



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8301162**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Kunsthuid.**

⑤1 Int.Cl⁹: A61F 1/00, B32B 27/08, B32B 31/00, A61L 15/01, B29D 9/00.

⑦1 Aanvrager: DELALANDE S.A. te Courbevoie, Frankrijk.

⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8301162.

②2 Ingediend 31 maart 1983.

③2 Voorrang vanaf 31 maart 1982.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8205554 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 17 oktober 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Korte aanduiding: Kunsthuid.

De uitvinding heeft betrekking op een kunsthuid, die in het bijzonder kan worden toegepast bij de behandeling bij mens of dier, van brandwonden, huidaandoeningen, van gebieden waar de huid is weg-
genomen om te worden getransplanteerd of voor het bedekken van de
5 transplantaten zelf.

Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding be-
trekking op een kunsthuid die twee boven elkaar geplaatste lagen omvat.

Dergelijke huiden zijn reeds bekend uit de Franse octrooi-
schriften 2.077.361, 2.377.206 en 2.332.863. Deze octrooischriften heb-
10 ben allen betrekking op huiden met twee lagen, waarvan een de uitwen-
dige laag wordt genoemd, die beschermt ten opzichte van uitwendige
micro-organismen, maar geheel doorlaatbaar is voor gassen en andere
dampen, in het bijzonder water, terwijl de andere laag, die in aanraking
is met de wond, sponsachtig en celvormig is. Deze laatste laag is
15 bioresorberend in de huid volgens het Franse octrooischriften 2.377.205,
terwijl zij het niet is in de twee andere hierboven genoemde octrooi-
schriften, terwijl de laag volgens het Franse octrooischrift 2.077.361
voornamelijk dient om afscheidingsresten van de wond op te nemen.

Bij de vervaardiging van kunsthuiden volgens de hierbovengen-
20 noemde octrooischriften wordt in het algemeen een hechtende tussenlaag
of een hechtend lint toegepast om de twee, te voren onafhankelijk van
elkaar vervaardigde, lagen te verenigen. De op onafhankelijke wijze te
voren vervaardigde lagen kunnen eventueel worden samengevoegd door ther-
moplastisch samensmelten. Alle, aldus vervaardigde huiden bezitten in het
25 bijzonder het nadeel dat talrijke handelingen nodig zijn voor hun ver-
vaardiging. Anderzijds is gebleken dat bepaalde kunsthuiden niet op
industrieel bevredigende wijze volgens de hierbovengenoemde werkwijzen
kunnen worden vervaardigd, daar de hechting tussen de twee lagen niet
voldoende is of omdat een van beide lagen, op zichzelf, te zwak is om
30 te worden gehanteerd.

De uitvinding heeft nu betrekking op een kunsthuid die de
nadelen van de bekende huiden niet bezit en op industriële wijze volgens
een eenvoudige werkwijze kan worden verkregen.

De uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op een
35 kunsthuid waarvan de beide lagen gelijktijdig kunnen worden verkregen.

Voorts heeft de uitvinding betrekking op een kunsthuid die verbeterde mechanische eigenschappen bezit, en daardoor gemakkelijk kan worden gehanteerd.

Daarnaast heeft de uitvinding betrekking op een kunsthuid
5 die goed wordt verdragen door de mens.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op een kunsthuid die een snelle heling van de wond mogelijk maakt.

De uitvinding heeft verder betrekking op een kunsthuid die gedurende meerdere dagen op de wond kan blijven, waardoor geen dagelijkse
10 vernieuwingen door het medisch personeel nodig zijn. De huid volgens de onderhavige uitvinding kan derhalve gedurende de gehele helingsperiode met de wond in aanraking blijven.

Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding volgens een voorkeursuitvoeringsvorm, betrekking op een gemakkelijk te
15 verkrijgen kunsthuid waarvan de laag die in aanraking wordt gebracht met de wond resorberend is.

Men heeft nu een kunsthuid gevonden en dit vormt het onderwerp van de onderhavige uitvinding, die gekenmerkt is doordat hij is verkregen door het gelijktijdig uitgieten, op een drager, van twee
20 polymeeroplossingen op elkaar die na coagulatie en vrijmaken van de drager twee buigzame en afzonderlijke met elkaar verbonden lagen vormen.

De uitvinding wordt toegelicht aan de hand van de bijgevoegde tekening die schematisch een voorkeursvorm voor de industriële vervaardiging van een kunsthuid volgens de onderhavige uitvinding toont.

