

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1003302

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1003302

51 Int.Cl.⁶
A61M39/04

22 Ingediend: 07.06.96

30 Voorrang:
07.06.95 US 479932

41 Ingeschreven:
10.12.96 I.E. 97/02

47 Dagtekening:
20.03.97

45 Uitgegeven:
01.05.97 I.E. 97/05

73 Octrooihouder(s):
Gore Hybrid Technologies, Inc. te Flagstaff,
Arizona, Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):
Mark Damon Butler te Flagstaff, Arizona(US)
Stanley Lawrence Mish te Flagstaff, Arizona(US)

74 Gemachtigde:
Ir. L.C. de Bruijn c.s. te 2517 KZ Den Haag.

54 **Werkwijze voor het herhaaldelijk vullen en legen van een buisvormig implanteerbaar opsluitapparaat met een therapeutische inrichting.**

57 De uitvinding heeft betrekking op een implanteerbaar opsluitapparaat dat van een selectief permeabel materiaal vervaardigd is. Het opsluitapparaat bevat in het bijzonder een therapeutische inrichting zoals een inrichting voor afgifte van een geneesmiddel, een cellen inkapselende inrichting of een inrichting voor genterapie. De therapeutische inrichting kan gemakkelijk in het opsluitapparaat worden geplaatst en worden verwijderd zonder dat de weefsels, die verbonden zijn met het selectief permeabele materiaal, beschadigd worden.

NL C 1003302

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Werkwijze voor het herhaaldelijk vullen en legen van een buisvormig
implanteerbaar opsluitapparaat met een therapeutische inrichting.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het herhaal-
5 delijk vullen en legen van een buisvormig implanteerbaar opsluitappa-
raat met een therapeutische inrichting.

De laatste jaren zijn verschillende implanteerbare therapeutische
inrichtingen zoals inrichtingen voor afgifte van geneesmiddelen, in-
richtingen voor genterapie en cellen inkapselende inrichtingen be-
10 schreven. Een gemeenschappelijk kenmerk van de meeste van deze inrich-
tingen is de toepassing van selectief permeabel of semi-permeabele
membranen in de gehele inrichting of in een deel daarvan. Deze membra-
nen bevatten de respectieve therapeutische middelen en afgiftesystemen
en zijn permeabel voor het gewenste therapeutische middel. In cellen
15 inkapselende inrichtingen zijn de membranen ook permeabel voor stoffen
die nodig zijn voor levensonderhoud en voor afvalprodukten van de cel.

Wanneer de inrichting wordt geïmplanteerd, is de typische biologische
respons op de meeste van deze therapeutische inrichtingen de
vorming van een bindweefselachtig kapsel rond de inrichting. Bij de
20 meeste inrichtingen voor afgifte van geneesmiddelen en genterapie kan
dit de werking van de inrichting beperken, in het bijzonder wanneer
het therapeutische middel een korte halfwaardetijd heeft. Bij cellen
inkapselende inrichtingen maakt de omhulling van de inrichting door
het bindweefselachtige kapsel de uitwisseling van voedingsstoffen en
25 afvalprodukten tussen de ingekapselde cellen en de weefsels onmogelijk.
Het gevolg is gewoonlijk fataal voor de ingekapselde cellen.
Bovendien maakt omhulling van een therapeutische inrichting door een
bindweefselachtig kapsel de operatieve verwijdering van de inrichting
moeilijk.

30 Wanneer bepaalde therapeutische inrichtingen in een patiënt wordt
geïmplanteerd kan groei van in het bijzonder vaatweefsel zodanig wor-
den gestimuleerd dat het faseweefsel direct of bijna direct in contact
verkeert met de inrichting. Dit is enerzijds gewenst omdat het thera-
peutische produkt van de inrichting dan direct via het vaatweefsel,
35 dat in contact verkeert met de inrichting, aan de bloedsomloop van de
patiënt kan worden afgeleverd. Dit is anderzijds ongewenst, omdat
wanneer vaatweefsel zodanig gegroeid is dat het in contact verkeert
met één van deze implanteerbare therapeutische inrichtingen de verwij-

dering van de inrichting operatieve ontlening van het weefsel vereist. Operatieve ontlening van vaatweefsel en in het bijzonder capillair weefsel is vaak een moeilijke en pijnlijke handeling. Doordat deze geïmplanteerde inrichtingen of omhuld zijn door een bindweefselachtig
5 kapsel of omgeven zijn door vaatweefsel is de moeilijkheid van het verwijderen van de inrichtingen een aanzienlijk nadeel.

Voor cellen inkapselende inrichtingen is een alternatief voor het verwijderen en vervangen van de gehele inrichting in een patiënt het verwijderen en vervangen van cellen die in de inrichting aanwezig
10 zijn. In het Amerikaanse octrooischrift 5.387.237 van Fourier et al. wordt een typerend voorbeeld van een cellen inkapselende inrichting beschreven dat ten minste één opening bezit waardoor cellen ingebracht en verwijderd kunnen worden. De cellen worden in deze en andere verge-
lijkbare inrichtingen als een suspensie of slurry ingebracht en ver-
15 wijderd. Omdat de meeste cellen inkapselende inrichtingen bedoeld zijn voor het corrigeren van een metabolische deficiëntie van een patiënt dat veroorzaakt wordt door dysfunctie of insufficiëntie van bepaalde cellen, weefsels of organen van de patiënt zijn de vervangende cellen zelden afkomstig van de patiënt. In het geval waarbij niet-autologe
20 cellen worden toegepast in een dergelijk type van een cellen inkapselende inrichting is altijd het probleem van besmetting van een patiënt met de lichaamsvreemde cellen tijdens het laden, verwijderen of wederom vullen van de inrichting aanwezig. Een oplossing voor dit besmettingsprobleem zou het opnemen van de cellen in een houder zijn die als
25 een eenheid in een inrichting geplaatst, verwijderd en wederom geplaatst kan worden.

Een verwijderbaar cellen inkapselende houder die opgenomen is in een implanteerbaar selectief permeabel membraan voor toepassing als een endocrine kunstklie wordt beschreven in het Amerikaanse octrooi-
30 schrift 4.378.016. Deze inrichting omvat een houder die gemaakt is van een impermeabele holle steel en een zakvormig selectief permeabel membraan. De holle steel bezit een distaal eindstuk dat een uitwendig segment voorstelt, een percutaan segment in het middengebied een proximale eindstuk dat een subcutaan segment voorstelt. In de zak kan
35 een houder worden geplaatst die hormoon producerende cellen bevat en bezit een toegangsopening die gekoppeld is aan het proximale eindstuk van de holle steel. In een voorkeursuitvoeringsvorm bezit de houder een vorm van een flexibele kraag. De flexibele kraag is voor een deel

1003302

inklapbaar zodat het plaatsen en vervangen van de houder in de zak gemakkelijker is. Wanneer aangebracht verschaft de flexibele kraag tevens een nauwsluitende verbinding tussen de houder en de zak. Het plaatsen en vervangen van een cellen bevattende houder in de zak wordt
5 handmatig met een tang en dergelijke uitgevoerd. Het verwijderen van de houder uit de zak kan vergemakkelijkt worden door een leidraad die verbonden is met de houder. De uitvoeringsvorm van de inrichting bezit de zakopeningen aan beide zijden die percutaan geïmplanteerd zijn. In deze uitvoeringsvorm kan de cellen bevattende houder geplaatst of
10 verwijderd worden door beide einden van de inrichting.

De houder van de inrichting wordt operatief aan de abdominale zijde van een patiënt geïmplanteerd zodat het distale eindstuk van de steel uit de patiënt steekt en het proximale eindstuk van de steel subcutaan aanwezig is ten opzichte van de abdominale zijde en de zak
15 geplaatst wordt in de buikvliesholte die omgeven wordt door buikvliesvloeistof. Volgens de uitvinders kunnen hormonen, voedingsstoffen, zuurstof en afvalprodukten in en uit de zak stromen terwijl bacteriën niet de patiënt kunnen binnendringen. Verondersteld wordt dat de zak en de houder permeabel zijn voor voedingsstoffen en hormonen maar
20 impermeabel zijn voor de hormoon producerende cellen en witte bloedlichaampjes. Na implantatie van de inrichting in een patiënt wordt beweerd dat de cellen die aanwezig zijn in de inrichting de functie van de overeenkomstige natuurlijke klier overnemen, de noodzakelijke hoeveelheid hormoon vaststellen en de juiste hoeveelheid van het ge-
25 wenste hormoon produceren.

Geïmplanteerde cellen inkapselende inrichtingen, in het bijzonder die welke bedoeld zijn als een endocrine kunstklier, vereisen gewoonlijk een hoge fluxsnelheid van voedingsmiddelen en afvalprodukten tussen de ingekapselde cellen in de inrichting en de weefsels van de
30 patiënt. Wanneer een cellen inkapselende inrichting nabij of direct verbonden is met een vaatstructuur, verschaft dit de hoogste fluxsnelheid van voedingsstoffen en afvalprodukten. Beschreven wordt echter niet de mate van vaatvorming van de zak van de houder. Bovendien is de inrichting in een deel van het lichaam geïmplanteerd dat in hoge mate
35 van haarvaten voorzien is.

In het Amerikaanse octrooischrift 5.314.471 wordt een cellen inkapselende inrichting beschreven die een sterke band tussen vasculaire gaststructuren en de inrichting vereisen. Volgens dit octrooischrift

"conventional implant assemblies and methodologies usually fail to keep the implanted cells alive long enough to provide the intended therapeutic benefit". Beweerd wordt dat het afsterven van cellen in deze geïmplanteerde inrichtingen in grote mate veroorzaakt wordt door
5 een ischemie waaraan de cellen blootstaan gedurende de eerste twee weken na implantatie. Geconcludeerd wordt dat "the cells die because conventional implant assemblies and methodologies themselves lack the innate capacity to support the implanted cells' ongoing life processes during the critical ischemic period, when the host's vascular structures are not nearby". Beweerd wordt dat voor het overleven van geïm-
10 planteerde cellen en het functioneren daarvan gedurende een lange periode het noodzakelijk is dat in de gastheer nieuwe vasculaire structuren in nauwe samenhang met de inrichting moeten groeien. Opge-merkt wordt dat een gastheer normaliter geen nieuwe vasculaire struc-
15 turen aan een geïmplanteerde cellen inkapselende inrichting verschaft. Volgens het octrooischrift is het noodzakelijk dat de gastheer gestimuleerd wordt door de inrichting zodat nieuwe vasculaire structuren in de nabijheid van de cellen inkapselende inrichting groeien. Een angiogenische stimulans kan verschaft worden door angiogene factoren die
20 aan de celgrenslaag van de inrichting of door bepaalde celtypen, die in de inrichting ingekapseld zijn, worden toegediend. Het samengroeien van vasculair weefsel en de inrichting zal echter het verwijderen van de inrichting uit een gastheer moeilijk maken.

Nuttig is derhalve een implanteerbaar opsluitapparaat, dat gemaakt
25 is van een selectief permeabel polymeermateriaal, dat het mogelijk maakt dat een therapeutische inrichting zoals een inrichting voor afgifte van een geneesmiddel, een inrichting voor genterapie of een cellen inkapselende inrichting in een patiënt kan worden geplaatst en verwijderd zonder dat weefsels, die verbonden zijn met het materiaal,
30 beschadigd worden. Nuttig is tevens een dergelijk apparaat dat nauw verbonden is met vasculaire structuren zonder dat het noodzakelijk is angiogene factoren toe te voeren voor het induceren van nabij gelegen haarvatvorming. Een werkwijze voor het gemakkelijk plaatsen en vervangen van een therapeutische inrichting in een implanteerbaar omsluit-
35 apparaat volgens de onderhavige uitvinding zou tevens nuttig zijn.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een implanteerbaar afsluitapparaat voor een therapeutische inrichting zoals een inrichting voor afgifte van een geneesmiddel, een cellen inkapselende in-

richting of een inrichting voor genterapie. Het apparaat is primair gemaakt van een selectief permeabel materiaal. Door het selectieve permeabele materiaal kan flux of uitwisseling van opgeloste stoffen tussen een therapeutische inrichting, die aanwezig is in het apparaat, 5 en weefsels van een patiënt optreden, terwijl cellen buitengesloten worden die tot een gewenst punt door het materiaal groeien. Wanneer het apparaat in een patiënt wordt geïmplanteerd, groeien verschillende weefsels van de patiënt samen met het apparaat. Deze weefsels groeien tot aan of voor een deel door de buitenzijde van het apparaat. Het 10 heeft de voorkeur dat vooral vasculair weefsel met een apparaat volgens de onderhavige uitvinding samengroeit. Wanneer eenmaal weefsels samen met een apparaat volgens de onderhavige uitvinding zijn samengegroeid, kan een therapeutische inrichting gemakkelijk worden geplaatst in en verwijderd uit het apparaat zonder dat de weefsels, die samengegroeid zijn met het selectieve permeabele materiaal van het apparaat, 15 beschadigd worden.

Bij voorkeur wordt dit bewerkstelligd door het verschaffen van een implanteerbaar afsluitapparaat voor een therapeutische inrichting, die een selectief permeabel microporeus polymeermateriaal omvat in de vorm 20 van een buis, waarbij de buis een buitenzijde, een binnenzijde, dat een lumenale ruimte met een in hoofdzaak gelijkmatige diameter definieert, en een toegangsmiddel aan een einde van de buis omvat waardoor een therapeutische inrichting in de lumenale ruimte van de buis aangebracht kan worden, de therapeutische inrichting gehouden wordt in de 25 buis, waarbij biochemische en therapeutische stoffen met een molecuulgewicht van ten hoogste 5.000.000 door de wand van de buis tussen de bestanddelen van de therapeutische inrichting en weefsels van een patiënt diffunderen, de therapeutische inrichting uit de buis door het toegangsmiddel verwijderd kan worden en de buis wederom met een therapeutische inrichting via het toegangsmiddel gevuld kan worden. Het 30 apparaat kan ook aan elk einde een toegangsmiddel bezitten. In deze uitvoeringsvorm kan een therapeutische inrichting geplaatst worden in en verwijderd worden uit de lumenale ruimte van de buis door elk van de toegangsmiddelen. In deze uitvoeringsvorm kan een vloeistofstroom 35 door beide toegangsmiddelen van de buis worden bewerkstelligd die dan gebruikt kan worden voor het spoelen van een therapeutische inrichting in en uit de lumenale ruimte van de buis.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze

1003302

waarin een therapeutische inrichting zoals een inrichting voor afgifte van een geneesmiddel, een inrichting voor genterapie of een cellen inkapselende inrichting gemakkelijk geplaatst kan worden in, verwijderd kan worden uit en vervangen kan worden in een opsluitapparaat
5 volgens de onderhavige uitvinding als een eenheid met de vloeistofstroom. De werkwijze heeft betrekking op het herhaaldelijk vullen en legen van een buisvormig implanteerbaar opsluitapparaat met een therapeutische inrichting, die omvat:

(a) het verschaffen van het opsluitapparaat dat in de vorm van een
10 buis dat een selectief permeabel poreus polymere materiaal omvat, waarbij het polymere materiaal aan buitenzijde, een binnenzijde, dat een luminale ruimte met een in hoofdzaak gelijkmatige diameter definieert, en een toegangsmiddel aan elk einde van de buis bezit waardoor de luminale ruimte van de buis toegankelijk is;

15 (b) het openen van de toegangsmiddelen voor het verkrijgen van toegang tot de luminale ruimte;

(c) het verschaffen van een middel voor het bewerkstelligen en handhaven van een vloeistofstroom door de luminale ruimte van het buisvormige implanteerbare opsluitapparaat;

20 (d) het aansluiten van het middel van stap (c) op één van de geopende toegangsmiddelen van het buisvormige implanteerbare afsluitapparaat;

(e) het bewerkstelligen van een vloeistofstroom door de luminale ruimte van het buisvormige implanteerbare afsluitapparaat met behulp
25 van het middel van stap (c);

(f) het opnemen van een therapeutische inrichting in de vloeistofstroom;

(g) het afgeven van de therapeutische inrichting aan de luminale ruimte van het implanteerbare opsluitapparaat door middel van de
30 vloeistofstroom;

(h) het onderbreken van de vloeistofstroom;

(i) het afsluiten van het middel van stap (c) van de geopende toegangsmiddelen;

(j) het sluiten van beide toegangsmiddelen van het implanteerbare
35 opsluitapparaat dat de therapeutische inrichting in de luminale ruimte van het implanteerbare opsluitapparaat bevat;

(k) het verschaffen van een middel voor het bewerkstelligen en handhaven van een vloeistofstroom rond de therapeutische inrichting en

1 0 0 3 3 0 2

door de lumenale ruimte van het implanteerbare opsluitapparaat;

(l) het openen van beide toegangsmiddelen van het implanteerbare opsluitapparaat;

5 (m) het aansluiten van het middel van stap (k) op één van de geopende toegangsmiddelen van het implanteerbare opsluitapparaat;

(n) het bewerkstelligen van een vloeistofstroom rond de therapeutische inrichting en door de lumenale ruimte van het implanteerbare opsluitapparaat voor het opnemen van de therapeutische inrichting in de vloeistofstroom;

10 (o) het verwijderen van de therapeutische inrichting uit de lumenale ruimte van het implanteerbare opsluitapparaat door middel van de vloeistofstroom volgens (n); en

(p) het desgewenst herhalen van stappen (c) tot en met (o).

