

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 556 733

②① N° d'enregistrement national : **84 17954**

⑤① Int Cl⁴ : C 08 L 101/00 A 61 L 27/00; C 08 L 101/00,
5:08.

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 26 novembre 1984.

③① Priorité : US, 15 décembre 1983, n° 561 816.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 21 juin 1985.

⑥① Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : *Société dite : BIOMATRIX, INC., société
anonyme. — US.*

⑦② Inventeur(s) : Endre A. Balazs et Adolf Leshchiner.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Aymard et Coutel.

⑤④ Articles polymères modifiés par du hyaluronate.

⑤⑦ Articles polymères modifiés par du hyaluronate.

Les matières polymères et les articles qui sont constitués à partir de celles-ci, notamment les polyuréthanes, les polyesters, les polyoléfines, les polyamides, les polysiloxanes, les polymères et copolymères vinyliques et acryliques, sont rendus biocompatibles par l'inclusion d'acide hyaluronique ou de l'un de ses sels. L'acide hyaluronique peut être appliqué comme revêtement de surface de la matière polymère et/ou dispersé à travers la structure de celle-ci. L'acide hyaluronique à la surface de la matière polymère peut, le cas échéant, être réticulé.

L'invention s'applique en particulier aux matières polymères biocompatibles qui peuvent être utilisées dans la fabrication de dispositifs variés de prothèse, notamment les valves cardiaques, les lentilles intra-oculaires, les greffes vasculaires, les conducteurs pour appareils régulateurs cardiaques ou analogues.

FR 2 556 733 - A1

1.

La présente invention est relative à des articles polymères modifiés par l'acide hyaluronique ("AH") et présentant une biocompatibilité améliorée qui permet à ces articles modifiés d'être utilisés dans de nombreuses applications in vivo, par exemple pour des dispositifs variés de prothèse, notamment les valves cardiaques artificielles, les greffes vasculaires, etc...

L'acide hyaluronique est une matière connue qui se rencontre naturellement et qui est susceptible de nombreuses applications en médecine et en biologie. Par exemple, on pourra se référer au brevet américain N° 4 272 522 et aux documents cités dans celui-ci.

Comme indiqué précédemment, la présente invention concerne des articles polymères modifiés par l'acide hyaluronique, cette substance étant normalement présente dans les tissus animaux, pour conférer à de tels articles un degré considérablement plus élevé de biocompatibilité que les articles non modifiés. La présente invention vise les articles polymères tels que les produits moulés, les pellicules, les fibres et les tissus qui contiennent de l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels dispersé dans tout l'article et/ou comme revêtement sur la surface de celui-ci. L'acide hyaluronique peut également être réticulé après la préparation de l'article. Les articles polymères ainsi modifiés sont par conséquent tout à fait appropriés à être utilisés dans des dispositifs variés de prothèse tels que les valves cardiaques artificielles, les lentilles intra-oculaires, les greffes vasculaires, les conducteurs pour appareils régulateurs cardiaques et autres, de même que dans divers types de dispositifs distributeurs de médicaments.

Les polymères qui peuvent être modifiés par l'acide hyaluronique, conformément à la présente invention, sont très nombreux et comportent notamment :

1) les polyuréthanes, notamment les polyétheruréthanes et les polyesteruréthanes aliphatiques, aromatiques et araliphatiques ;

2) les polyoléfines, notamment le polyéthylène ;

3) les polymères de vinyle, notamment le chlorure de

2.

polyvinyl, l'alcool polyvinylique et l'acétate polyvinylique, et leurs copolymères ;

- 4) les polymères acryliques, notamment le méthacrylate poly-hydroxyéthylrique et les copolymères d'acrylate de méthyle et de méthacrylate de méthyle ;
- 5) les polyamides ;
- 6) les polyesters ;
- 7) les polysiloxanes.

