



Patent beschränkt
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(51) Int. Cl.⁶: **A 61 K 38/39**
A 61 F 2/10

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DD A 61 K / 326 463 4	10. 03. 89	11. 07. 90	13. 06. 96

(30) Unionspriorität:

—

(72) Erfinder:	Freistedt, Bernd, Dipl.-Biol. Dr. rer. nat., 16352 Basdorf, DE; von Versen, Rüdiger, Dr. med., 12679 Berlin, DE; Matthes, Gert, MR Prof. Dr. sc. med., 10179 Berlin, DE
(73) Patentinhaber:	Bereich Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin, DE
(74) Vertreter:	Wehlan, Helmut, Dr. rer. nat., Pat.-Anw., 10247 Berlin

(54) Verfahren zur Herstellung von Gewebeimplantaten

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

Vos, O. C. Kaalen and L. Budke „Radiation protection by a number of substances preventing freezing damage; I. Protection of mammalian cells in vitro“ in Int. J. Rad. Biol., **9** (2) (1965), S. 133–142;
Ashwood-Smith M. J. „Radioprotective and cryoprotective properties of dimethyl sulfoxide in cellular systems“ in Annals New York Academy of Sciences **141** (1) (1967), S. 59/60

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von sterilen Durapräparaten aus menschlichem oder tierischem Gewebe durch Spülen, Entfetten, Wässern, Einfrieren, Sterilisieren und Konfektionieren des Gewebes, **dadurch gekennzeichnet**, daß unmittelbar vor dem Einfrieren eine 5 bis 95%ige wäßrige Lösung eines radioprotektiven Wirkstoffes für 0,5 bis 6 Stunden auf das Gewebe einwirkt und dieses anschließend konfektioniert und strahlensterilisiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Strahlenprotectiva mehrwertige Alkohole, wie Glykol, Propylenglykol, Triethylenglykol, Erythrite, Pentite oder Gemische dieser mehrwertigen Alkohole eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von sterilen Gewebeimplantaten zum Ersatz körperlicher Defekte in der Wiederherstellungschirurgie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die derzeitigen bekannten technischen Lösungen zur Herstellung von Gewebeimplantaten aus Skleroproteinen sind dadurch gekennzeichnet, daß frische Gewebe gespült, entfettet, gewässert, eingefroren und gefriergetrocknet werden. Die Sterilisation erfolgt meist mit Gammastrahlen mit einer Dosis von 25 kGy. Diese Strahlensterilisation hat den Nachteil, daß sowohl die Reißfestigkeit als auch die Nahtfestigkeit bedeutend herabgesetzt werden. Um diesen Nachteil auszugleichen, wurde schon die Verwendung von 30%igem Glycerol zum Weichmachen eines Durapräparates beschrieben. Nach diesem Verfahren wird ein Präparat erhalten, das sowohl im trockenen Zustand, aber vor allem auch nach Rehydratation völlig weich ist und das beim Nähen nicht ausfasert. Das Präparat ist völlig transparent. In den Veröffentlichungen Intern. J. Radiation Biol. **9** (2), 133-42 (1965) und N. Y. Acad. Sci. **141** (1), 59f. (1967) wird beschrieben, daß - allerdings nur in vitro und nicht in Gewebeimplantaten - DMSO, Glykole und Glycerol Säuger-Gewebezellen vor einer Zerstörung durch Röntgenstrahlen schützen. Das DD 217 143 offenbart ein Verfahren, bei dem auf die Strahlensterilisation - wegen der vorstehend genannten Nachteile - verzichtet wird. Die Desinfektion erfolgt mit einer 2%igen, wäßrigen Peressigsäurelösung. Zur Einsparung eines Verfahrensschrittes wird die Peressigsäure einer Weichmacherlösung zugesetzt. Anschließend erfolgen Gefrieren und Gefriertrocknung. Die so erhaltenen Präparate haben gegenüber strahlensterilisierten eine um 65% höhere Reißfestigkeit und eine um 80% höher liegende Nahtfestigkeit. Dieses Verfahren ist apparativ aufwendig, denn die Sterilisation erfolgt über mehrere Stunden bei Unterdruck. Außerdem ist die Gefahr der Rekontamination groß, denn nach der Sterilisation erfolgen noch weitere Arbeitsgänge bis zur Endkonfektionierung.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, sterile Gewebeimplantate aus menschlichen oder tierischen Geweben herzustellen, die eine möglichst große Reiß- und Nahtfestigkeit aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von sterilen Gewebeimplantaten zu entwickeln, bei dem die Möglichkeit einer Rekontamination nach erfolgter Sterilisation ausgeschlossen wird und mit dem ein Präparat erhalten wird, das die vom Anwender gewünschten Gebrauchseigenschaften, wie z.B. weiche Konsistenz, besitzt. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabenstellung dadurch gelöst, daß das nach bekannten Methoden vorbereitete und entfettete Präparat in einer Lösung eines radioprotektiven Wirkstoffes gelegt und nach den bekannten Verfahrensschritten Spülen, Einfrieren, Gefriertrocknung und Konfektionieren mit einer keimsicheren Dosis strahlensterilisiert wird. Als radioprotektiver Wirkstoff findet mehrwertiger Alkohol in einer Konzentration von 5...95 Ma.-%, vorzugsweise Propylenglykol Anwendung. Die Anwendung weiterer mehrwertiger Alkohole, wie z.B. Glykole, Erythrite oder Pentite, ist möglich. Es können auch Mischungen dieser Stoffe eingesetzt werden. Die Einwirkungsdauer der Radioprotectiva beträgt 0,5...6 Stunden. Die verwendeten Radioprotectiva haben die erforderliche biologische Verträglichkeit. Die erfindungsgemäß hergestellten Präparate besitzen trotz der Strahlensterilisation bei der gewünschten Weichheit hervorragende Reiß- und Nahtfestigkeit und sind bis zu mehreren Jahren lagerfähig. Vor ihrem Einsatz werden sie mit den bekannten Methoden kurzfristig rehydratisiert.