15 Andere kenmerken en voordelen van de uitvinding zullen geïllustreerd worden aan de hand van de beschrijving, de tekeningen en de conclusies.

Figuur 1 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, waarbij de selectieve permeabiliteit van het materiaal voorkomt dan cellen (2) migreren naar of groeien in de poreuze ruimten van het materiaal, terwijl een flux van opgeloste stoffen (3) door de wand van het materiaal in twee richtingen mogelijk is.

25 Figuur 2 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, waarbij de selectieve permeabiliteit van het materiaal continu varieert met de dikte van het materiaal zoals is weergegeven door de geleidelijk toenemende dichtheid van de stippen.

30 Figuur 3 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, waarbij de selectieve permeabiliteit van het materiaal sterk varieert met de dikte van het materiaal zoals weergegeven is door de sterk toenemende dichtheid van de stippen.

35 Figuur 4 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, waarbij de selectieve permeabiliteit van het materiaal sterk afhangt van de dikte van het materiaal wanneer een extra laag van het microporeuze polymere materiaal (2) aanwezig is.

Figuur 5 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeerma-

1 0 0 3 3 0 2

teriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, waarbij de selectieve permeabiliteit van het materiaal (2) sterk afhangt van de dikte van het materiaal, dat een uit een hydrogel bestaand materiaal (3) bestaat.

5 Figuur 5A geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, waarbij de selectieve permeabiliteit van het materiaal (2) sterk afhangt van de dikte van het materiaal, waarbij een extra laag van een microporeus polymeermateriaal (3) en een verdere laag van een uit een hydrogel bestaand
10 materiaal (4) aanwezig is.

 Figuur 6 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, die een voor cellen doordringbare zone (2) bezit die aanvangt aan de buitenzijde (3) van het materiaal en zich over de dikte van het materiaal uitstrekt tot
15 aan een voor cellen ondoordringbare zone (4), die aanwezig is in het materiaal en waarbij een continu in contact verkeert met de binnenzijde (5) van het materiaal.

 Figuur 7 geeft een doorsnede weer van een microporeus polymeermateriaal (1) volgens de onderhavige uitvinding, die een voor cellen doordringbare zone (2) bezit die aanvangt aan de buitenzijde (3) van het materiaal en die zich uitstrekt over de dikte het materiaal tot
20 aan een voor cellen ondoordringbare zone (4), die in het materiaal aanwezig is en nabij een continu in contact verkeert met de binnenzijde (5) van het materiaal, waarbij de voor cellen doordringbare zone
25 (2) bezet is met vasculaire structuren (6).

 Figuur 8 geeft een doorsnede weer van een buisvormige uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding, waarbij een hechtmiddel (1) toegepast is voor een toegangsmiddel (2) te verbinden met een microporeus polymeermateriaal (3).

30 Figuur 9A geeft een buisvormige uitvoeringsvorm (1) van de onderhavige uitvinding weer die een in het algemeen cilindervormige therapeutische inrichting (2) bevat, waarbij het microporeuze polymere materiaal (3) volgens figuur 7 wordt toegepast en de inrichting een toegangsmiddel (4) aan een einde van de buis omvat.

35 Figuur 9B geeft een uitvoeringsvorm weer die is weergegeven in figuur 9A, met dien verstande, dat aan elk einde van de buis een toegangsmiddel aanwezig is.

 Figuur 10 geeft een uitvoeringsvorm weer die is weergegeven in

1 0 0 3 3 0 2

figuur 9A, met dien verstande, dat de voor cellen ondoordringbare zone gevormd wordt door een uit een hydrogel bestaand materiaal (3) in plaats van een laag van een microporeus polymere materiaal.

5 Figuur 11 geeft een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding weer die een groot aantal van cilindervormige opsluitapparaten (1) bezit die in een radiale rangschikking met een cirkelvormig vlak materiaal (2) verbonden zijn voor het verschaffen van een enkele operationele toegangsplaats voor de verschillende buizen.

10 Figuur 12 geeft een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding weer die een groot aantal van cilindervormige opsluitapparaten (1) bezit die in een radiale rangschikking met een vlak materiaal (2) verbonden zijn die in het algemeen de buitenzijde van de rangschikking volgt voor het verschaffen van een enkele operationele toegangsplaats voor de verschillende buizen.

15 Figuur 13 geeft een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding weer die een groot aantal cilindervormige opsluitapparaten (1) bezit die in het algemeen parallel aan elkaar georiënteerd zijn en die verbonden zijn met een vlak materiaal (2).

20 Figuur 14 geeft een buisvormige uitvoeringsvorm (1) van de onderhavige uitvinding weer die een toegangsmiddel (2) aan beide einden van de buis bezit, waarbij de toegangsmiddelen voldoende bij elkaar geplaatst zijn en door een houder (3) voldoende bij elkaar gehouden worden zodat het apparaat implanteerbaar en toegankelijk is op een enkele plaats in een patiënt.

25 Figuren 15A respectievelijk 15B geven een werkwijze weer voor het plaatsen en verwijderen van een therapeutische inrichting (1) in een buisvormig apparaat (2) volgens de onderhavige uitvinding door middel van een vloeistofstroom.

30 Figuur 15C geeft een groep van samenstellen weer die toegepast worden voor het plaatsen van een in het algemeen cilindervormige therapeutische inrichting in een buisvormig apparaat volgens de onderhavige uitvinding. De in figuur 15C weergegeven samenstellen omvatten een apparaat (1) volgens de onderhavige uitvinding, dat voorzien is van een toegangsmiddel (2), een houder (3) en een afsluitmiddel (4).
35 Figuur 15C omvat tevens een illustratie van twee middelen voor het verschaffen van een vloeistofstroom (5 en 6) en een verbindend middel (7), dat aan één zijde (hierna de "pinzijde" genoemd) een holte en een pin (8) en aan de andere zijde van het verbindende middel (7) (hierna

de "niet-pinzijde" genoemd) een holte zonder een pin bezit, waarbij het verbindende middel op het toegangsmiddel (2) van het apparaat (1) past voor het vergemakkelijken van het plaatsen van een therapeutische inrichting in, het verwijderen van een therapeutische inrichting uit
5 of het vervangen van een therapeutische inrichting in het apparaat.

Figuur 16 geeft een buisvormig volgens de onderhavige uitvinding weer die in een groot aantal windingen gebogen is en waarbij de vorm van de buis behouden wordt door een vlak materiaal (2).

Figuur 17 geeft een buisvorm volgens de onderhavige uitvinding die
10 in een spiraalvorm (1) gebogen is en waarbij de vorm behouden wordt door een vlak materiaal (2).

Figuur 18 geeft een buisvorm weer volgens de onderhavige uitvinding die in een slingervorm (1) gebogen is en waarbij de vorm behouden wordt door een vlak materiaal (2).

15 Figuur 19 geeft een paar matrijzen (1) weer die voorzien zijn van verhoogde sporen (2) die boven het oppervlak van elke matrijs uitsteken.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een implanteerbaar apparaat voor het opsluiten van een therapeutische inrichting zoals
20 een cellen inkapselende inrichting, een inrichting voor afgifte van een geneesmiddel of een inrichting voor genterapie. Wanneer de inrichting in het apparaat geplaatst is verkeren het permeabele deel van de buitenzijde van de therapeutische inrichting en de binnen- of luminale zijde van het apparaat bij voorkeur in direct contact. Wanneer
25 het apparaat een therapeutische inrichting bevat, kunnen biochemische stoffen en therapeutische middelen door de wand van de buis tussen de bestanddelen van de inrichting en weefsels van een patiënt uitwisselen. Een belangrijk kenmerk van de onderhavige uitvinding is dat een dergelijke inrichting gemakkelijk verplaatst kan worden in en verwij-
30 derd worden uit een geïmplanteerd apparaat zonder dat weefsels, die samengegroeid zijn bij het apparaat, beschadigd worden.

Het apparaat volgens de onderhavige uitvinding is gemaakt in een vorm dat ten minste voor een deel overeenkomt met de vorm van de therapeutische inrichting die bedoeld is om in het apparaat geplaatst te
35 worden. Een apparaat volgens de onderhavige uitvinding bezit bij voorkeur een buisvorm wanneer de therapeutische inrichtingen bijvoorbeeld cilindervormig zijn. Andere vormen die door de onderhavige uitvinding beoogd worden omvatten, maar zijn niet beperkt tot schijven, bollen,

1003302

opgeblazen ovalen, cilinders en/of willekeurig gevormde geometrische vormen.

De onderhavige uitvinding wordt in eerste instantie gemaakt van een poreus polymeermateriaal dat selectieve zeefeigenschappen bezit.

5 Een selectief poreus polymeer zeefmateriaal regelt in hoofdzaak op basis van grootte het passeren van bijvoorbeeld opgeloste stoffen, biochemische stoffen, virussen en cellen door het materiaal. Wanneer de gemiddelde poriegrootte van een poreus polymeermateriaal toeneemt, zullen in het algemeen grotere biochemicalïen en biologische species
10 door het materiaal kunnen passeren. In de onderhavige uitvinding hebben selectieve poreuze polymere zeefmaterialen de voorkeur die het vermogen bezitten het passeren van biologische cellen door het materiaal te voorkomen terwijl biologische moleculen door het materiaal kunnen passeren.

15 Poreuze polymere materialen die geschikt zijn voor het samenstellen van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding omvatten maar zijn niet beperkt tot gestrekt polytetrafluoretheen, gestrekt polypropreen, gestrekt polyetheen of poreus polyvinylideenfluoride, geweven of niet-geweven verzamelingen van vezels of garens zoals engelenhaar
20 zoals beschreven is door W. French Anderson in Science, deel 246, blz. 747-749 of door Thompson et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, deel 86, blz. 7928-7932 (1989), of vezelachtige matrices zoals die welke beschreven worden door Fourier et al. in het Amerikaanse octrooi-schrift 5.387.237 of een combinatie daarvan. Gestrekt of geëxpandeerd
25 polytetrafluoretheen heeft de voorkeur. Gestrekt polytetrafluoretheen is een poreus materiaal dat tegen plaatsen bezit die gedefinieerd worden door knopen en fibrillen. Werkwijzen voor het maken van gestrekt polytetrafluoretheen worden beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 3.953.566 en 4.187.390, die hierbij ter verwijzing zijn
30 opgenomen.

Een gestrekt polytetrafluoretheen of in een vergelijkbaar gefibrilleerd materiaal is de poriegrootte afhankelijk van de fibrillengte van het materiaal en de dikte van het materiaal. De poriegrootte kan worden gemeten door porometrie, bijvoorbeeld met toepassing van de
35 Coulter-porosiemeter (Coulter Corp.). De fibrillengte kan anderzijds worden gemeten volgens de werkwijze die beschreven is in het Amerikaanse octrooischrift 4.482.516, dat hierbij ter verwijzing is opgenomen. De fibrillengte van poreus gestrekt polytetrafluoretheen dat

1003302

gestrekt of geëxpandeerd is in een enkele richting wordt hierin gedefinieerd als het gemiddelde van tien metingen tussen knopen, die in de strekrichting door fibrillen zijn verbonden. Tien metingen worden op de volgende wijze uitgevoerd. Eerst wordt een microfoto van een representatief deel van het monsteroppervlak met een zodanige vergroting 5 gemaakt dat ten minste vijf opeenvolgende fibrillen binnen de lengte van de microfoto vallen. Vervolgens worden twee lijnen langs de lengtezijde van de microfoto getrokken zodat de microfoto in drie gelijke gebieden verdeeld wordt, waarbij de lijnen getrokken worden in de 10 strekrichting en parallel aan de oriëntatierichting van de fibrillen. Gemeten wordt van links naar rechts, waarbij vijf metingen van de fibrillengte worden uitgevoerd vanaf de bovenste lijn in de foto vanaf de eerste knoop die de lijn in de buurt van de linkerhoek van de foto slijt waarbij voortgegaan wordt met de opeenvolgende knopen, die de 15 lijn snijden. Vijf volgende metingen worden langs de andere lijn van rechts naar links uitgevoerd, waarbij aangevangen wordt bij de eerste knoop die de lijn aan de rechterzijde van de foto snijdt. De op deze wijze verkregen tien metingen worden gemiddeld waarbij de fibrillengte van het materiaal verkregen wordt.

20 In een uit poreus gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal dat in meer dan één richting gestrekt is, wordt de fibrillengte geschat aan de hand van een representatieve microfoto van het oppervlak van het materiaal, waarbij fibrillengten, die zijn gemeten zoals boven is beschreven, op een wijze worden vergeleken die overeenkomt met de 25 verschillende oriëntatierichtingen van de fibrillen.

Dikke gefibrilleerde materialen bezitten in het algemeen meer kronkelende wegen die één einde van een porie met het andere einde van de porie verbinden. Derhalve kan een dikker gefibrilleerd materiaal poriën bezitten die groter zijn dan het species die door de poriën 30 buitengesloten moeten worden, maar die het passeren van het species door de poriën voorkomt door de verhoogde tortuositeit van de baan van de poriën in het dikkere materiaal. In de onderhavige uitvinding is de fibrillengte en de dikte van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal zodanig gekozen dat de poriën het vergroeien van de 35 wand van het materiaal met cellen tot een gewenst punt voorkomen, terwijl het selectief permeabel is voor macromoleculen met een moleculgewicht van ten hoogste 5.000.000.

Voor sommige selectieve permeabele poreuze polymere materialen,

1 0 0 3 3 0 2

die geschikt zijn voor toepassing in de onderhavige uitvinding, begint
aftoppunt van het molecuulgewicht op het oppervlak van het materiaal.
Bepaalde opgeloste stoffen en/of cellen dringen derhalve niet in de
poreuze ruimten en passeren niet door de poreuze ruimten van het mate-
5 riaal van de ene zijde naar de andere zijde. Dit voorkomt echter niet
dat cellen in de buurt van of op het buitenoppervlak van het materiaal
groeien (zie figuur 1). In een uitvoeringsvorm groeit weefsel met
inbegrip van vasculaire endotheelcellen op het buitenoppervlak maar
dringen het buitenoppervlak niet binnen. De vasculaire endotheelcellen
10 kunnen op het oppervlak capillairen vormen. Door een dergelijke capil-
lairvorming wordt de flux van vloeistof en opgeloste stoffen tussen
weefsels en de bestanddelen van een therapeutische inrichting ver-
hoogd.

Andere selectief permeabele poreuze polymere materialen kunnen
15 zodanig worden samengesteld of zodanig worden gemodificeerd dat deze
een selectieve permeabiliteit bezitten die varieert met de dikte van
het materiaal. De permeabiliteit van een poreus polymeermateriaal kan
continu worden gevarieerd met de dikte van het materiaal (zie figuur
2) of scherp worden gevarieerd van één einddoorsnede van het materiaal
20 naar een andere onder vorming van een gelaagde structuur (zie figuur
3).

In een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding wordt de
permeabiliteit van een poreus polymeermateriaal over de dikte worden
gevarieerd met extra lagen poreus polymeermateriaal (zie figuur 4). De
25 extra lagen poreus polymeermateriaal kunnen dezelfde samenstelling en
permeabiliteit als de eerste laag bezitten maar kunnen ook een ver-
schillende samenstelling en/of permeabiliteit bezitten.

