

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 580**

51 Int. Cl.:

A61K 35/36 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2007 E 07718044 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 1978978**

54 Título: **Material de injerto de tejido biocompatible para implante y método de preparación**

30 Prioridad:

17.01.2006 US 333597

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

24.04.2015

73 Titular/es:

**STELLEN MEDICAL, LLC (100.0%)
1290 Hammond Road
St. Paul MN 55110 , US**

72 Inventor/es:

**KATZNER, LEO y
LAWIN, PHILLIP B.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 580 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Material de injerto de tejido biocompatible para implante y método de preparación

Antecedentes

5 En el tratamiento de muchas enfermedades y lesiones, a menudo es útil reemplazar o reforzar los tejidos dañados o lesionados con un material de injerto biocompatible. Los ejemplos de dichos materiales de injerto son diversos e incluyen, pero no se limitan a: injertos coronarios, tales como arterias, venas, y válvulas; tejidos estructurales, tales como ligamentos y tendones, duramadre, y piel. Los materiales de injerto adecuados se pueden usar para procedimientos quirúrgicos tales como las cintas de sujeción (slings) para el tratamiento de la incontinencia urinaria, agentes aumentadores de volumen para cosmética o cirugía reconstructiva, reemplazos de válvulas cardíacas, reparaciones de pericardio, trasplantes arteriales, mallas quirúrgicas para la reparación de hernias, reconstrucciones de la pared abdominal, y reconstrucciones del suelo pélvico. Los materiales de injerto adecuados se pueden derivar de fuentes alógenas o exógenas. Además, los materiales de aloinjertos se pueden derivar también de fuentes autólogas u homólogas y pueden incluir incluso fuentes cadavéricas.

15 El uso de injertos biocompatibles es una parte importante y algunas veces indispensable de un tratamiento. Sin embargo, para evitar, reacciones peligrosamente adversas en un paciente a ser tratado con un injerto biocompatible, es necesario tratar en primer lugar un material de injerto recientemente recogido antes de que se pueda usar como se pretende. Esto es particularmente cierto cuando los materiales de injerto se derivan de fuentes exógenas y homólogas. Típicamente las fuentes autólogas de material de injerto representan un riesgo mucho menor con respecto a las reacciones adversas pero todavía puede ser deseable un tratamiento del material de injerto para reducir adicionalmente la probabilidad de reacciones adversas.

20 Los materiales de injerto recientemente recogidos se tratan para eliminar cualquier tipo de material reactivo que pueda estar presente en el material de injerto, tal como antígenos, virus y priones. Una vez que se ha eliminado dicho material reactivo, se puede colocar el injerto. La eliminación de materiales celulares reactivos deja detrás un componente estructural inmunológicamente inerte del injerto solo. El componente estructural de un injerto es una matriz extracelular compuesta de fibras de colágeno que son por sí mismas típicamente bioquímicamente inertes. El fracaso en la separación de material celular reactivo de la matriz extracelular puede causar reacciones severas al material de injerto que pueden aumentar el tiempo de cicatrización o incluso dar como resultado el rechazo completo del propio material de injerto.

30 Se ha realizado mucho trabajo en el campo de la descelerización de los tejidos humanos y animales para obtener una matriz extracelular esencialmente inerte útil como material de injerto. Típicamente, otras tecnologías utilizan esencialmente la reticulación o alquilación para enmascarar los antígenos o enzimas o soluciones caústicas para separar los antígenos. Aunque estos métodos pueden producir materiales de injerto biocompatibles útiles, estos métodos tienen limitaciones en términos de su complejidad, sus gastos, su capacidad para separar (en lugar de enmascarar) los antígenos, su capacidad para eliminar el pelo, o para controlar la velocidad de absorción.

35 El documento US 2005/0238688 A1 describe un método de preparación de un material de injerto inmunológicamente inerte a partir de tejido corporal y el documento US 6.993.103 B1 describe un método de preparación de un material de injerto colágeno inmunológicamente inerte.

Sumario

40 La presente invención proporciona un método de preparación de un material de injerto reestructurable absorbible que está libre de antígenos y que es inmunológicamente inerte en el cual un tejido animal se sumerge en una solución de blanqueo; se lava en una solución de detergente; se enjuaga para eliminar la solución de detergente; se configura en una forma física y espesor deseados; se sumerge en una solución de yodóforo; se enjuaga para eliminar la solución de yodóforo; se sumerge en una solución hipertónica; y se enjuaga para eliminar la solución hipertónica; en donde el método comprende:

45 (a) agitar el tejido animal en una mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido para proporcionar un tejido animal sustancialmente libre de pelo y libre de antígenos; y

(b) enjuagar el tejido animal sustancialmente libre de pelo y libre de antígenos con agua.

