

P.- 15.046.-

A 19929. Case 146-139 F

28 ENE 1927

REHECHA I.

230 761



230.761

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

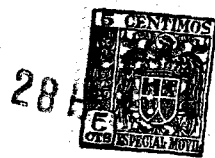
por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en Ten Light Street, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE CONSERVACION DE TEJIDOS".-

La presente invención se refiere a la conservación de tejidos separados de un organismo animal sano por la cual dicho tejido conservado puede ser trasplantado en forma de injertos heterogéneos a otros organismos vivientes sin efectos perjudiciales posteriores para dichos organismos.

Como el suministro de tejidos humanos adecuados que se pueden conservar es limitado, es especialmente conveniente proporcionar un método de conservación de tejidos



28

230 761

de otras procedencias que puedan ser trasplantados a los seres humanos sin efectos perjudiciales; y es igualmente conveniente llegar a fuentes de tejidos que puedan constituir la fuente de injertos heterogéneos entre cualquier especie
5 de organismos animales, humanos o no humanos.

En la conservación de tejidos como fuente de injertos heterogéneos, conviene conservar tales tejidos de tal manera que se venza la longevidad de los antígenos o anticuerpos que existen en la proximidad de la periferia de
10 cada célula, lo que tiene como consecuencia que, al suprimir dichos antígenos o anticuerpos de las células conservadas así, las células del tejido trasplantado al injertar no se trabajan con su adherencia de manera que se opongán o establezcan reacciones indeseables entre el organismo de te-
15 jido a injertar y la capa matriz del injerto, proporcionando el tejido conservado de esta manera una fuente muy conveniente de material para operaciones de cirugía plástica y análogos.

El objeto primordial de esta invención es proporcionar medios para la conservación de tejidos con el fin
20 de disminuir y separar los antígenos o anticuerpos de las células de los tejidos conservados, con lo cual pueden ser trasplantados posteriormente a otros organismos vivientes de la misma especie o de especie diferente con resultados
25 satisfactorios.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un suministro de tejidos conservados que pueden ser trasplan-



230 761

tados desde un animal a otro a voluntad en una operación quirúrgica.

De acuerdo con la invención, se proporciona un método de conservación de tejidos, que consiste en separar el tejido de un organismo animal sano en condiciones de esterilidad y mantener el tejido separado en estado de refrigeración en un baño en un recipiente aireado de un componente sanguíneo de animal de igual tipo a aquél del que se ha separado el tejido, con la consiguiente disminución de los antígenos de las células del tejido.

El presente proceso utiliza tejidos de cualquier animal de sangre caliente, con lo cual pueden ser trasplantados de un animal a otro o a seres humanos sin ningún efecto perjudicial para la capa matriz a la cual se trasplanta. En el caso de tejidos que tienen células de cierta longevidad, el presente proceso fomenta también el desarrollo de nuevas células del tejido durante la conservación lo cual facilita la prontitud con que dicho tejido trasplantado se integra con el organismo al cual se trasplanta.

En la práctica de la invención se pueden emplear tejidos animales apropiados de cualquier procedencia, como son, por ejemplo los de animales domésticos tales como ovejas, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos y caballos, Sin embargo, cualquiera que sea la procedencia, el tejido debe separarse del organismo en condiciones estériles con objeto de inhibir su contaminación por sustancias o cuer-



230 761

pos extraños que pudiesen ocasionar efectos perjudiciales durante la conservación del tejido o al trasplantar el tejido conservado a otro organismo. Asimismo, es conveniente que el tejido se obtenga prontamente después de la muerte del animal cuando el tejido está todavía vivo para inhibir la deterioración. Igualmente, conviene conservar solamente tejidos sanos, libres de enfermedades, con el fin de prevenir evidentes efectos perjudiciales a los tejidos durante la conservación o al tejido al que pueda ser trasplantado dicho tejido conservado; por lo tanto, los animales deben ser examinados para eliminar los enfermos.

No es necesario clasificar los diversos tejidos animales en cuanto a tipos, ni tampoco es necesario al practicar la presente invención clasificar la sangre del animal original en cuanto a su tipo o característica. Sin embargo, para conservar el tejido y fomentar y mantener al desarrollo de nuevas células, durante la conservación del tejido, es necesario que éste se mantenga en plasma sanguíneo o suero sanguíneo, los cuales deben ser de animal del mismo tipo que el del tejido a conservar.

Se ha determinado que cuando el tejido se separa del animal origen se coloca en un recipiente con plasma sanguíneo o suero sanguíneo de animal del mismo tipo que el del tejido a conservar en ellos, se produce el desarrollo de células nuevas durante al período de conservación en tanto que el plasma sanguíneo o suero sanguíneo proporcionen una nutrición adecuada para el tejido y sus células.