25 Om een kunsthuid volgens de onderhavige uitvinding te verkrijgen gaat men, onder verwijzing naar figuur 1, als volgt te werk. Men brengt band (1) zonder einde, in het algemeen van een gepolijst metaal, met voordeel roestvrij staal, in beweging door bijvoorbeeld de cilindrische motor (2), terwijl de andere cylinders (3) dienen voor het
30 onder een hoek terugvoeren van de band en het mogelijk maken de in figuur 1 weergegeven kringloop te verkrijgen. Vanzelfsprekend kan deze kringloop een andere vorm bezitten. De band (1) gaat door een bad (4) dat zich bevindt ^{in/} een houder (5), welk bad voor het coaguleren meestal bestaat uit water of water waaraan een oppervlakteactief bevochtigingsmiddel
35 en/of eventueel een produkt zoals azijnzuur, in een hoeveelheid kleiner dan 15 gew.% is toegevoegd. Wanneer de band (1) in beweging is, giet men hierop, met behulp van gietkoppen (6 en 7) achtereenvolgens de poly-

meeroplossingen (8 en 9) die de twee lagen (10 en 11) van de te ver-
vaardigen kunsthuid gaan vormen, waarbij de gietkoppen (6, 7) zodanig
zijn geplaatst dat de verkregen lagen (10, 11) boven elkaar worden
aangebracht. Meer in het bijzonder is een van de gietkoppen (6 of 7)
5 voor de andere (7 of 6) geplaatst. Dit is schematisch, vergroot in
figuur 2 weergegeven die een langsdoorsnede is van het gedeelte van de
volledige kringloop begrensd door de gemengde stippellijnen (12 en 13),
waarbij de dikte van de band 1 niet in deze doorsnede is weergegeven. De
gietkoppen (6 en 7) zijn van elk bekend type en bezitten een langs-
10 spleet in het gedeelte nabij de band (1), welke spleet loodrecht is
geplaatst op de voortplantingsrichting van de band (1), weergegeven met
de pijl. De breedte van de spleet van elke gietkop (6 en 7) kan de dikte
van de lagen (10 en 11) van de op de band aangebrachte polymeeroplossin-
gen (8 en 9) bepalen. Eventueel kan de dikte van de lagen (10 en 11)
15 van de polymeeroplossingen worden verkregen door vergroting van de
afstand tussen het ondereinde van de gietkoppen (6 en 7) en de band 1.
De gietkoppen kunnen een schraper omvatten om de dikte van de lagen aan te
passen. Met voordeel wordt de polymeeroplossing (8) die de laag (10)
met zeer geringe dikte van de huid vormt, eerst op de band (1) in
20 beweging aangebracht, waarbij de polymeeroplossing (9) op de laag (10)
wordt aangebracht. In dat geval wordt de gietkop (6) die de polymeerop-
lossing (8) bevat voor de gietkop (7) geplaatst die de polymeeroplossing
(9) bevat. De twee polymeeroplossingen (8 en 9) zijn aangebracht op de
band (1) voordat deze laatste in het coagulatiebad dringt. Wanneer de
25 twee lagen (10 en 11) van de polymeeroplossing in het bad (4) dringen,
vindt coagulatie plaatst. Ter plaatse van de cylinder (3 bis) maakt het
samenstel (14), bestaande uit de twee gecoaguleerde lagen (10 en 11)
zich vrij van de band (1) en wordt op de rol (15) opgerold zoals is weer-
gegeven door de pijl. Aldus wordt de kunsthuid verkregen, en in het alge-
30 meen zijn de dikten van de twee lagen (10 en 11) die het samenstel (14)
vormen, kleiner dan die van de lagen (10 en 11) van de op de band (1)
aangebrachte polymeeroplossingen. In de beschrijving wordt echter, ter
vereenvoudiging, dezelfde nummering aangehouden om ofwel de lagen
(10, 11) van de op de band (1) aangebrachte polymeeroplossingen, ofwel
35 de lagen (10, 11) van de huid, dat wil zeggen, van het samenstel (14)
verkregen na coagulatie in het bad (4), aan te duiden.

Opgemerkt wordt dat het samenstel (14) met voordeel gaat
door niet weergegeven wasbakken, geplaatst na bak (5) voordat het wordt

opgerold op een opvangrol. Bovendien bevat de polymeeroplossing (9) met voordeel een gesuspendeerd poriënvormend middel en in dat geval dienen bij de uitgang van bak (5) wasbakken voor dit poriënvormende middel, dat bijvoorbeeld natriumchloride kan zijn, aanwezig te zijn.

