

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 153164 B

(21) Patentansøgning nr.: 1067/84

(22) Indleveringsdag: 27 feb 1984

(24) Løbedag: 15 jul 1983

(41) Alm. tilgængelig: 27 feb 1984

(44) Fremlagt: 20 jun 1988

(86) International ansøgning nr.: PCT/NL83/00027

(86) International indleveringsdag: 15 jul 1983

(85) Videreførelsesdag: 27 feb 1984

(30) Prioritet: 16 jul 1982 NL 8202893

(51) Int.Cl.⁴

C 08 L 67/04

C 08 L 75/02

A 61 F 2/02

(71) Ansøger: *RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN; Broerstraat 5; NL-9712 CP Groningen, NL

(72) Opfinder: Sylvester *Gogolewski; NL, Albert Johan *Pennings; NL

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Biokompatibele, antithrombotiske organiske polymere materialer, som er velegnede til rekonstruktionskirurgi samt anvendelse heraf til fremstilling af et implantat**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2259/78

DE off.g.skrift nr. 2827450

(57) Sammendrag:

1067-84

Biokompatibelt, kraftigt antithrombotisk materiale til rekonstruktionskirurgi, som er baseret på poly(L-mælkesyre) og/eller poly(DL-mælkesyre) og segmenterede polyesterurethener eller polyetherurethener.

DK 153164 B

Opfindelsen angår et biokompatibelt, antithrombotisk organisk polymert materiale, eventuelt i poreform, til rekonstruktionskirurgi samt anvendelse af materialet til fremstilling af et implantat.

5

Opfindelsen angår således et hidtil ukendt biokompatibelt, kraftigt antithrombotisk materiale med indstillelig porøsitet, eftergivenhed og bionedbrydelighed baseret på polymælkesyrer og segmenterede polyurethaner, til rekonstruktionskirurgi, og som kan opbygges i lag med forskellige sammensætninger og karakteristika og kan udformes i forskellige former ved at inkludere forstærkningsmateriale. Alsidigheden af materialet ifølge den foreliggende opfindelse giver det en enestående tilpasningsevne til det biologiske væv, hvori det inkorporeres, således at det syntetiske materiale opbygges til en ny funktionel enhed i rekonstruktionskirurgi.

10
15

Med begrebet biokompatibel menes i nærværende beskrivelse og krav kompatibel med omgivelserne, f.eks. i det menneskelige legeme. Med et biokompatibelt materiale menes således et materiale, der er stabilt i det menneskelige legeme, og som ikke forårsager skader.

20

De fleste syntetiske materialer, der anvendes til rekonstruktion, har ikke de samme mekaniske egenskaber, som det specifikke biologiske væv og passer således ikke til dets specifikke funktion. Det er kendt, at den specifikke funktion af væv er udløseren af den konstante gendannelse af væv ved væksten i løbet af levetiden. Foranderligheden af de elastiske egenskaber af materialet ifølge den foreliggende opfindelse gør det muligt at afpasse de mekaniske egenskaber efter det meste af det biologiske væv, som skal erstattes i legemet.

25
30

Dets porøsitet kan varieres, indgroning og overgroning af væv til fuldstændig inkorporering kan reguleres for at opnå optimale betingelser for en specifik erstatning. Dets regulerbare bionedbrydelighed gør det muligt, om ønsket, at få det syntetiske materiale fuldstændigt erstattet med biologisk væv.

35

På grund af muligheden for at fremstille materialet i lag af forskellige sammensætninger er det også muligt at afpasse egenskaberne af hvert lag efter funktionen af det biologiske væv, som er nødvendigt til genopbygning af dette lag.

5

På grund af at materialet kan formgives ved hjælp af formerne af dornene ved en dypningsteknik, kan der fremstilles en hvilken som helst form som passer med formen af et organ, der skal erstattes, såsom f.eks. en rørformet neo-arterie. Også et mere
10 komplekst organ, såsom et luftrør, kan imidlertid fremstilles af dette syntetiske materiale indbefattende et forstærkningsmateriale i lagene til bevaring af formen under de vekslende positive og negative tryk, som forekommer i luftrøret, for at modvirke sammenklapning. Det konstruktive forstærkningsmateriale
15 kan fremstilles af et andet materiale, f.eks. porøst hydroxyapatit, som kan fremkalde bendannelse.

På grund af bionedbrydeligheden og den høje fleksibilitet af de porøse polylactid-polyurethanmembraner, kan disse materialer
20 også anvendes til på tilfredsstillende måde at dække store kunstigt frembragte hudsår af fuld tykkelse. Sådanne membraner kan effektivt beskytte disse sår mod infektion og væsketab i lang tid.

