



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900420394
Data Deposito	10/02/1995
Data Pubblicazione	10/08/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	L		

Titolo

METODO PER IL RIVESTIMENTO DI PROTESI VASCOLARI CON MATERIALI POLIMERI CI BIOARTIFICIALI COSTITUITI DA MISCELE O IPNS (RETI POLIMERICHE INTERPENETRATE) DI POLIMERI BIOLOGICI DI NATURA POLISACCARIDICA E POLIMERI BIODEGRADABILI E BIORIASSORBIBILI

TITOLO: METODO PER IL RIVESTIMENTO DI PROTESI VASCOLARI CON MATERIALI POLIMERICI BIOARTIFICIALI COSTITUITI DA MISCELE O IPNs (RETI POLIMERICHE INTERPENETRATE) DI POLIMERI BIOLOGICI DI NATURA POLISACCARIDICA E POLIMERI SINTETICI BIODEGRADABILI E BIORIASSORBIBILI.

INVENTORI:

GIUSTI Paolo, nato a Pisa il 14/9/1936, residente a Pisa, via S. Maria 137

LAZZERI Luigi, nato a Pisa il 13/12/1957, residente a Pisa, l.go I. Nievo 1

BARBANI Niccoletta, nata a Pisa il 22/8/1958, residente a Pisa, via Oratoio 58

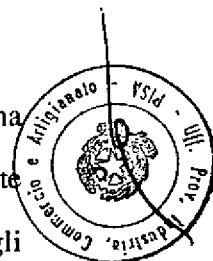
CASCONI Maria Grazia, nata a Ragusa il 27/11/1962, residente a Pisa, via Molise 21

PALLA Maurizio, nato a Pisa il 12/4/46, residente a Pisa, via l'Arancio 34

STATO DELL'ARTE RELATIVO ALLA PRESENTE INVENZIONE

Questa invenzione si riferisce ad una protesi vascolare sintetica, in particolare ad una protesi vascolare sintetica che possiede uno o più strati (preferibilmente tre) di polimeri bioartificiali, costituiti da miscele o IPNs (reti polimeriche interpenetrate) di polimeri biologici di natura polisaccaridica e polimeri sintetici biodegradabili e biorassorbibili, tali da rendere la protesi impermeabile al sangue senza necessità di un trattamento di pre-coagulazione.

La sostituzione di segmenti di vasi sanguigni umani con protesi vascolari sintetiche è una tecnica medico-chirurgica ben accettata. Le protesi vascolari sintetiche sono state realizzate con una ampia varietà di configurazioni ed una altrettanto ampia varietà di materiali. Tra gli impianti di protesi vascolari più accettati e di maggior successo ci sono quelli formati da un materiale biologicamente compatibile che mantiene un lume aperto tale da permettere al sangue di scorrere attraverso la protesi dopo l'impianto. Le protesi possono essere fatte con



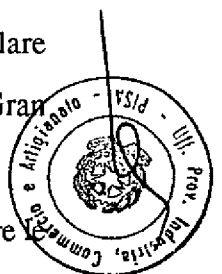
Giovanni Rocchi

fibre biologicamente compatibili, quali Dacron e Teflon, costituite da un filo monobava o multibava, tessute o annodate.

Un importante fattore nella scelta di un particolare substrato per una protesi è la porosità della parete del tessuto col quale la protesi viene realizzata. La porosità è importante perché controlla la tendenza all'emorragia durante l'operazione e controlla anche la crescita del tessuto naturale dentro la parete della protesi. E' desiderabile che il substrato della protesi vascolare sia sufficientemente impermeabile al sangue da prevenire la perdita del sangue stesso durante l'impianto e, contemporaneamente, la struttura deve essere sufficientemente porosa da permettere la crescita al suo interno di fibroblasti e cellule della muscolatura liscia al fine di attaccare la protesi al tessuto ospite. Le protesi vascolari in commercio sono costituite da corpi tubolari flessibili e allungabili realizzati mediante la tessitura di un filo, in genere di Dacron, ed hanno una porosità sufficiente da permettere la crescita del tessuto ospite. La procedura generale per il loro impianto include normalmente lo stadio della pre-coagulazione durante il quale la protesi è immersa nel sangue del paziente e lasciata in tale posizione per un periodo di tempo sufficiente affinché avvenga la coagulazione. Dopo questa pre-coagulazione non avviene più l'emorragia quando la protesi è impiantata e, contemporaneamente, la crescita del tessuto naturale non viene impedita. Comunque è desiderabile poter evitare la pre-coagulazione perché essa comporta la perdita di un tempo notevole durante l'operazione chirurgica.