5 Dit poriënvormende middel kan bij voorkeur bestaan uit calciumcarbonaat met goed gedefinieerde korrelgrootte en het samenstel (14) wordt dan met voordeel geleid in bakken die verdund azijnzuur bevatten (met een concentratie die in het algemeen ligt tussen 0,1 en 15 gew.%), wat de porositeit vergroot en de verbinding tussen de poriën van deze laag (11),

10 wanneer de calciumcarbonaatsuspensie reageert met azijnzuur, bevordert. Met voordeel ligt de korrelgrootte van het toegepaste calciumcarbonaat tussen 4 en 20 micron en wordt het in de polymeeroplossing (9) in een zodanige hoeveelheid toegepast dat het overeenkomt met 2 tot 20 x de gewichtshoeveelheid van de polymeeroplossing (9). Eventueel kan het

15 samenstel (14) direkt op de cylinder (15) worden gerold tegelijk met een kunststofnet dat aldus tussen de windingen van het opgewikkelde samenstel (14) wordt aangebracht en men kan wassen door het opgewikkelde samenstel in de azijnzuuroplossingen te dompelen en daarna met water te wassen. De volgens de hierboven beschreven werkwijze verkregen huid

20 bevat twee buigzame en met elkaar, over hun gehele oppervlak, op afstand verbonden lagen.

De dikte van de op de band (1) aangebrachte lagen (10 en 11) wordt zodanig gekozen dat de verkregen kunst huid een eerste laag (11) bezit die in aanraking wordt met de huid, waarvan de dikte ligt tussen

25 100 en 2500 micron, bij voorkeur tussen 200 en 1500 micron en een tweede laag (10), die een uitwendige bescherming vormt, waarvan de dikte ligt tussen 10 en 200 micron, bij voorkeur tussen 20 en 100 micron.

In het algemeen worden de polymeeroplossingen (8 en 9) op de band (1) aangebracht bij een temperatuur tussen 1 en 50°C en bij

30 voorkeur tussen 5 en 40°C. De temperatuur van het bad (4) ligt in het algemeen tussen 1 en 50°C en bij voorkeur tussen 5 en 40°C. Niet in de figuur weergegeven inrichtingen maken het eventueel mogelijk het bad continu te vernieuwen waarbij voor het homogeniseren wordt geroerd. Evenzo strijken, wanneer de band (1) het bad verlaat (niet weergegeven),

35 schrapers van rubber met voordeel over de twee vlakken om de vloeistof van het bad zo veel mogelijk vast te houden en terug te brengen in het vat (5). Bij de aandrijfcylinder (2) wordt de band (1) met voordeel

gedroogd door elke geschikte inrichting (niet weergegeven).

De polymeeroplossingen (8 en 9) worden zodanig gekozen dat de verkregen kunst huid een eerste laag (11) bevat, die in aanraking wordt gebracht met de wond, waarvan de structuur celvormig en poreus is, waarbij de diameter van de poriën in het algemeen ligt tussen 10 en 100 micron, waarbij de porositeit ligt tussen 70 en 95%. De porositeit wordt gedefinieerd als de verhouding (vermenigvuldigd met 100) tussen het volume van de poriën en het volume van de poriën + het volume van het polymeer van deze eerste laag (11) van de kunst huid. Bij voorkeur wordt de polymeeroplossing (9) zodanig gekozen dat men een kunst huid kan verkrijgen waarvan de laag (11) bioresorberend is tijdens het helen van de wond. De polymeeroplossing 8 wordt met voordeel zodanig gekozen dat de verkregen kunst huid een tweede laag 10 bezit met een selectieve permeabiliteit die:

- het verwijderen van serumvocht onder behoud van eiwitten van de wond,
- de bescherming van de wond tegen uitwendige micro-organismen, zoals microben, virussen, gisten of wild vlees,
- het handhaven van een voldoende vochtigheid van de wond om het vernieuwen van de vezels mogelijk te maken, bevordert.

Een doorsnede van deze laag (10) bezit een dicht uiterlijk onder de microscoop (vergroting 200).

Het polymeer in de oplossing (9) wordt met voordeel gekozen uit de polymeren op basis van polyaminozuren. Deze polymeren zijn derhalve in het algemeen polymeren of copolymeren van α -aminozuren en α -aminozuren die een andere eventueel veresterde carboxylgroep bevatten.