230 761

Se pueden hacer exámenes microscópicos de porciones de tejido conservado a intervalos adecuados para determinar si las células han comenzado a deteriorarse, por ejemplo por atrofia o necrosis en el caso de células de cierta longevidad. Dichas condiciones, si se observan al efectuar el examen, pueden superarse; y se pueden mantener condiciones de vida y de desarrollo del tejido adecuadas renovando el contenido del recipiente con un suministro nuevo y reciente de plasma sanguíneo o de suero sanguíneo. El plasma sanguíneo o el suero sanguíneo añadidos deben ser, por supuesto, de animal del mismo tipo que el del tejido a conservar. A este respecto es necesario que se haga la oportuna indicación del tipo del tejido en cada recipiente al tiempo que dicho tejido se separa de su origen y se coloca en el recipiente.

En la práctica de la invención, el tejido, cuando se separa del organismo origen, se coloca en un recipiente de tipo adecuado tal como vidrio y de un tamaño apropiado para acomodar el tejido a conservar. Sin embargo se puede usar cualquier material de almacenamiento apropiado que sea inerte para las materias contenidas en él y que no se deteriore con el tiempo.

El fluido a colocar en el recipiente puede consistir en plasma sanguíneo junto con cualquier antibiótico, tal como penicilina o sulfadiazeno sódico. El plasma sanguíneo utilizado se puede diluir hasta 90% en volumen con solución salina normal; sin embargo, como el manteni-



230761

miento de la vida del tejido depende de la presencia de suficiente plasma sanguíneo, se puede utilizar una solución más concentrada si el tejido ha de almacenarse indefinidamente. Asimismo, el uso de una solución más concentrada, tal como, por ejemplo, plasma sanguíneo integral, elimina la necesidad de realizar frecuentes exámenes del tejido para determinar si se ha producido deterioración. Igualmente, se puede utilizar suero sanguíneo en lugar de plasma sanguíneo, en cuyo caso, sin embargo, el tejido no se conservará viable tanto tiempo como si se usase plasma sanguíneo.

Se ha determinado que si el contenido del recipiente se mantiene a temperaturas relativamente bajas en comparación con la temperatura corporal del organismo origen del tejido, la velocidad de agotamiento de los principios nutritivos del plasma sanguíneo o del suero sanguíneo para el tejido, se reduce materialmente. Sin embargo, si la temperatura se rebaja hasta el punto de que el contenido del recipiente se congele, se ha determinado que el tejido que se conserva muere y no se vuelve viable al trasplantarle a un organismo viviente. Por ello, para reducir los intervalos en los cuales puede ser necesario renovar el plasma sanguíneo o el suero sanguíneo del recipiente, por una parte, mientras que, por otra parte, se mantiene el tejido a conservar en forma viable, se ha determinado que la temperatura de almacenamiento óptima es de 5° C. pero que se pueden utilizar temperaturas de refrigeración más elevadas.



230761

También se ha encontrado que todos los tejidos animales, cuando se conservan como se describe aquí, no solamente se mantienen visibles, sino que en el caso de los tejidos de cierta longevidad se fomenta el desarrollo de células fibroblásticas. La célula fibroblástica es la más primitiva de las células de tejido, y su desarrollo se fomenta y mantiene por el plasma sanguíneo o el suero sanguíneo contenidos en el recipiente.

Como ya se ha indicado, el plasma sanguíneo o el suero sanguíneo, usados son de animal del mismo tipo que el tejido a conservar, si bien no es necesario que el plasma sanguíneo o el suero sanguíneo sean del mismo animal que ha servido como fuente del tejido. Por ejemplo, si se va a conservar tejido de buey, podrá usarse plasma sanguíneo o suero sanguíneo de cualquier buey como medio de conservación; si se va a conservar tejido de caballo, entonces se puede usar plasma sanguíneo o suero sanguíneo de cualquier caballo. Por ejemplo, no se puede emplear plasma sanguíneo de buey para conservar satisfactoriamente tejidos de un animal de un tipo diferente.

En dicha conservación se ha encontrado que los antígenos o anticuerpos que rodean las células cerca de la periferia se separan del tejido a conservar en el baño de plasma sanguíneo o de suero sanguíneo y lo deterioran por el deterioro natural del metabolismo.

