidroxiácido) pseudo-poli(aminoácidos) o poliiminocarbonatos; poli(glicolido-co-trimetileno carbonato); poli-caprolactona (PCL); alcohol polivinílico (PVA); óxido de polietileno (PEO); polímeros divulgado en
10 los documentos US-6333029 y US-6355699; y cualquier otro polímero, copolímero biocompatible o mezcla de polímeros o copolímeros que se utilizan en la construcción de implantes protésicos (por ejemplo 85:15 PLLA:PGA, 90:10 PGA:PLLA, o cualquier polímero o copolímero listado anteriormente en combinación con un material no degradable, o cualquiera combinación de lo anterior en cualquier relación de copolímero). Además, como se desarrollan nuevos materiales biocompatibles, bioresorbibles, se espera que al menos algunos de los mismos sean
15 materiales útiles con la presente invención. Se debe entender que los materiales anteriores se identifican a modo de ejemplo solo, y la presente invención no está limitada a ningún material en particular.

- Los materiales biocompatibles naturales pretenden englobar polímeros naturales, así como modificaciones sintéticas o derivados de los mismos. Ejemplos de materiales biocompatibles naturales incluyen pero no se limitan a colágeno, colágeno recombinante, laminina, elastina, fibronectina, fibrinogeno, trombospondina, gelatina, polisacáridos, poli-1-
20 aminoácidos, ácido hialurónico, celulosa, alginatos, sulfonato de condroitina, quitosano, quitina, queratina, seda, submucosa del intestino delgado ("SIS"), y combinaciones de los mismos. Estos materiales pueden ser tratados o modificados, además, para mejorar sus propiedades mecánicas, o inductoras de degradación o tejido introduciendo agentes de reticulación o cambiando la hidrofobicidad de los residuos secundarios, o ser tratados con componentes adicionales.

- 25 Ejemplos de materiales biocompatibles no bioabsorbibles incluyen pero no se limitan a metales biocompatibles, incluyendo pero no limitándose a acero inoxidable, cobalto, cromo, titanio y aleaciones de titanio; o cerámicas bioinertes, incluyendo pero sin limitarse a alúmina, zirconia y sulfato de calcio; o polímeros no biodegradables, incluyendo pero sin limitarse a polietileno, alcohol de polivinilo (PVA), polimetilmetacrilato (PMMA), silicona, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG) y poliuretanos.

- 30 Un material bioabsorbible preferido basado en colágeno modificado y tratado es una forma mineralizada de colágeno que incluyen un producto de injerto óseo mineralizado HALOS® disponible en DePuy Spine, Inc. Otro material bioabsorbible preferido es SIS.

- Ejemplos de agentes biológicos apropiados son los que tienen actividad biológica y son capaces de ser esterilizados por filtración e incluyen pero no se limitan a agentes quimiotácticos; agentes terapéuticos (por ejemplo, antibióticos, antimicrobianos, analgésicos esteroideos y no esteroideos y antiinflamatorios, agentes anti-rechazo tales como
35 inmunosupresores y fármacos contra el cáncer); varias proteínas (por ejemplo, péptidos de cadena corta, péptidos activos o inactivos proteínas morfogénicas óseas, glicoproteínas y lipoproteínas); medidores de adhesión celular, ligandos biológicamente activos; secuencia de unión a integrina; ligandos, varios agentes de crecimiento y/o de diferenciación (por ejemplo; factor de crecimiento epidérmico, IGF-I, IGF-II, TGF-β I-III, factores de crecimiento y
40 diferenciación, factores de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento de fibroblasto y factores de crecimiento de transformación), hormona paratiroidea, péptido relacionado con hormona paratiroidea, factores de superfamilia bFGF; TGF-β, proteínas morfogénicas óseas, BMP-2; BMP-4; BMP-6; BMP-7, BMP-12; erizo sónico; GDF5 (también denominada como BMP-14 o MP-52 o rh-GDF-5 o CDMP-1); GDF-6; GDF-8; CDMP-2; CDMP-3; PDGF; pequeñas moléculas o equivalentes de proteínas que afectan al aumento de factores de crecimiento
45 específicos u otros procesos que se dan durante una respuesta de curación (por ejemplo, TP508 y Chryssalis® ambos disponibles en OrthoLogic, Tempe, Arizona) tenascina-C, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, , fibronectina; decorina; tromboelastina; heparina; péptidos derivados; dominios de unión a heparina; heparina; sulfato de heparina; fragmentos de ADN y plásmidos de ADN como únicos constituyentes o cuando están incorporados en vectores apropiados, tales como construcciones virales.