Sono già state proposte, nel brevetto Stati Uniti N. 3272204, protesi vascolari rinforzate con collagene riassorbibile e impermeabili al sangue. Una ulteriore protesi vascolare rinforzata viene descritta nel brevetto Stati Uniti N. 3479670. Ulteriori brevetti sono Gran Bretagna N. 2187463 e Stati Uniti N. 4842575.

Tutti i brevetti citati usano collagene di diversa origine animale come materiale per rendere protesi impermeabili. Recentemente sono sorte numerose perplessità sull'uso del collagene di origine animale in contatto con il sistema biologico umano, in seguito al propagarsi, in



Giovanni Rossi

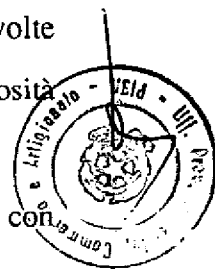
sempre più casi, della encefalite spongiforme bovina. La presente invenzione ha come scopo la sostituzione del collagene e, di conseguenza, dei pericoli connessi con il suo uso, e la realizzazione di protesi impermeabili al sangue, che non richiedano un trattamento di pre-coagulazione, mediante l'uso di materiali polimerici bioartificiali, costituiti da miscele o IPNs (reti polimeriche interpenetrate) di polimeri biologici di natura polisaccaridica e polimeri sintetici biodegradabili e biorisorbibili, che non impediscono, durante la loro biodegradazione, la crescita del tessuto biologico.

RIASSUNTO

Una protesi vascolare rivestita da un materiale polimerico bioartificiale viene formata a partire da una struttura porosa tubolare di un materiale sotto forma di fili biocompatibili avente un rivestimento di uno o più strati (preferibilmente tre) di questo materiale bioartificiale mescolato con un plastificante che rendono la protesi impermeabile al sangue senza la necessità di pre-coagulazione. Il substrato poroso della protesi può essere una protesi vascolare di Dacron (PET), che può essere annodata o tessuta e ricoperta o no da carbonio pirolitico. Il materiale polimerico bioartificiale può essere una qualunque miscela o IPN di un polimero biologico di natura saccaridica, preferibilmente acido ialuronico, acido alginico, chitosano, con un polimero sintetico biodegradabile e biorisorbibile, preferibilmente appartenente alla classe dei polimeri dell'acido lattico, dell'acido glicolico, del caprolattone, dei loro copolimeri statistici o a blocchi con polietilenglicole, del polivinilpirrolidone.

Dopo il trattamento di ricopertura e di essiccamento, che può essere ripetuto più volte (preferibilmente tre), viene misurata la porosità che risulta ridotta a circa 1% della porosità del graft prima del rivestimento.

In accordo a quanto sopra, è oggetto dell'invenzione realizzare una protesi vascolare con caratteristiche migliorate. Un ulteriore oggetto dell'invenzione è la realizzazione di una



Giuseppe Loecheri

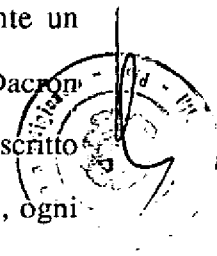
protesi vascolare sintetica impermeabile al sangue. Un ulteriore oggetto dell'invenzione è la realizzazione di una protesi vascolare con caratteristiche migliori rivestita con polimeri bioartificiali, costituiti da miscele o IPNs (reti polimeriche interpenetrate) di polimeri biologici di natura saccaridica, preferibilmente acido ialuronico, acido alginico, chitosano, con polimeri sintetici biodegradabili e biorassorbibili, preferibilmente appartenente alla classe dei polimeri dell'acido lattico, dell'acido glicolico, del caprolattone, dei loro copolimeri statistici o a blocchi con polietilenglicole, del polivinilpirrolidone. Ancora un oggetto dell'invenzione è la realizzazione di un metodo innovativo per la preparazione di protesi vascolari rivestite di materiali polimerici bioartificiali che rendono la protesi impermeabile al sangue.