50 Se proporciona también un método de preparación de un material implantable, libre de endotoxinas, libre de antígenos e inmunológicamente inerte que es absorbible y reestructurable, que comprende las etapas de lisar el tejido utilizando un gradiente de presión osmótica seguido por la separación de los componentes inmunológicos restantes mediante el tratamiento del tejido con una solución caústica de peróxido seguido por un enjuague para eliminar los residuos para proporcionar un material implantable sustancialmente libre de pelo.

Se proporciona además un material implantable obtenido por un método según la presente invención, que comprende:

un material de tejido sustancialmente libre de pelo, libre de endotoxinas e inmunológicamente inerte que tiene un espesor de aproximadamente 0,051-0,254 cm, y que es bioabsorbible y reestructurable, en donde el material de tejido es un derivado dérmico.

5 La invención proporciona también una cinta de sujeción (sling), una malla y un agente de aumento de volumen que comprenden dicho material implantable y un material de injerto reestructurable y absorbible obtenido por el procedimiento anterior en donde el tejido comprende la piel.

Una realización de la presente invención proporciona un material de injerto implantable libre de endotoxinas, libre de antígenos e inmunológicamente inerte que se configura en una forma y espesor para retrasar la bioabsorción o reestructuración y para aumentar la resistencia a la degradación enzimática.

10 Aunque se describen múltiples realizaciones, todavía serán evidentes para los expertos en la técnica otras realizaciones de la presente invención a partir de la siguiente descripción detallada, que muestra y describe realizaciones ilustrativas de la invención.

Por consiguiente, la descripción detallada se debe considerar de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

Descripción detallada

15 La presente invención proporciona en general un material de injerto implantable que está libre de endotoxinas, libre de antígenos, y es inmunológicamente inerte y que se configura en una forma y espesor para retrasar la bioabsorción o reestructuración y para aumentar la resistencia a la degradación enzimática. También se proporcionan métodos para producir dicho material de injerto. Como se usa en esta memoria descriptiva, "libre de antígenos" se refiere a un material de tejido en el cual los antígenos están totalmente o sustancialmente eliminados
20 de los tejidos. Otras realizaciones de la invención proporcionan un material de injerto implantable que es absorbible y reestructurable, material de injerto colágeno que está "sustancialmente libre de pelo" y que es inmunológicamente inerte. Como se usa en esta memoria descriptiva, "reestructurable" se refiere a un material que se puede descomponer y reabsorber sin dar lugar a reacciones adversas y que es capaz de adaptarse al cuerpo promocionando y controlando la re-vascularización, re-población y regeneración del nuevo tejido. Como se usa en esta memoria descriptiva, "sustancialmente libre de pelo" se refiere a un material de injerto obtenido por el método de la presente invención. A menos que se especifique otra cosa, todos los porcentajes que se indican se dan en peso (% en peso).
25

30 La fuente del tejido animal se puede derivar de una fuente autóloga, heteróloga o alógena. El material de injerto se puede preparar de tejido obtenido de un ser humano o de animales. Los animales incluyen cerdos, ovejas, vacas, cabras, caballos u otros animales de este tipo. Los tejidos animales usados pueden incluir piel, arterias, válvulas cardíacas, huesos pericardio, fascia o duramadre.

Una realización de la presente invención proporciona un método para producir material de injerto colágeno. El método incluye las etapas de aislar y tratar las capas dérmicas de tejido porcino y lisar el material celular no colágeno utilizando "gradientes de presión osmótica." Como se usa en esta memoria descriptiva, el término
35 "gradientes de presión osmótica" se refiere a sumergir los tejidos de forma alternativa en soluciones cada vez más hipertónicas e hipotónicas. Los métodos incluyen además alterar las proteínas y el tejido no colágeno mediante el tratamiento del material de injerto con una mezcla de hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno, y preparar el material de injerto para conservación y/o utilización. Aunque la siguiente descripción se dirige al tejido o piel porcina, las realizaciones de la presente invención pueden ser adecuadas para otros tipos de material de injerto.

