

Brevet N°	82102
du	22 janvier 1980
Titre délivré :	23 JANV 1980

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

E. Aubrey WOODROOF, Fountain Valley, Calif., 16646 Mount Cachuma Cir., (1)
Etats-Unis d'Amérique

représenté par E. Meyers & E. Freylinger, Ing. cons. en propr. ind., 46 rue (2)
du Cimetière, Luxembourg, agissant en qualité de mandataires

dépose ce vingt-deux janvier mil neuf cent quatre vingt (3)
à 15⁰⁰ heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"Matières biocompatibles et compatibles avec le sang, ainsi que leurs
procédés de fabrication"

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : (5)
Le déposant

2. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;

4. _____ planches de dessin, en deux exemplaires ;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le vingt-et-un janvier mil neuf cent quatre vingt

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)
brevet déposée(s) en (7) Etats-Unis d'Amérique

le vingt-deux janvier mil neuf cent soixante dix neuf (8)
sous le No 5319

au nom de l'inventeur (9)
46 rue du Cimetière, Luxembourg (10)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à _____ mois.

Le un des mandataires

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

22 janvier 1980

à 15⁰⁰ heures

Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

Brevet N°	82102
du	22 janvier 1980
Titre délivré :

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

E. Aubrey WOODROOF, Fountain Valley, Calif. 16646 Mount Caehuma Cir., (1)
Etats-Unis d'Amérique

représenté par E. Meyers & E. Freylinger, Ing. cons. en propr. ind., 46 rue (2)
du Cimetière, Luxembourg, agissant en qualité de mandataires

dépose ce vingt-deux janvier mil neuf cent quatre vingt (3)
à 15⁰⁰ heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"Matières biocompatibles et compatibles avec le sang, ainsi que leurs
procédés de fabrication"

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
Le déposant (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de le

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;

4. planches de dessin, en deux exemplaires ;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le vingt-et-un janvier mil neuf cent quatre vingt

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)
brevet déposée(s) en (7) Etats-Unis d'Amérique

le vingt-deux janvier mil neuf cent soixante dix neuf (8)
sous le No 5319

au nom de l'inventeur (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (10)
46 rue du Cimetière, Luxembourg

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à mois.
Le un des mandataires

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

22 janvier 1980

à 15⁰⁰ heures

Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du
dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité
— (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

BL-2813/EM/BM

 Revendication de la priorité d'une demande de
brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique
le 22 janvier 1979 sous le No 5319

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

*"Matières biocompatibles et compatibles avec le sang
ainsi que leurs procédés de fabrication"*

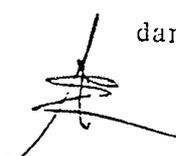
E. Aubrey WOODROOF

La présente invention concerne des matières biocompatibles et compatibles avec le sang, ainsi que leur procédé de fabrication; plus particulièrement, l'invention concerne une matière souple et biocompatible perfectionnée du type décrit pouvant être appliquée par voie topique ou interne, ou encore entrer en contact avec des substances biologiques, le sang ou les tissus, par exemple, un pansement pour brûlures, un pansement chirurgical, une matière d'implantation ou de greffe cardiovasculaire et analogues, ainsi que le procédé de fabrication de cette matière.

Il existe, en médecine, de nombreux cas dans lesquels il est nécessaire de disposer d'une matière biocompatible et compatible avec le sang, pouvant être utilisée chez l'homme et chez l'animal, ainsi que dans des équipements entrant en contact avec des substances biologiques ou le sang, par exemple, les tubes, les récipients, les valvules, etc. Par exemple, dans la circulation extracorporelle du sang, c'est-à-dire dans un coeur-poumon artificiel, un rein artificiel, le sang a tendance à se coaguler au contact d'une "surface étrangère" (voir, par exemple, brevets des Etats-Unis d'Amérique 3.643.123 et 3.810.781). De même, des produits tels que les matières pour valvules cardiaques, que l'on utilise dans les greffes coronaires et vasculaires, ainsi que les cathéters, les tubes et les raccords d'oxygénateurs, ont tendance à provoquer la formation de thrombus.

En outre, les matières utilisées comme pansements pour brûlures et comme pansements chirurgicaux doivent être biocompatibles et compatibles avec le sang. Dans le cas de ces pansements qui est un domaine dans lequel la présente invention trouve une utilité particulière, en raison même de leur utilisation, ces matières doivent répondre à des conditions supplémentaires.

Comme on le sait dans la technique et comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.800.792, le traitement

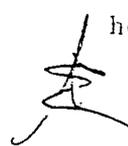


des brûlures du deuxième et du troisième degré comprend un certain nombre de phases, notamment le nettoyage et la stabilisation de la zone atteinte jusqu'au développement d'un lit de granulation sur le foyer de la plaie. La phase finale du traitement consiste habituellement en une phase d'autogreffe qui intervient parfois un certain temps après le développement du lit de granulation. Le maintien du lit de granulation est une nécessité jusqu'au moment où une autogreffe est réalisable et a été effectuée avec succès.

Plusieurs méthodes différentes ont été utilisées pour protéger la plaie, c'est-à-dire le lit de granulation, par exemple, l'application de pansements humides qui doivent être changés fréquemment et ont tendance à accroître l'inconfort du patient. On a également fait appel à des homogreffes, des hétérogreffes et des pansements synthétiques.

En conséquence, une large variété de pansements se caractérisant par leur nature biologique et synthétique ont été utilisés dans le traitement des plaies résultant de brûlures. Les pansements biologiques englobent n'importe quel pansement comportant un ou plusieurs composants biologiques, c'est-à-dire des protéines, des carbohydrates, des lipides et analogues. Actuellement, l'homogreffe et la xénogreffe à l'aide de peau de porc constituent des pansements couramment utilisés pour maintenir le lit de granulation.

Chez les patients souffrant de brûlures s'étendant sur de grandes surfaces de tissu, la quantité de peau disponible (autogreffe) est limitée et des pansements provisoires doivent être utilisés pendant de longues périodes pour maintenir le lit de granulation. Les homogreffes (peau prélevée sur des cadavres) constituent un pansement habituel de choix lorsqu'elles sont disponibles. Malheureusement, la peau d'une homogreffe a une durée de conservation limitée et est relative-



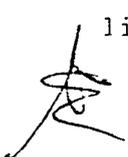
ment coûteuse, c'est-à-dire de l'ordre de 9 à 10 (en dollars monétaire des Etats-Unis d'Amérique) par dm². On a également fait appel à la membrane amniotique humaine, mais celle-ci est moins souhaitable que la peau prélevée sur un cadavre. Le manque de disponibilité et la courte durée de conservation sont également des inconvénients.

On dispose également, dans le commerce, de peau de porc permettant une xéno greffe, mais celle-ci est de loin moins efficace que les homogreffes ou les autogreffes. Outre un problème d'antigénicité, la courte durée de conservation, la stérilité et l'application limitée sont des inconvénients connus de cette matière.

Outre les matières mentionnées ci-dessus, on a utilisé diverses formes de collagène dans le traitement des brûlures (voir le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.491.760 dans lequel on décrit une "peau" élaborée à partir de deux couches différentes de gel de collagène tanné).

Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.471.958, on décrit un pansement chirurgical constitué d'un mat de collagène microcristallin lyophilisé tandis que, dans le brevet britannique 1.195.062, on décrit l'utilisation de dispersions colloïdales microcristallines et de gels de collagène pour former des pellicules qui sont ensuite appliquées à des fibres de différentes matières telles que le polyuréthane.

Un procédé de "biolisation" en vue d'améliorer la compatibilité avec le sang et la biocompatibilité des dispositifs prothétiques a été décrit par Kambic et al., ainsi que d'autres auteurs (voir "Trans. 3rd Annual Meeting Society for Biomaterials" vol. 1, p. 42, 1977). Les procédés décrits dans cette littérature consistent à déposer de la gélatine dans un caoutchouc à texture rugueuse, pour procéder ensuite à une réticulation et une stabilisation de la gélatine avec 0,45% de glutaraldéhyde.

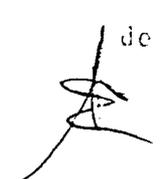


On mentionnera également l'intérêt que présentent le brevet des Etats-Unis d'Amérique 2.202.566 dans lequel on décrit l'utilisation de fibres de collagène dans des bandages, ainsi que le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.113.568 dans lequel on décrit l'emploi de mousse de polyuréthane dans un bandage.

Il existe, dans la littérature, de nombreuses références relatives à diverses autres matières utilisées dans le traitement des brûlures. Par exemple, on a fabriqué des membranes de collagène à partir de suspensions de peau de bovins et l'on en a évalué les propriétés chez le rat pris comme animal témoin. L'adhérence de cette matière est supérieure à celle des autogreffes, des homogreffes et des xénogreffes sur des plaies à croûte épaisse et des plaies crevassées, mais elle est inférieure à celles des autogreffes et des homogreffes sur des plaies présentant une granulation (voir Tavis et al., "J. Biomed Mater. Res." 9, 285 (1975) et Tavis et al., "Surg. Forum", 25, 39 (1974)).

McKnight et al. ont mis au point un lamifié de mousse de collagène et d'une feuille mince de polyuréthane (voir brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.800.792). On a également utilisé une pellicule préparée à partir de collagène reconstitué (voir Tavis et al. ci-dessus), une qualité commerciale de cette matière étant vendue par la "Tec-Pak Inc". Gourlay et al. ("Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs", 21, 28 (1975)) ont relaté l'utilisation d'une composition de silicone/collagène, d'éponge de collagène et de mats de fibres non tissées.

Dans un article de Park ("Burn Wound Coverings - A Review", "Biomat. Med. Dev. Art. Org." 6 (1), 1-35 (1978)), il est fait mention d'une littérature abondante concernant divers pansements pour plaies dues à des brûlures, notamment des lamifiés de tissus veloutés tels que le nylon, le "Dacron" (polyester), la rayonne, le "Teflon" et le polypropylène. Il est également fait mention de lamifiés de "Silastic" velouté, mais en faisant remarquer que



des velours de "Teflon" et de polypropylène peuvent aisément se décoller du lit de granulation. La rayonne semble adhérer parfaitement, mais elle disparaît au bout de 10 à 14 jours en ne laissant subsister que le support de "Silastic". Le "Dacron" et le nylon semblent adhérer parfaitement.

Les velours de nylon renfermant des pellicules de polypeptides et des pellicules de polycaprolactone sont déconseillés en raison du fendillement des pellicules. L'emploi de membranes composites ultraminces de tissu de silicone a également été mentionné par Kornberg et al. dans "Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs", vol. 18, pages 39-44, 1972.

Dans la littérature concernant certaines des matières décrites ci-dessus, l'adhérence, la flexibilité et l'élasticité permanentes, ainsi que la transmission de vapeur d'eau apparaissent comme des paramètres de la plus haute importance dans les pansements pour brûlures. C'est ainsi que, en ce qui concerne les pansements pour brûlures, les caractéristiques suivantes sont des plus souhaitables:

1. La matière doit adhérer à la base de la plaie (d'une manière comparable aux autogreffes et aux homogreffes) afin de minimiser l'infection et la septicémie.

2. Elle doit avoir une flexibilité adéquate pendant une certaine période afin de s'adapter aux articulations et autres zones de flexion du corps.

3. Elle doit assurer une vitesse de transmission appropriée de la vapeur humide afin de maintenir un taux d'humidité adéquat au f o y e r de la plaie.

4. Elle doit pouvoir être aisément conservée, stérilisée et mise à disposition en vue d'une utilisation à bref délai dans des traitements d'urgence.

5. Elle ne doit pas être toxique, pyrogène ou antigène.



6. Elle doit être aisément disponible à un prix raisonnable.

7. Elle doit pouvoir être appliquée au foyer de la plaie de façon à l'isoler complètement.

8. Elle doit avoir une résistance suffisante pour pouvoir être maintenue par des sutures, des agrafes et analogues.

En outre, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.846.353, on décrit le traitement d'un caoutchouc silicone avec une amine primaire ou secondaire (voir également le brevet canadien 774.529).

Il existe également une littérature abondante relative à l'utilisation de membranes de caoutchouc silicone ("Medical Instrumentation", vol. 7, N° 4, 268-275, septembre-octobre 1973), ainsi que de membranes de silicones renforcées de tissu ("Medical Instrumentation, vol. 9, N° 3, 124-128, mai-juin 1975). Le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.267.727 décrit également la formation de membranes polymères ultraminesces.

Il est également connu de traiter diverses matières par l'héparine afin de conférer une nature non thrombogénique à la surface d'une de ces matières (voir, par exemple, les brevets des Etats-Unis d'Amérique 3.634.123, 3.810.781, 3.826.678 et 3.846.353, ainsi que le brevet canadien précité 774.529.

Le produit et le procédé de la présente invention diffèrent de la technique antérieure du fait que l'on prévoit une matière élastomère composite formée à partir d'une pellicule mince de la matière thermoplastique (par exemple, un caoutchouc silicone) et d'un tissu tissé ou tricoté (par exemple, du nylon). Le composant thermoplastique peut être disposé en couches avec une grande précision (épaisseurs finales des échantillons durcis avec une tolérance de $\pm 0,00635$ mm). Le composant de tissu est appliqué (sans faux plis) sur le composant thermoplastique humide, après quoi la matière composite obtenue est durcie à une tempéra-



ture d'environ 149°C pendant 15-60 minutes. A cette matrice élastomère composite, on peut lier, en utilisant un certain nombre de réactifs disponibles dans le commerce permettant d'assurer des liaisons hydrophobes ou covalentes, une ou plusieurs molécules biologiques telles que des protéines (collagène, gélatine, fibrinogène, albumine d'oeuf, albumine d'origine humaine, gammaglobuline d'origine humaine ou autres protéines animales ou végétales), des carbohydrates (mucopolysaccharides acides, amidon, sucres simples, etc.), des lipides (lécithine, choline, acides gras libres saturés ou insaturés, autres lipides simples ou complexes), des aminoacides (acide aspartique, lysine, glycine, sérine, etc.), des dipeptides (glycylglycine et autres), ainsi que des peptides à plus grosses molécules et analogues. Le procédé peut être combiné pour obtenir un produit final de composition A, B, C. La lettre "A" représente la matrice élastomère composite de tissu/matière thermoplastique qui confère des propriétés physiques idéales (par exemple, l'élasticité, l'adaptabilité et la transmission de vapeur d'eau). La lettre "B" représente un ou plusieurs composants utilisés pour lier le composant "C" (une ou plusieurs substances biologiques au composant "A" (matrice composite de tissu/matière thermoplastique). Le produit complet A-B-C est utilisé pour conférer une qualité spécifique ou une combinaison de caractéristiques à la matière (A-B-C) afin de la rendre biocompatible et compatible avec le sang.