Il existe de nombreux procédés pour introduire l'acide hyaluronique dans un polymère ou pour appliquer celui-ci à la surface d'un polymère. Un procédé consiste à dissoudre l'acide hyaluronique dans un solvant approprié et à mélanger la solution obtenue avec une solution du polymère ou une émulsion et, ensuite, à constituer un article, par exemple une pellicule, à partir du mélange, ou à appliquer ce mélange sous la forme d'un revêtement. Les solvants appropriés pour dissoudre l'acide hyaluronique sont constitués par l'eau, le diméthylsulfoxyde et la diméthylformamide. La surface du substrat polymère peut être activée, par exemple par l'acide hyaluronique.

Un autre procédé consiste à ajouter l'acide hyaluronique sous forme solide, de préférence sous la forme d'une poudre, à une solution du polymère, et ensuite à former un article, par exemple une pellicule, à partir du mélange obtenu ou à appliquer ce mélange sous la forme d'un revêtement.

Un autre procédé encore consiste à revêtir une matière particulaire avec de l'acide hyaluronique à partir d'une solution et à introduire les particules ainsi revêtues dans une solution du polymère et ensuite à former un article, par exemple une pellicule, à partir du mélange obtenu ou à appliquer ce mélange sous la forme d'un revêtement. Des exemples de matières particulières sont constitués par les résines, la silice, l'alumine, etc .. à échange d'ions.

Enfin, dans chacun des procédés décrits ci-dessus, l'acide hyaluronique peut être réticulé avant ou après le mélange avec le polymère, en utilisant des agents variés de réticulation.

3.

Les exemples ci-après, dans lesquels tous les pourcentages sont exprimés en poids, sauf indication contraire, illustrent divers modes de mise en oeuvre de l'invention, sans toutefois en constituer une limitation, l'invention
5 étant seulement limitée par les revendications annexées.

Dans les exemples 1 à 4, des articles en polyuréthane améliorés ont été préparés et consistent en une couche de polyuréthane et en une ou deux couches d'un mélange d'acide hyaluronique avec un autre polymère ou des autres polymères pour la formation d'une pellicule élastique.
10

Exemple 1

Une pièce de pellicule de caoutchouc polyétheruréthane a été activée par trempage dans un bain de diméthylformamide pendant 10 secondes, puis lavée dans un mélange eau/acétone (1/30 en volume) pendant une minute puis à l'eau pendant une minute.
15

Un mélange contenant de l'acide hyaluronique a été préparé de la manière suivante: 31 g d'une solution aqueuse à 1 % du sel de sodium de l'acide hyaluronique (préparé à partir de crêtes de coq, contenant 1,15 % de protéines et présentant une viscosité intrinsèque η de 2.700) ont été dilués avec 60 g d'eau puis mélangés à 6,7 g d'une émulsion aqueuse de polyuréthane aliphatique (produit commercialisé par la Société POLYVINYL CHEMICAL INDUSTRIES sous la référence Néo Rez R962). On a ainsi obtenu un mélange translucide et modérément visqueux, contenant 2,96 % de matières solides, le rapport entre l'acide hyaluronique et le polyuréthane étant d'environ 1/4. La pellicule de polyuréthane activé a été plongée dans le mélange ainsi préparé puis séchée à l'air pendant 30 minutes et, finalement, dans un four à vide à 55° C et sous une pression de 5,7 kPa pendant 30 mn. L'article obtenu est une couche de pellicule de caoutchouc de polyétheruréthane revêtue des deux côtés d'une pellicule continue consistant en polyuréthane aliphatique et en hyaluronate de sodium.
20
25
30
35

Exemple 2

Les opérations de l'exemple 1 ont été répétées, à la différence que 0,3 g d'un composé d'aziridine polyfonction-

nelle (commercialisé par la Société POLYVINYL CHEMICAL INDUSTRIES, sous la référence CX-100) a été ajouté.