Ausführungsbeispiel

Mechanisch aufbereitete Rohduren werden nach dem bekannten Verfahren aufbereitet, d.h. für 5 min. unter fließendem Leitungswasser gespült, in einem verschließbaren Gefäß für 2 Stunden in einem Gemisch aus 2 Vol.-Teilen Chloroform und einem Vol.-Teil Ethanol oder Methanol unter ständigem Schütteln entfettet und anschließend sehr gründlich in strömendem Leitungswasser gewässert. Die noch tropfnassen Duren werden dann in einer wäßrigen Lösung eines Radioprotektivums unter Schütteln imprägniert, anschließend auf einem Plattentrockner eingefroren, gefriergetrocknet, verpackt, etikettiert und jetzt strahlensterilisiert. Tabelle 1 weist die Ergebnisse unter Verwendung mehrwertiger Alkohole sowie ihrer Gemische aus. Überraschend wurde gefunden, daß die so behandelten Präparate in ihren Parametern entweder gleich oder besser als die nach den übrigen bekannten Verfahren hergestellten Präparate waren. Dadurch, daß die Sterilisation erst nach der Konfektionierung erfolgt, sind erneute Kontaminationen ausgeschlossen.

Zum Nachweis der strahlenprotektiven Wirkung der verwendeten mehrwertigen Alkohole wurden vergleichende Untersuchungen durchgeführt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Ergebnisse vergleichender Untersuchungen (n = 12)

(1) nach DD 217 143

(2) übliche Strahlensterilisation mit 25 kGy

(3) wie (2) nach 2stündiger Einwirkung von 30%igem Propylenglykol

(4) wie (2) nach 0,5stündiger Einwirkung von 50%igem Triethylenglykol

(5) wie (2) nach 6stündiger Einwirkung von 20%igem Mesoerythrit

(6) wie (2) nach 1stündiger Einwirkung von 10%igem Xylit

(7) wie (2) nach 2stündiger Einwirkung eines 95%igen Gemisches aus Ethylenglykol (30), Propylenglykol (30), Triethylenglykol (20), Mesoerythrit (15)

	1	2	3	4	5	6	7
Reißkraft (N)	73,7	26,3	86,3	72,6	63,7	65,3	74,8
Reißdehnung (mm)	3,0	1,9	3,3	2,8	2,3	2,9	3,0
Weiterreißkraft (N)	14,0	2,7	12,0	7,8	8,6	9,4	8,9
Schrumpfungstemp. (°C) 69,0	44,3	68,7	65,5	66,6	67,2	66,9	