Les matières de la présente invention assurent également une vitesse de transmission de vapeur humide (poids d'eau perdue par évaporation à travers une membrane pelliculaire à 37°C pendant une période de 24 heures) d'environ 10-15 g par heure et par m² ou d'environ 1-1,5 mg par heure et par cm², soit une valeur semblable à celle de la peau humaine; toutefois, la propriété de transmission de vapeur d'eau de ces matières peut être modifiée afin d'assurer une cicatrisation optimale de la plaie.



Lorsqu'elle est utilisée comme pansement pour brûlures qui constitue la principale, mais non la seule application des matières de la présente invention, la matière assure une vitesse de transmission de vapeur humide se situant dans l'intervalle indiqué ci-dessus et, en raison de l'incorporation de composants biologiques, elle présente une bonne adhérence à la surface brûlée. Dès lors, les matières de la présente invention utilisées comme pansements pour brûlures se présentent, de préférence, sous la forme d'un lamifié comprenant une pellicule mince d'un polymère thermoplastique, par exemple, un caoutchouc de "Silastic", l'uréthane ou une autre matière polymère élastomère, cette pellicule de polymère ayant des dimensions et une composition étudiées de façon à lui conférer une vitesse de transmission de vapeur d'eau se situant dans l'intervalle indiqué. A cette pellicule polymère mince, est ensuite lié physiquement un tissu poreux mince, de telle sorte que la matière composite soit élastique dans toutes les directions, c'est-à-dire en longueur et en largeur. Sur une ou les deux faces du lamifié ainsi obtenu, on applique ensuite, par liaison covalente, une ou plusieurs matières biologiques assurant l'adhérence à et la compatibilité avec le foyer de la plaie.

Quelle que soit la forme du substrat, de la feuille, du tube, du profil réalisé et analogues, le composé biologique est lié en traitant le substrat avec une amine primaire ou secondaire, de telle sorte que les groupes amino soient disponibles pour une réaction ultérieure. Dans une forme de réalisation, cette liaison est effectuée en incorporant l'amine primaire ou secondaire au substrat de telle sorte que les groupes amino fonctionnels ressortent de la surface en formant des sièges de couplage. Dans une autre forme de réalisation, le substrat est enduit d'un agent de formation de silane à fonction amine primaire ou secondaire afin d'obtenir des groupes amino fonctionnels terminaux disponibles à nouveau comme sièges de couplage.

La première forme de réalisation décrite ci-dessus est partiellement semblable au procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.634.123, tandis que les amines primaires et secondaires décrites dans ce brevet peuvent être utilisées dans cette forme de réalisation de la présente invention.

La seconde forme de réalisation décrite ci-dessus offre l'avantage de permettre la formation de sièges réactionnels de groupes amino disponibles avec une variété de substrats à la fois organiques et inorganiques, c'est-à-dire des substrats autres que le "Silastic" et l'uréthane, par exemple, d'autres matières plastiques auxquelles adhère la matière, ou des substrats inorganiques tels qu'un métal ou le verre.

Les procédés décrits ci-dessus se distinguent de celui décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.846.353 dans lequel on utilise un sel d'alkyl-ammonium quaternaire dont le groupe alkyle est à longue chaîne pour lier de l'héparine par voie ionique à différents substrats polymères.

Suivant la présente invention, les groupes fonctionnels amino disponibles sont ensuite activés en vue de la liaison à un composé biologique. Ce procédé contraste avec celui décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.634.123 dans lequel l'héparine est liée directement par voie ionique à l'amine chargée positivement, ou avec celui décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.810.781 dans lequel on traite ultérieurement la matière composite constituée du substrat, de chlorhydrate d'amine et d'un sel d'héparine avec un dialdéhyde tel que le glutaraldéhyde, afin de stabiliser l'héparine sur la surface du substrat.

Suivant la présente invention, l'activation des groupes amino peut être effectuée de diverses manières. Dans une forme de réalisation du procédé de l'invention, on fait réagir un dialdéhyde tel que le glutaraldéhyde, avec l'amine primaire



ou secondaire obtenue par l'un ou l'autre des procédés décrits ci-dessus, laissant ainsi des groupes aldéhydes disponibles (en moyenne, un par molécule de glutaraldéhyde) pour une réaction ultérieure avec les amines primaires ou secondaires de protéines, de mucopolysaccharides ou d'autres composés biologiques contenant des amines. Dans une autre forme de réalisation qui constitue le procédé préféré, on fait réagir du chlorure cyanurique avec les amines primaires et secondaires formées sur le substrat de la manière décrite précédemment. Les groupes chlorures disponibles du chlorure cyanurique peuvent alors être utilisés dans une réaction avec les amines primaires ou secondaires ou des groupes hydroxy de divers composés biologiques pour former des liaisons covalentes.

Parmi d'autres réactifs difonctionnels pouvant être utilisés pour lier les amines du substrat avec des amines biologiques, il y a les thiophosgènes, les isocyanates, le chlorure cyanurique dérivé (un groupe Cl éliminé ou alkylé), le 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzène, la diazobenzidine, les toluène-2,4-diisothiocyanates et autres.

Dès lors, on dispose d'une large variété de nouveaux procédés perfectionnés et relativement simples pour fixer différents composés biologiques sur un substrat qui, suivant la présente invention, peut être utilisé comme pansement pour brûlures ayant les propriétés souhaitables décrites précédemment.

Ainsi qu'on le comprendra à la lecture de la description détaillée, de même que des données et exemples spécifiques ci-après, on obtient, par un procédé relativement simple et fiable, une matière nettement améliorée biocompatible et compatible avec le sang. Les autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris en se référant à la description ci-après.



La présente invention concerne des matières biocompatibles et compatibles avec le sang pouvant avoir différents profils et configurations, par exemple, des tubes rigides et flexibles, des feuilles ou des profilés façonnés en vue d'une utilisation dans des équipements et/ou sur des patients. C'est ainsi que les pansements pour brûlures qui constituent une forme de réalisation de la présente invention, possèdent les caractéristiques d'adhérence au foyer de la plaie et d'élasticité dans toutes les directions encore que, comme le comprendra l'homme de métier, la présente invention ne soit pas limitée à ces pansements, mais est également applicable à d'autres matières biocompatibles et compatibles avec le sang.