25 Således giver disse kombinationer en lang række nye muligheder for rekonstruktionskirurgi, alle baseret på det samme princip at nøjagtig afpasning af de mekaniske egenskaber af biologisk væv og syntetiske materialer frembringer én funktionel enhed mellem biologisk væv og det syntetiske materiale, som tillader
30 fuldstændig inkorporering og genopbygning til et nyt organ. Dette hidtil ukendte materiale er blevet undersøgt ved dyreforsøg, fortrinsvis i forbindelse med kaniner, som kar- og luftrørsproteser og kunstig hud. I disse forsøg blev der påvist ægte biokompatibilitet og en høj grad af antithrombocitet
35 af materialet. Forsøgene med luftrørsproteserne viste, at hurtigt vævsindgroning fra perithracealvævet fremkaldes, hvis der på ydersiden blev anvendt forholdsvis store porer (100 μ). Overgroning af væv på luminalsiden behøvede imidlertid kun et

tyndt forbindende vævslag, hvortil epithelium blev bundet fast og differentieret. Dette blev opnået med forholdsvis små porer på indersiden (10 - 20 μ). Mellem lagene med forskellige pore-størrelser kan der indlejres en forstærkning af et spirallege-

5

Denne variationsmulighed ved hjælp af forskellige lag kan også anvendes til sammensætningen af en kunstig hud, hvor sådanne funktioner som regulerende fordampning, indgroning af væv, podning af epithelceller og modstandsdygtighed mod fremmede mikroorganismer kræver lag med forskellige egenskaber.

10

Fra DK patentansøgning nr. 2259/78 er det kendt at fremstille sterile kirurgiske genstande ud fra en syntetisk, absorberbar lactidpolyestercopolymer, som er fremstillet ved en polymerisation under sekvensvis tilsætning af comonomererne. Det er endvidere kendt fra DE offentliggørelsesskrift nr. 2.827.450 at anvende polyurethaner med lactongrupper og hydroxylgrupper i grundskelettet til kirurgiske formål. I modsætning til det biokompatible antithrombotiske organiske polymere materiale ifølge opfindelsen er disse kendte materialer ikke biokompatible, bionedbrydelige materialer med indstillelig porøsitet, der kan anvendes f.eks. til fremstilling af arterier, trachealproteser, karimplantater og kunstig hud.

20

Det biokompatible antithrombotiske organiske polymere materiale ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

25

Opfindelsen angår således nærmere bestemt tilvejebringelsen af et materiale med følgende sammensætning i vægt%:

30

Fra 5 - 95 poly(l-mælkesyre) og/eller poly(dl-mælkesyre) med en viskositet-gennemsnitsmolekylvægt i intervallet 2×10^5 - 5×10^6 , og 5 - 95 polyesterurethan eller polyetherurethan. Polyesterurethan eller polyetherurethan er baseret på: polytetramethylenadipat, poly(ethylenglycoladipat), poly(tetramethylenoxid), poly(tetramethylenglycol) og/eller poly(diethylen-

35

glycoladipat), p,p'-diphenylmethandiisocyanat, toluendiisocyanat, og/eller hexamethylendiisocyanat og 1,4-butandiol eller ethylendiamin.

- 5 Det segmenterede polyurethan giver materialet den ønskede bøjelighed, styrke og antithrombocitet.

10 Polymælkesyren sikrer den krævede modulitet og porøsitet. Ved at variere mængden af polymælkesyre kan man styre den foreslåede eftergivenhed og type eller porøsitet. Da ester-, ether- og urethangrupperne i polyurethan og carboxylgruppen i polymælkesyre udviser ringe hydrolytisk stabilitet nedbrydes materialet let til fjernelse fra legemet efter erstatning af implantatet med legemsvævene.

15

For at forøge hastigheden af materialeresorption i legemet, anbefales det, at anvende et materiale som indeholder mindst 20 vægt% polymælkesyre og polyesterurethan, baseret på hexamethylendiisocyanat, polyethylenglycoladipat og 1,4-butandiol.

20

For at forbedre den antithrombotiske virkning, kan polyurethanen, der er baseret på polytetramethylenglycol og p,p'-diphenylmethan, anvendes.

- 25 Opfindelsen angår desuden anvendelse af materialet til fremstilling af et implantat. Implantatet kan f.eks. være i form af kunstige arterier, arteriovenøse shunter, kardiopulmonære omløb, kunstige vener, luftrørsproteser og kunstig hud.