Ancora ulteriori oggetti e vantaggi dell'invenzione risulteranno in parte ovvi ed in parte risulteranno evidenti dalle specificazioni riportate di seguito.

La presente invenzione in accordo a quanto detto precedentemente comprende l'oggetto descritto in questo brevetto possedente le proprietà, le caratteristiche e la relazione degli elementi ed i molti stadi e le eventuali interrelazioni di uno o più di tali stadi rispetto a ciascuno degli altri, che sono esemplificati in quanto segue, e lo scopo dell'invenzione sarà indicato nelle rivendicazioni.

DESCRIZIONE DELLA MIGLIORE REALIZZAZIONE DELL'INVENZIONE

Un protesi vascolare 10 costruita e modificata in accordo con l'invenzione è illustrata nella figura 1. La protesi 10 comprende una porzione di substrato tubolare 12 che è formata di un materiale sintetico sottoforma di fili biologicamente compatibili, preferibilmente un polietilentereftalato (PET) come il Dacron. Il substrato 12, costituito da un filo di Dacron tessuto o annodato, è poroso con una superficie interna ed esterna vellutata del tipo descritto nella competente letteratura. Mentre la porzione tubolare 12 è formata di Dacron, ogni materiale sottoforma di fili biocompatibili può essere usato come substrato ammesso che



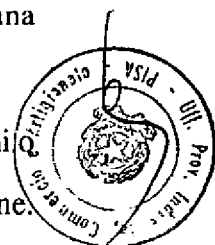
4 *Giustina Ricci*

possa essere fabbricato in una struttura porosa che permetta la crescita di tessuto biologico e mantenga il lume aperto per il passaggio del sangue.

La porzione tubolare 12 presenta nella superficie interna un rivestimento di materiale polimerico bioartificiale indicato come 16. Il rivestimento 16 è formato da almeno tre strati derivanti dalla deposizione del materiale polimerico bioartificiale da soluzioni o sospensioni in solventi opportuni e contenenti un plastificante. La figura 2 mostra una protesi biforcata rivestita di polimero bioartificiale 20. La protesi 20 comprende la porzione tubolare principale 22 e due ramificazioni 24. La porzione tubolare principale 22 e le porzioni biforcate 24 sono formate da un substrato 26 di Dacron, tessuto o annodato, portante sulla superficie interna un rivestimento di polimero bioartificiale 28 formato dalla deposizione di uno o più strati (preferibilmente tre).

Substrati di protesi vascolari porose suscettibili di essere usati in accordo con la presente invenzione vengono prodotti preferibilmente da fili di Dacron multibava mediante processi di annodamento o tessitura che sono comunemente usati nella realizzazione di questi prodotti. Generalmente la porosità di substrati di Dacron varia fra 2000 e 3000 ml/min-cm² (di acqua purificata a 120 mmHg). Il rivestimento interno di materiale polimerico bioartificiale viene applicato riempiendo il substrato con una soluzione o sospensione di polimero e plastificante, massaggiando manualmente, rimuovendo l'eccesso, reticolando lo strato, e permettendo alla dispersione depositata di seccare. Dopo la deposizione finale e la reticolazione il rivestimento viene essiccato in aria e quindi sottovuoto per rimuovere l'eccesso di solvente. La protesi rivestita in accordo con la presente invenzione ha una porosità praticamente uguale a zero.

Gli esempi che seguono sono presentati per illustrare il metodo per preparare le soluzioni e le sospensioni di polimero bioartificiale e le protesi rivestite in accordo con l'invenzione. Questi esempi sono proposti al fine di illustrare l'invenzione e non devono essere ritenuti in un senso limitativo.