D'une manière générale, la présente invention concerne une nouvelle matière perfectionnée biocompatible et compatible avec le sang, dans laquelle des caractéristiques spécifiques sont conférées à un substrat par un nouveau procédé simple, efficace et économique pour la liaison covalente, à ce dernier, de certaines matières ou combinaisons de matières biologiques. Parmi les matières biologiques pouvant être couplées par liaison covalente au substrat, il y a, par exemple, celles comportant un groupe réactif d'amine primaire ou secondaire disponible pouvant réagir avec un groupe aldéhyde ou un groupe chlorure d'aryle (c'est-à-dire le chlorure cyanurique ou ses dérivés), de même que celles comportant un groupe hydroxy disponible pouvant réagir avec un groupe chlorure d'aryle. Des exemples de ces matières sont les protéines, le collagène, l'albumine, la gélatine, le fibrinogène, les protéines animales ou végétales, les carbohydrates complexes (par exemple, les mucopolysaccharides acides), les carbohydrates simples, les lipides (par exemple, la lécithine), les peptides et les aminoacides. Parmi les carbohydrates complexes, il y a, pour n'en citer que quelques-uns, l'héparine, l'acide hyaluronique, ainsi que le sulfate de chondroïtine A et C.



Fondamentalement, les nouveaux produits améliorés de la présente invention, obtenus par le nouveau procédé perfectionné de cette dernière, comprennent un substrat approprié traité pour y former des sièges réactionnels disponibles à fonction amine primaire ou secondaire réactive. Ces sièges à fonction amine sont ensuite activés par réaction avec un dialdéhyde ou, de préférence, avec du chlorure cyanurique pour former des groupes actifs aldéhydes ou chlorure d'aryle, respectivement. Ensuite, une ou plusieurs matières biologiques du type décrit précédemment comportant une amine primaire ou secondaire à fonction hydroxy, est ou sont couplée(s) au groupe aldéhyde ou chlorure d'aryle libre disponible. De la sorte, des matières biologiques sélectionnées sont couplées par liaison covalente au substrat en une quantité et sous une forme suffisamment stables pour conférer, au substrat, des propriétés de biocompatibilité et de compatibilité avec le sang.

Comme substrats, on peut utiliser une large variété de matières dont la nature dépend du procédé utilisé et qui sont choisies pour former des sièges réactionnels disponibles à fonction amine primaire et secondaire. Par exemple, une silicone réactive contenant une amine primaire ou secondaire peut être utilisée comme couche de fond et appliquée sur le substrat pour former le groupe amino réactif. Un procédé de ce type est décrit dans le brevet canadien 774.529; toutefois, l'amine est ensuite alkylée pour former un sel d'ammonium quaternaire chargé positivement que l'on utilise alors pour la liaison ionique d'héparine à la surface du substrat.

Dès lors, des substrats spécifiques sont le verre, ainsi que les élastomères, les caoutchoucs silicones et les matières thermoplastiques que l'on utilise dans des applications médicales. Parmi ces matières, il y a, par exemple, les caoutchoucs silicones et les polysiloxanes élastomères, le caoutchouc



naturel, le polybutadiène, le caoutchouc de styrène-butadiène, le caoutchouc butyle; ainsi que les matières thermoplastiques telles que le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le chlorure de polyvinyle, l'acétate de polyvinyle, les polymères et les copolymères d'éthacrylate et de méthacrylate, et analogues.

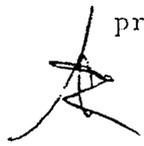
Pour les pansements destinés à soigner les brûlures, il est préférable d'utiliser des caoutchoucs silicones sous forme de membranes épaisses ainsi qu'on le décrira ci-après.

Une couche de fond pouvant être utilisée est un agent de couplage à base d'un silane à groupes amino fonctionnels tel que le γ -(β -aminoéthyl)-aminopropyltriméthoxy-silane "E-6020" de la "Dow Corning". Cette couche de fond se lie également parfaitement à des matières telles que le nylon, le "Dacron" et analogues qui peuvent éventuellement être des composants du substrat, ainsi qu'il apparaîtra dans la description ci-après de pansements pour brûlures.

On décrira ci-après une couche de fond spécifique de formation de silane à groupes amino fonctionnels et son application:

On ajoute 4 ml de l'agent de formation de silane à groupes amino fonctionnels à 4 ml d'alcool méthylique absolu, conjointement avec 0,32 ml d'eau distillée et on laisse reposer la matière obtenue pendant une nuit à la température ambiante. A la solution obtenue servant de couche de fond, on ajoute 69 ml d'alcool méthylique absolu pour préparer une solution d'immersion dans laquelle on plonge des membranes de caoutchouc silicone pendant 3-5 secondes. Ensuite, on sèche ces membranes dans un four à 100-110°C pendant 40 à 60 minutes. On obtient ainsi un substrat comportant des groupes amino fonctionnels primaires pour une réaction ultérieure ainsi qu'on le décrira ci-après.

On peut également fixer des groupes amino fonctionnels primaires ou secondaires à un substrat en enfermant physiquement,

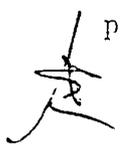


dans ce dernier, une alkylamine (c'est-à-dire de la dodécylamine ou d'autres amines organiques primaires ou secondaires). Par exemple, en utilisant un caoutchouc silicone avec un solvant dans lequel l'amine se dissout et provoque le gonflement du caoutchouc, on peut former un substrat sur et dans lequel sont enfermés des groupes amino fonctionnels. Dans un exemple spécifique, on dissout 4% en volume de dodécylamine dans un mélange solvant 60:40 de toluène et d'alcool isopropylique. On plonge le substrat dans la solution d'amine à la température ambiante pendant 5-8 secondes, puis on le laisse sécher à la température ambiante pendant 10 à 20 minutes supplémentaires. On obtient ainsi un substrat dans lequel sont fixés des groupes amino fonctionnels primaires ou secondaires disponibles pour une réaction ultérieure.

Dans le cas de pansements pour brûlures qui constituent une forme de réalisation préférée de la présente invention, le substrat est, de préférence, sous forme d'un élément composite constitué d'une mince membrane de caoutchouc et d'un tissu qui est extensible dans toutes les directions et qui a une vitesse de transmission de vapeur d'eau de 6 à 12 g/heure/m². De plus, le substrat utilisé comme pansement pour brûlures doit avoir une résistance suffisante pour ne pas se déchirer lors d'une manipulation et d'une utilisation normales.

On peut préparer une matière de substrat spécifique utilisée comme pansement pour brûlures de la manière suivante:

A l'aide d'un outil de précision, on applique, sur un organe support de "Mylar" (téréphtalate de polyéthylène), une couche d'une dispersion à 15% d'élastomère de diméthylsiloxane en une épaisseur uniforme de 0,152, 0,203, 0,254, 0,304, 0,355, 0,406, 0,457 ou 0,508 mm \pm 0,0076 mm. Un caoutchouc silicone spécifique pouvant être utilisé est celui vendu sous la dénomination "Q7-2213" par la "Dow Corning". Après dépôt de la dispersion, on applique, sur le caoutchouc silicone humide, un tissu



tricoté à mailles serrées ("Dacron" ou nylon) de 25 deniers ou moins. De préférence, ce tissu est extensible dans toutes les directions à un allongement de 100% ou plus. On laisse reposer la matière composite non couverte à la température ambiante pendant 15 minutes, puis on la transfère dans un four où on la soumet à un durcissement à 150°C pendant environ une heure. On conserve ensuite la matière composite durcie, toujours sur le support, jusqu'à ce qu'elle soit soumise à un traitement destiné à y lier des matières biologiques.