L'article obtenu consistait en une couche d'une pellicule de caoutchouc de polyétheruréthane revêtue des deux
5 côtés d'une pellicule continue consistant en polyétheruréthane aliphatique et en hyaluronate de sodium réticulé.

Exemple 3

Une tige en verre a été revêtue par trempage dans une solution à 10 % de polyétheruréthane (commercialisé
10 par la Société THE UPJOHN COMPANY, sous la référence Pellethane 80 AE) dans de la diméthylformamide. La pellicule polymère a été coagulée dans un mélange eau/acétone d'une proportion de 3/1 en volume. La pellicule présente sur la tige a été séchée dans un four à 80° pendant 30 mn. La se-
15 conde couche a été appliquée par trempage dans le mélange polyuréthane - hyaluronate de sodium selon l'exemple 1.

L'article tubulaire obtenu consistait en deux couches dont l'une était une couche de polyétheruréthane et l'autre était une pellicule de mélange d'un polyuréthane
20 aliphatique et d'un hyaluronate de sodium réticulé.

Exemple 4

On a dissout 1,09 g de hyaluronate de sodium séché à l'air dans un mélange de 4,4 g d'eau et de 67 g de diméthylformamide. On a mélangé 10 g de la solution obtenue
25 avec 10 g d'une solution à 25 % d'un polyétheruréthane (THE UPJOHN COMPANY, Pellethane 80 AE) dans de la diméthylacetamide. La teneur de cette solution en matières solides était de 13,66 %, le rapport entre le hyaluronate de sodium et le polyuréthane étant de 1/40. Une tige de verre a été
30 trempée dans cette solution visqueuse. Les polymères ont été coagulés dans un mélange eau/acétone de 3/1 en volume. La pellicule tubulaire a été lavée dans l'eau pendant 10 mn puis séchée dans un four à vide à 55° pendant 45 mn sous une pression de 6 kPa.

35 Les exemples suivants illustrent l'application d'un revêtement à base d'acide hyaluronique sur un tissu textile en polyester (exemple 5) ou sur une pellicule en chlorure de polyvinyle (exemple 6).

5.

Exemple 5

Une solution contenant 1,5 % d'acide hyaluronique et 1 % d'agent de réticulation CX-100 (voir exemple 2) a été préparée. Un morceau de tissu textile tricoté en Dacron (marque déposée) a été plongé dans cette solution pendant 2 mn. L'excès de solution a été relevé et l'échantillon a été séché pendant une nuit. La teneur en acide hyaluronique dans le tissu revêtu a été de 3,7 %.

Exemple 6

Une solution aqueuse de hyaluronate de sodium a été ajoutée à une émulsion aqueuse acrylique de vinyle (commercialisée par la Société UNION CHEMICALS DIVISION sous la référence Amsco-Res 9205) pour obtenir un mélange contenant 0,25 % d'acide hyaluronique. Le mélange a été appliqué par trempage sur une pellicule de chlorure de polyvinyle et séché à l'air pendant 2 heures. La pellicule ainsi revêtue a été traitée dans une solution à 1 % d'agent de réticulation CX-100 dans un mélange eau/acétone contenant 20 % en volume d'acétone, puis séchée à l'air pendant 3 heures. On a obtenu une pellicule avec un revêtement d'une bonne adhérence contenant de l'acide hyaluronique.

Les exemples suivants illustrent un autre aspect d'obtention d'une pellicule de polyuréthane contenant un hyaluronate de sodium, c'est-à-dire en introduisant un hyaluronate de sodium sous la forme d'une poudre finement divisée dans une solution de polyuréthane, puis par moulage du mélange et précipitation de la pellicule par l'agent de coagulation approprié.