- 30 Til fremstillingen af arterier, arteriovenøse shunter eller kardiopulmonære omløb anbefales følgende sammensætninger af materialet i vægt%:

35

- a. 20 poly(1-mælkesyre) eller poly(d1-mælkesyre),
80 polyetherurethan,
- b. 30 polymælkesyre,
70 polyurethan,
- 5 c. 15 polymælkesyre,
85 polyurethan.

10 Til fremstillingen af vener med en diameter af størrelsesordenen fra 1,5 til 10 mm anbefales følgende sammensætning i vægt%:

- a. 80 polymælkesyre,
20 polyesterurethan,
- b. 70 polymælkesyre,
15 30 polyesterurethan,
- c. 60 polymælkesyre,
40 polyesterurethan.

20 Til fremstillingen af luftrørsproteser med en diameter i intervallet fra 7 til 25 mm anbefales følgende sammensætning i vægt%:

- a. 50 polymælkesyre,
50 polyester- eller polyetherurethan,
- 25 b. 40 polymælkesyre,
60 polyester- eller polyetherurethan.

30 Til fremstilling af kunstig hud med en størrelse i intervallet fra 50 til 500 mm x 50 til 500 mm anbefales følgende sammensætning i vægt%:

20 - 50 polymælkesyre,
50 - 80 polyesterurethan.

35 De teknikker, som anvendes til fremstillingen af rørformede plantater og porøse membraner kan f.eks. være som følger:

A. Vævsimplantater.

5 a) Til højere koncentrationer af polymælkesyre i forhold til koncentrationen af polyether- eller polyetherurethan i blandingen: polymælkesyre opløses i chloroform ved stuetemperatur og 5 - 20 vægt% natriumcitrat i en blanding af chloroform og ethanol sættes til opløsningen. Polyurethan opløses i tetrahydrofuran til opnåelse af en opløsning med en koncentration i intervallet fra 5 til 15 vægt%.

10

Opløsningerne af polymælkesyre og polyurethan sammenblandes før fremstillingen af rørene.

15

Rørene fremstilles på en rustfri ståldorn belagt med polytetrafluorethylen. Til dette formål dyppes dornene i polymeropløsningen og tørres ved stuetemperatur. Dypning og afdampning af opløsningsmiddel gentages for at give implantatet den krævede vægtykkelse. Implantaterne ekstraheres med destilleret vand og ethanol i 5 - 10 timer til fjernelse af natriumcitrat.

20

25

Afhængig af koncentrationen af natriumcitrat i polymeropløsningen og polymælkesyremængden, er størrelsen af porene, der dannes i implantaterne, i intervallet fra 5 til 200 μm . Porestørrelsen kan desuden indstilles ved at ændre polymerkoncentrationen i opløsningen, hvoraf implantaterne fremstilles. Fra en mere koncentreret opløsning opnås implantater med mindre porer. Når lag af polymer afsættes på dornen fra opløsninger med forskellige polymerkoncentrationer dannes sammensatte implantater med gradvis voksende porestørrelse og velegnet til visse implantattyper.

30

b) Til højere koncentrationer af polyurethan i forhold til koncentrationen af polymælkesyre i blandingen:

35

Polymælkesyre opløses i tetrahydrofuran ved 50 - 90°C. Polyurethan opløses særskilt i tetrahydrofuran. De to opløsninger sammenblandes før fremstillingen af implantatet. Koncentrationen af polymer i opløsningen ligger i intervallet fra 5 til 20 vægt%.

Der fremstilles rør på rustfri ståldorne belagt med polytetrafluorethylen (PTFE), idet dornene dyppes i polymeropløsningen holdt ved temperatur på 60 - 85°C og derpå i en blanding af ethanol og destilleret vand til aflejring af polymeren.

Afhængigt af koncentrationen af polymer i opløsningen, dannes en porøs struktur af forskellig porestørrelse. Strukturen er sammensat af tynde elastiske polyurethanfibre overtrukket med et tyndt lag af polymælkesyre.

Som en almen regel anbefales det at anvende mere koncentrerede polymeropløsninger til fremstillingen af implantater med mindre porestørrelser.

Disse højporøse polymælkesyre-polyurethanmaterialer sammensat af regelløst fordelte huller og elastiske fibre udviser både radial og lineær eftergivelse.

I alle tilfælde kan pore-til-matrix-forholdet efter volumen indstilles fra 0 til 90%.

B. Luftrørsproteser.

Opløsninger af polymerer blev fremstillet som beskrevet i Aa og Ab.