Para mantener esta separación de antígenos o anticuerpos de las celdas del tejido en conservación y para

28



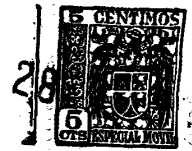
230 761

5 incrementar la disminución y separación de dichos antígenos y anticuerpos de las células presentes por disipación en el plasma sanguíneo o en el suero sanguíneo se ha visto que es conveniente que el recipiente sea de un tamaño tal que contenga el tejido a conservar inundado en el baño de plasma sanguíneo o suero sanguíneo con un espacio de aire de una magnitud apropiada sobre dicho baño, siendo dicho espacio aproximadamente de un volumen cuatro veces menor que el volumen del baño.

10 Después ocurre que el oxígeno del aire penetra en el baño y reacciona con los antígenos o anticuerpos de manera tal que acelera la dispersión y la separación de ellos en el baño de plasma sanguíneo o de suero sanguíneo.

15 Se ha determinado que por este procedimiento se pueden conservar tejidos de diversos tipos y clases, extendiéndose estos tejidos desde los que tienen células de vida larga, tales como huesos, cartílagos, tendones, vasos sanguíneos, aponeurosis, músculos y córnea a tejidos de vida celular más corta, como son la piel y los nervios. En el caso de los tejidos de vida más larga, se fomenta también el desarrollo de células fibroblásticas; en el caso de los tejidos de vida más corta, el fomento del desarrollo celular puede llegar hasta el punto de disminuir los retornos.

25 Como otra mejora del proceso que incluye el mejoramiento de la oxigenación y la consiguiente separación incrementada de los antígenos o anticuerpos de las células del tejido conservado, se ha encontrado que es ventajoso



230 761

agitar el recipiente a intervalos controlados o a una velocidad controlada para aumentar con ello la oxigenación del tejido conservado.

5 En los casos en que tales tejidos se emplean para hacer injertos heterogéneos, la separación de los antígenos o anticuerpos del tejido conservado conduce a un tejido de injerto que no reacciona en oposición a los antígenos o anticuerpos del organismo matriz que recibe el tejido y por ello se obtiene un injerto más eficazmente trabajable
10 que en el caso de un injerto hecho con tejido recientemente cogido y no conservado así.

Como ejemplo específico, se ha conservado una córnea de ternera de acuerdo con esta invención y dicha córnea se ha injertado en la córnea de un perro ciego de manera que se le devolviese la visión, habiendo agarrado dicho
15 injerto y siendo observable la unión por examen y estando sometido el perro actualmente a ensayos que indican la restauración de la visión cuando dichos ensayos se realizaron a las seis semanas del injerto.

20 Como otro ejemplo específico, se injertó en un perro tejido de piel de ternera conservado de acuerdo con esta invención; y durante la observación el injerto indicó que había agarrado o se había combinado; y actualmente, seis semanas después del injerto, la piel acusaba el haberse unido a la piel del perro y se apreció por ensayos el flujo de
25 la corriente sanguínea del perro por la piel injertada.

Como un tercer ejemplo específico se injertó



230 761

5 un tendón de ternera conservado de acuerdo con la invención en el hombro lacerado de un ser humano; y el tendón injertado se unió o combinó con el tejido del hombro; y actualmente pasadas ocho semanas el injerto indica por ensayo que ha agarrado volviendo a funcionar el tendón del cual el paciente hubiera sido privado de otro modo por la herida.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 13 de Septiembre de 1.955 bajo el número 534.174, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- o - N O T A - o -

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Un método de conservación de tejidos caracterizado porque se separa el tejido de un organismo animal sano en condiciones de esterilidad y se mantiene el



230 761

tejido separado en estado de refrigeración en un baño en un recipiente aireado de un componente sanguíneo de animal del mismo tipo a aquél del cual se ha tomado el tejido, con la consiguiente disminución de los antígenos de las células del tejido.

5

2º. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el recipiente se agita durante la aireación del baño.

10

3º. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el tejido procede de huesos, cartílagos, tendones, vasos sanguíneos, aponeurosis, músculos, uréteres o córneas, fomentando el mantenimiento en el estado de refrigeración el desarrollo de células fibroblásticas.

15

4º. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el tejido procede de piel o de nervios.

20

5º. - Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que el baño incluye un agente antibiótico.

25

6º. - Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que el componente sanguíneo es plasma sanguíneo ó suero sanguíneo.

7º. - Un método de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizado por el hecho de que al plasma sanguíneo o el suero sanguíneo se utilizan en forma de solución



230 761

salina normal que contiene por lo menos 10% en volúmen de plasma sanguíneo o de suero sanguíneo.

5 8º. - Un método de injertación, caracterizado por usar un tejido conservado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como fuente de injertos heterogéneos sobre organismos de otros animales, fomentando la eliminación de los antígenos la reacción favorable del organismo matriz sobre el cual se injerta el tejido conservado.

10 9º. - Un método de conservación de tejidos. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 ENF 1957

P. A.
Alberto de Sotomayor
Por Poder.