40 En ciertas realizaciones, se adquieren tejidos porcinos adecuados y después de un lavado inicial, se sumergen en solución de blanqueo de hipoclorito de sodio con el fin de destruir las bacterias y los virus. El tejido se puede sumergir, por ejemplo, durante 30-45 minutos. Después se congelan los tejidos. Aunque esta etapa de congelación ayuda a romper las células dentro de la matriz extracelular, es esencialmente una etapa de conveniencia y se puede omitir si se desea. Sin embargo, es necesario sumergir los tejidos porcinos en una solución de blanqueo o
45 equivalente para reducir el nivel de agentes microbianos presentes en los cueros. Alternativas adecuadas al hipoclorito de sodio que se pueden usar en la primera etapa de adquisición y en las etapas de congelado y descongelado incluyen peróxido de hidrógeno, hipoclorito de calcio y soluciones de yodóforo tal como povidona yodada.

50 Los tejidos porcinos congelados se ponen a continuación en una solución de blanqueo de hipoclorito de sodio y se descongelan en la misma durante aproximadamente 12 a 16 horas. En ciertas realizaciones, los tejidos se ponen en una solución de hipoclorito de sodio de 0,1 a 0,2 %.

Los tejidos se configuran después con un tamaño, forma y espesor deseados. En una realización, los tejidos enjuagados se cortan en tiras de un tamaño adecuado.

55 Las tiras de tejido porcino se ponen a continuación en una solución de detergente para eliminar las grasas de las mismas. Esta solución de detergente puede también separar la membrana celular y las proteínas rompiendo los lípidos. Se puede añadir también un agente de blanqueo a la solución de detergente con el fin de destruir las

bacterias y los virus. En una realización, el tejido porcino se sumerge preferiblemente en la solución de detergente mencionada antes durante aproximadamente media hora. Durante la sumersión en la solución de detergente, se puede afeitar el tejido porcino para eliminar los filamentos pilosos exteriores.

5 El tejido porcino se enjuaga a continuación en agua purificada o agua del grifo durante aproximadamente dos horas. Durante esta etapa de enjuagado, se separan la epidermis y la dermis del tejido utilizando un dermatomo para obtener un espesor adecuado. El espesor puede variar dependiendo del espesor final deseado del material de injerto. Por ejemplo, se puede preparar el material de tejido con un espesor que varía entre aproximadamente 0,051 a aproximadamente 0,254 cm. En una realización, el material de tejido tiene un espesor de 0,089 a 0,121 cm. En otra realización, el material de tejido tiene un espesor entre 0,178 y 0,254 cm.

10 La variación del espesor afecta la velocidad de absorción dentro del cuerpo cuando el material actúa por degradación o enzimas tales como colagenasa.

15 Las colagenasas son una clase de enzimas que descomponen el colágeno nativo que mantiene juntos los tejidos animales y se producen por una variedad de microorganismos y por muchas células animales diferentes. La colagenasa es uno de los mecanismos naturales del cuerpo para absorber y remodelar el colágeno. Por lo tanto, la colagenasa se puede utilizar para determinar la velocidad de descomposición o de absorción de un material por un mamífero hospedante.

20 El tejido porcino se transfiere a continuación a una primera solución de yodóforo. En una realización, se utilizó povidona yodada al 7,5 % y se dejó que el tejido porcino se empapara durante aproximadamente 2 horas. En otras realizaciones, el tejido porcino, en forma de tiras fue separado temporalmente de la solución de reserva de yodóforo de manera que el pelo adicional se pudo separar por afeitado. Cuando las tiras de tejido porcino habían sido empapadas durante un tiempo suficiente en la primera solución de reserva de yodóforo se enjuagó entonces el tejido con agua y se transfirió a otra solución de yodóforo, por ejemplo, povidona yodada al 10 %, durante aproximadamente media hora para reducir además el nivel de carga de materiales celulares no colágenos presentes en las muestras de tejido porcino. Después de esta segunda sumersión en solución de yodóforo, las tiras de tejido porcino se enjuagan de nuevo con agua, esta vez durante aproximadamente 3 horas. Después de enjuagar, los tejidos porcinos se recortan a sus dimensiones finales.

En una realización alternativa, se puede tratar el tejido porcino con una solución de blanqueo que contiene hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio.

30 Las porciones de tejido porcino se miden a continuación y se clasifican en lotes de área superficial conocida. Cada lote de tejido porcino puede ser tratado opcionalmente con una solución de antibiótico para eliminar las bacterias indeseadas. En una realización, el tejido porcino se trata con una concentración de una solución de antibiótico de aproximadamente 2000 mililitros por cada 0,4645 metros cuadrados de tejido porcino. Los antibióticos que se pueden utilizar incluyen sulfato de kanamicina al 0,05 % en una solución salina al 0,9 %. Otros antibióticos adecuados incluyen neomicina, bacitracina, tetraciclina y otros antibióticos.