In een andere uitvoeringsvorm wordt de selectieve permeabiliteit
voor een poreus polymeermateriaal gevarieerd door de lege ruimten te
30 impregneren met een uit een hydrogel bestaand materiaal. Men kan in
hoofdzaak alle lege ruimten of slechts een deel van de lege ruimten
van het poreuze polymere materiaal impregneren met een uit een hydro-
gel bestaand materiaal. Door bijvoorbeeld een poreus polymeermateriaal
met een uit een hydrogel bestaand materiaal te impregneren onder vor-
35 ming van een continue band in het materiaal, waarbij de band in de
nabijheid van en/of langs de binnenzijde van het poreuze polymere
materiaal ligt, zal de selectieve permeabiliteit van een buitendoor-
snede van het materiaal sterk verschillen van die van een binnendoor-

1003302

snede van het materiaal (zie figuur 5). De hoeveelheid en de samenstelling van het uit een hydrogel bestaande materiaal waarmee een poreus polymeermateriaal geïmpregneerd is hangt sterk af van het toegepaste poreuze polymere materiaal, de mate van permeabiliteit die voor een bepaalde toepassing noodzakelijk is en de biologische verenigbaarheid van het uit een hydrogel bestaand materiaal. Voorbeelden van geschikte uit een hydrogel bestaande materialen omvatten HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International, Inc., Dayton, New Jersey), niet-fibrinogeen alginaat zoals beschreven is in PCT/US93/05461, agarose, alginezuur, carrageen, collageen, gelatine, polyvinylalcohol, poly(2-hydroxyethylmethacrylaat), poly(N-vinyl-2-pyrrolidon) of gelangom of een mengsel daarvan. HYPAN® Structural Hydrogel heeft de voorkeur. De totale dikte van een composiet van een gestrekt polytetrafluoretheen en een hydrogel ligt in het gebied van ongeveer 2 micrometer tot ongeveer 1000 micrometer.

De permeabiliteit van het poreuze polymere materiaal kan sterk afhangen van de dikte van het materiaal wanneer een extra laag van poreus polymeermateriaal en een verdere laag van een uit een hydrogel bestaand materiaal is aangebracht (zie figuur 5A). Een voordeel van deze uitvoeringsvorm is de extra bescherming tegen besmetting met cellen van een niet werkzame cellen inkapselende inrichting die aanwezig is in het apparaat volgens de onderhavige uitvinding. Daarbij zal een dergelijke configuratie een sterke cellulaire en humorale immunisoliatiebarrière verschaffen.

In een uitvoeringsvorm is de permeabiliteit van het poreuze polymere materiaal zodanig gekozen dat cellen in maar niet door het materiaal groeien. In deze uitvoeringsvorm is een voor cellen doordringbare laag in de lege ruimten van het materiaal gevormd, waarbij de laag aanvangt aan de buitenzijde van het materiaal en doorloopt tot een punt in het materiaal dat in de nabijheid ligt van de binnenzijde van het materiaal waar de permeabiliteit sterk afneemt. Hierdoor kunnen cellen, die na de lege ruimten gemigreerd zijn, niet verder migreren en niet de binnenzijde van het materiaal binnendringen (zie figuur 6). Het gebied van het poreuze polymere materiaal waarin cellen niet kunnen migreren of niet kunnen groeien wordt de voor cellen ondoordringbare laag genoemd. Een voor cellen ondoordringbare laag in een apparaat volgens de onderhavige uitvinding voorkomt dat binnendringende cellen die de ruimte van het apparaat binnenkomen en contact maken

1003302

met, hechten aan of groeien in de therapeutische inrichting of deze verontreinigen of overwoekeren of op een andere wijze hiermee in aanraking komen. Voor het voorkomen dat binnendringende gastheercellen door de binnenzijde van het apparaat groeien, dient de met porometrie
5 gemeten gemiddelde poriegrootte minder te zijn dan ongeveer 5 micrometer, bij voorkeur minder dan ongeveer 1 micrometer en in het bijzonder minder dan ongeveer 0,5 micrometer of dient de permeabiliteit op de juiste wijze te zijn geregeld door een uit een hydrogel bestaand materiaal toe te passen.

10 Een voor cellen ondoordringbare laag kan in een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal dat een voor cellen doordringbare laag bezit gevormd worden door de lege ruimten van het polytetrafluoretheen bestaande materiaal te impregneren met een uit een hydrogel bestaand materiaal onder vorming van een continue band in het uit
15 polytetrafluoretheen bestaande materiaal in de nabijheid van en/of langs de binnenzijde van het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal (zie figuur 10). Het uit een hydrogel bestaande materiaal dat de voorkeur heeft is een HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International Inc., Dayton, New Jersey). De HYPAN® Structural
20 Hydrogel met de katalogusnummers HN-68 en/of HN-86 zijn in het bijzonder geschikt voor toepassing in de onderhavige uitvinding. In het algemeen bezit het uit een hydrogel bestaande materiaal, dat deel uitmaakt van de voor cellen ondoordringbare laag, een dikte van ongeveer 2 micrometer tot ongeveer 100 micrometer, bij voorkeur van ongeveer
25 25 micrometer tot ongeveer 50 micrometer. In het algemeen worden de lege ruimten van de uit polytetrafluoretheen bestaande materialen geïmpregneerd met een uit een hydrogel bestaand materiaal nadat het materiaal in hoofdzaak tot zijn uiteindelijke vorm gevormd is. Een uit een hydrogel bestaand materiaal wordt zelden aan de temperaturen onderworpen die hierna voor het lamineren van uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materialen beschreven worden.

Verschillende celtypen kunnen in de voor cellen permeabele laag van een poreus polymeermateriaal van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding groeien. Het meest voorkomende celtype dat in een
35 bepaald poreus polymeermateriaal ingroeit hangt sterk af van de plaats van implantatie, de samenstelling en permeabiliteit van het materiaal en eventueel biologische factoren zoals cytokinen en/of cellen hechtende moleculen, bijvoorbeeld die in het materiaal kunnen worden opge-

nomen of door het apparaat kunnen worden gevoerd. Geschikte biologische factoren voor toepassing in de onderhavige uitvinding omvatten eiwit- en peptidecytokinen zoals vasculaire endothele groeifactor (VEGF), van bloedplaatjes afgeleide endothele celgroeifactor (PD-ECGF), fibroblastgroeifactor (FGF), peptiden met de aminozuursequentie gly-his-lys of palindromina van, met of zonder koper (II)-zoutbruggen, polysachariden met een angiogene activiteit zoals heparine, angiogenese stimulerende vetten zoals oleïnezuur of metalen zoals koper of mengsels daarvan.

10 In een voorkeursuitvoeringsvorm is het vasculaire endotheel het meest voorkomende celtype dat in een poreus polymeermateriaal volgens de onderhavige uitvinding ingroeit. Vascularisatie van het poreuze polymere materiaal door een zeer bekende populatie van vasculaire endotheelcellen in de vorm van een capillair netwerk wordt bevorderd
15 door neovascularisatie van het materiaal door weefsels in en door de dikte van het materiaal, dat dichtbij de binnenzijde van het apparaat ligt, maar niet door de voor cellen ondoordringbare laag (zie figuur 7). Hoewel vascularisatie plaats kan vinden zonder de toevoeging van biologische factoren, angiogene factoren zoals die welke boven genoemd
20 zijn worden toegepast voor het verhogen van vascularisatie van het apparaat. Daarbij kan angiogenese worden gestimuleerd door omstandigheden zoals hypoxia. Deze neovascularisatie van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding verbetert het massatransport van therapeutische geneesmiddelen of biochemische stoffen tussen de binnenzijde van
25 het apparaat en weefsels van een patiënt waarbij de hoeveelheid en de snelheid van transport van therapeutische geneesmiddelen of biochemische stoffen tussen de bestanddelen van een therapeutische inrichting, die aanwezig is in het apparaat, en weefsels van de patiënt verhoogd worden. In hogere diersoorten zijn bijna alle cellen binnen een afstand van ongeveer 100 micrometer van een capillair aanwezig. Voor het
30 bewerkstelligen van een maximale uitwisseling van materialen tussen een therapeutische inrichting en weefsels van een patiënt heeft het derhalve voorkeur dat de maximale afstand van de ingegroeide capillairen tot de ruimte volgens de onderhavige uitvinding minder is dan ongeveer 100 micrometer, bij voorkeur minder dan ongeveer 50 micrometer en in het bijzonder minder dan ongeveer 25 micrometer. Overeenkomstig dient de dikte van de voor cellen ondoordringbare laag in deze
35 uitvoeringsvorm van het apparaat minder te zijn dan ongeveer 100 mi-

1003302

crometer, bij voorkeur minder dan ongeveer 50 micrometer en in het bijzonder meer dan ongeveer 25 micrometer. Voor het doen plaatsvinden van vascularisatie van het poreuze polymere materiaal dient de permeabiliteit van het poreuze polymere materiaal zodanig gekozen te zijn
5 dat het selectief biochemische stoffen met inbegrip van therapeutische geneesmiddelen laat passeren die het molecuulgewicht bezitten van ten hoogste 5.000.000. Omdat een chronische ontstekingsreactie op de onderhavige uitvinding niet in die experimenten is waargenomen, wordt verondersteld dat vascularisatie van het apparaat plaatsvindt gedurende het helingsproces van de wond van de plaats van implantatie.
10

Vascularisatie en ander weefselingroei van de voor cellen doorlaatbare laag van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding verankert het apparaat aan de plaats van de implantatie. Dit is een belangrijk kenmerk omdat migratie van gebruikelijke geïmplanteerde therapeutische inrichting vaak een zorg is. In het geval van een buisvormig apparaat helpt de verankering van het apparaat aan een plaats van implantatie door ingegroeid gastheerweefsel de vorm van het geïmplanteerde apparaat te behouden. Het behouden van de vorm van een buisvormig apparaat is vaak noodzakelijk voor een gemakkelijke plaatsing, vervanging en goede werking van een therapeutische inrichting, die in het apparaat aanwezig is.
15
20

Verondersteld wordt dat vascularisatie van een poreus polymeermateriaal ook bewerkstelligd kan worden door een populatie van autologe of immunogeen geneutraliseerde vasculaire endotheelcellen op het buitenoppervlak van een apparaat te kweken onder vorming van capillairen die verbonden zijn met de bloedsomloop van de patiënt. Het aanbrengen van een substraat voor vasculaire subendothele matrix zoals collageen, fibronectine, laminine of derivaten ervan op de buitenzijde van het poreuze polymere materiaal gevolgd door enten van het substraat met cellen doet de cellen groeien onder vorming van capillairen. Een in de handel verkrijgbare subendothele celmatrix dat in ratten toegepast kan worden is een preparaat met de handelsnaam Matrigel (Collaborative Laboratories, Inc.). Een geschikt preparaat voor een subendothele matrix kan anderzijds van het vaatweefsel van de patiënt worden verkregen.
25
30
35

Een apparaat volgens de onderhavige uitvinding heeft één of meer toegangsmiddelen waardoor een therapeutische inrichting geplaatst, verwijderd en vervangen kan worden. Een toegangsmiddel is een afsluit-

1003302

bare opening. De afsluitbare opening is bij voorkeur een herzegelbare poort of houder die geborgd is door het poreuze polymere materiaal van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding of geborgd in een open einde van een buisvormige configuratie van het apparaat of van een configuratie met een vergelijkbare vorm. Een toegangsmiddel kan elke geschikte vorm bezitten voor het vergemakkelijken van plaatsen, verwijderen en vervangen van therapeutische inrichting in de lumenale ruimte van een bepaalde uitvoeringsvorm van het apparaat. In de handel verkrijgbare hulpstukken zoals Luer-lokverbindingsstukken (Value
5 Plastics, Inc., Fort Collins, V.S.) kan ook worden toegepast in een toegangsmiddel volgens de onderhavige uitvinding. Eén werkwijze omvat het verbinden van het toegangsmiddel met het poreuze polymere materiaal door middel van een sterk biologisch verenigbaar hechtend middel zoals het thermoplastische fluor bevattende copolymeer van etheen en
10 propeen (FEP). In een buisvormige uitvoeringsvorm is bijvoorbeeld het toegangsmiddel een hol cilindervormig hulpstuk dat gemaakt is van polytetrafluoretheen met een hoge dichtheid (TEFLON®), dat uit een eerste deel bestaat dat nauwsluitend aansluit aan de binnenzijde van een einde van de buis en een tweede deel dat zich uitstrekt buiten het
15 einde van de buis zodat daarop een verzegelend middel aangebracht kan worden. Het toegangsmiddel is met de buis verbonden door het eerste deel van het hulpstuk met een FEP-film te wikkelen tot een dikte van ongeveer 30-40 micrometer. De FEP-film is gekrompen door toepassing van hitte in plaats van door toepassing van hete lucht. Het bovineinde
20 van de buis wordt enigszins gestrekt wanneer het met FEP gewikkeld eerste deel van het toegangsmiddel in het einde van de buis geplaatst wordt. Het FEP-gebied van het toegangsmiddel wordt onderworpen aan hitte bij een temperatuur die hoger is dan die welke vereist is voor het smelten en krimpen van het FEP-materiaal (ongeveer 285°C), maar
25 die niet zodanig hoog is dat deze hitte schade brengt aan het uit polytetrafluoretheen bestaande materiaal. Door het FEP-materiaal dat gewikkeld is rond het eerste deel van het toegangsmiddel te smelten vloeit het FEP-materiaal in de poriën van het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal en over het oppervlak van het eerste
30 deel van het toegangsmiddel. Na koelen hecht het FEP-materiaal deze onderdelen krachtig aan elkaar. Eventueel wordt een stuk van een wikkelfilm van gekrompen FEP rond de buitenzijde van de buis boven het onderliggende eerste deel van het toegangsmiddel gewikkeld (zie figuur

8). Na verhitting en koeling trekt het FEP-materiaal samen. Het samengetrokken FEP-materiaal dient als een compressievoor op de buis en het toegangsmiddel. Een dergelijke uit FEP bestaande compressievoor verankert het toegangsmiddel verder aan het einde van de buis. Wanneer het uit gekrompen FEP bestaande wikkelmateriaal enigszins boven het smeltpunt gedurende een langere periode, dat wil zeggen ongeveer 20-60 seconden, verhit wordt, kan het materiaal smelten en in de poriën van het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal vloeien en contact maken met het FEP-materiaal, dat gewikkeld is rond het eerste deel van het toegangsmiddel en dat eveneens gesmolten zal zijn. Wanneer deze twee gesmolten uit FEP bestaande thermoplastische materialen met elkaar in contact verkeren, vloeien zij samen onder vorming van een continue uit FEP bestaande band vanaf de buitenzijde van het eerste deel van het toegangsmiddel door het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal tot de buitenste uit gekrompen FEP bestaande wikkelbekleding. Deze constructie verschaft een zeer sterke luchtdichte verbinding tussen het toegangsmiddel en de buis.

Een toegangsmiddel kan anderzijds worden gefabriceerd door spuitgieten van een hulpstuk op het einde van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand buisvormig apparaat bij toepassing van technieken die bekend zijn aan de deskundigen. Het inbrengen van een toegangsmiddel op het einde van een buisvormig apparaat door middel van spuitgieten omvat eerst het plaatsen van een cilindervormig voorwerp in de luminale ruimte van de buis gevolgd door het plaatsen van het buiseinde en het cilindervormige voorwerp in een matrijs. De matrijs wordt vervolgens gevuld met een polymere stof omvattende een thermohardende hars zoals polydimethylsiloxaan of met een gesmolten thermoplast zoals een fluor bevattende copolymeer van etheen en propeen (FEP), polycarbonaat, polyester of polysulfon of een mengsel daarvan. Na het onder de geschikte omstandigheden harden of koelen van de polymere hars wordt de matrijs geopend en het cilindervormige deel van de matrijs dat aanwezig is in de ruimte van de buis verwijderd. Dit is een werkwijze die de voorkeur heeft vanwege de gladde overgang tussen de luminale oppervlakken van het verbindingsstuk en buis.

Een toegangsmiddel kan ook een holte zijn in het poreuze polymere materiaal dat afgedekt is door één of meer buigzame stukken van het poreuze polymere materiaal. De stukken kunnen als een deel van het apparaat gevormd zijn of na het samenstellen van het apparaat daarmee

1003302

verbonden worden.

Een toegangsmiddel omvattende een herzegelbare poort kan herhaaldelijk worden geopend en gesloten door middel van een zegelingsmiddel. Zegelende middelen zijn bijvoorbeeld kapjes, pluggen, klemmen, compressieveren of kleppen. De zegelende middelen kunnen aan het toegangsmiddel verbonden worden door middel van frictie of klemmen of door middel van schroeven. Afhankelijk van de voorgenomen toepassing van het apparaat wordt het toegangsmiddel verzegeld met een zegelend middel onder vorming van een hermetisch sluitende zegel, een vloeistofdichte zegel of een niet-vloeistofdichte zegel. Een apparaat voor permanente of langdurige (dat wil zeggen ten minste ongeveer drie weken) implantatie in een patiënt is bij voorkeur verzegeld met een hermetisch sluitende zegel of een vloeistofdichte zegel.