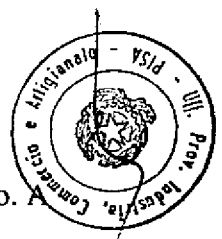
Giovanni Luchi

ESEMPIO 1

Viene preparata una soluzione acquosa di acido ialuronico (sale sodico) al 10% in peso. A tale soluzione viene aggiunta glicerina in modo da ottenere una miscela acido ialuronico/glicerina nel rapporto di 1/1. Una siringa da 50 ml viene riempita con la soluzione ottenuta. La siringa viene posizionata all'interno di una estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. La protesi è stata posta in propanolo al 100% per 10 minuti e successivamente essiccata per circa mezz'ora a temperatura ambiente. Lo stadio di impregnazione, precipitazione ed essiccamento sono ripetuti per tre volte. Nella successiva fase di reticolazione la protesi è stata sospesa in un recipiente chiuso contenente una miscela di formaldeide (al 37%) e HCl (al 37%) nel rapporto in peso 2,5:0,38 e acqua/acetone nel rapporto 1:2. La miscela è stata portata all'ebollizione e la protesi esposta per 1 ora ai vapori. La protesi è stata poi lavata in una miscela acqua/acetone=1/3 e in acetone puro. La procedura di reticolazione e lavaggio è stata eseguita per due volte. La protesi viene quindi seccata in aria per 30 minuti e quindi sottovuoto per 24 ore.

ESEMPIO 2

Viene preparata una soluzione acquosa di acido ialuronico (sale sodico) al 10% in peso. A tale soluzione viene aggiunta glicerina in modo da ottenere una miscela acido ialuronico/glicerina nel rapporto di 1/1. Una siringa da 50 ml viene riempita con la soluzione ottenuta. La siringa viene posizionata all'interno di una estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene

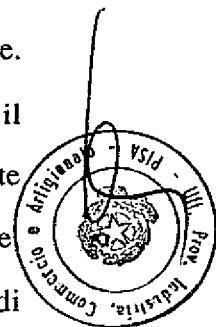


Giuseppe Lodi

massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. Dopo il rivestimento la protesi è stata posta in propanolo al 100% per 10 minuti e successivamente essiccata per circa mezz'ora a temperatura ambiente. Lo stadio di impregnazione, precipitazione ed essiccamento sono ripetuti per tre volte. Nella successiva fase di reticolazione la protesi è stata sospesa in un recipiente contenente una miscela di glutaraldeide (all'8%) e HCl (al 37%) nel rapporto in peso 2,5:0,38 e acqua/acetone nel rapporto 1/2. La miscela è stata portata all'ebollizione e la protesi esposta per 1 ora ai vapori. La protesi è stata lavata in una miscela acqua/acetone=1/3, in acetone puro. La procedura di reticolazione e lavaggio è stata eseguita per due volte. La protesi viene quindi seccata in aria per 30 minuti e quindi sottovuoto per 24 ore.

ESEMPIO 3

Viene preparata una soluzione acquosa di acido ialuronico (sale sodico) al 10% in peso. A tale soluzione viene aggiunta glicerina in modo da ottenere una miscela acido ialuronico/glicerina nel rapporto di 1/1. Una siringa da 50 ml viene riempita con la soluzione ottenuta. La siringa viene posizionata all'interno di una estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. Dopo il rivestimento la protesi è stata posta in propanolo al 100% per 10 minuti e successivamente essiccata per circa mezz'ora a temperatura ambiente. Lo stadio di impregnazione, precipitazione ed essiccamento sono ripetuti per tre volte. Nella successiva fase di reticolazione la protesi è stata sospesa in un provettone di vetro collegato nella sua parte inferiore a due beute contenenti paraformaldeide solida, l'una, e acido cloridrico fumante,

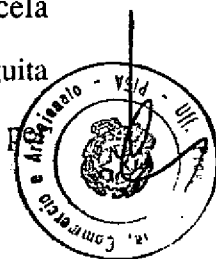


7 *Giuseppe Loecher*

l'altra. La beuta con paraformaldeide è stata immersa in un bagno ad olio alla temperatura di 130 °C, mentre quella contenente HCl in un bagnomaria a 40 °C. La protesi è stata esposta per 1 ora ai vapori, quindi lavata in una miscela acqua/acetone=1/3, e in acetone puro. La procedura di reticolazione e lavaggio è stata eseguita per due volte. La protesi viene seccata in aria per 30 minuti e quindi sottovuoto per 24 ore.