35 Después de tratamiento con antibióticos, los lotes respectivos de tejido porcino se sumergen entonces de modo alternativo en soluciones cada vez más hipertónicas e hipotónicas durante intervalos de 2 horas. En una realización, las soluciones hipertónicas incluyen cloruro de sodio al 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 % y 12 % en agua purificada. La solución hipotónica puede incluir agua purificada. Cada tratamiento consiste en una sumersión de 2 horas con o sin agitación. Por lo tanto, esta etapa en la producción de un material de injerto inmunológicamente inerte requiere 12 tratamientos de dos horas durante un total de aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, un lote de tejido porcino se pone en la solución salina hipertónica al 2 % durante dos horas. Después este lote de tejido porcino se pone en el agua purificada hipotónica durante dos horas y después en una solución salina hipertónica al 4 % durante dos horas. Este procedimiento se continúa con la solución salina al 12 %.

45 El tratamiento del lote de tejido porcino con soluciones alternativas hipertónicas e hipotónicas actúa para romper las membranas celulares creando un gradiente de presión osmótica a través de las membranas celulares. Se ha encontrado que la naturaleza cíclica de aumento y reducción de las presiones osmóticas utilizando soluciones hipertónicas e hipotónicas es muy eficaz en el lisado de las células presentes en el tejido. El aumento gradual de la concentración de las soluciones hipertónicas es un medio preferido de aumento de esta acción de lisado.

50 En algunas realizaciones, la concentración de las soluciones hipertónicas puede incluir soluciones al 1 %, 3 %, 5 %, 7 %, 9 %, y 11 % y otras series de soluciones cada vez más concentradas. Cualquier solución acuosa iónica que sea compatible con el uso que se pretende del tejido porcino será adecuada para uso como una solución hipertónica en este tratamiento. De modo similar, cualquier solución acuosa no iónica que sea compatible con el uso que se pretende del tejido porcino será adecuada para uso como una solución hipotónica en este tratamiento.

55 Después del último enjuagado con solución hipotónica, se pone entonces el tejido porcino en una mezcla de una solución cáustica y una solución de peróxido. En una realización, se utiliza una solución de hidróxido de sodio 1 N y una solución de peróxido de hidrógeno al 3 % durante aproximadamente dos horas. En algunas realizaciones los intervalos de hidróxido de sodio que se pueden usar son de 0,1 N a 5 N, y los intervalos para peróxido de hidrógeno