Efter afsætning af 2 - 3 polymerlag vikles et af polyetherurethan eller polyamidurethan ekstruderet forstærkningsemne rundt om den polymerbelagte dorn og der påføres en anden polymerbelægning. På grund af delvis opløsning og opkvældning af forstærkningsemnets overflade dannes en fremragende homogen forbindelse mellem emnet og protesernes indvendige og udvendige overflader.

C. Kunstig hud.

Opløsningen af polymerer fremstilles som beskrevet i Aa og Ab. En glascylinder med ru, sandblæst overflade dyppes i polymeropløsningen, der holdes ved en temperatur på 60 - 85°C, og derpå i en blanding af ethanol og destilleret vand til aflejring af polymeren.

Efter vask med vand og ekstraktion med ethanol fjernes den porøse manchete fra glasformen og opskæres langs dens længdeakse.

På oversiden af membranen fordeles en polyetherurethan eller Dow Corning Silastic Medical Adhesive Type A.

Glasformens diameter og længde kan henholdsvis være i intervallet fra 50 til 200 mm x 50 til 200 mm afhængigt af den til implantationen krævede størrelse af stykket af kunstig hud.

Det foreslåede materiale i form af kar- og luftrørsimplantater og porøse kunstige membraner med forskellige polymælkesyre-polyurethansammensætninger og porøsiteter blev undersøgt in vivo for antikoagulationsegenskaber og vævsindgroning ved implantering i chincilla kaniner og albino-rotter, der vejer henholdsvis 2 - 2,5 kg og 100 - 150 g.

Histologiske analyser viste ingen koagulation, forbindende vævsindgroning, blodkarindgroning etc.

P a t e n t k r a v .

1. Biokompatibelt, antithrombotisk organisk polymert materiale, eventuelt i poreform, til rekonstruktionskirurgi, kendt ved, at det består af en blanding af poly(l-mælkesyre) og/eller poly(d,l-mælkesyre) og segmenterede polyesterurethaner eller polyetherurethaner, hvor poly(l-mælkesyre) og/eller poly(d,l-mælkesyre) udgør 5-95 vægt% af blandingen og polyesterurethanen eller polyetherurethanen udgør 5-95

- vægt% af blandingen, og hvor polyesterurethanen er et reaktionsprodukt af poly(tetramethylenadipat) og/eller poly(ethylen-glycoladipat) med p,p'-diphenylmethandiisocyanat, toluendiisocyanat og/eller hexamethylendiisocyanat og med 1,4-butandiol eller ethylendiamin, og polyetherurethanen er et reaktionsprodukt af poly(tetramethylenoxid), poly(tetramethylenglycol) og/eller poly(diethylenglycoladipat) med p,p'-diphenylmethandiisocyanat, toluendiisocyanat og/eller hexamethylendiisocyanat og med 1,4-butandiol eller ethylendiamin.
2. Materiale ifølge krav 1, kendet ved, at blandingen er sammensat af
- 15-30 vægt% poly(l-mælkesyre) eller poly(d,l-mælkesyre), og 85-70 vægt% polyetherurethan.
3. Materiale ifølge krav 1, kendet ved, at blandingen er sammensat af
- 60-80 vægt% poly(l-mælkesyre) eller poly(d,l-mælkesyre), og 40-20 vægt% polyesterurethan.
4. Materiale ifølge krav 1, kendet ved, at blandingen er sammensat af
- 40-50 vægt% poly(l-mælkesyre) eller poly(d,l-mælkesyre), og 60-50 vægt% polyester- eller polyetherurethan.
5. Materiale ifølge krav 1, kendet ved, at blandingen er sammensat af
- 20-50 vægt% poly(l-mælkesyre) eller poly(d,l-mælkesyre), og 50-80 vægt% polyesterurethan.
6. Materiale ifølge krav 1, kendet ved, at materialets volumenforhold af porer-til-matriks er fra 0 til 90%.

7. Anvendelse af et materialet ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6 til fremstilling af et implantat.

5 8. Anvendelse ifølge krav 7 af materialet ifølge krav 2 til fremstilling af kunstige arterier, arteriovenøse shunter eller kardiopulmonære omløb.

9. Anvendelse ifølge krav 7 af materialet ifølge krav 3 til fremstilling af kunstige vener.

10

10. Anvendelse ifølge krav 7 af materialet ifølge krav 4 til fremstilling af luftrørsproteser.

15 11. Anvendelse ifølge krav 7 af materialet ifølge krav 5 til fremstilling af kunstig hud.

20

25

30

35