- 50 Preferiblemente el agente biológico está en forma líquida y es esterilizado por filtración por técnicas convencionales cuando se introduce a través del alojamiento para ser combinado con el portador previamente esterilizado. Tales filtros de esterilización están disponibles en Millipore, Corporation, Billerica, Massachusetts, Estados Unidos que proporciona una gran variedad de filtros que tienen dimensiones de poros de 0,22 μm o menos que evitan la introducción de organismos vivos.

- 55 Ejemplos de materiales de alojamiento apropiados incluyen pero sin limitarse a materiales poliméricos o metálicos. Los materiales poliméricos preferidos incluyen pero sin limitarse a policarbonatos, poliolefina (PYVEK®), poliéster (MYLAR®), y polietileno por ejemplo.

Experimentos

Se incluyen las descripciones de los siguientes experimentos para facilitar la comprensión de la invención.

- 5 Experimento 1: Una almohadilla de injerto óseo de colágeno mineralizado Healos® se coloca en un alojamiento de policarbonato. El alojamiento se sella usando una membrana permeable al vapor de agua y se esteriliza en estado terminal usando esterilización por haz electrónico. Una solución tamponada esterilizada por filtración que contiene 0,5 mg/cm³ de rh-GDF-5 se introduce a través de la membrana sobre la almohadilla de Healos®. El alojamiento y el armazón con el rh-GDF-5 se congelan a continuación y está listo para su transporte al emplazamiento del usuario.
- 10 Experimento 2: Se sigue el mismo procedimiento que en el Experimento 1, salvo que al final del proceso, el alojamiento y armazón con el GDF-5 se liofilizan y colocan en una bolsa sellada al vacío.
- 15 Experimento 3: Se sigue el mismo procedimiento que en el Experimento 2, salvo que el paquete liofilizado se coloca asépticamente en una bolsa exterior Mylar estéril.
- 20 Experimento 4: Se coloca una espuma PLGA en una bolsa Tyvek® que tiene un tubo de polipropileno conectado a un filtro de 0,22 µm. Se esteriliza todo el conjunto usando óxido de etileno. Se introduce una solución tamponada que contiene BMP-2 dentro de la espuma a través del filtro y a continuación se deja secar al aire. El tubo de polipropileno se sella a continuación usando tecnología RF para crear una unidad de alojamiento sellada.
- 25 Experimento 5: Se sigue el mismo procedimiento que en el Experimento 2, salvo que la unidad de alojamiento contiene dos filtros. Un filtro se usa para introducir el líquido y otro separado se usa para la liofilización.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico implantable multicomponente, que comprende:
 - 5 a) proporcionar un portador biocompatible (200) en un alojamiento (100), teniendo el alojamiento un orificio (300) con un filtro microporoso posicionado en el orificio que tiene poros con una dimensión no superior a 0,22 μm ,
 - b) esterilizar el portador dentro del alojamiento, e
 - 10 c) introducir un factor de crecimiento y diferenciación a través del orificio dentro del alojamiento para su combinación con el portador, estando el factor de crecimiento y diferenciación esterilizado por filtración a medida que pasa a través del filtro en el orificio.
- 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el portador (200) comprende un material bioabsorbible.
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el material bioabsorbible es un material sintético.
- 4.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el material sintético está seleccionado a partir del grupo que
15 consiste en polímeros y copolímeros de poliésteres de ácidos α -hidroxicarboxílico, poli(L-láctido) (PLLA), poliglicólido (PGA), PLLA autoreforzado, PGA autoreforzado; poli-p-dioxanona, ácidos polihidroxi, poli(orto ésteres), poli(beta-hidroxibutirato) (PBH), poli(PBH-ácido hidroxivalérico), pseudo-poli(aminoácidos), poliiminocarbonatos, poli(glicolido-co-trimetileno carbonato); policaprolactona (PCL), alcohol polivinílico (PVA), óxido de polietileno (PEO), y mezclas de los mismos.
- 5.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el material bioabsorbible es un material natural.
- 20 6.- El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el material natural está seleccionado a partir del grupo que consiste en colágeno, colágeno recombinante, laminina, elastina, fibronectina, fibrinogeno, trombospondina, gelatina, polisacáridos, poli-1-aminoácidos, ácido hialurónico, celulosa, alginatos, sulfato de condroitina, quitosano, quitina, queratina, seda, submucosa del intestino delgado ("SIS"), y combinaciones de los mismos.
- 7.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alojamiento (100) está seleccionado a partir del grupo que
25 consiste en materiales poliméricos y metálicos.
- 8.- El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el alojamiento (100) es un material polimérico seleccionado a partir del grupo que consiste en policarbonatos, poliolefinas, poliésteres, polietilenos, y combinaciones de los mismos.
- 9.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es de la superfamilia
30 TGF- β .
- 10.- El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es una proteína morfogénica ósea.
- 11.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es rhGDF-5.
- 12.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es BMP-2.
- 35 13.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es BMP-7.
- 14.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es CDMP-1.
- 15.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el factor de crecimiento y diferenciación es GDF-5.
- 16.- El procedimiento de las reivindicaciones 10 a 15, en el que el portador (200) está basado en colágeno.
- 40 17.- El procedimiento de las reivindicaciones 10 a 15, en el que el portador (200) es submucosa del intestino delgado.