- incluyen entre aproximadamente 0,1 y 20 %. En otras realizaciones los intervalos de hidróxido de sodio que se pueden usar son de 0,25-3 N, y los intervalos para peróxido de hidrógeno incluyen entre aproximadamente 0,75 %-10 %. En otras realizaciones más, la concentración de la solución de peróxido usada está entre 1-3 %.
- 5 Realizaciones alternativas de esta etapa pueden incluir el tratamiento del tejido porcino con equivalentes funcionales de hidróxido de sodio, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, dodecilsulfato de sodio, urea, fenol, o ácido fórmico. Los equivalentes alternativos o funcionales de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, incluyen ácido peracético, ácido perbenzoico, peróxido de benzoilo, peróxido de sodio, o permanganato de potasio.
- 10 El tratamiento del tejido porcino con la mezcla de una solución cáustica y una solución de peróxido separa la epidermis del tejido y la mayor parte de cualquier pelo remanente que pudiera estar contenido o atrapado en los poros del tejido porcino además de destruir el material no colágeno, por ejemplo, los antígenos. El tejido porcino se blanquea también. Esta etapa se puede realizar con agitación en una cámara de reacción como se describe en la patente de Estados Unidos 6.933.103.
- 15 El tejido porcino se agita durante esta etapa de sumersión con un mezclador de paletas de tipo conocido que opera a aproximadamente 120 rotaciones por minuto. Una vez que se ha tratado el tejido porcino durante el tiempo asignado con la solución de hidróxido de sodio y la solución de peróxido de hidrógeno, el tejido porcino se pone después en agua y se agita utilizando un mezclador de paletas que opera a aproximadamente 120 rotaciones por minuto. Este enjuague con agua es esencialmente una etapa de pulido que es una continuación del tratamiento con hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno de la etapa anterior debido al arrastre de iones hidróxido desde la etapa anterior. Típicamente el pH del enjuague con agua purificada aumentará y se hará altamente cáustico pero menos cáustico que la primera solución de hidróxido de sodio. Este pH ligeramente inferior es menos destructivo para el colágeno de la matriz extracelular del tejido porcino, pero continuará separando el material celular no colágeno de la matriz extracelular.
- 20 Una vez separado de la cámara de reacción, el tejido porcino se enjuaga con agua durante aproximadamente una hora. Esta etapa de enjuagado se puede realizar múltiples veces. Esta etapa de enjuagado elimina los pirógenos y los iones de peróxido de hidrógeno e hidroxilo arrastrados desde la matriz extracelular del tejido porcino. En esta etapa el tejido porcino ha sido sometido a una separación sustancial de todo el material celular no colágeno, tal como antígenos, de la matriz extracelular del mismo.
- 25 En una etapa opcional, después de los enjuagues con agua, el tejido porcino inmunológicamente inerte resultante puede ser reticulado químicamente con un agente reticulante.
- 30 Se han utilizado aldehídos y otros agentes reticulantes en implantes de tejido para reticular y unir los antígenos como un medio de reducir la antigenicidad. Frecuentemente el efecto secundario indeseable de la unión de antígenos es la reticulación del tejido hasta un grado tal que retrasa o evita de forma adversa la absorción por el cuerpo. Además, cuando se usa un agente reticulante para enmascarar o secuestrar los antígenos, cualquier rotura espontánea del enlace de secuestro libera el antígeno y produce respuestas antigénicas localizadas que pueden producir el fracaso del implante. En la presente invención, no es necesario el agente reticulante para reducir la antigenicidad porque el tejido ya está libre de antígenos. Por lo tanto, el agente reticulante se puede usar únicamente con el fin de controlar la velocidad de absorción por el cuerpo.
- 35 Dependiendo del grado de reticulación deseado, el tratamiento de reticulación usado está en el intervalo entre aproximadamente 0,01 a 5 %. En una realización se usa glutaraldehído a una concentración de 1,5 %. Otros agentes reticulantes adecuados que se pueden usar incluyen aldehído, formaldehído, dialdehídos, almidón dialdehído, carbodiamidas, epóxidos e isocianatos.
- 40 El tejido reticulado se enjuaga entonces con agua y después se somete a una solución opcional de peróxido de hidrógeno durante una hora adicional. Esta etapa blanquea el tejido hasta un color casi blanco.
- 45 En algunas realizaciones, después de los enjuagues finales con agua, tanto en los tejidos reticulados como en los no reticulados, el tejido se sumerge en una solución salina al 0,9 % durante aproximadamente media hora para estabilizar el tejido porcino y hacer que sea isotónico con respecto a un receptor del injerto.
- El tejido porcino es ahora un material de injerto libre de antígenos e inmunológicamente inerte que está listo para implantación. El material de injerto porcino puede ser entonces envasado, etiquetado y esterilizado y conservado para uso futuro. Una alternativa al envasado y esterilización estándar es liofilizar el material de injerto porcino.
- 50 Como se ha indicado antes, un material de injerto producido según el método de la presente invención incluye una matriz extracelular colágena de la que se ha eliminado sustancialmente todo el material celular biorreactivo. Los materiales de injerto producidos por el método de la presente invención se pueden usar para procedimientos quirúrgicos tales como las cintas de sujeción (slings) para el tratamiento de la incontinencia urinaria, mallas quirúrgicas para reparación de hernias, agentes de aumento del volumen para cosmética o cirugía reconstructiva, reconstrucciones de la pared abdominal, reconstrucciones del suelo pélvico, sustituciones de válvulas cardíacas, reparaciones del pericardio, o trasplantes de arterias.
- 55

Algunas realizaciones de la presente descripción se resumen como sigue:

