

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 172304 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5511/85

(51) Int.Cl.6

A 61 F 2/06

A 61 L 27/00

(22) Indleveringsdag: 28 nov 1985

(41) Alm. tilgængelig: 31 maj 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 09 mar 1998

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 nov 1984 GB 8430265

(73) Patenthaver: *VASCUTEK LIMITED; 72/78 Green Street; Ayr, GB

(72) Opfinder: Roshan *Maini; GB

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar og podemateriale til blodkar fremstillet ved fremgangsmåden.

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5511-85

Til fremstilling af podemateriale til blodkar imprægnerer man et rør dannet af bøjeligt porøst materiale med gelatinmateriale, der indeholder en gelatine, som er blevet behandlet, så den indeholder en forudbestemt mængde aminogrupper, denne mængde er mindre end hvad der normalt findes i ubehandlet gelatine, derefter behandler man det imprægnerede rør med det formål at få aminogruppen til at tværbinde med hinanden.

Der tilvejebringes et podemateriale til blodkar til brug for kirurgisk indsættelse, ved dette podemateriale kan væksten i gennemtrængelighed af podematerialet efter indsættelsen bestemmes nøjagtigt på forhånd.

DK 172304 B1

Opfindelsen angår kunstigt podemateriale til blodkar, der skal benyttes til at erstatte i det mindste dele af blodkar hos mennesker og dyr. Det er opfindelsens formål at tilvejebringe et podemateriale til blodkar, som er i betydelig grad forbedret i forhold til kendte kunstige podematerialer.

Kunstige podematerialer må besidde eller erhverve en vis gennemtrængelighed efter at de er indsat, så at vævet kan gro ind i dem. De kommercielt acceptable fremstillingsmetoder som man i øjeblikket mest anvender fører til podematerialer, som tilfredsstiller alle nødvendige krav til sådanne, idet de dog har en så høj grad af porøsitet, at der i hvert fald i begyndelsen siver uacceptabelt meget blod igennem dem.

Det har været skik at imprægnere podematerialer med blod fra modtageren, før de indsættes i kroppen med det formål at reducere denne høje begyndelsesgennemsvivning af blod. Herved dannes der tilstrækkelig mange små blodpropper på podematerialet til at man kan få reduceret begyndelsesgennemsvivningen af blod gennem podematerialets væg til et acceptabelt niveau, idet dog gennemtrængeligheden stadig er stor nok til at væv kan begynde og fortsætte med at gro ind i podematerialet.

Med den beskrevne fremgangsmåde, der involverer forudimprægneringen er der stadig den ulempe, at forudimprægnering tager tid, den kræver benyttelse af noget blod fra den kommende modtager, og der er lidt eller ingen kontrol over, med hvor stor hastighed fibrinen i det imprægnerende blod bryder ned. Hvis modtageren af podematerialet lider af uregelmæssigheder ved blodkoagulationen, opstår der yderligere vanskeligheder.

Man har forsøgt at fremstille podematerialer, som kan implanteres i en i det væsentligste uigennemtrængelig tør tilstand og som umiddelbart efter implanteringen begynder at blive gennemtrængelige. Ved sådanne forsøg har man imprægneret porøse rørformede strukturer med ma-

aterialer som gelatine, collagen eller albumin. Et podemateriale imprægneret med gelatine er ikke porøst, men ved kontakt med vand nedbrydes gelatinen ved hydrolyse, og hydrolysen foregår hurtigere ved kropstemperaturen på 5 37°C end ved stuetemperatur. Da sådanne podematerialer normalt bliver mere og mere porøse med en hastighed, som dannelsen af blodklumper og væksten af væv ikke kan holde trit med, har man foreslået at behandle gelatinen på en måde, så der dannes tværbindinger mellem de amino- 10 grupper, der findes i gelatinemolekylerne. En sådan tværbindingsdannelse gør gelatinen mere modstandsdygtig mod hydrolyse og nedsætter på denne måde i høj grad den hastighed med hvilken gennemtrængeligheden af podematerialet vokser. Én metode at få tværbindingsdannelse 15 til at foregå består i at udsætte gelatinen for formaldehyd. Her er vanskeligheden at kontrollere antallet af de tværbindinger, der dannes, og på denne måde kontrollere, hvor hurtigt gennemtrængeligheden vokser, og der vil altså ikke være nogen sikker metode til at tilveje- 20 bringe et podemateriale, som med en forudbestemt hastighed ville blive mere og mere porøst. Det eneste man kunne gøre var at udsætte gelatinen for tværbindingsmidlet i et passende tidsrum, som man troede ville føre til dannelse af den ønskede mængde tværbinding, og derefter 25 at fjerne midlet. Fremgangsmåden minder mere om en hemmelig kunst end om en videnskabelig fremgangsmåde, og podematerialet, som dannes derved, opfører sig uforudsigeligt og forskelligt hver gang.