FIG. 1

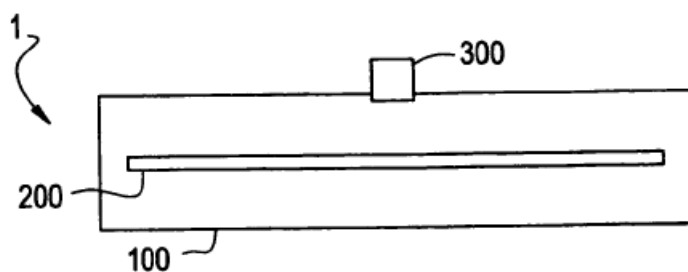


FIG. 2

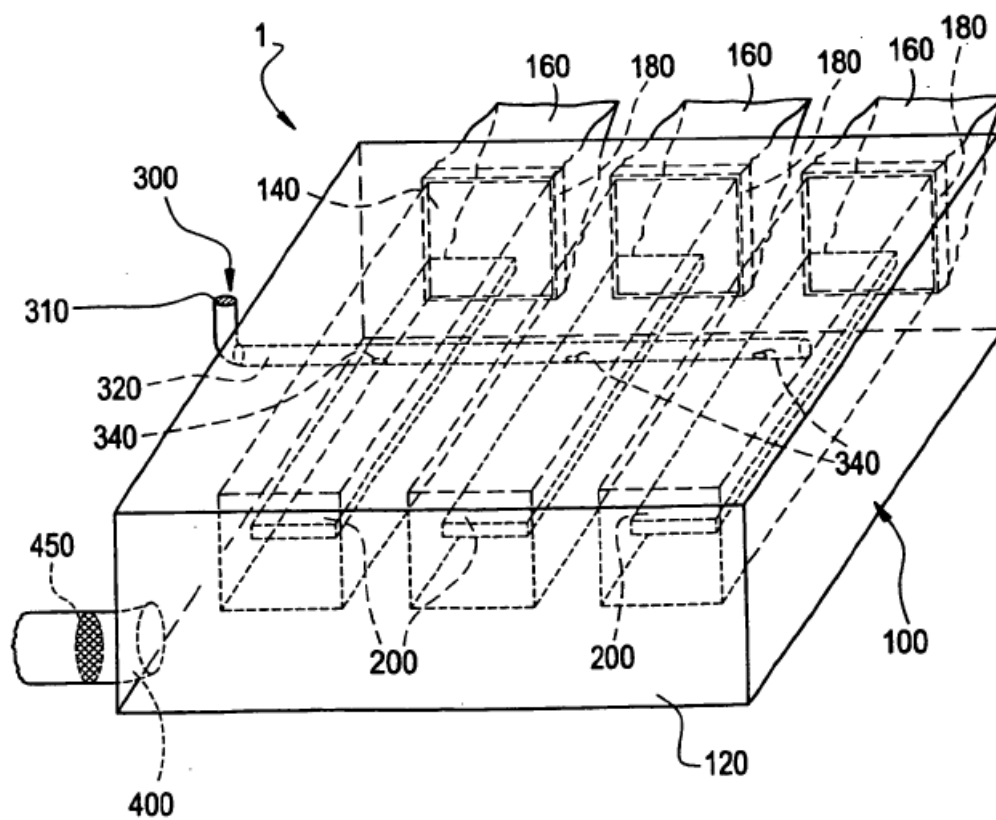


FIG. 3