Après durcissement, l'épaisseur du caoutchouc silicone est de 0,0152, 0,0205, 0,0254, 0,0304, 0,0355, 0,0406, 0,0457 ou 0,0508 mm \pm 0,0076 mm. Des épaisseurs de 0,0203, 0,0254 et 0,0304 mm sont préférées pour les membranes utilisées comme pansements pour brûlures. Avant la modification chimique, la matière composite durcie peut être détachée du support de "Mylar" sans faire appel à des agents de séparation en plongeant le support et la matière composite dans une solution 60:40 de toluène et d'alcool isopropylique pendant 10 minutes à la température ambiante. On détache doucement la matière composite du support et on la laisse sécher à l'air avant le traitement de modification.

La matière décrite ci-dessus est un substrat extensible dans toutes les directions et ayant une vitesse de transmission de vapeur d'eau se situant dans l'intervalle indiqué précédemment, tandis qu'elle se prête à une modification. Le tissu est situé sur la face d'un côté de la membrane, c'est-à-dire qu'il est partiellement enrobé dans cette dernière, mais en étant partiellement exposé. Lors de l'utilisation, on applique le côté tissu sur la plaie de telle sorte que le tissu soit tourné vers celle-ci.

La fixation de matières biologiques au pansement pour brûlures implique tout d'abord la fixation de groupes amino primaires ou secondaires à une ou aux deux faces de la matière com-

posite. On peut adopter à cet effet l'un ou l'autre des procédés déjà décrits. Quel que soit le procédé utilisé, il est à noter que des groupes amino sont présents à la fois sur la surface exposée du tissu et sur la surface exposée de la membrane.

Quelle que soit la nature du substrat, l'étape suivante du procédé de la présente invention consiste à activer les groupes amino fonctionnels. Suivant l'invention, le procédé préféré utilisé à cet effet est le suivant:

On prépare une solution saturée de chlorure cyanurique dans de l'acétone et on refroidit cette solution à 0°C. On plonge ensuite le substrat (matière composite de caoutchouc silicone et de tissu à laquelle sont fixés des groupes amino fonctionnels) dans la solution froide pendant 10 secondes. Il se forme ainsi une liaison entre l'amine et le chlorure cyanurique à l'emplacement d'un des chlorures, liaison grâce à laquelle deux groupes chloruressont à présent disponibles pour une réaction ultérieure sur le chlorure cyanurique

Bien que l'utilisation de chlorure cyanurique soit préférée du fait que ce dernier est plus réactif, on peut également activer les groupes amino fonctionnels par réaction avec un dialdéhyde tel que le dialdéhyde glutarique. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.810.781, on décrit l'utilisation de cette matière pour stabiliser l'héparine liée par voie ionique à un substrat contenant une amine chargée positivement, c'est-à-dire que la surface héparinisée est ensuite traitée avec le dialdéhyde. En revanche, dans le procédé suivant l'invention, on fait réagir l'amine avec le dialdéhyde pour former un groupe aldéhyde réactif lié par covalence à la surface aminée du substrat.

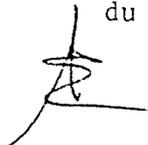
Dès lors, un procédé spécifique consiste à incuber un substrat avec l'amine primaire ou secondaire qui y est formée par l'un ou l'autre des procédés décrits précédemment, dans une solution à 0,5% de glutaraldéhyde et d'hydrophosphate disodique



1/15 M (pH: 8,2-8,3) pendant 2-3 heures à la température ambiante. On obtient ainsi un substrat dans lequel l'amine primaire ou secondaire a réagi avec un des groupes aldéhydes du glutaraldéhyde pour former une liaison covalente (base de Schiff) en laissant subsister les autres composés contenant des amines primaires ou secondaires.

La liaison de la matière biologique peut être effectuée de plusieurs manières suivant la nature de cette matière et le type d'activation de l'amine. Par exemple, dans le cas des protéines, on prépare une solution à 0,5-2,0% de la protéine dans une solution d'hydrophosphate disodique 1/15 M (pH: 8,2-8,3), on retire directement le substrat activé de la solution d'activation de glutaraldéhyde, puis on le plonge et l'incube dans la solution protéique pendant 2-8 heures à une température de 25 à 55°C. La matière composite d'amine/silicone/tissu peut également être activée par du chlorure cyanurique, tandis que les matières biologiques sont liées par prélèvement hors de la solution saturée de chlorure cyanurique, après quoi on incube dans une solution protéique de la manière décrite ci-dessus. On utilise essentiellement le même procédé pour la fixation de mucopolysaccharides à la surface du substrat (par exemple, en employant une solution tamponnée à 0,5% de mucopolysaccharides et en procédant à une incubation de la manière décrite ci-dessus).

Suivant le procédé utilisé, la matière biologique est liée par covalence à l'amine du substrat par l'intermédiaire de ses groupes amino primaires ou secondaires et de l'aldéhyde. Dans le cas d'une activation au chlorure cyanurique, les groupes hydroxy ou amino primaires ou secondaires de la matière biologique sont liés par covalence à l'amine du substrat par l'intermédiaire du chlorure cyanurique.



Afin d'illustrer les caractéristiques des produits de la présente invention et la nature exceptionnelle des matières à activation biologique qui sont biocompatibles et compatibles avec le sang, on prépare différents produits et on en évalue les propriétés comme pansements pour brûlures en ce qui concerne leur adhérence à l'épiderme des animaux. L'essai effectué consiste à exciser la peau de l'animal témoin (rats) et à contrôler l'adhérence des différents produits au tissu facial sous-cutané. On prépare des éprouvettes circulaires de 6 mm de diamètre à partir de chaque type de matière et on applique ces disques à dix endroits différents sur la peau de chacun des animaux témoins. Après 5 heures, on mesure, au moyen d'un tensiomètre, la force (en grammes) nécessaire pour enlever chacun des disques et l'on enregistre la force d'adhérence en grammes/cm². On répète cet essai pour une période d'adhérence de 72 heures et l'on collecte à nouveau les données obtenues. (Des détails concernant cette méthode d'essai sont donnés par Tavis et al. dans "Annuals of Surgery", vol. 184, N° 5, pages 594-600, 1976).

A titre de comparaison, on compare les produits de la présente invention avec une homogreffe, de la peau de porc et une membrane de collagène bovin modifié, une valeur de 100 étant attribuée à la matière possédant la plus forte adhérence, tandis que les autres matières sont normalisées sur la base de leur valeur d'adhérence. Tous les échantillons sont classés en fonction de leur adhérence générale après 5 heures et 72 heures respectivement. On utilise les codes ci-après pour décrire chacun des produits de la présente invention et l'on évalue la force d'adhérence des matières.

Le code définissant les matières consiste en une série de trois lettres, la première désignant le substrat, la deuxième, le ou les agent(s) d'activation/liaison et la troisième, le composant biologique lié à la surface.