Ved opfindelsen skal man tilvejebringe et podemateriale, som ikke skal forudimprægneres med blod og 30 som efter indsættelsen begynder at nedbrydes og blive gennemtrængeligt med en hastighed, som kendes på forhånd. Det må herved forstås, at afhængig af de lægelige omstændigheder ved forskellige implantationer skal porøsitet 35 siteten af de indsatte podestykker kun vokse med en hastighed, der er tilstrækkelig til at undgå udsivning af

blod. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnår man en sådan høj grad af kontrol over den hastighed, hvorved porøsiteten vokser.

En fremgangsmåde til fremstilling af podemateria-
5 le til blodkar og podemateriale fremstillet ved frem-
gangsmåden ifølge opfindelsen, hvor et rør dannet af bø-
jeligt porøst materiale imprægneres med et gelatinema-
teriale, hvorefter det imprægnerede rør behandles på en
10 måde, så kun de aminogruyper, der altid findes i moleky-
lerne i gelatinemateriale danner tværbindinger, er ejen-
dommelig ved at man lader gelatinematerialet indeholde
en gelatine, som er blevet behandlet så den indeholder
en forudbestemt mængde aminogruyper, som er mindre end
den mængde, man normalt finder i ubehandlet gelatine.

15 Det er nemt at bestemme, hvor mange aminogruyper
der findes i en hvilken som helst prøve af gelatine; de
vigtigste andre ioniske grupper er hydroxyl, carboxyl og
arginingruyper. Det må imidlertid nævnes her, at der
normalt er ca. 3,5% aminogruyper i forhold til alle
20 grupper i ubehandlet gelatine, se The Science and Tech-
nology of Gelatin, Academic Press, 1977, især side 94.

Af fremstillingsmæssige grunde er det nogen gange
bekvemst at sørge for, at al den behandlede gelatine, der
skal benyttes til podemateriale med forskellig porøsi-
25 tet, behandles i samme grad, f.eks. 75%, dvs. 75% af
alle de aminogruyper, der oprindeligt var til stede, om-
dannes til andre grupper, idet hastigheden for ændring
af porøsitet bestemmes ved det på forhånd bestemte for-
hold mellem den behandlede gelatine, der indeholder en
30 bestemt brøkdelt omdannede aminogruyper og ubehandlet ge-
latine i den dannede blanding.

Behandlingen, hvor man reducerer antallet af
aminogruyper og ikke andet i en gelatine, kan bestå i
reaktion af gelatinen med anhydridet eller chloridet af
35 en polycarboxylsyre. En passende polycarboxylsyre er
ravsyre, $\text{COOHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Behandlingen kan kontrolleres

nøjagtigt, så det er muligt at frembringe en behandlet gelatine, i hvilken en forudbestemt del af de aminogrupper, der oprindeligt findes i gelatinen, er blevet omdannet til andre typer grupper. Et eksempel på en gelatine-
5 blanding, som man har fundet er tilfredsstillende under visse omstændigheder, indeholder en gelatine, der behandles så 75% af aminogrupperne er omdannet til carboxylgrupper.

Et blødgøringsmiddel kan indføres i blandingen af
10 behandlet og ubehandlet gelatine.

Materialer, der kan forårsage dannelsen af tværbindinger mellem udelukkende aminogrupper i en gelatine er aldehyder, såsom formaldehyd eller glutaraldehyd eller en blanding af formaldehyd og glutaraldehyd i for-
15 udbestemt mængdeforhold. Behandlingen, hvorved tværbindingerne dannes, kan foregå i to trin, hvori det imprægnerede podemateriale først behandles med formaldehyd og derefter med glutaraldehyd.

Til slut kan man, udelukkende af forsigtigheds-
20 grunde, lade podematerialet sterilisere. Et sådant steriliserende trin behøver ikke at være nødvendigt siden behandlingen med formaldehyd allerede er steriliserende i sig selv.

Behandlingen forårsager, at i det mindste nogle
25 af aminogrupperne på hvert gelatinemolekyle konverteres til andre grupper, især hydroxyl- og carboxylgrupper. Siden behandlingen kan udføres, så der tilvejebringes nøjagtig kendte forhold mellem aminogrupper og andre grupper på hvert gelatinemolekyle, og forholdet mellem
30 andre grupper og aminogrupper er kendt med ret stor nøjagtighed i almindelig ubehandlet gelatine, kan man ved at behandle den imprægnerende gelatine, så en forudbestemt brøkdelen af aminogrupperne konverteres eller ved at vælge bestemte blandingsforhold i en blanding, der inde-
35 holder gelatine, der er behandlet, så en kendt brøkdelen af aminogrupperne er konverteret og ubehandlet gelatine,