De bereiding van dergelijke macromoleculaire stoffen is algemeen bekend, bijvoorbeeld uit "Synthetic Polypeptides" van Bamford, Elliot and Hauby, Academic Press, New-York (1956) en uit Advances in Protein Chemistry 13, 243 en volgende bladzijden (1958). Als esters van aminodizuren kan men in het bijzonder de alkylesters toepassen, bijvoorbeeld van lagere alkylgroepen (methyl, ethyl). De α -aminodizuren zijn bijvoorbeeld glutaminezuur en asparaginezuur.

Het polymeer in de oplossing (9) is bij voorkeur een copolymere van L-leucine en asparaginezuurester. Het molpercentage van L-leucine ligt in het algemeen tussen 30 en 70%, waarbij de rest van het copolymeer het veresterde dizuur bevat. Dergelijke copolymeren bezitten met voordeel een op 2 g/l herleide specifieke viscositeit, gemeten bij 25°C in dichloorazijnzuur, ligt tussen 20 en 100 ml/gram en bij voorkeur tussen 30 en 70 ml/gram.

8301162

Voor de bereiding van dit copolymeer bereidt men eerst de N-carboxyanhydriden (NCA) van leucine en van de ester van het α - aminodizuur (waarbij de COOH-groep op de α plaats niet is veresterd) door inwerking van fosgeen op de vrije aminozuurgroepen van deze verbindingen. Daarna laat men de N- carboxyanhydriden copolymeriseren in tegenwoordigheid van polymerisatiekatalysator, bijvoorbeeld, natriumhydride en/of triethylamine. Wanneer men uitgaat van benzyl-asparaginezuur voert men daarna met voordeel een herestering van het verkregen copolymeer uit om de benzylgroep te vervangen door methylgroep. Men kan eveneens alle estergroepen van het copolymeer of een gedeelte daarvan hydrolyseren daar dit asparaginezuurgroepen in de macromoleculaire keten bevat. Met voordeel bevat het copolymeer een molaire hoeveelheid van minder dan 15% asparaginezuurgroepen en minder dan 5% benzylester die niet is onderworpen aan herestering.

De voor de bereiding van de polymeeroplossing (9) toegepaste oplosmiddelen zijn met voordeel organische oplosmiddelen, of mengsels van oplosmiddelen, gekozen in het bijzonder uit dimethylformide (DMF) N-methylpyrrolidon (NMP), dimethylaceetamide (DMAC), en tetrahydrofuran (THF). De concentratie van de polymeeroplossing (9) ligt met voordeel tussen 1 en 20 gew. %, bij voorkeur tussen 2 en 15% van het polymeer.

Het polymeer van de oplossing (8) is niet bioresorberend en wordt bijvoorbeeld gekozen uit de homopolymeren van acrylonitril of uit de polymeren of mengsels van polymeren die in hun macromoleculaire keten repeterende groepen bezitten afkomstig van de polymerisatie van acrylonitril en monomeren die sulfonzuurgroepen bevatten en/of van de polymerisatie van acrylonitril en monomeren die quaterniseerbare tertiare stikstofatomen bevatten.

Als polymeren op basis van acrylonitril en sulfonzuurmonomeer kunnen ter toelichting worden genoemd die welke worden verkregen door copolymerisatie van acrylonitril met vinylsulfonzuur, propeen-1 sulfonzuur-1, allylsulfonzuur, methallylsulfonzuur, allyloxyethylsulfonzuur, buteen-2 en buteen-3 sulfonzuur, hexeensulfonzuur, in het bijzonder hexeen-1-sulfonzuur; methylbuteensulfonzuur, methallyloxyethylsulfonzuur, allyloxy-3-propanol-2-sulfonzuur-1, allylthioethylsulfonzuur, allylthio-3-propanol-2-sulfonzuur-1 ; vinylbenzeensulfonzuren bijvoorbeeld vinyl-3-benzeen-sulfonzuur-1 ; vinyloxybenzeensulfonzuren bijvoorbeeld vinyloxy-2 en vinyloxy-4-benzeensulfonzuur-1 ; isopropenylbenzeensulfonzuren