Exemple 7

0,33 g de hyaluronate de sodium, de viscosité intrinsèque 3 160, sous la forme d'une poudre finement divisée, a été ajouté à 10,69 g d'une solution de polyurétheruréthane/UPJOHN COMPANY, Pellethane 80 AE) dans de la diméthylacétamide (concentration 16,4 %). Le mélange a été étalé sur une plaque de verre, à l'aide d'une tige en verre, et introduit dans 100 ml d'alcool éthylique à 95 %. La pellicule de précipitation, d'aspect blanc laiteux, a été laissée dans l'alcool pendant 10 mn, puis enlevée du bain, lavée deux fois

6.

avec de l'éthanol et séchée à l'air. La pellicule élastique obtenue contenait 9,35 % de hyaluronate de sodium.

L'exemple suivant illustre une variante de la pellicule obtenue selon l'exemple 7, pour obtenir la formation d'une pellicule d'acide hyaluronique réticulé sur la surface de la pellicule. Le traitement consiste à placer la pellicule dans une solution aqueuse de l'agent de réticulation qui réticule l'acide hyaluronique lors du séchage. Dans ce traitement, les particules d'acide hyaluronique fondent et se dissolvent partiellement dans l'eau pour migrer à la surface de la pellicule. Il en résulte la formation d'une couche d'une solution d'acide hyaluronique concentré à la surface. Lors du séchage, l'acide hyaluronique est réticulé par l'agent de réticulation et, de cette manière, une couche d'acide hyaluronique réticulé se forme à la surface de la pellicule.

Exemple 8

La pellicule obtenue à l'exemple 7 a été plongée dans une solution d'un composé d'aziridine polyfonctionnel dans de l'eau (0,5 % en poids, agent de réticulation CX-100 de la Société POLYVINYL CHEMICAL INDUSTRIES) pendant une minute, puis enlevée de la solution et séchée à l'air pendant 2 heures. La pellicule a ensuite été lavée de manière répétée dans l'eau puis séchée. La pellicule obtenue présentait une couche continue d'acide hyaluronique réticulé à sa surface, ce qui a été prouvé en teintant la pellicule dans une solution aqueuse de bleu d'orthotoluidine.

L'exemple suivant illustre une variante de l'approche ci-dessus décrite. Dans cette variante, une matière consistant en petites particules, par exemple une résine, silice, alumine, etc .. à échange d'ions a été revêtue d'acide hyaluronique et ces particules ainsi revêtues ont été introduites dans un polyuréthane.

Exemple 9

5 g d'une résine à échange d'ions (Dowex 50W-2x) , d'une taille de 0,035 à 0,075mm, ont été mélangés avec 10,6 g d'acide hyaluronique dans de l'eau, à raison de 7,2 mg/ml . Le mélange a été séché dans un four à vide. Le produit

7.

obtenu contenait 1,5 % d'acide hyaluronique. 0,5 g de la résine revêtue a été mélangé avec 5 g de la solution de polyuréthane utilisée dans l'exemple précédent. La pellicule a été précipitée et traitée comme ci-dessus. La teneur de la pellicule en acide hyaluronique était de 0,38 %.

L'exemple suivant illustre une variante des propriétés de surface du caoutchouc de silicone à l'aide d'un revêtement contenant un hyaluronate.

Exemple 10

Un morceau de caoutchouc de silicone (commercialisé par la Société DOW CORNING sous la référence Silastic) a été plongé dans une solution à 10 % de silane contenant une amine (UNION CARBIDE, référence Silane A-1100) dans du toluène, séché pendant 10 mn à l'air puis dans un four à 60°C pendant 10 mn. Le caoutchouc ainsi traité a été trempé dans une solution contenant 0,5 % de hyaluronate de sodium et 0,12 % d'agent de réticulation CX-100. L'échantillon a été séché à l'air puis dans un four à 70° C pendant 10 mn. L'échantillon modifié présentait une surface mouillable. Cette propriété était permanente comme cela a été prouvé par lavages répétés de l'échantillon avec de l'eau.

La biocompatibilité des préparations selon l'invention a été démontrée par l'essai décrit ci-après.