Geschikte materialen voor het samenstellen van het toegangsmiddel en het zegelende middel omvatten metallieke, keramische, glasachtige, elastomere of andere polymere materialen of mengsels daarvan. Voorbeelden van metallieke materialen zijn tantaan, legeringen van kobalt en chroom, titaan en legeringen daarvan, roestvast staal of goud of mengsels daarvan. Voorbeelden van keramische materialen zijn aluminiumoxiden, siliciumdioxiden, zirkoniumoxiden, calciumsulfaten, calciumcarbonaten, calciumfosfaten (met inbegrip van hydroxyapatiet en beta-tricalciumfosfaat), boorsilicaatglas, koolstof, ALCAP (een keramische stof omvattende aluminium, calcium en fosforoxiden) en bioglas of mengsels daarvan. Voorbeelden van elastomere materialen zijn polysiloxanen, polyurethanen, rubberachtige fluorpolymeren (bijvoorbeeld Viton), poly(etheen-co-propeen) en polybutadieen en copolymeren daarvan (bijvoorbeeld Buna-N) of mengsels daarvan. Voorbeelden van polymere materialen zijn polytetrafluoretheen, polyetheen, polypropeen, polystyreen, poly(tetrafluoretheen-co-perfluorpropeen), polyesters zoals poly(etheentereftalaat), polycarbonaten, poly(methylmethacrylaat) en polyamiden of mengsels daarvan. Voor toepassing in een toegangsmiddel of zegelend middel dienen deze materialen voldoende sterk, biologisch verenigbaar en geschikt zijn voor permanent of langdurig (ten minste ongeveer drie weken) gebruik.

De meeste materialen die toegepast worden voor het samenstellen van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding zijn in hoofdzaak ondoorlaatbaar voor radiostraling. Materialen die niet in hoofdzaak ondoorlaatbaar zijn voor radiostraling kunnen worden gemodificeerd

1003302

door bijvoorbeeld impregnering van het materiaal met barium. Andere geschikte werkwijzen voor een materiaal ondoorlatend te maken voor radiostraling zijn bekend aan de deskundigen. De ondoorlatendheid voor radiostraling van de materialen die worden toegepast voor het samenstellen van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding wordt in hoofdzaak toegepast voor het vergemakkelijken van operatieve plaatsing van het apparaat of voor het lokaliseren van het apparaat in een patiënt.

In een voorkeursuitvoeringsvorm verkeert een apparaat volgens de onderhavige uitvinding in de vorm van een implanteerbare buis die een in het algemeen cilindervormige therapeutische inrichting bevat. De implanteerbare buis is gemaakt van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal, dat een voor cellen doordringbare laag bezit die zich uitstrekt vanaf de buitenzijde van de buis door de voor cellen ondoordringbare laag in het materiaal tot aan het luminale oppervlak van de buis (zie figuur 9A). De voor cellen permeabele laag is voldoende poreus voor het daarin vormen van capillairen. In sommige buisvormige uitvoeringsvormen kan het ineenvallen van de open einden van de buis worden voorkomen door toepassing van een stent of een kern. De stent kan elke vorm bezitten en gemaakt zijn van elk biologisch verenigbaar materiaal dat geschikt is een deel van of het gehele buisvormige apparaat in een geopende buisvormige vorm tijdens opslag en/of implantatie te houden. Geschikte materialen voor een stent zijn roestvast staal, titaan en hydrogelen. Voor het handhaven van een geëxpandeerde configuratie van een buisvormig apparaat over de gehele lengte wordt een inerte kern die overeenkomt met de vorm en de veerkracht van een therapeutische inrichting in het apparaat geplaatst. Het materiaal voor een dergelijke inerte kern is bij voorkeur HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International, Inc., Dayton, V.S.).

Bij voorkeur is het materiaal voor de buis een laminaat van ten minste twee lagen van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal die elk verschillende porositeiten bezitten. In deze uitvoeringsvorm is het deel van het laminaat dat de voor cellen ondoordringbare laag bevat een laag van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal dat zeer dun is en een zeer sterk niet-geweven weefsel is, dat in hoofdzaak samengesteld is uit fibrillen waarin in hoofdzaak geen knopen aanwezig zijn. Deze laag heeft een door porometrie gemeten gemiddelde poriegrootte van ongeveer 0,05 tot ongeveer

0,4 micrometer. De poriegrootte van dit materiaal die de voorkeur heeft is ongeveer 0,4 micrometer in de gelamineerde uiteindelijke vorm. De dikte van het materiaal in de uiteindelijke vorm is ongeveer 1 micrometer tot ongeveer 25,4 micrometer. De werkwijze voor het maken
5 van deze laag van het laminaat omvat bij voorkeur een deel van de werkwijze die beschreven is in het Amerikaanse octrooischrift 08/403.232. Volgens de werkwijze van dit Amerikaanse octrooischrift worden na de keuze van de geschikte uit polytetrafluoretheen bestaande uitgangsmaterialen en de bereiding van een gecoaguleerde dispersie van
10 fijn poedervormig polytetrafluoretheen uit deze materialen de gecoaguleerde dispersiepoeders gesmeerd met een uit koolwaterstoffen bestaand extrudeerhulpmiddel, dat bij voorkeur een reukloze aardoliefractie is zoals Isopar K (geproduceerd door Exxon Corp.). Het gesmeerde poeder wordt in cilinders samengedrukt en in een plunjerspuitgietmachine
15 geëxtrudeerd onder vorming van tapes. Twee of meer lagen tape kunnen op elkaar tussen twee rollen samengeperst worden. De tape of tapes worden tussen rollen samengeperst tot een geschikte dikte, bijvoorbeeld 5 tot 40 mils. De natte tape wordt transversaal 1,5 tot 5 keer de oorspronkelijke breedte gestrekt. Het extrudeerhulpmiddel wordt
20 verwijderd door hitte. De gedroogde tape wordt vervolgens longitudinaal tussen banken of rollen geëxpandeerd of gestrekt in een ruimte, die verhit is tot een temperatuur die lager is dan het smeltpunt van 327°C van het polymeer. De longitudinale expansie is zodanig dat de verhouding tussen de snelheid van de tweede rollenbank tot de eerste
25 bank 10-100 tot 1 en bij voorkeur 35 tot 1 is. De longitudinale expansie wordt bij een verhouding van 1-1,5 tot 1 herhaald.

Na de longitudinale expansie wordt de tape transversaal geëxpandeerd bij een temperatuur die minder is dan 327°C tot ten minste 1,5 keer en bij voorkeur tot 6 tot 15 keer de oorspronkelijke breedte
30 waarbij voorkomen wordt dat het membraan longitudinaal samengetrokken wordt. Hoewel stil onder spanning wordt het membraan bij voorkeur verhit tot boven het smeltpunt van 327°C van het polymeer en vervolgens gekoeld.

Het deel van het laminaat dat de voor cellen doorlaatbare laag
35 bevat is een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal dat gemaakt is volgens de Amerikaanse octrooischriften 3.953.566 en 4.187.390. Het materiaal heeft een door meting van de fibrillengte bepaalde gemiddelde poriegrootte van meer dan ongeveer 3,0 micrometer,

1003302

bij voorkeur meer dan ongeveer 5,0 micrometer. De dikte van het materiaal ligt tussen ongeveer 10 micrometer en ongeveer 1000 micrometer en bij voorkeur tussen ongeveer 40-60 micrometer.

Het lamineren van deze twee verschillende uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materialen wordt uitgevoerd door enkele van de
5 stappen van de werkwijze volgens het Amerikaanse octrooischrift 08/403.232 te herhalen. Voor het lamineren worden beide boven beschreven uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materialen samengehouden en longitudinaal geëxpandeerd tussen rollenbanken in een ruimte,
10 die verhit is tot een temperatuur die lager is dan het smeltpunt van 327°C van het polymeer. De longitudinale expansie is zodanig dat de verhouding van de snelheid van de tweede rollenbank tot de eerste bank 10-100 tot 1 en bij voorkeur 35 tot 1 is. De longitudinale expansie wordt herhaald met een verhouding van 1-1,5 tot 1 tussen de tweede en
15 derde rollenset, waarbij het materiaal, dat gemaakt is volgens de werkwijze volgens het Amerikaanse octrooischrift 3.953.566, verbonden wordt met het materiaal, dat gemaakt is volgens de werkwijze volgens het Amerikaanse octrooischrift 08/403.232.

Na de longitudinale expansie wordt het laminaat transversaal geëxpandeerd bij een temperatuur die lager is dan 327°C tot ten minste 1,5
20 maal en bij voorkeur tot 6 tot 15 maal de oorspronkelijke breedte, waarbij voorkomen wordt dat het laminaat longitudinaal en transversaal samentrekt. Terwijl het laminaat nog steeds onder spanning staat wordt het bij voorkeur verhit tot een temperatuur die hoger is dan het
25 smeltpunt van 327°C van het polymeer en vervolgens gekoeld.

Een werkwijze voor het maken van een buisvorm van dit laminaat omvat bij voorkeur het verbinden van delen van twee of meer vlakke vellen van het laminaat door middel van hitte en druk. De lagen van het laminaat worden bij voorkeur blootgesteld aan hitte en druk door
30 middel van een metallieke matrijs die verhoogde sporen bezit die boven het oppervlak van de matrijs uitsteken en die overeenkomen met een patroon dat met de gehele of gedeeltelijke omtrek van de buisvorm overeenkomt (zie figuur 19 bijvoorbeeld). De verhoogde sporen concentreren hitte en druk zodanig dat de laminaten met elkaar verbonden
35 worden. Een thermisch en chemisch stabiele kern wordt gewoonlijk tussen de lagen van het laminaat in het patroon van de matrijs geplaatst teneinde de vorming van de buisvorm te helpen. Men kan matrijzen maken waarmee buizen met een willekeurige vorm kunnen worden geproduceerd.

1003302

Duidelijk zal zijn dat deze werkwijze niet beperkt is tot het maken van buisvormen maar ook toepasbaar is voor het maken van andere geometrische vormen.

Voor het maken van een buisvorm uit twee vlakke vellen laminaat
5 worden de vellen laminaat eerst met hun voor cellen ondoordringbare
lagen tegen elkaar geplaatst. De laminaten worden vervolgens geplaatst
in de matrijs, die het gewenste patroon van verhoogde sporen bezit.
Een thermisch en chemisch stabiele kern wordt tussen de lagen laminaat
en binnen de omtrek van de buisvorm, die door de verhoogde sporen in
10 de matrijs gedefinieerd wordt, geplaatst. Vervolgens worden de lamina-
ten en de kern gedurende ongeveer 1-10 minuten bij een temperatuur van
ongeveer 310°C tot ongeveer 380°C verhit bij een druk, die voldoende
is voor het verdichten van het uit gestrekt polytetrafluoretheen be-
staande materiaal en het met elkaar verbinden van de vlakke vellen
15 laminaat op die plaatsen waar de verhitte sporen contact maken met de
vellen laminaat. De buis, de kern en het verbonden vlakke materiaal
worden tot kamertemperatuur gekoeld en vervolgens uit de matrijs ver-
wijderd. De kern wordt uit het binnenste van de buisvorm verwijderd
door bijvoorbeeld water met behulp van een injectiespuit tussen de
20 kern en de wand van de buis te injecteren. Het vlakke materiaal dat
verbonden is met het apparaat na het samenstellen daarvan kan men
laten zitten, afknippen of verwijderen. Vlak materiaal dat men aan het
apparaat laat zitten helpt de juiste vorm van het apparaat te behou-
den. Het vlakke materiaal verschaft tevens een middel aan de chirurg
25 voor het hanteren van het apparaat en een middel voor het veilig ver-
binden van het apparaat aan een plaats voor implantatie (zie bijvoor-
beeld figuur 18).

Een andere werkwijze voor het vormen van een apparaat met een
buisvorm is het wikkelen van een materiaal, dat gemaakt is volgens de
30 werkwijze die beschreven is in het Amerikaanse octrooischrift
08/403.232, op een mandril waarna een materiaal, dat gemaakt is vol-
gens de werkwijze die beschreven is in de Amerikaanse octrooischriften
3.953.566 en 4.187.390, hierover gewikkeld wordt. Longitudinale en
schroefvormige oriëntaties van de gewikkelde film kunnen worden toege-
35 past. Dit samenstel wordt vervolgens gedurende ongeveer 5-10 minuten
verhit bij een temperatuur van ongeveer 320°C tot ongeveer 380°C voor
de materialen met elkaar te verbinden. De overlap van de ene met de
andere laag kan minder zijn dan ongeveer 10% tot ongeveer 50%. In veel

1003302

toepassingen is de overlap bij voorkeur ongeveer 10%. Duidelijk zal zijn dat wikkelingen en laminaten van deze materialen geen overlap tussen de lagen kunnen bezitten. Een dergelijke uitvoeringsvorm gebruikt de rand van elke volgende wikkeling de rand van de voorgaande
5 wikkeling.

In een uitvoeringsvorm bezit de buis een toegangsmiddel aan één einde van de buis waardoor een therapeutische inrichting in en uit de luminale ruimte van de buis bewogen kan worden. In de andere uitvoeringsvorm is de buis een toegangsmiddel aan beide zijden van de buis
10 waardoor een therapeutische inrichting in en uit de luminale ruimte van de buis bewogen kan worden (zie figuur 9B). In beide uitvoeringsvormen kan het toegangsmiddel herhaaldelijk worden verzegeld, geopend en herzegeld. Het aspect van deze uitvoeringsvorm omvat een apparaat in de vorm van één of meer in hoofdzaak rechte buizen, die toegangsmiddelen aan één of beide einden van elke buis bezitten. Een groot
15 aantal van deze buizen kan in een zodanige configuratie gerangschikt zijn dat een groot aantal therapeutische inrichtingen in de patiënt kunnen worden geplaatst (zie figuren 11-13). De therapeutische inrichtingen kunnen dezelfde of verschillende bestanddelen bevatten. Wanneer de therapeutische inrichtingen dezelfde bestanddelen bevatten, kan het
20 aantal therapeutische inrichtingen worden gevarieerd voor het nauwkeuriger regelen van de dosis van de therapeutische stof die door de inrichting aan de patiënt wordt afgegeven. In een apparaat volgens de onderhavige uitvinding kunnen ook therapeutische inrichtingen worden
25 geplaatst, die verschillende bestanddelen bevatten, waardoor meer dan één therapeutische stof tegelijkertijd of achtereenvolgens aan een patiënt kunnen worden toegediend. Wanneer een therapeutische inrichting die aanwezig is in een apparaat volgens de onderhavige uitvinding niet meer werkt of vervangen dient te worden, kan alleen die inrichting worden vervangen die vervangen dient te worden. In een ander
30 aspect van deze uitvoeringsvorm kan een buis met aan beide einden een toegangsmiddel permanent in de vorm van ten minste een lus worden gehouden door een stuk vlak materiaal, dat verbonden is met of deel uitmaakt van het poreuze polymere materiaal van de buis. In deze uitvoeringsvorm zijn de toegangsmiddelen voldoende bij elkaar geplaatst
35 en worden zij door een houder voldoende bij elkaar gehouden zodat het apparaat implanteerbaar en toegankelijk is voor het vullen en wederom vullen met de therapeutische inrichting op een enkele operatieve

1003302

plaatst in een patiënt (zie figuur 14).

Voor het gemakkelijk plaatsen en vervangen van een therapeutische inrichting in een buisvormig apparaat volgens de onderhavige uitvinding dient een glad of smerend oppervlak op zowel de buitenzijde van de therapeutische inrichting als de binnenzijde van het apparaat aanwezig te zijn. Het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal dat toegepast wordt voor het samenstellen van het apparaat volgens de onderhavige uitvinding heeft een smerende werking. De toepassing van de combinatie van gestrekt polytetrafluoretheen en een hydrogel voor het vormen van de voor cellen ondoordringbare laag in het apparaat maakt het luminale oppervlak van de buis zelfs gladder. De selectief permeabele polymere materialen van de meeste therapeutische inrichtingen hebben eveneens een smerende werking. Een membraan dat geïmpregneerd is met een uit een hydrogel bestaand materiaal of dat bekleed is met een oppervlakte-actieve stof heeft een sterkere smerende werking. Samen zijn de binnenzijde van een buisvormig apparaat volgens de onderhavige uitvinding en de buitenzijde van een therapeutische inrichting zeer glad ten opzichte van elkaar. Zodoende kan een therapeutische inrichting gemakkelijk in een buisvormig apparaat volgens de onderhavige uitvinding worden geplaatst en vervangen. Een therapeutische inrichting kan in en uit een apparaat volgens de onderhavige uitvinding worden gehaald bij toepassing van een tang en dergelijke. Bij een apparaat volgens de onderhavige uitvinding dat aan beide zijden een toegangsmiddel bezit kan een therapeutische inrichting eventueel door een vloeistofstroom ingebracht worden in en verwijderd worden uit de luminale ruimte van een buisvormig apparaat volgens de onderhavige uitvinding.