nøjagtig vide hvor mange aminogrupeer, der findes i forhold til andre grupper. Siden det kun er aminogrupeerne, der danner tværbindinger, kan man bestemme graden af tværbindingsdannelse nøjagtigt, siden gelatineblandingen, når den udsættes for det krydsbindende middel, uanset hvorlænge en sådan behandling tager, kun vil indbygge tværbindinger, sålænge der er aminogrupeer til stede, idet de andre grupper ikke vil danne tværbindinger. Det er antallet af tværbindinger, som bestemmer den hastighed med hvilken nedbrydning af gelatinen finder sted, idet det er ved brydning af tværbindingerne, at gelatinen bliver gennemtrængelig. Under tværbindingen vil aminogrupeerne danne tværbindinger med andre aminogrupeer på samme molekyle eller på andre molekyler, enten fra behandlet eller ubehandlet gelatine.

Når podematerialet er indsat, vil vandet i modtagerens blod bevirke, at hydrolysen af gelatineblandingen påbegyndes, herved begynder gelatinen at kvælde, og vandet får bedre adgang til tværbindingerne, som begynder at brydes under hydrolysen. Hvis der har været en stor procentdel aminogruppeomdannelse og en tilsvarende lav grad af tværbinding, vil man opnå en høj grad af kvældning, og at tværbindingerne hurtigere brydes under hydrolysen, hvorimod en høj grad af tværbinding vil medføre mindre kvældning og en langsommere brydning af tværbindingerne. Den tid det tager for tværbindingerne at blive ødelagt kan let bestemmes ved hjælp af procenttallet for aminogruppeomdannelse, ligemeget om man kun benytter en behandlet gelatine eller en blanding af en behandlet gelatine og en ubehandlet gelatine.

Man kan opnå yderligere kontrol over nedbrydningshastigheden ved hjælp af forholdet mellem formaldehyd og glutaraldehyd, som man benytter i tværbindingsbehandlingen. Tværbindinger dannet ved hjælp af formaldehyd brydes lettere end tværbindinger dannet ved hjælp af glutaraldehyd. Hvis man benytter meget glutaraldehyd

andre grupper, blev benyttet uden tilblanding af ubehandlet gelatine. Dette podemateriale blev fuldstændig gennemtrængeligt i løbet af 5-8 timer under laboratorieprøveomstændigheder.

- 5 Til sammenligning fremstillede man podemateriale ved hjælp af ubehandlet gelatine, og disse podematerialer blev fuldstændig gennemtrængelige i løbet af over 45 timer under samme laboratorieprøveomstændigheder.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar, hvor et rør dannet af bøjeligt porøst materiale imprægneres med et gelatinemateriale, hvorefter det imprægnerede rør behandles på en måde, så kun de
5 aminogrupper, der altid findes i molekylerne i gelatinemateriale danner tværbindinger, k e n d e t e g n e t ved, at gelatinematerialet indeholder en gelatine, som er blevet behandlet, så den indeholder en forud bestemt mængde aminogrupper, som er mindre end den mængde, man
10 normalt finder i ubehandlet gelatine.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at gelatinematerialet indeholder en blanding af gelatine behandlet, så det indeholder en forud bestemt
15 mængde aminogrupper og af ubehandlet gelatine; de to gelatiner indgår i blandingen i et forud bestemt mængdeforhold.

3. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
20 ved, at den behandlede gelatine har været udsat for reaktion med syrechloridet af en polycarboxylsyre.

4. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at polycarboxylsyren er ravsyre, $\text{COOHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

25 5. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at gelatinematerialet indeholder et gelatine, som er blevet forbehandlet, så 75% af de oprindelig tilstedeværende aminogrupper er blevet omdannet til carboxyl-
30 grupper.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man behandler gelatinematerialet med i det mindste ét aldehyd til opnåelse af tværbindinger ved
35 aminogrupperne.

7. Fremgangsmåde til fremstilling af podemateriale til blodkar ifølge krav 6, kendetegnet ved, at behandlingen til opnåelse af tværbindinger foregår i to trin, hvori det imprægnerede podemateriale 5 først behandles med formaldehyd og derefter med glutaraldehyd.

8. Podemateriale til blodkar fremstillet ved imprægnering af et rør dannet af bøjeligt porøst materiale med gelatinmateriale, hvorefter det imprægnerede rør 10 behandles på en måde, så kun de aminogruupper, der altid findes i molekylerne i gelatinmateriale danner tværbindinger, kendetegnet ved, at gelatinmaterialet indeholder en gelatine, som er blevet behandlet, så den indeholder en forud bestemt mængde aminogruupper, som 15 er mindre end den mængde, man normalt finder i ubehandlet gelatine.