ESEMPIO 4

Viene preparata una soluzione acquosa di acido ialuronico (sale sodico) e polivinilpirrolidone entrambi al 10% in peso. A tale soluzione viene aggiunta glicerina in modo da ottenere una miscela di acido ialuronico/glicerina/polivinilpirrolidone nel rapporto di 1/1/1. Una siringa da 50 ml viene riempita con la soluzione ottenuta. La siringa viene posizionata all'interno di una estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. Dopo il rivestimento la protesi è stata posta in propanolo al 100% per 10 min e successivamente essiccata per circa mezz'ora a temperatura ambiente. Lo stadio di impregnazione, precipitazione ed essiccamento sono ripetuti per tre volte. Nella successiva fase di reticolazione la protesi è stata sospesa in un recipiente chiuso contenente una miscela di glutaraldeide (al 8%) e HCl (al 37%) nel rapporto in peso 2,5:0,38 e acqua/acetone nel rapporto 1:2. La miscela è stata portata all'ebollizione e la protesi esposta per 1 ora ai vapori. La protesi è stata poi lavata in una miscela acqua/acetone=1/3 e in acetone puro. La procedura di reticolazione e lavaggio è stata eseguita per due volte. La protesi viene quindi seccata in aria per 30 minuti e quindi sottovuoto per 24 ore.



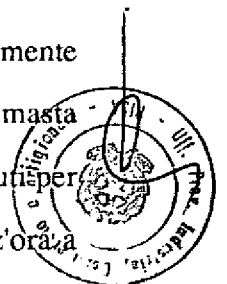
8 *Giovanni Rossi*

ESEMPIO 5

Viene preparata una soluzione acquosa di acido alginico (sale sodico) al 1% in peso. A tale soluzione viene aggiunta glicerina in modo da ottenere una miscela acido alginico/glicerina nel rapporto di 1/1. Una siringa da 50 ml viene riempita con la soluzione ottenuta. La siringa viene posizionata all'interno di una estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. Dopo il rivestimento la protesi è stata posta in una soluzione di CaCl_2 al 2% per 15 minuti per permettere la gelazione dell'alginato e successivamente essiccata per circa mezz'ora a temperatura ambiente. Lo stadio di impregnazione, gelazione ed essiccamento sono ripetuti per tre volte. La protesi viene quindi seccata sottovuoto per 24 ore.

ESEMPIO 6

E' stata preparata una soluzione contenente 4 gr/l di chitosano, $6,72 \cdot 10^{-2}$ moli/l di glutaraldeide e acido acetico 0,1 moli/l. A tale soluzione viene aggiunta glicerina in modo da ottenere una miscela chitosano/glicerina nel rapporto di 1/1. Una siringa da 50 ml viene riempita con la soluzione ottenuta. La siringa viene posizionata all'interno di una estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. Dopo il rivestimento la protesi è stata posta in un umidificatore per 90 minuti per permettere la gelazione del chitosano e successivamente essiccata per circa mezz'ora.

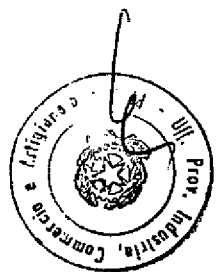


9. *Giuseppe Loefer*

temperatura ambiente. Lo stadio di impregnazione, gelazione ed essiccamento sono ripetuti per tre volte. La protesi viene quindi seccata sottovuoto per 24 ore.

ESEMPIO 7

Le protesi vascolari impermeabili al sangue impregnate con polimeri bioartificiali in accordo con l'esempio 1 vengono testate come segue. Una protesi vascolare di 10 mm di diametro interno e di 10 cm di lunghezza viene attaccata ad un contenitore di sangue alla pressione di 120 mmHg dovuta all'altezza del recipiente. Il sangue stabilizzato viene fatto passare attraverso la protesi. Il sangue raccolto attraverso la protesi viene determinato ed espresso in ml/min-cm^2 . Viene determinata la porosità su 5 prove che risulta uguale a 0,04, 0,06, 0,02, 0,08, 0,05. Questa rappresenta una porosità media di 0,05 che viene considerata praticamente uguale a zero perché rientra nell'ambito degli errori sperimentali. Al fine di confrontare questo risultato con la perdita di sangue di una protesi non trattata, l'esperimento viene ripetuto usando una protesi non trattata. La porosità risulta di 41 ml/min-cm^2 .