Naast het belang van gladde oppervlakken van de binnenzijde van een buisvormig apparaat en de buitenzijde van de therapeutische inrichting bij het brengen in en verwijderen uit van de inrichting uit het apparaat door middel van een vloeistofstroom, is het tevens belangrijk voldoende ruimte tussen deze onderdelen te hebben zodat de vloeistofstroom tijdens het plaatsen, verwijderen en vervangen van de inrichting de tussengelegen ruimte kan binnendringen. Het selectief permeabele poreuze polymere materiaal van het buisvormige deel van het apparaat is dan ook radiaal uitzetbaar. Geschikte radiaal uitzetbare materialen kunnen zich onder druk enigszins strekken en terugkeren naar hun originele afmetingen wanneer de druk wordt verwijderd. Een

1003302

zeer nauw of direct contact tussen de binnenzijde van een apparaat volgens de onderhavige uitvinding en de buitenzijde van een therapeutische inrichting langs in hoofdzaak de gehele lengte van de therapeutische inrichting kan met dit type materiaal worden bewerkstelligd.

5 Daarentegen kan de binnendiameter van het buisvormige deel van het apparaat groter dan de buitendiameter van de therapeutische inrichting worden gemaakt. Wanneer deze samenstelling wordt geïmplantéerd, gevasculariseerd en desgewenst geladen met een therapeutische inrichting zullen alle of in ieder geval de meeste delen van het buisvormige deel
10 van het apparaat de therapeutische inrichting raken. Dit heeft een direct contact tussen de binnenzijde van het apparaat en de buitenzijde van de therapeutische inrichting over in hoofdzaak de gehele lengte van de therapeutische inrichting tot gevolg. Zelfs wanneer een direct contact niet bewerkstelligd wordt, kan het gewenste resultaat worden
15 verkregen wanneer de ruimte, die overblijft tussen de buitenzijde van de therapeutische inrichting en de binnenzijde van het buisvormige deel van het apparaat wordt bezet door een materiaal of een vloeistoflaag met een voldoende permeabiliteit voor opgeloste stoffen en producten voor het handhaven van de noodzakelijke massatransportsnelheid
20 door de wand van de buis. Geschikte materialen hiervoor zijn alginaat, agar, een hydrogel zoals die van de TN-typen van Hymedix International Inc. of een thermoreversibele gel zoals die welke beschreven worden in het Amerikaanse octrooischrift 5.116.494. Het apparaat wordt in hoofdzaak door de wondhelende weefsels van de plaats van implantatie tegen
25 de therapeutische inrichting gedrukt. Geschikte poreuze polymere materialen voor toepassing in één van deze uitvoeringsvormen zijn die welke boven genoemd zijn en vergelijkbare materialen waarin elastomere bestanddelen zijn opgenomen.

Het plaatsen van de therapeutische inrichting in een buisvormig
30 apparaat door middel van een vloeistofstroom vindt plaats door eerst beide toegangsmiddelen van de buis te openen. Een middel voor het bewerkstelligen van een onder druk staande vloeistofstroom door de luminale ruimte van het apparaat wordt met één van de toegangsmiddelen van de buis verbonden. Een middel voor het ontvangen van de vloeistof-
35 stroom wordt met het andere toegangsmiddel van de buis verbonden. Een vloeistofstroom wordt in de luminale ruimte van het apparaat bewerkstelligd door de vloeistof door het ene toegangsmiddel binnen te laten gaan en door het ander toegangsmiddel te laten uittreden. Dit kan

worden bewerkstelligd door een vloeistof met positieve druk in één van de toegangsmiddelen te pompen. Voor het plaatsen van een therapeutische inrichting in het apparaat wordt een therapeutische inrichting eerst opgenomen in een onder druk staande vloeistofstroom en vervolgens in de buis geplaatst door middel van de vloeistofstroom. Wanneer de therapeutische inrichting in de buis geplaatst is, wordt de vloeistofstroom stop gezet. Wanneer de vloeistofstroom wordt stop gezet, zijn de buitenzijde van de therapeutische inrichting, die in de buis aanwezig is, en de binnenzijde van de buis bij voorkeur in direct contact. De toegangsmiddelen worden vervolgens gesloten en het samenstel in werking gesteld (zie figuur 15A).

Het verwijderen van een therapeutische inrichting uit een buisvormig apparaat volgens de onderhavige uitvinding wordt bewerkstelligd door beide toegangsmiddelen van de buis te openen en een middel voor het bewerkstelligen van een vloeistofstroom met één van de toegangsmiddelen te verbinden. Rond de therapeutische inrichting en door de luminale ruimte voor het opnemen van de therapeutische inrichting wordt een vloeistofstroom bewerkstelligd. Wanneer de therapeutische inrichting is opgenomen in de vloeistofstroom, wordt de inrichting uit de buis door één van de toegangsmiddelen door middel van de vloeistofstroom van de therapeutische inrichting uit het apparaat duwen of trekken (zie figuur 15B). Desgewenst kan een andere therapeutische inrichting in het apparaat worden geplaatst door de geschikte stappen te herhalen. Naast het gemak van het plaatsen en verwijderen van de therapeutische inrichting heeft de onderhavige uitvinding het voordeel dat weefsels, die verbonden zijn met het selectief permeabele materiaal van het apparaat, niet tijdens het plaatsen en uitwisselen van een therapeutische inrichting worden beschadigd.

Men dient tijdens het plaatsen of verwijderen van een therapeutische inrichting te vermijden dat de buis ineenvalt. Het handhaven van een interne positieve druk in een traject van ongeveer 5-100 psi (dat wil zeggen ongeveer $3,45 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ tot ongeveer $6,89 \times 10^5 \text{ N/m}^2$) is gewoonlijk voldoende voor het voorkomen van het ineenvallen van de buis tijdens het laden, ontladen en wederom vullen van de buis met een therapeutische inrichting. De dikte en de nominale diameter van een poreus polymeer membraan zal in grote mate afhangen van de grootte van de interne druk die op een bepaald opsluitapparaat volgens de onderhavige uitvinding kan worden uitgeoefend.

1003302

Wanneer een therapeutische inrichting aanwezig is in een apparaat volgens de onderhavige uitvinding hangt de minimale toelaatbare ruimte tussen de buitenzijde van de therapeutische inrichting en de binnenzijde van het apparaat in hoge mate af van de bepaalde uitvoeringsvorm van de therapeutische inrichting en de therapie, die men wenst uit te voeren met deze inrichting. Cellen inkapselende inrichtingen die in een patiënt zijn geïmplanteerd hebben bijvoorbeeld een flux van opgeloste stoffen in twee richtingen tussen cellen in de cellen inkapselende inrichting en weefselcellen van de patiënt. Bij het handhaven van een voldoende fluxsnelheid voor het ondersteunen van de levensvatbaarheid van de ingekapselde cellen en voor het verkrijgen van het gewenste therapeutische resultaat, vereisen cellen inkapselende inrichtingen, die aanwezig zijn in een apparaat volgens de onderhavige uitvinding, gewoonlijk zeer kleine tussenruimten van ongeveer 0,5-50 micrometer of een direct contact tussen de permeabele laag van de inrichting en de binnenzijde van het opsluitapparaat. Inrichtingen voor de afgifte van geneesmiddelen en voor genterapie kunnen andere fluxsnelheidsvereisten bezitten dan een cellen inkapselende inrichting voor het transporteren van de therapeutische stof van de inrichting naar weefsels van een patiënt. Voor inrichtingen voor afgifte van geneesmiddelen en voor genterapie worden de minimale tussenruimten, niet noodzakelijk zijn zoals die vereist worden door cellen inkapselende inrichtingen.

Geschikte cellen inkapselende inrichtingen zijn bij voorkeur inrichtingen van het type die beschreven zijn in de octrooiaanvraag PCT/US94/07190. In deze octrooiaanvraag wordt een cellen inkapselende inrichting beschreven die in het algemeen een cilindrische vorm bezit met een buigzame cellen vervangende kern, die omvat wordt door een selectief permeabel membraan. De selectieve permeabiliteit van het membraan kan geregeld worden door het membraan met een geschikt uit een hydrogel bestaand materiaal te impregneren. De cellen vervangende kern brengt de ingekapselde cellen in direct of bijna direct contact met het selectief permeabele membraan. De ingekapselde cellen zijn op een zodanige afstand van een bron van voedingsstoffen en met een cel-dichtheid in de inrichting geplaatst zodat de afstand die biochemische stoffen tussen de ingekapselde cellen en de externe omgeving van de inrichting moeten afleggen minimaal is. Deze configuratie maakt het mogelijk dat een maximaal aantal ingekapselde cellen in een bepaald

1003302

volume met een hoge levensvatbaarheid en hoge produktiviteit gehand-
haafd kunnen worden. Het selectief permeabele membraan bevat cellen en
maakt de uitwisseling van biochemische stoffen tussen de ingekapselde
cellen en de buitenzijde van de inrichting mogelijk. In het geval
5 waarbij de cellen inkapselende inrichting geïmplanteerd is in een
patiënt en allogene of xenogene cellen bevat, schermt het selectief
permeabele membraan tevens de ingekapselde cellen van het immuun-
systeem van de patiënt af.

Cellen inkapselende inrichtingen van het type die beschreven zijn
10 in de octrooiaanvraag PCT/US94/07190 kunnen als implanteerbare thera-
peutische afgiftesystemen, implanteerbare kunstorganen of als bioreac-
toren worden toegepast. Een opsluitapparaat volgens de onderhavige
uitvinding samen met cellen van een cellen inkapselende inrichting van
het type dat hierboven beschreven is kan ook dienen als een implan-
15 teerbaar therapeutisch afgiftesysteem, een implanteerbaar kunstorgaan
of bioreactor. Een toepassing die de voorkeur heeft is de toepassing
van het apparaat volgens de onderhavige uitvinding samen met een hier-
boven beschreven cellen inkapselende inrichting als een kunstalvlees-
klier. In elke van deze toepassingen maakt het opsluitapparaat volgens
20 de onderhavige uitvinding het mogelijk dat een complete cellen inkap-
selende inrichting met de gehele cellen gemakkelijk in het apparaat
als een eenheid kan worden geplaatst, verwijderd en vervangen.

Cellen inkapselende inrichtingen van het boven beschreven type
hebben vaak een lengte van enkele decimeters. Voor het beperken van de
25 ruimte die bezet wordt door dergelijke lange cellen inkapselende in-
richtingen tot een bruikbare grootte voor operatieve implantatie wordt
een buisvorm van een opsluitapparaat volgens de onderhavige uitvinding
gebogen tot een groot aantal windingen en permanent in vorm gehouden
door een vlak materiaal (zie figuur 16). Het apparaat kan anderzijds
30 tot een spiraalvorm worden gewonden en met een vlak materiaal worden
verbonden (zie figuur 17). Elke geometrie die de ruimte die ingenomen
wordt door het apparaat kan beperken en het mogelijk maakt dat een
cellen inkapselende inrichting gemakkelijk in het apparaat kan worden
geplaatst en herplaatst is geschikt voor toepassing in de onderhavige
35 uitvinding (zie bijvoorbeeld figuur 18). Door het handhaven van het
opsluitapparaat in een enigszins gewonden conformatie wordt draaien,
kronkelen of een andere vorm van extreme buiging van een therapeuti-
sche inrichting geminimaliseerd of voorkomen. Een dergelijke versto-

ring van een therapeutische inrichting kan de inrichting beschadigen en/of het verwijderen van de inrichting uit een apparaat bemoeilijken of onmogelijk maken. Het vlakke materiaal kan na het samenstellen van het apparaat daarmee worden verbonden of tijdens het samenstellen van
5 het apparaat worden ingebouwd.

Het vlakke materiaal is ook een middel voor het hanteren van een apparaat tijdens operatieve implantatie. Daarbij is het vlakke materiaal een middel waardoor het apparaat operatief verankerd kan worden aan weefsels van een patiënt zodat het geïmplanteerde apparaat in zijn
10 gebogen toestand wordt gehandhaafd en niet van de plaats van implantatie verschuift. Het vlakke materiaal is bij voorkeur gemaakt van een buigzaam poreus polymeer materiaal. Het vlakke materiaal is in het bijzonder hetzelfde poreuze polymere materiaal, dat is toegepast voor het samenstellen van het buisvormige deel van het apparaat en maakt
15 het een ondoorbroken deel daar vanuit.

Een inrichting voor afgifte van een geneesmiddel dat samen met het apparaat volgens de onderhavige uitvinding kan worden toegepast is bijvoorbeeld NORPLANT® contraceptief subdermaal implantaat (The Population Council, Inc., New York, V.S.). Een apparaat volgens de
20 onderhavige uitvinding dat samen met deze inrichting kan worden toegepast kan één of meer toegangsmiddelen bezitten. De NORPLANT® contraceptieve subdermale implantaatinrichting kan door middel van een vloeistofstroom, bij toepassing van een tang of handmatig in een apparaat volgens de onderhavige uitvinding worden geplaatst, verwijderd en
25 vervangen.

Inrichtingen voor genterapie lijken veel op inrichtingen voor afgifte van geneesmiddelen in die zin dat zij een therapeutisch middel in één richting van het binnenste van de inrichting naar de weefsels van de patiënt afgeven. Ook van de bovengenoemde geometrieën of combinaties daarvan kunnen worden toegepast voor een apparaat volgens de
30 onderhavige uitvinding dat een inrichting voor genterapie bevat. Duidelijk zal zijn dat aangepaste vormen noodzakelijk kunnen zijn voor het uitvoeren van genterapie in bepaalde delen van het lichaam van de patiënt. Het manipuleren van een inrichting voor genterapie in en uit
35 een apparaat volgens de onderhavige uitvinding kan bijvoorbeeld worden bewerkstelligd door middel van een vloeistofstroom, een katheter of een chirurgische tang.

1 0 0 3 3 0 2

Voorbeeld I

Met de volgende werkwijze kan een apparaat volgens de onderhavige uitvinding in hoofdzaak in elke vorm worden gemaakt. In dit voorbeeld wordt het samenstellen van een buisvorm van het apparaat beschreven
5 waarin de buis in het algemeen overeenkomt met die welke in figuur 9A weergegeven is.

Het uitgangsmateriaal voor het apparaat is een laminaat van twee lagen van uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materialen met verschillende porositeiten. Het deel van een laminaat dat de voor
10 cellen ondoordringbare laag bevat is een laag van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal dat zeer dun en een zeer sterk niet-geweven weefsel is, dat in hoofdzaak is samengesteld uit fibrillen waarin in hoofdzaak geen knopen aanwezig zijn. Deze laag heeft een door porometrie gemeten gemiddelde poriegrootte van ongeveer 0,4 mi-
15 crometer en een dikte van ongeveer 1 micrometer in de gelamineerde uiteindelijke vorm. De werkwijze voor het maken van deze laag van het laminaat omvat een deel van de werkwijze die beschreven is in de Amerikaanse octrooiaanvraag 08/403.232. Na de keuze van de geschikte uit polytetrafluoretheen bestaande uitgangsmaterialen en de bereiding van
20 een gecoaguleerde dispersie van fijnpoederig polytetrafluoretheen uit deze materialen, werden de gecoaguleerde gedispergeerde poeders gesmeerd met een uit koolwaterstoffen bestaand extrudeerhulpmiddel Isopar K (geproduceerd door Exxon Corp.). Het gesmeerde poeder werd in cilinders samengedrukt en in een plunjerspuitgietinrichting geëxtru-
25 deerd onder vorming van tapes. Drie lagen van tapes werden op elkaar gebracht en tussen twee rollen samengeperst. De tapes werden tussen rollen samengeperst tot een gemiddelde dikte van ongeveer 15 mils (375 micrometer). De natte tape werd transversaal gestrekt tot ongeveer 3,5 maal de originele breedte. Het extrudeerhulpmiddel werd verwijderd
30 door middel van hitte (ongeveer 260°C). De gedroogde tape werd vervolgens longitudinaal tussen rollenbanken geëxpandeerd of gestrekt in een ruimte, die verhit was van een temperatuur van ongeveer 305°C. De longitudinale expansie was zodanig dat de verhouding van de snelheid van de tweede rollenbank en de eerste rollenbank 33 tot 1 was. De
35 longitudinale expansie werd herhaald met een verhouding van 1,5 tot 1.