- 5 1. Un método de preparación de un material de injerto reestructurable y absorbible que está libre de antígenos y que es inmunológicamente inerte, en el cual un tejido animal se sumerge en una solución de blanqueo; se lava con una solución de detergente; se enjuaga para eliminar la solución de detergente; se configura en una forma física y espesor deseados; se sumerge en una solución de yodóforo; se enjuaga para eliminar la solución de yodóforo; se sumerge en una solución hipertónica; y se enjuaga para eliminar la solución hipertónica; en donde el método comprende:
 - (a) agitar el tejido animal en una mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido para proporcionar un tejido animal libre de antígeno; y
 - 10 (b) enjuagar el tejido animal sustancialmente libre de pelo y libre de antígeno con agua.
2. El método del punto 1, en donde el tejido animal procede de una fuente autóloga, heteróloga o alógena y se deriva de un tejido porcino, bovino, equino, de roedor o humano.
3. El método del punto 1, en donde la mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido comprende una solución de hidróxido de sodio que tiene una concentración entre aproximadamente 0,1-5 N y la solución de peróxido que tiene una concentración entre aproximadamente 0,1-20 % en peso.
- 15 4. El método del punto 3, en donde la mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido comprende una solución de hidróxido de sodio que tiene una concentración entre aproximadamente 0,25-3 N y la solución de peróxido que tiene una concentración entre aproximadamente 0,75-10 % en peso.
5. El método del punto 1, en donde el material de injerto se sumerge además en una solución salina después de la etapa (b).
- 20 6. El método del punto 1, en donde el material de injerto se reticula químicamente además después de la etapa (b).
7. El método del punto 1, en donde el material de injerto está libre de pelo.
8. Un material implantable obtenido por el método según los puntos 1 a 7, que comprende:
 - 25 un material de tejido sustancialmente libre de pelo, libre de endotoxinas e inmunológicamente inerte que tiene un espesor de aproximadamente 0,051-0,254 cm, y que es bioabsorbible y reestructurable, en donde el material de tejido es un derivado dérmico.
 9. El material implantable del punto 8, en donde el material de tejido se reticula químicamente para retrasar la bioabsorción o reestructuración y para aumentar la resistencia a la degradación enzimática.
 10. Una cinta (sling), una malla y un agente de aumento del volumen que comprende el material implantable del punto 8.
- 30 11. Un método de preparación de un material de injerto de tejido reestructurable y absorbible que está libre de pelos y es inmunológicamente inerte, que comprende las etapas de:
 - (a) sumergir un tejido animal en una solución de blanqueo;
 - (b) lavar el tejido animal en una solución de detergente;
 - 35 (c) enjuagar el tejido animal para eliminar la solución de detergente;
 - (d) configurar el tejido animal en una forma física y espesor deseados;
 - (e) sumergir el tejido animal en una solución de yodóforo;
 - (f) enjuagar el tejido animal para eliminar la solución de yodóforo;
 - (g) sumergir el tejido animal en una solución hipertónica;
 - 40 (h) enjuagar el tejido animal para eliminar la solución hipertónica;
 - (i) agitar el tejido animal en una mezcla de solución caústica y de solución de peróxido; y
 - (j) enjuagar el tejido animal con agua para eliminar la mezcla de solución caústica y solución de peróxido.
12. El método del punto 11, en donde la etapa de sumersión del tejido animal en una solución hipertónica comprende además las etapas de:

sumergir el tejido animal en una serie de soluciones cada vez más hipertónicas; y enjuagar el tejido animal después de cada sumersión en una solución hipotónica para eliminar la solución hipertónica.

5 13. El método del punto 11, en donde la mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido comprende una solución de hidróxido de sodio que tiene una concentración entre aproximadamente 0,1-5 N y la solución de peróxido que tiene una concentración entre aproximadamente 0,1-20 % en peso.

14. El método del punto 13, en donde la mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido comprende una solución de hidróxido de sodio que tiene una concentración entre aproximadamente 0,25-3 N y la solución de peróxido que tiene una concentración entre aproximadamente 0,75-10 % en peso.

10 15. El método del punto 11, en donde el material de tejido se sumerge en una solución salina después de la etapa (j).

16. El método del punto 11, en donde el material de tejido se reticula químicamente después de la etapa (j).

15 17. Un método de preparación de un material implantable, libre de endotoxinas, libre de antígenos e inmunológicamente inerte que es absorbible y reestructurable, que comprende las etapas de lisar el tejido utilizando un gradiente de presión osmótica seguido por la separación de los componentes inmunológicos restantes mediante el tratamiento del tejido con una solución caústica de peróxido seguido por un enjuague para eliminar los residuos para proporcionar un material implantable sustancialmente libre de pelo.

18. Un método del punto 17, en donde el tejido comprende piel, arterias, válvulas cardíacas, huesos pericardio, fascia, o duramadre.

19. Un método del punto 17, en donde el material implantable está químicamente reticulado.

20 20. Un método del punto 17, en donde el material implantable tiene un espesor de aproximadamente 0,05-0,25 cm.