Giovanni Loecheri

RIVENDICAZIONI

Con il presente brevetto si intende rivendicare quanto segue:

1) Un processo per la preparazione di una protesi vascolare sintetica impermeabile al sangue impregnata con polimeri bioartificiali, costituiti da miscele o IPNs (reti polimeriche interpenetrate) di polimeri biologici di natura polisaccaridica, come acido ialuronico, acido alginico e chitosano, con polimeri sintetici biodegradabili e bioriassorbibili di acido lattico, acido glicolico, caprolattone, e di loro copolimeri, statistici e a blocchi, con polietilenglicole, di polivinilpirrolidone;

l'approvvigionamento di un substrato protesico sintetico poroso tubolare e flessibile;

l'inserimento, dentro almeno la superficie interna del substrato, di una soluzione o sospensione in solvente acquoso o non acquoso dei materiali polimerici bioartificiali descritti sopra e di un plastificante;

il massaggio manuale del substrato per assicurare un mescolamento intimo della sospensione polimerica all'interno della struttura porosa del substrato;

la reticolazione del materiale polimerico bioartificiale;

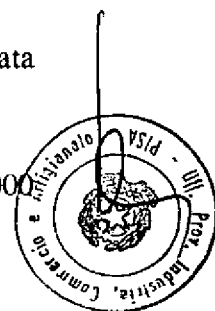
l'essiccamento del materiale polimerico bioartificiale.

2) Una sospensione di polimeri bioartificiali, di cui alla rivendicazione 1, per formare una protesi vascolare sintetica impermeabile al sangue comprendente dal 1% al 15% di polimero bioartificiale, dal 8% al 60% di un plastificante biologicamente compatibile e dal solvente necessario.

3) La sospensione della rivendicazione 2 dove il plastificante è scelto da un gruppo consistente di sorbitolo e glicerina e dai loro esteri alchilici.

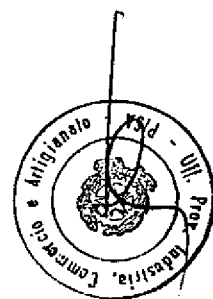
4) Il processo della rivendicazione 1 dove la sospensione è applicata, e massaggiata attraverso il substrato, più volte (preferibilmente tre) e seccata dopo ogni applicazione.

5) Il processo della rivendicazione 1 dove il substrato ha una porosità inferiore a circa 3000 ml/min-cm² (di acqua purificata a 120 mmHg).



Giuseppe Loecheri

- 6) Il processo della rivendicazione 1 dove la sospensione contiene dal 1% al 15% in peso di polimero bioartificiale.
- 7) Il processo della rivendicazione 1 dove la reticolazione viene effettuata mediante esposizione a vapori di formalina o di paraformaldeide solida.
- 8) Il processo della rivendicazione 1 dove la reticolazione viene effettuata mediante trattamento con cloruro di calcio.
- 9) Il processo della rivendicazione 6 dove il plastificante è presente dal 8% al 60% in peso.



Giuseppe Loecher

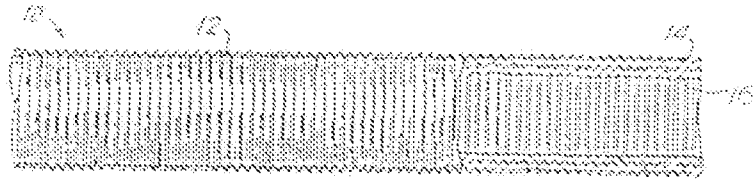


FIG. 1

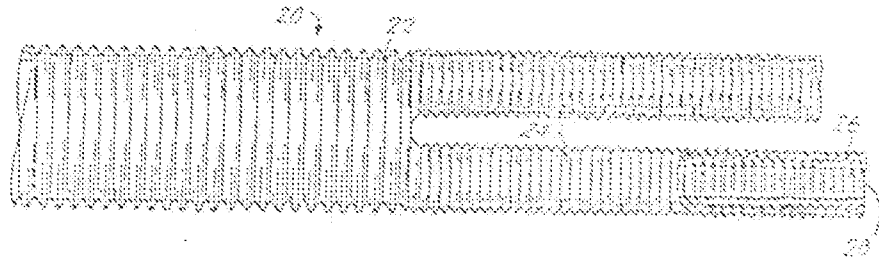
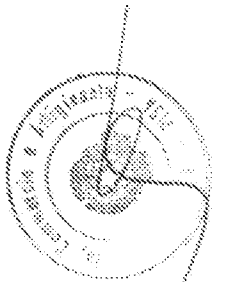


FIG. 2



Guillaume Lech