Na de longitudinale expansie werd de tape transversaal geëxpandeerd bij een temperatuur van ongeveer 305°C tot elf maal de oorspronkelijke breedte waarbij longitudinale contractie van het membraan

1003302

voorkomen werd. Het onder spanning staande membraan werd verhit tot een temperatuur van ongeveer 365°C en gekoeld tot kamertemperatuur.

Het deel van het laminaat dat de voor cellen doorlaatbare laag bevat was een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal, 5 dat gemaakt was volgens de werkwijzen die beschreven zijn in de Amerikaanse octrooischriften 3.953.566 en 4.187.390. Het materiaal had een door meting van de fibrillengte bepaalde gemiddelde poriegrootte van meer dan ongeveer 5,0 micrometer en een dikte van ongeveer 30 micrometer.

10 Het lamineren van deze twee verschillende uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materialen werd uitgevoerd door herhaling van de boven beschreven werkwijze. De materialen werden samengehouden en longitudinaal tussen rollenbanken geëxpandeerd in een ruimte, die verhit was tot een temperatuur van ongeveer 305°C. De longitudinale 15 expansie was zodanig dat de verhouding van de snelheid van de tweede rollenbank tot de eerste rollenbank 33 tot 1 was. De longitudinale expansie werd herhaald met een verhouding van 1,5 tot 1 tussen de tweede en derde rollensets.

Het laminaat werd transversaal geëxpandeerd bij een temperatuur 20 van ongeveer 305°C tot elf maal de oorspronkelijke breedte, waarbij longitudinale en transversale contractie van het laminaat voorkomen werd. Het onder spanning staande laminaat werd verhit tot een temperatuur van ongeveer 365°C en vervolgens gekoeld tot kamertemperatuur.

Een buisvorm met toepassing van dit laminaat werd gemaakt voor 25 twee vlakke vellen van het laminaat langs een lijn die de omtrek van de buisvorm definieert te verbinden. De vellen werden verbonden met toepassing van hitte en druk onder toepassing van hun uit roestvast staal vervaardigde matrijs, die voorzien was van tegenovergestelde verhoogde sporen op elk deel van de matrijs. De verhoogde sporen komen 30 in het algemeen overeen met het patroon dat weergegeven is in figuur 9A. Voor het maken van de buisvorm werden de twee vellen eerst met hun voor cellen ondoordringbare lagen tegen elkaar gehouden. Een buisvormige kern die gemaakt was uit polytetrafluoretheen met een hoge dichtheid werd tussen de lagen binnen de omtrek van de verhoogde sporen 35 geplaatst voor het verhittings- en persproces. Vervolgens werden de laminaten in een pneumatische pers met voorverhitte platen gedurende 10 minuten bij ongeveer 320°C geplaatst bij een druk die voldoende is voor het verdichten van het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaan-

1003302

de materiaal. De lagen werden met elkaar voor de verhoogde sporen verbonden op die plaatsen waar de sporen contact maken met de lagen. De buis, de kern en het verbonden vlakke materiaal werden afgekoeld tot kamertemperatuur en verwijderd uit de matrijs. De kern werd verwijderd uit het binnenste van het buisvormige deel van het apparaat door water door middel van een injectiespuit tussen de kern en de wand van de buis te injecteren. De verbonden delen vormen de omtrek van de buis, met dien verstande, dat één einde open was. De aldus gevormde buis had een lengte van ongeveer 5,08 cm en een binnendiameter van ongeveer 0,16 cm. Het vlakke materiaal dat verbonden was met het apparaat werd niet verwijderd.

Een toegangsmiddel werd met het open einde van de buis als volgt verbonden. Een staaf van polytetrafluoretheen met hoge dichtheid werd verwerkt tot een holle buisvormige configuratie met een lengte van ongeveer 0,94 cm die drie hoofddelen met een binnendiameter van ongeveer 0,1 cm omvatten. Het eerste deel had een buitendiameter van ongeveer 0,16 cm, een lengte van ongeveer 0,30 cm en paste nauwsluitend in het einde van het buisvormige onderdeel van het apparaat. Het tweede deel had een buitendiameter van ongeveer 0,2 cm, een lengte van ongeveer 0,20 cm en dit deel dient als een steunpunt voor de buis en het zegelend middel. Het derde deel had een buitendiameter van ongeveer 0,16 cm, een lengte van ongeveer 0,30 cm en op dit deel wordt het zegelend middel aangebracht.

Een krimpbuis van een fluor bevattende copolymeer van etheen en propeen met een nominale binnendiameter van 2,0 mm en over het eerste deel van het toegangsmiddel geplaatst, afgeknipt tot op de gewenste lengte en met een hete-luchtkanon verhit tot een temperatuur die voldoende was voor het krimpen van het FEP. Het open einde van de boven beschreven buis werd enigszins gestrekt en voorzichtig over het met FEP beklede eerste deel van het toegangsmiddel tot aan het tweede deel van het toegangsmiddel geplaatst. Een tweede stuk van een uit FEP bestaande krimpbuis werd over de buis over de onderliggende met FEP beklede eerste deel van het toegangsmiddel geplaatst (zie bijvoorbeeld figuur 8). Het tweede uit FEP bestaande stuk werd met een hete-luchtkanon verhit tot een temperatuur die voldoende was voor het krimpen van het FEP over de buis. De hete lucht werd tevens toegepast voor het voor een deel samensmelten van de binnenste en de buitenste lagen van de uit FEP bestaande krimpbuis onder vorming van een sterke binding

1003302

tussen het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande buis en het toegangsmiddel.

Met deze werkwijze kan tevens een buisvormig apparaat worden vervaardigd dat aan beide einden een toegangsmiddel bezit.

5

Voorbeeld II

Een buisvormig apparaat dat is weergegeven in figuur 18 werd vervaardigd volgens het voorschrift van voorbeeld I.

10

Voorbeeld III

Een buisvorm met een voor cellen doorlaatbare laag die aanvangt bij het buitenoppervlak van de buis tot aan de voor cellen ondoordringbare laag werd als volgt vervaardigd. Het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal is een laminaat van twee uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande vlakke materialen. Het eerste
15 materiaal bezit een voor cellen doorlaatbare laag met een door porometrie gemeten gemiddelde poriegrootte van ongeveer 0,4 micrometer en een dikte van ongeveer 1 micrometer. Het tweede materiaal bezat een voor cellen doordringbare laag met een door meting van de fibrillengte
20 bepaalde gemiddelde poriegrootte van ongeveer 5,0 micrometer en een dikte van ongeveer 30 micrometer (dit materiaal wordt hierna "Gore"-materiaal genoemd). Beide materialen werden onafhankelijk op een kern van polypropeen, dat een diameter van ongeveer 1,4 cm bezat, gewonden en vervolgens in de lengte met behulp van een scheermes tot
25 een breedte van ongeveer 0,93 cm gesneden. Het eerste materiaal werd vervolgens op een hoog gepolijste mandril met een diameter van 2,0 mm op een in hoofdzaak schroefvormige wijze gewonden, waarbij de ene laag een overlap met de andere laag van ongeveer 0,32 cm. Het "Gore"-materiaal werd op een schroefvormige wijze over dit eerste materiaal ge-
30 wonden, waarbij de eerste laag een overlap met de tweede laag had van ongeveer 0,32 cm.

Deze samenstelling werd vervolgens gedurende zeven minuten in een oven geplaatst, die was voorverwarmd tot 380°C, waarbij de gewonden lagen met elkaar werden verbonden onder vorming van een laminaat. Het
35 laminaat werd afgekoeld tot kamertemperatuur en vervolgens voorzichtig verwijderd van de mandril door middel van een draaiende beweging.

Toegangsmiddelen werden aan één of beide einden van de buis aangebracht als beschreven is in voorbeeld I.

1003302

Voorbeeld IV

Een buisvormig apparaat met een in hoofdzaak samenvloeiende voor cellen ondoordringbare laag, die met een thermoplastisch uit een hydrogel bestaand materiaal gevormd is, dat geïmpregneerd is in de poruze structuur van een uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaand materiaal in de nabijheid van en continu met de luminale ruimte van de buis werd als volgt vervaardigd. Een laminaat van uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materialen werd vervaardigd volgens voorbeeld III, waarbij het laminaat een gemiddelde poriegrootte op het luminale oppervlak van ongeveer 5 micrometer bezat en een fibrillengte van ongeveer 60 micrometer op de buitenzijde van het materiaal en een dikte van ongeveer 600 micrometer. Van dit laminaat werd een buisvorm gemaakt. Het hydrogelmateriaal HYPAN® Structural Hydrogel (10% HN-86 in dimethylsulfoxide) werd geïmpregneerd in het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal door middel van een spoelvormige inrichting, die het hydrogelmateriaal aan het luminale oppervlak van de buis afgaf wanneer de inrichting door de luminale ruimte van de buis bewogen werd. De buitendiameter van de flensposities van de spoelvormige inrichting kwam overeen met de binnendiameter van de buis en vormde een gedeeltelijke verzegeling daarmee. Het midden van de inrichting was hol en kwam overeen met holten in de ingedeukte zijden van de spoelvormige inrichting. Een afgiftebuis werd verbonden met de holte van de inrichting. Voor het impregneren van de buis met het hydrogelmateriaal werd de buis bevochtigd met DMSO. Na het bevochtigen werd de inrichting in de ruimte van de buis geplaatst en werd hydrogelmateriaal door de afgiftebuis en de spoelvormige inrichting naar het luminale oppervlak van de buis gespoeld met een snelheid van ongeveer 7,5 mm/uur. Het hydrogelmateriaal drong onder druk de poriën van het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal, dat in de nabijheid was van het luminale oppervlak van de buis, binnen tot een diepte die ongeveer 10% tot 20% van de totale dikte van de buiswand was. De spoelvormige inrichting werd over de lengte van de buis met een snelheid van ongeveer 26 cm/minuut bewogen waarbij hydrogel op het luminale oppervlak van de buis en in de poriën van het uit gestrekt polytetrafluoretheen bestaande materiaal aangebracht. Het met hydrogel geïmpregneerde materiaal werd gecoaguleerd door gedeïoniseerd water door de luminale ruimte van de buis met behulp van een injectiespuit te injecteren.

1003302

Voorbeeld V

Acht opsluitapparaten van het type dat beschreven is in voorbeeld I werd in vivo getest voor het bepalen van de gastheerrespons, neovascularisatie en voor de verankering van weefsel aan de apparaten. De testapparaten hadden een buisvorm met een diameter van ongeveer 2 mm en een lengte van ongeveer 2,5 cm. Elk apparaat had een enkel toegangsmiddel en bevatte een in het algemeen cilindervormige veerkrachtige kern, die gemaakt was van HYPAN® Structural Hydrogel HN-80 (Hymedix International Inc., Dayton, V.S.) voor het voorkomen dat de buis na implanteren zou ineenvallen en voor het stimuleren van een in het apparaat aanwezige therapeutische inrichting. Het buitenoppervlak van elke kern verkeerde in direct contact met de binnen- of lumenale zijde van elk apparaat langs in hoofdzaak de gehele lengte van de kern. Voor implanteren werden de apparaten gedurende 20 minuten bij 120°C met stoom gesteriliseerd.

De kern werd gemaakt door pellets van het hydrogelmateriaal HN-80 met een concentratie van ongeveer 20% in een waterige oplossing van 55% natriumthiocyanaat te mengen onder vorming van een polymere oplossing met de consistentie van honing. De polymere oplossing werd onder water in een waterbad door een ronde spuitgietskop geëxtrudeerd en door de spullen opgenomen die ook onder water gemonteerd waren. De diameter van de spuitgietskop was ongeveer 1,4 mm. Na extrusie werd de uit een hydrogel bestaande kern gedurende 24 uur met gedistilleerd water gekoeld.

Op de dag van de implantatie werd elk apparaat gedurende ongeveer 2 seconden in 100% ethanol gedoopt en in een met fosfaat gebufferde zoutoplossing met pH 7,2 (GibcoBRL) gedurende ongeveer 10 seconden ondergedompeld voor het verwijderen van ethanol. Door de hydrofobe aard van het gestrekte polytetrafluoretheen is deze "benatting"-stap noodzakelijk voor het vullen van de tussenruimten van het membraan met vloeistof voor implanteren. De apparaten bleven ondergedompeld in een verse met fosfaat gebufferde zoutoplossing totdat de kern in de ruimte van het apparaat door het open einde van de buis gebracht werd. Het einde werd vergezeld met een smalle band van een uit polysiloxaan bestaande rubberen slang.

De apparaten werden subcutaan in vier Fischerratten (Simonson Labs.) geïmplaneerd. Elk dier kreeg twee subcutane implantaten aan beide zijden van de dorsale middenlijn van het lichaam. Voor het im-

1003302

planteren van elk apparaat werd een incisie gemaakt in de huid van de rat en werd het subcutane weefsel ongeveer 4 cm lateraal van de dorsale middelen ontleed. De implantaten werden in subcutane openingen geplaatst en aan elke zijde aan het subcutane weefsel gehecht met
5 toepassing van GORE-TEX® CV-5 hechtdraad (W.L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, V.S.). De incisie in de huid werd gesloten met een eenvoudige hechtdraad. De in vivo responsen op de implantaten werden twee weken en zes weken na implantatie vastgesteld.

Algeheel in situ onderzoek van de opsluitapparaten tonen dat alle
10 apparaten verankerd waren aan omliggend gastheerweefsel na zowel twee als zes weken. Geen van de apparaten kon zonder uitsnijden van omliggend gastheerweefsel worden verwijderd. Dit geeft aan dat elk apparaat volledig verankerd was aan het omliggende weefsel zoals vastgesteld werd door histologisch onderzoek.

15 Histologisch onderzoek van elk apparaat toonde dat de implantaten zich bevonden in de subcutane ruimte, in het algemeen in het losse bindweefsel tussen de romphuis en de supervaciale skeletspieren van de rug van elke rat. Na twee weken toonde driekleurige vlekken aan dat bindweefsel van de gastheer de voor cellen doorlaatbare laag van elk
20 apparaat binnengedrogen was tot een punt in de nabijheid van maar niet de voor cellen ondoorlaatbare laag van het apparaat. Na twee weken waren veel cellen in het voor cellen doorlaatbare laag leukocyten. Vasculair gastheerweefsel, in hoofdzaak capillairen, waren ook de voor cellen doordringbare laag van het apparaat tot aan de voor cellen
25 ondoordringbare laag binnengedrongen. In elk apparaat waren binnen een afstand van ongeveer 25 micrometer van de ruimte van het apparaat capillairen aanwezig.

Zes weken na implantatie toonde histologisch onderzoek aan elk geëxplanteerd apparaat aan dat minder leukocyten in de voor cellen
30 doordringbare laag van het apparaat of in het direct omliggende weefsel aanwezig waren. Dit geeft aan dat een chronische ontstekingsrespons niet door het geïmplanteerde apparaat werd veroorzaakt. Bindweefsel van de gastheer en capillairen waren nog steeds in de voor cellen doorlaatbare laag van het apparaat aanwezig en konden worden
35 waargenomen in de nabijheid van de voor cellen ondoorlaatbare laag van het apparaat. Het grootste deel van gastheercellen dat na zes weken aanwezig was waren van het fibroblastfenotype en waren over de vezels van het bindweefsel, dat aanwezig was in de voor cellen doorlaatbare

1003302

laag van het apparaat, verspreid. Geen cellen of bindweefsel was aanwezig in de voor cellen ondoorlaatbare laag van het apparaat of in de lumenale ruimte van het apparaat. Verondersteld wordt dat de dunne open microstructuur van de voor cellen doorlaatbare laag verantwoordelijk is voor de heling van de wond onder vorming van een vasculaire plexus die dichtbij de voor cellen ondoorlaatbare laag en binnen ongeveer 25 micrometer van de ruimte van het apparaat ligt.

Voorbeeld VI

10 In dit voorbeeld wordt een werkwijze beschreven voor het plaatsen, verwijderen en vervangen van een therapeutische inrichting in een buisvormig apparaat, dat langer is dan enkele centimeters en dat toegangsmiddelen aan beide einden van de buis bezit, waarbij de therapeutische inrichting door middel van een vloeistofstroom in en uit het
15 apparaat wordt gespoeld. In dit voorbeeld wordt een buisvormig apparaat volgens voorbeeld I toegepast. Het apparaat is tevens weergegeven in figuren 14 en 15C. Ofschoon niet beschreven in voorbeeld I of weergegeven in figuren 14 en 15C, is het apparaat in dit voorbeeld voorzien van een uit HYPAN® Structural hydrogel bestaande stents die binnen
20 de gehele lengte van de buis geplaatst is.