bijvoorbeeld isopropenyl-2 en isopropenyl-4-sulfonzuur-1 ; broomvinyl-
benzeensulfonzuren bijvoorbeeld broom-2 en broom-4-vinyl-3-benzeensulfon-
zuur-1 ; α -methylstyreensulfonzuren, α -ethylstyreen-sulfonzuren,
isopropenylcumeensulfonzuren ; mono, di- en trihydroxyvinylbenzeen-sulfon-
5 zuren ; dichloor-2,5-vinylbenzeensulfonzuren-1, isopropenylnaftaleen-
sulfonzuren, vinylchloro-naftaleensulfonzuren ; o- en p-allylbenzeensul-
fonzuren ; o- en p-methallylbenzeensulfonzuren ; (o- en p-isopropenylfenyl)
-4-n-butaan-sulfonzuren-1 ; vinylchlorofenylethaansulfonzuren ; o- en
p-allyloxybenzeen-sulfonzuren ; o- en p-metallyloxybenzeensulfonzuren ;
10 vinylhydroxyfenylmethaan-sulfonzuren ; vinyltrihydroxyfenylethaansulfon-
zuren ; ²Isopropyl-1-ethyleen-sulfonzuur , (eventueel omgezet in een zout).

In deze polymeren ligt de hoeveelheid van de groepen afkomstig
van acrylonitril in het algemeen tussen 40 en 99%, en bij voorkeur tussen
60 en 96% (gewichts procenten ten opzichte van het totale gewicht van
15 het copolymeer). Als kenmerkende voorbeelden van dergelijke copolymeren
kunnen de copolymeren van acrylonitril met methallylsulfonzuur of zijn
zouten worden genoemd, waarvan de bereiding is beschreven in het Franse
octrooischrift 2.076.854.

Als polymeren op basis van acrylonitril en een monomeer met
20 een tertiair stikstofatoom, kunnen ter toelichting worden genoemd welke
worden verkregen door copolymerisatie van acrylonitril met vinyl-dimethyl-
amine, allyldimethylamine, ¹diméthylamino-1-propeen, 2-dimethylamino-1
propeen, 1-dimethylamino-2 buteen, 4-dimethylamino, 1-buteen, 3-dimethyl-
amino-1-buteen-3- dimethylamino-2-methyl-1 propeen, methylethylallyl-
25 amine, vinyl-diethylamine, 5-dimethylamino-1 penteen, 4- dimethylamino, 3-
methyl-1-buteen, methyl-propylallylamine, allyldiethylamine, ⁶dimethyl-
amino-1-hexeen, ethylvinylbutylamine, allyldiisopropylamine, ³dimethyl-
amino-2-propyl-1 penteen, allyldibutylamine, dialkylaminostyreen, in
het bijzonder dimethylamino styreen en diethylaminostyreen, vinylpyridi-
30 nen, in het bijzonder N-vinylpyridine, ²vinyl pyridine, ³vinyl pyridine,
⁴vinyl pyridine of hun substitutiederivaten zoals ⁵methyl 2-vinyl
pyridine, ⁵ethyl-2.vinyl pyridine, ⁶methyl vinyl pyridine, ^{4,6}dimethyl-
2-vinyl- pyridine, N-vinylcarbazonol, ⁴vinyl pyrimidine, ²vinyl -benzi-
midazonol.

35 In deze polymeren ligt de hoeveelheid groepen, afkomstig van
acrylonitril, in het algemeen tussen 40 en 99%, en bij voorkeur tussen
60 en 96 gew.% (gew. procenten ten opzichte van het totale gewicht van het
copolymeer).

8301162

De quaterniserende middelen voor de tertiaire aminogroepen alsmede de behandelingsvoorwaarden zijn beschreven in de literatuur. In het algemeen past men esters van anorganische zuren toe, zoals de alkylhalogeniden, cyclo-alkylhalogeniden of aralkylhalogeniden. Bij
5 voorkeur bevatten de alkyl-, cycloalkyl- en aralkylgroepen ten hoogste 14 koolstofatomen. Als voorbeeld van dergelijke quaterniserende middelen kunnen de methyl-, ethyl-, propyl-, cyclohexyl- of benzylchloriden, -bromiden, en -jodiden, dimethyl- of diethylsulfaat worden genoemd.

De copolymeren met sulfonzuurgroepen of met quaternaire ammoniumgroepen, die hierboven zijn beschreven, zijn onoplosbaar in
10 water (oplosbaarheid in het algemeen kleiner dan 1 gew.%) bij kamertemperatuur, terwijl zij oplosbaar zijn in organische oplosmiddelen of mengsels van oplosmiddelen. De ter bereiding van de polymeeroplossing (8) toegepaste oplosmiddelen zijn derhalve organische oplosmiddelen
15 of mengsels van organische oplosmiddelen, die bij voorkeur polair en aprotisch zijn, in het bijzonder worden gekozen uit dimethylformamide, N-methylpyrrolidon en dimethylaceetamide.