Le code désignant le ou les agent(s) d'activation/
liaison est le suivant:

A. Dodécylamine, traitement de l'amine au glutaraldé-
hyde.

B. Formation de silane par enduction, traitement de
l'amine au glutaraldéhyde.

C. Dodécylamine, activation au chlorure cyanurique.

D. Formation de silane par enduction, activation au
chlorure cyanurique.

E. Dodécylamine.

F. Formation de silane par enduction.

G. Aucun agent d'activation.

Le code désignant le substrat (matière composite de
tissu et de caoutchouc silicone) est le suivant:

A. Membrane d'Edwards- gaze de coton/caoutchouc sili-
cone (voir ci-après).

B. Tissu de nylon 18/3; allongement de 300% x 50%.

C. Tissu de nylon 18/3; allongement de 150% x 240%.

D. Caoutchouc silicone sans tissu.

Le code désignant le composant biologique lié à la
surface activée est le suivant:

A. Héparine

B. Sulfate de chondroïtine C

C. Albumine d'oeuf

D. Collagène (tropocollagène-
peau de rat)

E. Lysine

F. Fibrinogène

G. Hémoglobine

H. Acide aspartique

I. Alanine

J. Acide glutamique

K. Glycine

L. Glycylglycine

M. Albumine humaine

N. Gélatine (peau de porc)

O. Néant

P. Lécithine

D'une manière générale, l'essai implique l'évaluation
d'une multitude de matières, notamment celles utilisées actuelle-

ment, dans le but de définir la force d'adhérence des produits de la présente invention lors d'une utilisation comme pansements pour brûlures. Des matières telles que la membrane d'Edwards fabriquée antérieurement par "Edwards Laboratories", division de "Amer. Hosp. Supply Corp.", ainsi que la peau de porc, l'homogreffe et la membrane de collagène fabriquée antérieurement par "Edwards Laboratories", offrent une base de comparaison de l'adhérence des produits de la présente invention avec celle des produits dont l'utilisation est admise comme pansements pour brûlures. La membrane d'Edwards est une matière composite constitué d'un support d'un polymère et de caoutchouc silicone avec un revêtement de gaze de coton non élastique, cette matière présentant une importante variation d'épaisseur (0,0127 - 0,0508 mm) comparativement aux substrats à membrane mince suivant la présente invention. De plus, la membrane d'Edwards n'est pas aussi extensible que les substrats de la présente invention, ces derniers ayant, de préférence, un allongement de plus de 100% dans toutes les directions. De plus, la membrane d'Edwards n'est pas biologiquement activée encore que, à titre de comparaison, elle soit utilisée comme substrat et activée conformément à la présente invention. La membrane de collagène renferme, dans sa composition, de la gaze de coton identique à celle de la matière d'Edwards.

Lors de l'essai, si l'on excepte l'homogreffe et la peau de porc qui sont dépourvues de tissu, tous les substrats sont appliqués de telle sorte que le tissu entre en contact avec la surface dorso-faciale de la peau de l'animal témoin. Les éprouvettes circulaires sont appliquées principalement aux dos des animaux (rats) témoins afin que ces derniers ne puissent les atteindre et éventuellement les ingurgiter. Dans certains cas, il arrive que les emplâtres se détachent lorsque les animaux entrent en contact avec les parois de la cage tandis qu'ils se meu-



vent: normalement dans celle-ci. Dans ce cas, on utilise une valeur de zéro, on procède à la totalisation et l'on établit une moyenne des résultats.

TABLEAU A

Pouvoir d'adhérence après 5 heures

N°	Echantillon N°	Matière	Adhérence (kN/m ²)	Adhérence maximum (%)	Evaluation (sur 10)
1	25	Homogreffé	16,33	100	8
2	23	Collagène M	13,04	80	7
3	24	Peau de porc	11,37	69	9
4	2	ACC	9,71	59	9
5	19	BDC	9,32	57	6
6	14	ADK	8,45	51	8
7	1	ADC	8,04	49	8
8	13	ADE	6,67	41	9
9	11	ADD	6,18	38	9
10	8	ACK	5,78	35	9
11	18	BCC	5,30	32	6
12	9	ACG	5,10	31	9
13	12	ADB	5,00	31	8
14	17	ABC	4,80	29	7
15	10	ADR	4,80	29	8
16	20	BCD	4,61	28	7
17	15	ADG	4,31	26	9
18	22	BDC ₂	4,31	26	9
19	21	DBB	4,12	25	8
20	16	AAC	3,04	19	6
21	5	ACD	2,94	18	9
22	4	ACF	2,94	18	10
23	3	ADC	2,75	17	9
24	7	ACE	2,55	16	8
25	6	ACB	2,16	13	9

Moyenne \pm écart type.

6,15 \pm 3,55

28 \pm 25

8,2 \pm 1,1

TABLEAU B

Pouvoir d'adhérence après 72 heures

N°	Echantillon N°	Matière	Adhérence (kN/m ²)	Adhérence maximum (%)	Evaluation (sur 16)
1	13	ADE	53,28	100	10
2	25	Homogreffé	52,06	98	6
3	14	ADK	50,74	95	10
4	6	ACB	50,63	95	11
5	17	ABC	49,11	92	11
6	23	Collagène M	47,99	90	6
7	12	ADB	46,41	87	10
8	15	ADG	46,26	87	8
9	18	BCC	46,26	87	14
10	20	BCD	50,74	86	13
11	16	AAC	44,23	83	10
12	24	Peau de porc	43,11	81	5
13	3	ADC	42,70	80	9
14	5	ACD	42,60	80	10
15	2	ACC	40,57	76	12
16	21	BDD	40,16	75	6
17	11	ADD	39,86	75	13
18	9	ACG	38,54	72	10
19	10	ADF	37,82	71	11
20	8	ACK	34,47	65	10
21	19	BDC	34,56	64	12
22	1	ADC ₂	34,35	61	10
23	22	BDC ₂	27,66	52	9
24	7	ACE	25,01	47	8
25	4	ACF	24,81	47	6

Moyenne \pm écart type.

41,48 \pm 8,03

78 \pm 15

9,6 \pm 2,4

TABLEAU C

Pouvoir d'adhérence après 5 heures

N°	Echantillon N°	Matière	Adhérence (kN/m ²)	Adhérence maximum (%)	Evaluation (sur 10)
1	22	BDH	39,55	100	9
2	24	Collagène M	38,43	97	10
3	16	BDK	30,20	76	10
4	6	BDO	29,18	74	8
5	10	BDF	28,75	73	8
6	25	Homogreffa	29,35	69	10
7	13	BCM	26,54	67	10
8	21	BCH	24,87	63	10
9	4	BFO	24,39	59	9
10	18	BDL	24,39	59	10
11	17	BCL	21,96	56	9
12	2	AOO	19,42	49	9
13	12	BDC	18,30	46	10
14	3	BEO	18,00	46	2
15	19	BCE	18,00	46	10
16	1	BOO	17,59	44	9
17	14	BDM	16,57	42	10
18	5	BCO	16,06	41	10
19	9	BCF	15,15	38	7
20	15	BCK	14,74	37	10
21	20	BDE	14,74	37	10
22	11	BCC	13,62	34	10
23	7	BCD	12,20	31	9
24	8	BDD	11,49	29	10
25	25	Peau de porc	8,64	22	8

Moyenne \pm écart type.