Het apparaat werd subcutaan in een hazewindhond geïmplantéerd en men liet de hond gedurende twee weken genezen. Een veerkrachtige kern van HYPAN® Structural hydrogel met een in het algemeen cilindrische vorm werd toegepast voor het stimuleren van een therapeutische inrichting. De samenstelling van de kern is beschreven in voorbeeld V.
25

Na twee weken werd een incisie in de huid van het proefdier gemaakt boven de plaats van het toegangsmiddel. Vervolgens werden de zegelende middelen, kapjes, van de toegangsmiddelen verwijderd. De stents werden verwijderd uit de einden van het apparaat door een zoutoplossing door het apparaat met een injectiespuit de volume van 20 ml te spoelen zodat de stent aan de andere zijde van de buis naar buiten kwam.
30

Het samenstel dat is weergegeven in figuur 15C omvat een apparaat (1) met een toegangsmiddel (2), een houder (3) en een zegelend middel (4). Figuur 15C omvat tevens een illustratie van twee middelen voor het verschaffen van een vloeistofstroom (5 en 6) en een verbindingsmiddel (7), dat een holte bezit met een pin (8) aan één zijde (hierna de "pinzijde" genoemd) en een holte (9) zonder een pin aan de andere
35

1 0 0 3 3 0 2

zijde van het verbindingsmiddel (7) (hierna de "niet-pinzijde" genoemd), waarbij het verbindingsmiddel paste op het toegangsmiddel (2).

Voor het plaatsen van een inerte kern in het apparaat van het type dat is weergegeven in figuur 15C werd het middel voor het verschaffen van een vloeistofstroom (5) gevuld met een in hoofdzaak isotone zoutoplossing. Het einde van de uit polysiloxaan bestaande buis van het middel voor het verschaffen van een vloeistofstroom, dat verbonden was met de niet-pinzijde (9) van het verbindingsmiddel (7), werd afgesloten van het verbindingsmiddel. De kern werd in het open einde van de uit polysiloxaan bestaande buis geplaatst. Het open einde werd wederom met het verbindingsmiddel (7) aan de niet-pinzijde (9) van het verbindingsmiddel verbonden. Het middel voor het verschaffen van een vloeistofstroom (6) werd verbonden met de pinzijde (8) van het verbindingsmiddel (7). Met behulp van het injectiespuitonderdeel van het middel voor het verschaffen van een vloeistofstroom (5) werd door de uit ene polysiloxaan bestaande buis een vloeistofstroom van een zoutoplossing en de kern in de lumenale ruimte van het buisvormige apparaat (1) gebracht. Voorkomen wordt dat de kern aan de andere zijde van het apparaat naar buiten komt door pin (8) in verbindingsmiddel (7) te laten zitten. Wanneer de kern in het apparaat was geplaatst werd de vloeistofstroom afgesloten. Het verbindingsmiddel (7) werd uit het toegangsmiddel verwijderd en vervangen door het zegelende middel (4). Het zegelende middel werd onder de huid teruggestopt en de incisie werd gesloten.

Voor het verwijderen van de kern uit het geïmplanteerde apparaat werd het zegelende middel operatief blootgelegd en verwijderd en werden verbindingsmiddel (7) en middelen voor het verschaffen van een vloeistofstroom (5 en 6) verbonden met het toegangsmiddel van het apparaat. Een vloeistofstroom werd door het apparaat met behulp van middel (6) rond de kern bewerkstelligd, waarbij de kern in de vloeistofstroom werd opgenomen en uit het apparaat in middel (5) werd gebracht.

Voor het vervangen van een andere kern in het geïmplanteerde apparaat werd eerst de uit een polysiloxaan bestaande slang van middel (5) verwijderd van de niet-pinzijde (9) van verbindingsmiddel (7) en werd de kern verwijderd met behulp van middel (5). Een tweede kern werd in de uit een polysiloxaan bestaande buis van middel (5) geplaatst en het open einde van de buis wederom verbonden met de niet-pinzijde (9). De

overblijvende stappen die boven zijn weergegeven werden overeenkomstig herhaald.

Conclusies

1. Werkwijze voor het herhaaldelijk vullen en legen van een buisvormig implanteerbaar opsluitapparaat met een therapeutische inrichting, die omvat:

- 5 (a) het verschaffen van het opsluitapparaat dat een selectief permeabel poreus polymeer materiaal omvat, waarbij het polymere materiaal een buitenzijde, een binnenzijde die een luminale ruimte met een in hoofdzaak gelijkmatige diameter definieert, en een toegangsmiddel aan elk einde van de buis bezit waardoor de lumina-
- 10 le ruimte toegankelijk is,
- (b) het openen van de toegangsmiddelen voor het verkrijgen van toegang tot de luminale ruimte;
- (c) het verschaffen van een middel voor het bewerkstelligen en handhaven van een vloeistofstroom door de luminale ruimte;
- 15 (d) het aansluiten van het middel van stap (c) op een van de geopende toegangsmiddelen;
- (e) het bewerkstelligen van een vloeistofstroom door de luminale ruimte met behulp van het middel van stap (c);
- (f) het opnemen van een therapeutische inrichting in de vloeistof-
- 20 stroom;
- (g) het afgeven van de therapeutische inrichting aan de luminale ruimte door middel van de vloeistofstroom;
- (h) het onderbreken van de vloeistofstroom;
- (i) het afsluiten van het middel van stap (c) van de geopende
- 25 toegangsmiddellen;
- (j) het sluiten van beide toegangsmiddelen;
- (k) het verschaffen van een middel voor het bewerkstelligen en handhaven van een vloeistofstroom rond de therapeutische inrichting en door de luminale ruimte;
- 30 (l) het openen van beide toegangsmiddelen;
- (m) het aansluiten van het middel van stap (k) op een van de geopende toegangsmiddelen;
- (n) het bewerkstelligen van een vloeistofstroom rond de therapeutische inrichting en door de luminale ruimte voor het opnemen van
- 35 de therapeutische inrichting in de vloeistofstroom;
- (o) het verwijderen van de therapeutische inrichting uit de luminale ruimte door middel van de vloeistofstroom volgens stap (n);
- en

1003502

(p) het desgewenst herhalen van stappen (c) tot en met (o).

2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij men stappen (k) tot (p) in een reeds geïmplanteerd opsluitapparaat uitvoert.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij men stappen (b) tot (p)
5 in een reeds geïmplanteerd opsluitapparaat uitvoert.

4. Werkwijze volgens conclusies 1 - 3, waarbij de therapeutische inrichting een cellen inkapselende inrichting is.

5. Werkwijze volgens conclusies 1 - 3, waarbij de therapeutische inrichting een inrichting door afgifte van een geneesmiddel is.

10 6. Werkwijze volgens conclusies 1 - 3, waarbij de therapeutische inrichting een inrichting voor genterapie is.