De concentratie van de polymeeroplossing (8) ligt in het algemeen tussen 1 en 50% van het copolymeer, en bij voorkeur tussen 5
20 en 40%.

De polymeeroplossing (8) kan bovendien een mengsel van een polymeer bevatten dat in de macromoleculaire keten groepen bezit die afkomstig zijn van de copolymerisatie van acrylonitril en een monomeer met sulfonzuurgroep en van een polymeer dat in de macromoleculaire keten
25 groepen bezit die afkomstig zijn van de copolymerisatie van acrylonitril en een monomeer met tertiaire stikstof die men kan quaterniseren, zoals die welke hierboven zijn beschreven. Dergelijke bi-ionogene polymeren zijn beschreven in het Franse octrooischrift nr. 2.144.922.

De kunsthuid volgens de onderhavige uitvinding wordt met
30 voordeel in stukken met voor klinisch gebruik praktische afmetingen gesneden en wordt in het algemeen bewaard in vochtige toestand na te zijn behandeld met een hydrofiel toevoegsel zoals bijv. glycerol of bij voorkeur polyethyleenglycol met een molgewicht dat bijvoorbeeld ligt tussen 300 en 1000. Deze impregneringsbehandeling met een hydro-
35 fiel toevoegsel kan bijvoorbeeld plaatsvinden in bakken, juist voordat de huid (14) op de opvangrol (15) wordt opgerold.

VOORBEELD

8301162

Men vervaardigt continu een kunsthuid onder toepassing van de hierboven aan de hand van de figuren, beschreven inrichting.

De in de gietkop (6) aangebrachte polymeeroplossing is een oplossing van 19,6% acrylonitril-natriummetallylsulfonaatcopolymeer
5 in dimethylformamide, die 0,6 equivalent SO_3 groepen/kg bevat en waarvan de op 5 g/l in de dimethylformamide (dat 4,25 g per liter natriumnitraat bevat) herleide specifieke viscositeit bij 25°C 200 ml/g bedraagt. Dit copolymeer bevat 90,5 gew.% groepen die afkomstig zijn van acrylonitril.

10 De in de gietkop (7) gebrachte polymeeroplossing (9) bevat:

- 8 g van een polycondensaat van leuceïne en de methylester van asparaginezuur (molaire verhouding 62/38, waarvan de bij 25°C in dichloorazijnzuur op 2 g/l herleide specifieke viscositeit 50 ml/g bedraagt).
- 15 - 108 g N-methylpyrrolidon,
- 132 g tetrahydrofuran,
- 80 g calciumcarbonaat (korrelgrootte 12 micron).

Met de gietkop (6) kan men op de band (1), van roestvrij staal met een dikte van 0,5 mm, een laag (10) met een dikte van 100 micron af-
20 zetten, terwijl men met de gietkop (7) op de laag (10), een laag (11) met een dikte van 400 micron kan afzetten. De plaats van de gietkop (7) is zodanig dat de twee lagen (10,11) 12 sec. in aanraking zijn voordat zij in het coagulatiebad (4) worden ondergedompeld.

De lengte van de band is 20 cm en de lengte van de lagen
25 (10 en 11) is 16 cm, wat overeenkomt met de lengte van de spleet van de gietkoppen (6 en 7).

Het coagulatiebad (4) is een oplossing met 1% (volume/volume) azijnzuur en 0,2% (volume/volume) "Decon 90" die wordt gehouden op 20°C . "Decon 90" wordt in de handel gebracht door de firma PROLABO (nr. 23 280
30 in de katalogus 1975) en is een waterige oplossing van kaliumhydroxyde, triethanolamine, natriumcitraat, natriumlaurylethoxysulfaat, gepolyoxy-ethyleeneardealkylfenol en alkylbenzeensulfonzuur.

De polymeer oplossingen (8 en 9) bezitten een temperatuur van 20°C in de gietkoppen (6,7).

35 De in het bad (4) ondergedompelde lengte van de band (1) bedraagt 1 meter, de voortplantingssnelheid van de band is geregeld op 0,25 meter/minuut zodat de coagulatietijd voldoende is.

Het samenstel (14) wordt verzameld op de cilinder (15) bij de uitgang van het coagulatiebad, nadat het is vrijgemaakt van de dragerbardin (3 bis).

5 Het samenstel (14) wordt daarna opgerold op cilinder (15) en drie uren ondergedompeld in een zelfde oplossing als die van het hierboven beschreven coagulatiebad (4).