Preparación del material de tejido

25 Se prepararon tres versiones de mallas, por los métodos descritos en esta memoria, para analizar diferentes velocidades de absorción. La primera versión se preparó utilizando cortes de piel porcina con un espesor de 0,089 cm a 0,122 cm. La segunda versión se preparó utilizando cortes de piel porcina con un espesor de 0,178 cm a 0,254 cm. La tercera versión se preparó utilizando cortes de piel porcina con un espesor de 0,089 cm a 0,122 cm y posteriormente se trató con glutaraldehído a una concentración de 1,5 %.

30 Se utilizó el tratamiento con colagenasa para simular la absorción por el cuerpo de un implante de colágeno. La colagenasa utilizada era un tipo 1A obtenido de Sigma Aldrich, catálogo número C-2674. Después de esterilización, cada una de las versiones se puso en una solución de colagenasa de 20 mg/mL a una tasa de 0,89 mL de solución de colagenasa por centímetro cuadrado de tejido. Se incubaron las diferentes versiones de tejidos a 35 °C durante 48 horas.

Medida de la resistencia a la tracción y resistencia tensil

35 Se determina una instantánea de la resistencia de una dermis porcina después de reacción con una cantidad conocida de colagenasa a temperatura constante midiendo la resistencia a la tracción y la resistencia tensil. La resistencia a la tracción y la resistencia tensil se utilizan como una medida de la integridad del colágeno, por tanto de la absorción. La resistencia relativa de la dermis porcina en cualquier tiempo dado es equivalente al tiempo relativo necesario para retener cualquier resistencia dada. De esta manera, se pueden usar los presentes datos como una representación de las velocidades relativas de absorción de la dermis porcina tratada por el cuerpo.

40 Para medir la resistencia a la tracción de las muestras de tejido, se cortaron las muestras en forma de un reloj de arena. Las dimensiones del cuello o región estrecha de las muestras de tejido en forma de reloj de arena fueron aproximadamente 1,27 cm por 1,27 cm. Los espesores de las muestras se midieron también en esta región. Se pusieron las muestras en un Instron® o dispositivo de medida similar y se estiraron hasta el punto de fallo. Se registró la fuerza máxima (en libras) necesaria para rasgar el tejido. La fuerza (en libras) dividida por la anchura (en pulgadas) da como resultado la resistencia a la tracción en libras/pulgada lineal.

45 La medida de la resistencia tensil se determinó dividiendo la fuerza por el espesor (en pulgadas) dando como resultado la resistencia tensil en libras/pulgada cuadrada.

Ejemplo 1

La siguiente tabla muestra los resultados de someter a la colagenasa diferentes versiones de dermis porcina tratada.

Ensayo N°	Versión	Colagenasa	Resistencia a la tracción Libras/pulgada (kg/cm)	Resistencia tensil libras/pulgada cuadrada (kg/cm ²)
1	Delgada	colagenasa a 20 mg/mL	2,76 (0,50)	71,6 (5,03)
2	Gruesa	colagenasa a 20 mg/mL	46,68 (8,34)	258,5 (18,18)
3	Delgada con glutaraldehido	colagenasa a 20 mg/mL	51,76 (9,24)	956,8 (67,28)
4	Delgada-Control	ninguna	84,34 (15,06)	1500,0 (105,48)