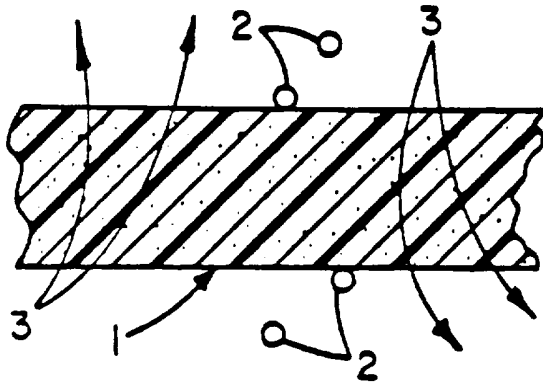


FIG. 1

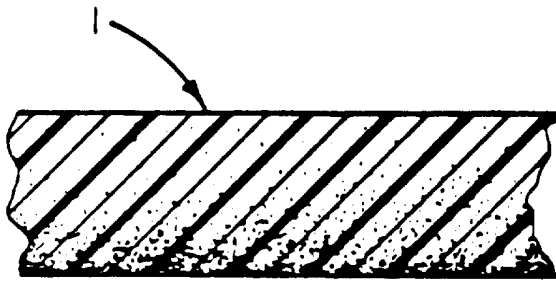


FIG. 2

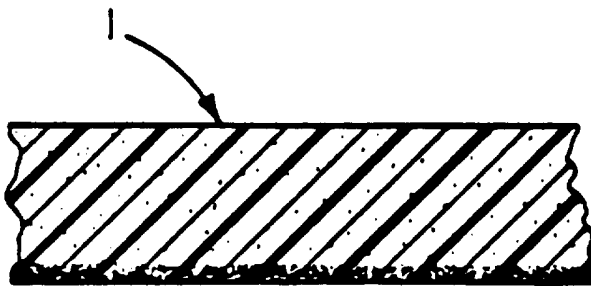


FIG. 3

7003302

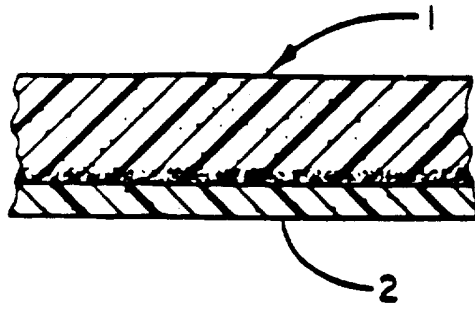


FIG. 4

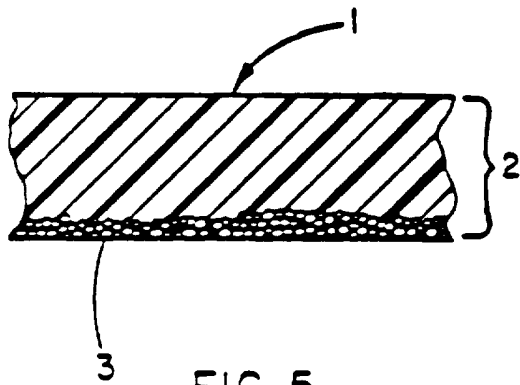


FIG. 5

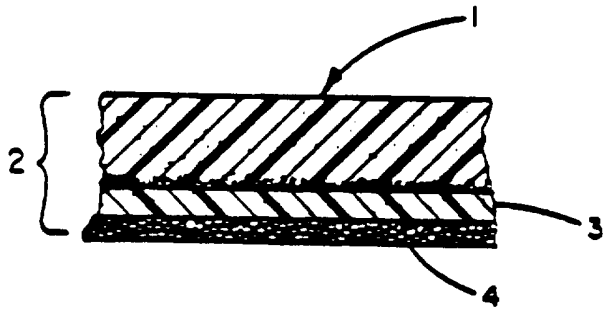


FIG. 5A

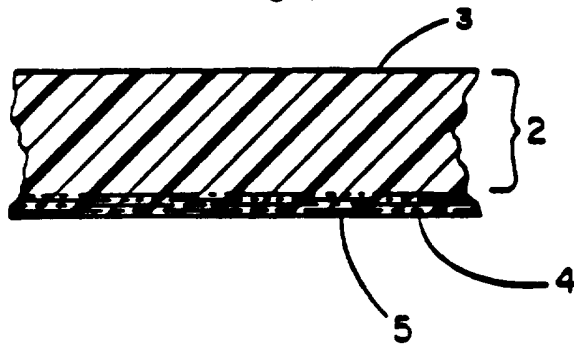


FIG. 6

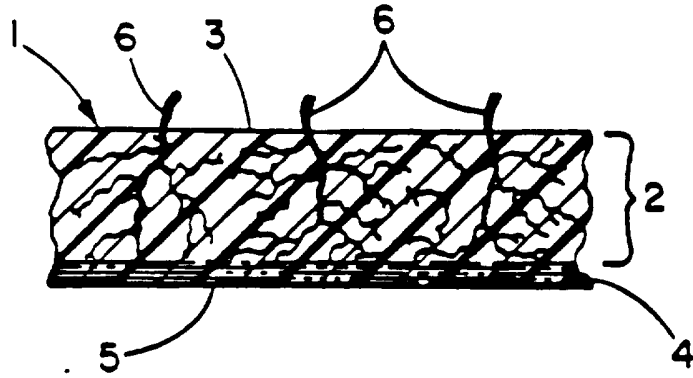


FIG. 7

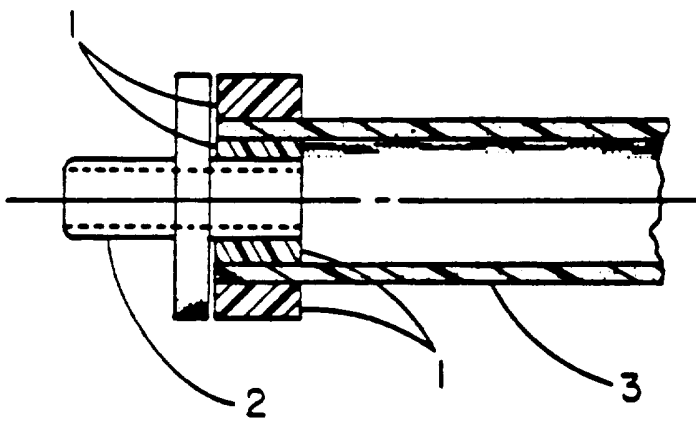


FIG. 8

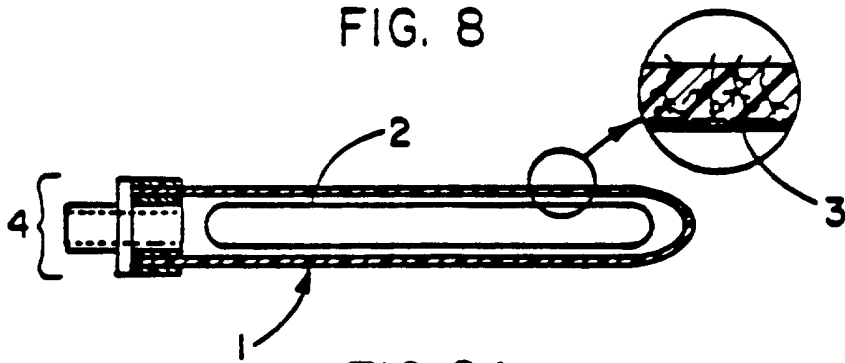


FIG. 9A

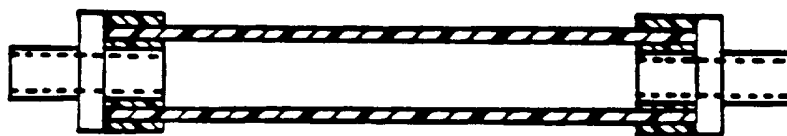


FIG. 9B

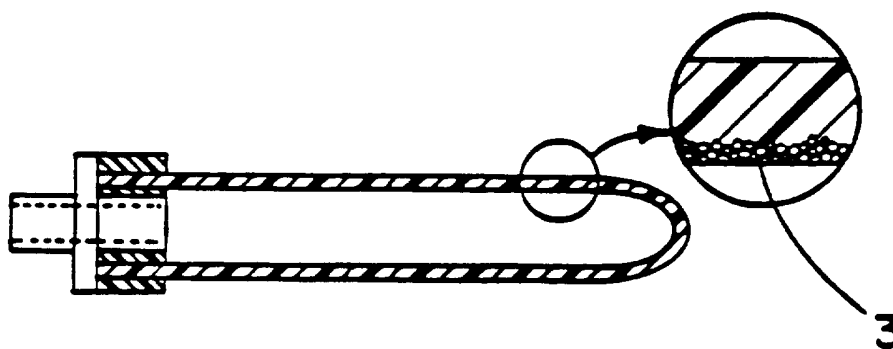


FIG. 10

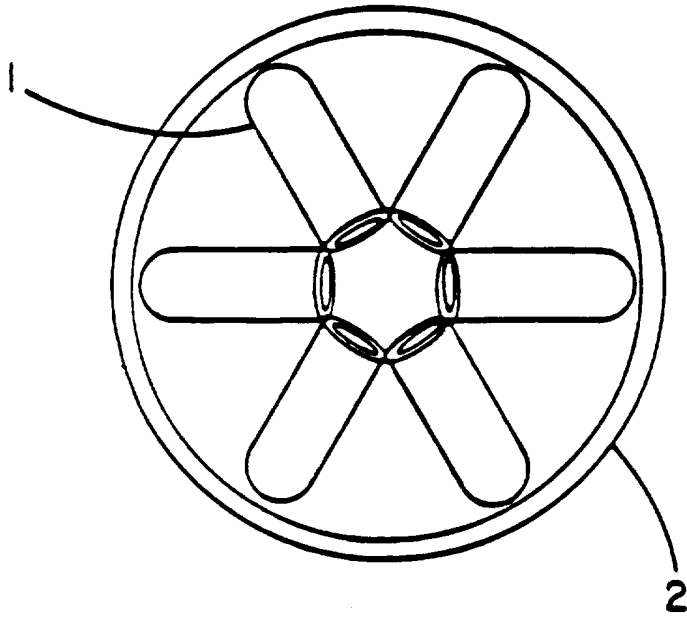


FIG. 11

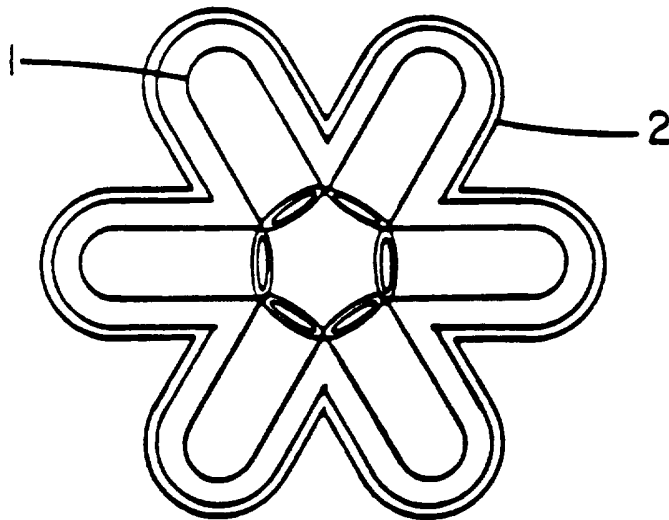


FIG. 12

1003302

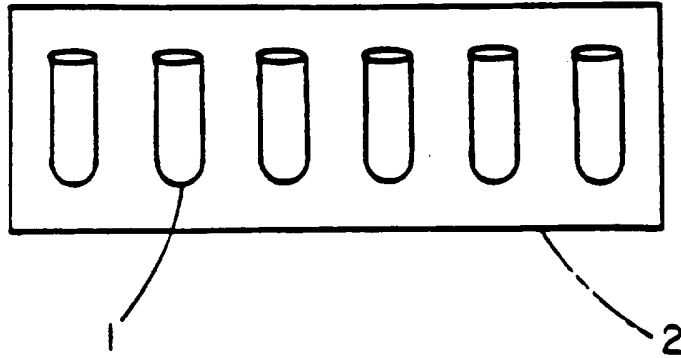


FIG. 13

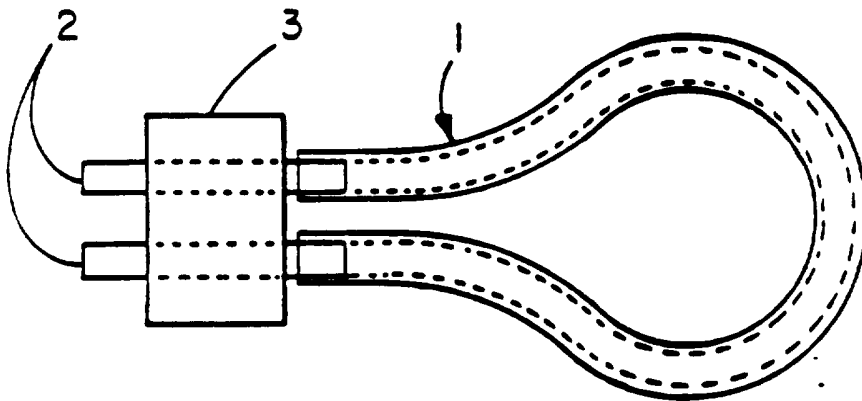


FIG. 14

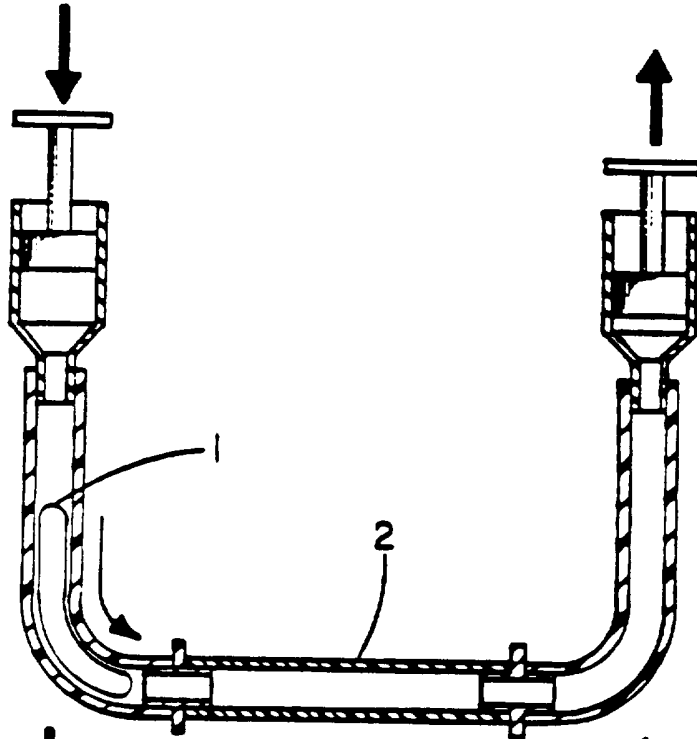


FIG. 15A

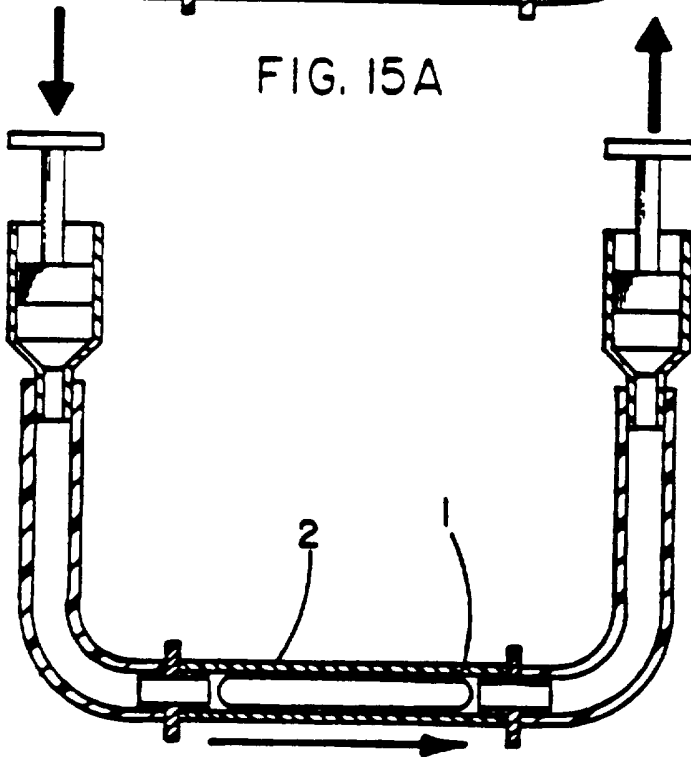


FIG. 15B

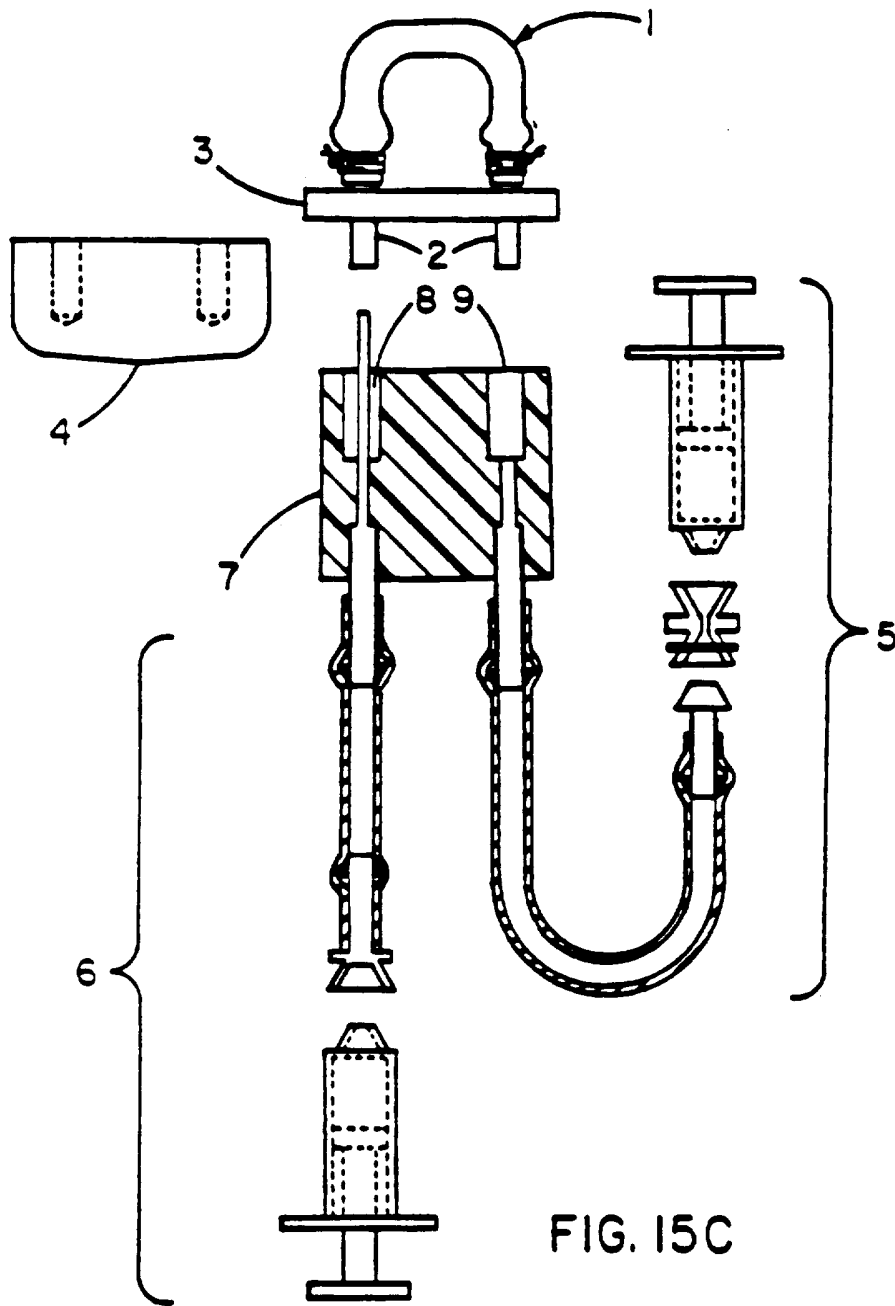


FIG. 15C

1003302

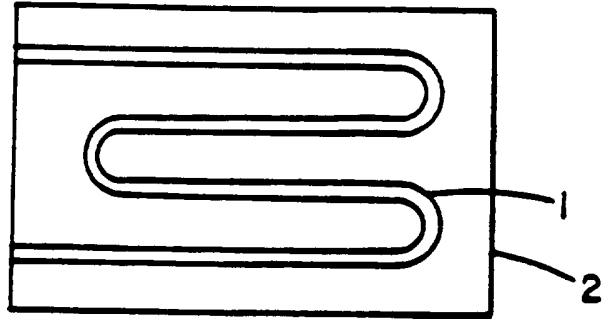


FIG. 16

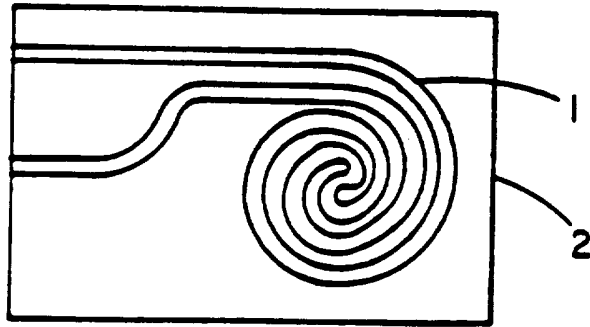


FIG. 17

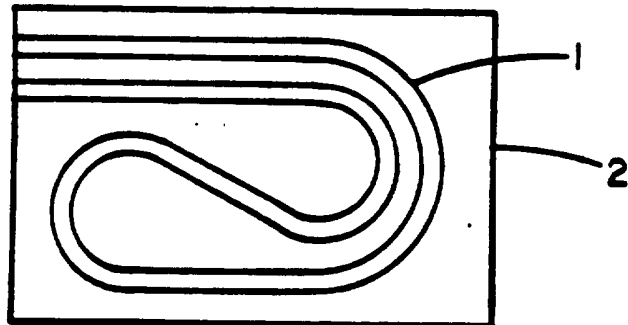


FIG. 18

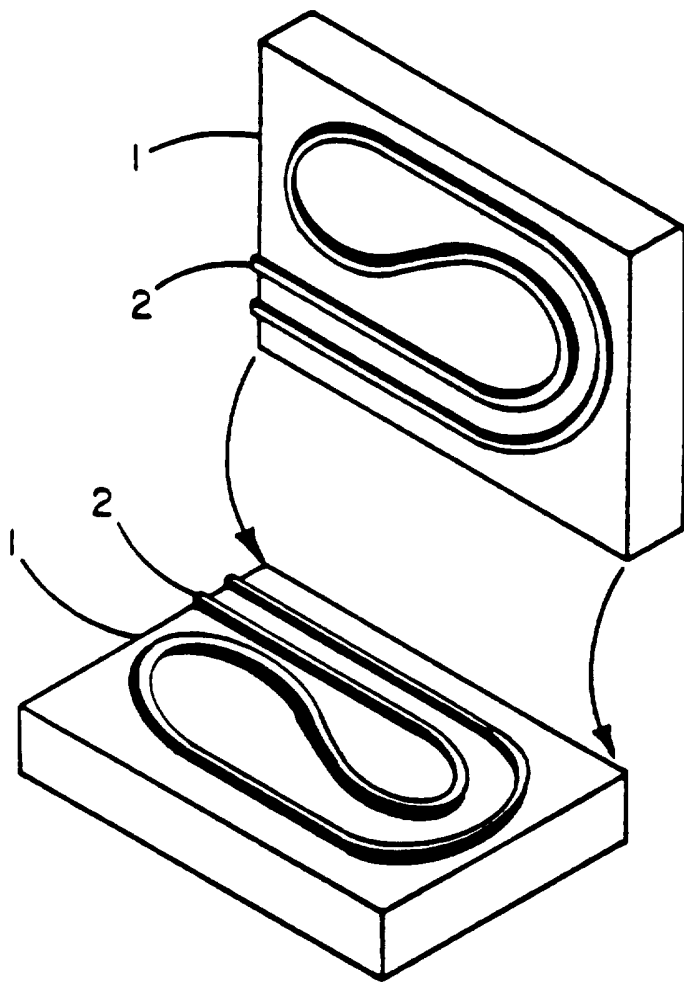


FIG. 19

1003302



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133583
NL 1003302

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
A	WO-A-93 00128 (BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) * samenvatting; figuren * ---	1,4	A61F2/02
A	US-A-4 479 796 (MEDTRONIC) * kolom 1, regel 63 - kolom 2, regel 59; figuren * ---	1,4,5	
A	EP-A-0 107 222 (BUCHS) ---		
A	WO-A-93 00127 (BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) ---		
D,A	US-A-4 378 016 (LOEB) -----		
			Onderzochte gebieden van de techniek
			A61F A61L
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op :			
Plaats van onderzoek		Datum waarop het onderzoek werd voltooid	Vooronderzoeker (EOB)
'S-GRAVENHAGE		4 December 1996	Steenbakker, J
<p>CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR</p> <p>X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum</p> <p>T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document</p>			

1

EOB FORM 02.83 (POM14)

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 133583
NL 1003302

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ;
de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

04-12-1996

In het rapport genoemd octrooigeeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO-A-9300128	07-01-93	AU-B- 654385	03-11-94
		AU-A- 2305492	25-01-93
		CA-A- 2111978	07-01-93
		JP-T- 7500260	12-01-95
		NO-A- 934843	25-02-94
		US-A- 5554148	10-09-96
-----	-----	-----	-----
US-A-4479796	30-10-84	GEEN	
-----	-----	-----	-----
EP-A-107222	02-05-84	JP-A- 59080238	09-05-84
-----	-----	-----	-----
WO-A-9300127	07-01-93	AU-B- 663103	28-09-95
		AU-A- 2269892	25-01-93
		CA-A- 2090720	29-12-92
		EP-A- 0550719	14-07-93
		JP-T- 6502101	10-03-94
		US-A- 5487739	30-01-96
-----	-----	-----	-----
US-A-4378016	29-03-83	GEEN	
-----	-----	-----	-----