Daarna wordt het samenstel (14) twee uren gewassen met gedestilleerd water.

10 Het samenstel (14) wordt dan verdeeld in elementen met een lengte van 20 cm en een breedte van 14 cm en geïmpregneerd met een 80/20 (volume) mengsel van polyethyleenglycol met molgewicht 300 en oplossing PBS/nr. 83501 uit de BIOMERIEUX katalogus. PBS is een waterige oplossing die de volgende bestanddelen bevat:

	- NaCl	8	g/l
15	- KCl	0,2	g/l
	- $\text{CaCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$	0,132	g/l
	- $\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$	0,100	g/l
	- $\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$	1,441	g/l
	- HK_2PO_4	0,2	g/l

20 Het uiteindelijke produkt wordt met voordeel aangeboden in een ondoordringbaar, door warmte dichtgelast en door gamma straling (2,5 megarad) gesteriliseerd zakje.

De aldus verkregen kunst huid bevat een uitwendige laag (10), van acrylonitrilcopolymeer waarvan de dikte 65 micron bedraagt, en waarvan
25 het uiterlijk onder de microscoop (vergroting 200) dicht is en een bio-resorberende laag (11), waarvan de dikte 280 micron bedraagt en waarvan de poriëndiameter varieert van 20 tot 60 micron.

De aldus vervaardigde kunst huid bezit een permeabiliteit ten opzichte van waterdamp van $1,35 \text{ l/jm}^2$ (bij 22°C , vochtigheid 60%)
30 en een debiet ten opzichte van water onder een differentiële druk van 2 bar van 1.150 l/jm^2 .

Monsters van deze gesteriliseerde kunst huid zijn bij 49
patienten aangebracht op zones waarbij de huid was weggenomen voor trans-
plantatie bij dezelfde patiënt. Uit deze klinische proeven blijkt dat de
35 verdraagzaamheid zeer goed is en in het bijzonder is geen enkele allergi-

sche reactie waargenomen. De kunst huid is gedurende de gehele helings-
periode van de plaats waar het transplantaat was weggenomen op elke patiënt
gelaten. Na afloop van de helingsperiode werd waargenomen dat de bioresor-
berende laag (11) volledig was verdwenen. De onderzoekers benadrukken het
5 feit dat de gebieden waar de transplantaten waren weggenomen in enkele
uren, volgens de uitvinding, niet meer pijnlijk waren in tegenstelling
tot hetgeen gewoonlijk plaatsvindt. Bij de twee reeksen onderzochte
zieken is bij de meeste zieken een vermindering van 3 tot 4 dagen van de
gemiddelde tijd die gewoonlijk voor het helen nodig is waargenomen. Na
10 heling werd een gebied verkregen met goede kwaliteit en zeer bevredigend
uiterlijk.

Hoewel hierboven beschreven kunst huid is verkregen door direkt
de polymeeroplossing (8) uit te gieten op de drager (1), d.w.z. op de
bewegende metaalband, treedt men vanzelfsprekend niet buiten het kader der
15 uitvinding wanneer men de polymeeroplossing (8) uitgiet op een weefsellint
of een niet-geweven poreus lint, dat dezelfde voortplantingssnelheid
en vrijwel dezelfde breedte bezit als de band (1). Dit lint met zeer kleine
dikte (ongeveer 20 tot 60 micron) kan bestaan uit polypropreen, polyester
of in het bijzonder polyamide. Het wordt gedragen door de band (1)
20 tijdens de afzetting van de polymeeroplossingen (8 en 9) en vormt een in-
tegraal geheel met de verkregen kunst huid nadat deze laatste is vrijge-
maakt van de band (1) in het met (3 bis) aangegeven punt. Met voordeel be-
vindt dit lint zich slechts op de tweede laag (10) van de verkregen huid
waarvan het de mechanische weerstand versterkt.

25 Anderzijds kan men eventueel de polymeeroplossing (8) uitgie-
ten op een foelie die rust op de band (1) en daarmee (met dezelfde snel-
heid) voortbeweegt, welke foelie daarna van de verkregen kunst huid (14)
wordt gescheiden.

Een voordelige variant van de werkwijze rolt men de huid (14)
30 niet op een opvangrol (15) en voert men continu in opeenvolgende bakken
de coagulatie-, onderdompel-, was-, en impregneringsbehandelingen uit,
gevolgd door (na de bakken) het in stukken snijden en conditioneren van
de huid.