5 Esta tabla muestra que el tejido porcino control (material preparado según esta patente) es inicialmente muy fuerte -
 84,34 libras/pulgada (15,06 Kg/cm) de resistencia a la tracción (Ensayo 4). Cuando se implanta el implante porcino
 será absorbido y reestructurado por el cuerpo. En presencia de colagenasa el implante porcino delgado se
 descompone, se absorbe, como es evidente por la resistencia a la tracción y la resistencia tensil - 2,76
 libras/pulgada (0,50 Kg/cm) y 71,6 libras/pulgada (5,03 Kg/cm) respectivamente (Ensayo 1). Aumentando el espesor
 10 la resistencia sustancial retenida por el implante como se ve por el Ensayo 2 es de 46,68 libras/pulgada (8,34 Kg/cm)
 en comparación con 2,76 libras/pulgada (0,50 kg/cm) para la versión delgada. Tratando la versión delgada con
 glutaraldehído la velocidad de descomposición o de absorción se reduce adicionalmente como es evidente por el
 Ensayo 3 – 51,76 libras/pulgada (9,24 Kg/cm). De esta manera la absorción deseada se puede ajustar cambiando el
 espesor y/o la reticulación del implante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de preparación de un material de injerto reestructurable y absorbible que está libre de antígenos y que es inmunológicamente inerte en el cual un tejido animal se sumerge en una solución de blanqueo; se lava con una solución de detergente; se enjuaga para eliminar la solución de detergente; se configura en una forma física y espesor deseados; se sumerge en una solución de yodóforo; se enjuaga para eliminar la solución de yodóforo; se sumerge en una solución hipertónica; y se enjuaga para eliminar la solución hipertónica; en donde el método comprende:
- (a) agitar el tejido animal en una mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido para proporcionar un tejido animal sustancialmente libre de pelo y libre de antígeno; y
- 10 (b) enjuagar el tejido animal sustancialmente libre de pelo y libre de antígeno con agua.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el tejido animal procede de una fuente autóloga, heteróloga o alógena y se deriva de un tejido porcino, bovino, equino, de roedor o humano.
3. El método de la reivindicación 1, para preparar un material de injerto de tejido reestructurable y absorbible que está libre de pelo y es inmunológicamente inerte, que comprende las etapas de:
- 15 (a) sumergir un tejido animal en una solución de blanqueo;
- (b) lavar el tejido animal en una solución de detergente;
- (c) enjuagar el tejido animal para eliminar la solución de detergente;
- (d) configurar el tejido animal en una forma física y espesor deseados;
- (e) sumergir el tejido animal en una solución de yodóforo;
- 20 (f) enjuagar el tejido animal para eliminar la solución de yodóforo;
- (g) sumergir el tejido animal en una solución hipertónica;
- (h) enjuagar el tejido animal para eliminar la solución hipertónica;
- (i) agitar el tejido animal en una mezcla de solución caústica y solución de peróxido; y
- 25 (j) enjuagar el tejido animal con agua para eliminar la mezcla de solución caústica y solución de peróxido para proporcionar el material de injerto de tejido libre de pelo.
4. El método de la reivindicación 3, en donde la etapa de sumersión del tejido animal en una solución hipertónica comprende además las etapas de:
- sumergir el tejido animal en una serie de soluciones cada vez más hipertónicas; y enjuagar el tejido animal después de cada sumersión en una solución hipotónica para eliminar la solución hipertónica.
- 30 5. El método de las reivindicaciones 1 o 3, en donde la mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido comprende una solución de hidróxido de sodio que tiene una concentración entre aproximadamente 0,1-5 N y la solución de peróxido que tiene una concentración entre aproximadamente 0,1-20 % en peso.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la mezcla de una solución caústica y una solución de peróxido comprende una solución de hidróxido de sodio que tiene una concentración entre aproximadamente 0,25-3 N y la solución de peróxido que tiene una concentración entre aproximadamente 0,75-10 % en peso.
- 35 7. El método de las reivindicaciones 1 o 3, en donde el material de tejido se sumerge en una solución salina después de la etapa (b) y de la etapa (j), respectivamente.
8. El método de las reivindicaciones 1 o 3, en donde el material de tejido se reticula químicamente después de la etapa (b) y de la etapa (j), respectivamente.
- 40 9. Un método de preparación de un material implantable, libre de endotoxinas, libre de antígenos e inmunológicamente inerte que es absorbible y reestructurable, que comprende las etapas de lisar el tejido utilizando un gradiente de presión osmótica seguido por la separación de los componentes inmunológicos restantes mediante el tratamiento del tejido con una solución caústica de peróxido seguido por un enjuague para eliminar los residuos para proporcionar un material implantable sustancialmente libre de pelo.
- 45 10. Un método de la reivindicación 9, en donde el tejido comprende piel, arterias, válvulas cardíacas, huesos pericardio, fascia, o duramadre.

11. Un método de la reivindicación 9, en donde el material implantable está reticulado químicamente.
12. Un método de la reivindicación 9, en donde el material implantable tiene un espesor de aproximadamente 0,05-0,25 cm.
13. Un material implantable obtenido por un método según las reivindicaciones 1 a 12, que comprende:
 - 5 un material de tejido sustancialmente libre de pelo, libre de endotoxinas e inmunológicamente inerte que tiene un espesor de aproximadamente 0,051-0,254 cm, y que es bioabsorbible y reestructurable, en donde el material de tejido es un derivado dérmico.
 14. El material implantable de la reivindicación 13, en donde el material de tejido se reticula químicamente para retrasar la bioabsorción o reestructuración y para aumentar la resistencia a la degradación enzimática.
- 10 15. Una cinta (sling), una malla y un agente de aumento del volumen que comprende el material implantable de la reivindicación 13.
16. Un material de injerto reestructurable y absorbible obtenido por el procedimiento de la reivindicación 9, en donde el tejido comprende la piel.