11,15 \pm 7,95

53 \pm 20

9 \pm 2

TABLEAU D

Pouvoir d'adhérence après 72 heures

N°	Echantillon N°	Matière	Adhérence (kN/m ²)	Adhérence maximum (%)	Evaluation (sur 16)
1	4	BGO	61,11	100	8
2	9	BCF	59,38	97	2
3	6	BDO	55,72	91	7
4	18	BDL	53,58	88	3
5	19	BCE	52,87	87	11
6	15	BCK	51,75	85	6
7	13	BCM	51,04	84	10
8	21	BCH	50,34	82	11
9	5	BCO	47,48	78	7
10	8	BDD	47,08	77	7
11	7	BCD	46,77	77	7
12	2	AOO	43,82	72	5
13	11	BCC	43,82	72	10
14	24	Collagène M	42,40	69	11
15	14	BDM	41,69	68	9
16	12	BDC	39,55	65	12
17	10	BDF	38,84	64	4
18	20	BDE	38,43	63	11
19	25	Peau de porc	38,13	62	12
20	17	BCL	36,30	59	5
21	16	BDK	37,28	58	8
22	25	Homogreffé	34,16	56	8
23	1	BOO	33,76	55	2
24	22	BDH	31,32	51	8
25	3	BED	30,91	51	5

Moyenne \pm écart type.

44,23 \pm 8,64

72 \pm 14

7,6 \pm 3



TABLEAU E

Ma- tiè- re	Nombre d'ani- maux (rats)	Masse de dé- part moyen- ne (g)	Mortalité après 3 semaines (%)	Accrois- sement moyen de masse (g/animal)	Corré- lation avec le temps	Qualité relative maximum (pou- voir d'adhérence et pouvoir d'adaptation)		
						Après 1 semaine	Après 2 semaines	Après 3 semaines
BDK	6	298	33	0,88	0,65	52	29	23
BFO	5	298	20	0,38	0,44	55	20	20
BDE	8	290	37,5	1,0	0,95	60	35	28
BDH	5	298	69	1,1	0,86	54	20	0
BDC	6	276	16,7	1,35	0,96	61	33	25
BDL	6	269	16,7	1,39	0,97	60	32	28
BCC	7	278	57	1,41	0,82	81	53	50
BCH	5	329	0 (2 semaines)	1,85	0,99	76	45	-
Moy- enne	6	292	30	1,1	0,72	62	35	25
Ecart type	1,1	18,8	21	0,66	0,48	11	10	15

Les données du tableau E représentent les résultats d'un essai dans lequel les meilleures matières (en se basant sur les données relatives à l'adhérence) ont été appliquées sur des blessures dorsales d'une profondeur représentant 20% de l'épaisseur totale de la peau des rats. Les évaluations ont été effectuées chaque semaine en attribuant, aux propriétés d'adhérence et de conformité, les valeurs suivantes:

<u>Adhérence de la membrane</u>	<u>Conformité de la membrane</u>
1. Néant	1. Aucune observation - pas d'adhérence
2. Minimale	2. Adhérence minimale avec plis et rides
3. Modérée	3. Adhérence modérée avec plis et rides
4. Bonne	4. Bonne avec plis et rides
5. Très bonne	5. Très bonne

Sur la base des données ci-dessus et d'essais complémentaires, on a constaté que, lorsqu'elles étaient structurées pour une utilisation comme pansements pour brûlures, les matières biocompatibles et compatibles avec le sang suivant la présente invention comprenaient un substrat fortement extensible, souple et s'adaptant parfaitement. En conséquence, une matière préférée est la matière C (tissu de nylon 18/3 d'un allongement de 150% x 240%) principalement en raison de l'aptitude du substrat à s'étirer et à s'adapter à la zone d'application.

Conjointement, il est préférable d'utiliser un agent liant tel que la dodécylamine activée au chlorure cyanurique (C) avec de la gélatine (peau de porc) couplée à ce dernier. On peut également utiliser une matière de formation de silane appliquée par enduction (D).

A titre d'exemple, une comparaison entre le pansement préféré pour brûlures et la matière habituellement admise à cet usage démontre le rendement de la matière préférée comme l'indiquent les données ci-après:

<u>Matière</u>	<u>Rendement</u>	<u>Nombre d'animaux</u>
Peau de porc	87,2 + 11,4	14
CCM	97,6 + 4,6	12
CDN	91,2 + 9,6	16

Les données ci-dessus établissent de manière significative la supériorité des matières fabriquées suivant l'invention vis-à-vis d'autres matières habituellement disponibles lorsqu'il s'agit de les utiliser comme pansements pour brûlures. Toutefois, il est entendu que d'autres combinaisons de composants peuvent être préférées en fonction d'autres utilisations finales des matières de la présente invention.

Bien que l'on ait décrit le couplage de la matière biologique dans des conditions appropriées, on peut également adopter d'autres techniques connues telles que celles décrites, par exemple, dans "Immobilized Enzymes For Industrial Reactors", Messing, Academic Press, New York, 1975, pages 99-123. Toutefois, le système préféré est celui décrit ci-dessus.

Les matières décrites ci-dessus, en particulier, celles mentionnées au tableau E, de même que celles désignées par "CCN" et "CDN" représentent les meilleures parmi le groupe de matières préparées pour une utilisation comme pansements pour brûlures, les données des essais effectués sur des rats démontrant que ces matières gardent une bonne adhérence et se développent presque complètement dans les tissus conjonctifs et ce, sans séparation pendant des périodes allant jusqu'à un mois.

Ces matières sont aisément emballées et stérilisées ou soumises à d'autres traitements appropriés, tandis qu'elles ont une durée de conservation relativement longue.

D'après la description ci-dessus, on comprendra également que les produits de l'invention sont d'une fabrication relativement aisée, étant donné que les réactifs chimiques efficaces sont aisément fixés à divers substrats par des liaisons chimiques

A

appropriées. Etant donné que les réactions sont relativement rapides et contrôlables, des parties choisies de la surface ou la totalité de celle-ci peuvent être traitées pour former une ou plusieurs zones renfermant les différentes substances biologiques désirées.

De plus, les données préliminaires concernant plusieurs des substances biologiques spécifiques indiquent que les matières sont non extractibles, exemptes d'impuretés extractibles par les substances biologiques et le sang, ainsi que non antigéniques.

Dans le cas de pansements pour brûlures qui constituent une application pratique importante de la présente invention, le nouveau substrat sous forme d'une membrane est extensible et souple, si bien qu'il s'adapte aisément aux différents contours du corps et offre ainsi un avantage exceptionnel vis-à-vis des matières de la technique antérieure. De même, la fixation efficace de substances biologiques effectives assure une adhérence au foyer de la plaie pendant des périodes prolongées, ainsi qu'une transmission adéquate de la vapeur d'eau à travers la membrane, ces caractéristiques étant importantes pour des pansements de ce type dans la thérapie des brûlures.