Exemple 11 - Test de compatibilité avec le sang

La fourniture de ^3H - sérotonine par des plaquettes sanguines humaines a été utilisée dans des études préliminaires pour établir la réactivité du produit selon l'exemple 5 avec le sang. Le sang veineux humain normal a été prélevé dans des seringues en matière plastique et transféré immédiatement dans des tubes en matière plastique contenant 3,8 % de citrate de sodium, à raison d'une partie de citrate pour 9 parties de sang complet. Du plasma riche en plaquettes a été préparé par centrifugation à 4° C pendant 15 mn, sous une accélération centrifuge de 125 x g, puis extrait à l'aide d'une pipette sérologique et transféré dans un tube d'essai en matière plastique ou à base de silicone. On a ajouté ^3H sérotonine (^3H -5-hydroxytryptamine, ou ^3H -5HT, de la Société NEW ENGLAND NUCLEAR, con-

8.

tenant 26,3 Ci/mme, 1mCi/ml éthanol-eau) à du plasma riche en plaquettes, à raison de 0,2 à 0,5 μ l/ml de plasma^{puis}, fait incuber pendant 15 mn à 37° C. Dans cet essai, on a utilisé des tubes de test à base de silicone ou en polypropylène ; on a utilisé des caillots comme moyen de contrôle positif, et on a testé des échantillons revêtus et non revêtus. 1-2ml de ³H-5HT-plasma ont été ajoutés à chacun^{deux} des tubes contenant les échantillons à tester ; une partie aliquote de 50 μ l a été enlevée du mélange de contrôle pour la détermination de la radioactivité totale. Après la période d'incubation appropriée (10 à 120 mn), des parties aliquotes de 0,2 - 0,5 ml de la suspension ont été enlevées et centrifugées sur une huile au silicone dans un appareil Eppendorf pendant 2 mn sous une accélération de 12 000 x g. 50 μ l du produit surnageant ont été enlevés de chacun des tubes, mélangés avec 5 ml d'un liquide de scintillation et on a mesuré la radioactivité par bêta-spectrométrie. La quantité de ³H-5HT libérée par les caillots ou les échantillons de test constituait l'incrément de radioactivité du produit surnageant (radioactivité des échantillons expérimentaux moins la radioactivité de commande). Les échantillons revêtus du produit de l'exemple 5 étaient notablement moins réactifs en termes de quantité de ³H-5HT libéré ; les échantillons non revêtus conduisaient à une libération plus grande de 52 % par rapport aux échantillons revêtus.

Bien entendu l'invention n'est pas limitée à la description et aux exemples ci-dessus ; on pourrait au contraire concevoir diverses variantes sans sortir pour autant de son cadre .

REVENDECATIONS

1.Composition de matière , caractérisée par le fait qu'elle est constituée par une matière polymère modifiée par l'inclusion d'acide hyaluronique ou de l'un de ses sels.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la matière polymère appartient au groupe constitué par les : polyuréthane, notamment polyétheruréthane ou polyesteruréthane aliphatique, aromatique ou araliphatique, polyoléfine, polymère ou copolymère. vinylique, notamment chlorure de polyvinyle, polymère ou copolymère acrylique , polyamide, polyester ou polysiloxane.

3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'acide hyaluronique est lié de manière covalente à la surface de la matière polymère.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que l'acide hyaluronique est distribué dans la structure ou à la surface de la matière polymère.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que l'acide hyaluronique ou son sel constitue un revêtement de surface pour la matière polymère.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'acide hyaluronique à la surface de la matière polymère est réticulé.

7. Article caractérisé par le fait qu'il est constitué par la composition selon l'une des revendications 1 à 4.

8.Article caractérisé par le fait qu'il est revêtu par la composition suivant l'une des revendications 5 et 6.

9. Article selon l'une des revendications 7 et 8, caractérisé par le fait qu'il se présente sous la forme d'un produit moulé, d'une pellicule, d'une fibre ou d'un tissu textile.