CONCLUSIES

=====

1. Kunsthuid, die in het bijzonder kan worden toegepast bij de behandeling van brandwonden en aandoeningen, met het kenmerk, dat zij is verkregen door het gelijktijdig op elkaar uitgieten op een drager (1) van twee polymeer oplossingen (8 en 9) die na coagulatie in een
5 bad (4) en vrijmaken van de drager (1), twee buigzame en afzonderlijke met elkaar verbonden lagen, (10,11) vormen.
2. Kunsthuid volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de polymeeroplossingen zodanig gekozen zijn dat de huid bestaat uit:
 - een eerste laag (11) die in aanraking wordt gebracht met de wond, resor-
10 berend in het organisme, biologisch afbreekbaar, celvormig, hygroscopisch is, met elkaar in verbinding staande cellen bevat, sponsachtig en voor vloeistoffen doorlaatbaar is,
 - een tweede laag (10), die een uitwendige bescherming vormt, die door-
laatbaar is voor gassen, doch een voldoende vochtigheid handhaaft en
15 uitwendige pathogene micro-organismen tegenhoudt.
3. Kunsthuid volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat:
 - de polymeer oplossing (9), waarmee de eerste laag (11) kan worden ver-
kregen, voornamelijk bestaat uit een polymeer of een copolymeer van
20 α -aminozuren,
 - de polymeeroplossing (8), waarmee de tweede laag (10) kan worden verkre-
gen, voornamelijk bestaat uit een polymeer dat wordt gekozen uit de
homopolymeren van acrylonitril of uit de polymeren of mengsel van polyme-
ren die in hun makromoleculaire keten repeterende groepen bevatten die
25 afkomstig zijn van de polymerisatie van acrylonitril en monomeren die
sulfonzuurgroepen bevatten en/of van de polymerisatie van acrylonitril en
monomeren die quaterniseerbare tertiaire stikstofatomen bevatten.
4. Kunsthuid volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de polymeeroplossing (9) waarmee de eerste laag (11) wordt verkregen
30 een polycondensaat bevat van leucine en asparaginezuur, waarvan de car-
boxylgroep die het verst verwijderd is van de aminogroep, tenminste ge-
deeltelijk, veresterd is met een methylgroep, en de polymeeroplossing
(8), waarmee de tweede laag (10) kan worden verkregen, een polymeer bevat
dat is verkregen door copolymerisatie van acrylonitril en natriummethal-
35 lylsulfonaat.

8301162

5. Kunst huid volgens conclusie 2-4, m e t h e t k e n m e r k, dat de polymeeroplossing (8), waarmee de laag (10) kan worden verkregen een polymeer bevat waarvan de hoeveelheid, van acrylonitril afkomstige groepen, groter is dan 40 gew. %, ten opzichte van het totale gewicht van het polymeer.
6. Kunst huid volgens conclusie 2-5, m e t h e t k e n m e r k, dat de polymeeroplossing (9), waarmee de eerste laag (11) kan worden verkregen een poriënvormend middel bevat in zodanige hoeveelheid dat het overeenkomt met 2-20 keer het gewicht van het polymeer van deze oplossing.
- 10 7. Kunst huid, volgens één of meer der voorgaande conclusies, m e t h e t k e n m e r k, dat de polymeeroplossing (9) als poriënvormend middel calciumcarbonaat bevat en het coagulatiebad (4) een waterige oplossing is die tussen 0,1 en 15 gew. % azijnzuur bevat.
8. Kunst huid volgens één of meer der voorgaande conclusies, 15 m e t h e t k e n m e r k, dat de polymeeroplossingen (8 en 9) op een bewegende band (1) zonder einde zijn uitgegoten.
9. Kunst huid volgens conclusie 2-8, m e t h e t k e n m e r k, dat de polymeeroplossing (8) 1 tot 50 gew. % polymeer, de polymeer oplossing (9) 1-20 gew. % polymeer bevat, de oplossing (8) waaruit de uit- 20 wendige laag (10) van de huid kan worden gevormd, op de drager (1) wordt gegoten en de oplossing (9) op de laag (10) wordt gegoten die wordt afgezet op de drager (1).
10. Kunst huid volgens één of meer der voorgaande conclusies, m e t h e t k e n m e r k, dat de polymeeroplossingen (8 en 9) op een 25 op de drager (1) aangebrachte versterkingslint worden gegoten, welk lint een geheel vormt met de verkregen huid nadat deze is vrijgemaakt van de drager (1).