En conséquence, l'homme de métier comprendra que diverses modifications peuvent être apportées aux produits et procédés décrits ci-dessus sans se départir du cadre de la présente invention tel qu'il est défini dans les revendications ci-après.



REVENDEICATIONS

1. Matière biocompatible et compatible avec le sang pour une utilisation chez l'homme et l'animal, caractérisée en ce qu'elle comprend un substrat comportant des groupes fonctionnels ressortant d'au moins une partie de sa surface et choisis parmi les groupes amino primaires et secondaires, groupes amino auxquels est fixé un groupe réactif choisi parmi les groupes aldéhydes et halogénures d'aryle, ainsi qu'une substance biologique couplée à ce substrat par réaction entre le groupe hydroxy ou amino primaire ou secondaire de cette substance biologique et les groupes aldéhydes ou halogénures d'aryle fixés aux groupes amino primaires et secondaires ressortant de la surface précitée, cette substance biologique ayant pour fonction de conférer des propriétés de biocompatibilité et de compatibilité avec le sang à la partie précitée de la surface.

2. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le substrat est rigide.

3. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le substrat est flexible.

4. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la substance biologique est choisie parmi le groupe comprenant les protéines, les carbohydrates, les lipides, les aminoacides et les peptides.

5. Matière suivant la revendication 4, caractérisée en ce que la substance biologique est choisie parmi le groupe comprenant l'héparine, le sulfate de chondroïtine C, l'albumine d'oeuf, le collagène, la lysine, le fibrinogène, l'hémoglobine, l'acide aspartique, l'alanine, l'acide glutamique, la glycine, la glycyglycine, l'albumine humaine, la gélatine et la lécithine.

6. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'un groupe halogénure d'aryle est fixé au groupe amino.



7. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la substance biologique est la gélatine.

8. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le substrat est un organe tubulaire.

9. Matière suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le substrat est un élément composite constitué d'une toile de nylon souple et extensible dans toutes les directions, cette toile étant revêtue d'un caoutchouc silicone, tandis que la substance biologique est couplée à la surface du revêtement de caoutchouc silicone qui entre en contact avec cette toile.

10. Matière destinée à être utilisée comme pansement pour brûlures, caractérisée en ce qu'elle comprend un substrat élastomère composite comprenant un support de tissu et un revêtement mince d'une matière thermoplastique, ce substrat élastomère composite étant souple et extensible dans toutes les directions, tandis que la matière thermoplastique comporte des groupes fonctionnels choisis parmi les groupes amino primaires et secondaires, ces groupes ressortant d'une partie au moins de la surface de cette matière, tandis qu'un groupe réactif choisi parmi les groupes aldéhydes et chlorure d'aryle, est fixé à ces groupes amino, ainsi qu'une substance biologique couplée à cette matière thermoplastique par réaction entre le groupe hydroxy ou amino primaire ou secondaire de cette substance et les groupes aldéhydes et chlorure d'aryle fixés aux groupes amino primaires et secondaires qui ressortent d'une partie au moins de la surface précitée, cette substance biologique conférant, à la partie précitée de la surface, des caractéristiques de biocompatibilité et de compatibilité avec le sang.

11. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que le substrat élastomère composite a une vitesse de transmission de vapeur d'eau (mesurée à 37°C pendant 24 heures) de 10 à 15 g/heure/m².



12. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que la matière thermoplastique a une épaisseur de 0,0152 à 0,508 mm.

13. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que la matière thermoplastique a une épaisseur de 0,0205 à 0,0304 mm.

14. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que la matière thermoplastique est choisie parmi le groupe comprenant le caoutchouc silicone, les polysiloxanes élastomères, le caoutchouc naturel, le polybutadiène, le caoutchouc de styrène/butadiène, le caoutchouc butyle, le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le chlorure de polyvinyle, l'acétate de polyvinyle, ainsi que les polymères et les copolymères d'éthacrylate et de méthacrylate.

15. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que la substance biologique est choisie parmi le groupe comprenant l'héparine, le sulfate de chondroïtine C, l'albumine d'oeuf, le collagène, la lysine, l'alanine, l'acide glutamique, la glycine, la glycyglycine, l'albumine humaine, la gélatine et la lécithine.

16. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que le substrat élastomère composite a un allongement d'au moins 50% dans chaque direction.

17. Matière suivant la revendication 16, caractérisée en ce que le tissu est une toile de nylon 18/3.

18. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle est stérile.

19. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que la substance biologique est la gélatine.

20. Matière suivant la revendication 10, caractérisée en ce que la substance biologique est l'albumine humaine.



21. Matière destinée à être utilisée comme pansement pour brûlures, caractérisée en ce qu'elle comprend un substrat stérilisé sous forme d'une matrice composite, ce substrat comprenant un support de tissu à mailles ayant un allongement d'au moins 50% dans chaque direction, une membrane de caoutchouc silicone fixée à ce tissu et ayant une épaisseur allant de 0,0203 à 0,0304 mm, ainsi qu'une substance biologique couplée chimiquement à une partie au moins de la surface de ce substrat et dont la quantité est suffisante pour conférer, à ce dernier, des caractéristiques de biocompatibilité et de compatibilité avec le sang.

22. Matière suivant la revendication 21, caractérisée en ce que la substance biologique est l'albumine humaine.

23. Matière suivant la revendication 21, caractérisée en ce que la substance biologique est la gélatine.

24. Matière suivant la revendication 21, caractérisée en ce que le substrat formant matrice a une vitesse de transmission de vapeur d'eau (mesurée à 37°C pendant 24 heures) de 10 à 15 g/heure/m².

25. Procédé en vue de conférer des caractéristiques de biocompatibilité et de compatibilité avec le sang à un substrat, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui consistent à traiter au moins une partie de la surface de ce substrat pour former des sièges réactionnels à fonction amine primaire ou secondaire réactive; activer ces sièges réactionnels à fonction amine primaire ou secondaire par traitement avec un dialdéhyde ou un halogénure d'aryle pour former des groupes aldéhydes ou halogénures d'aryle réactifs; et coupler, à ce substrat, une substance biologique comportant un groupe hydroxy ou amino primaire ou secondaire, par réaction de ce groupe avec des groupes aldéhydes ou chlorure d'aryle réactifs.

26. Procédé suivant la revendication 25, caractérisé en ce que le substrat est une matrice d'une matière élastomère



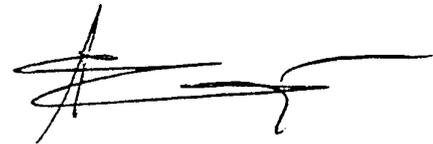
et d'un tissu, la substance biologique étant couplée à la surface de cette matière élastomère qui entre en contact avec le tissu.

27. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce que la substance biologique est la gélatine.

28. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce que la substance biologique est l'albumine humaine.

29. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce que le substrat est un tissu de nylon à mailles ayant un allongement d'au moins 50% dans chaque direction, tandis que la matière élastomère est une membrane de caoutchouc silicone d'une épaisseur de 0,0152 à 0,508 mm.

30. Procédé suivant la revendication 29, caractérisé en ce qu'il comprend également l'étape qui consiste à stériliser le produit obtenu.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping horizontal and diagonal strokes, located in the lower right quadrant of the page.