(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 558 720**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **85 01219**

(51) Int Cl⁴ : A 61 F 2/06; A 61 L 27/00; A 61 M 37/00.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 29 janvier 1985.

(30) Priorité : US, 30 janvier 1984, n° 575,091.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 31 du 2 août 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *Société dite : MEADOX MEDICALS, INC.* — US.

(72) Inventeur(s) : Harmon Hoffman Jr, Kemal Schankereli et Milos Chvapil.

(73) Titulaire(s) :

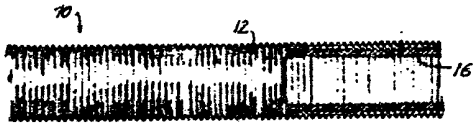
(74) Mandataire(s) : Cabinet Z. Weinstein.

(54) Greffe vasculaire synthétique, procédé de préparation d'une telle greffe de distribution d'un médicament enduite de collagène et bouillie pour la former.

(57) L'invention concerne une greffe vasculaire synthétique.

Selon l'invention, elle comprend un substrat tubulaire flexible poreux de greffe 12, lequel substrat a au moins sur sa surface interne, un revêtement réticulé 16 de fibrilles de collagène en mélange avec une quantité efficace d'un médicament et en mélange avec un plastifiant pour rendre la greffe étanche au sang et flexible et permettre une libération prolongée de la portion de médicament du complexe après implantation.

L'invention s'applique notamment aux greffes des vaisseaux sanguins.



FR 2 558 720 - A1

2558720

La présente invention se rapporte à une greffe vasculaire synthétique, et plus particulièrement à une greffe vasculaire synthétique enduite de collagène et étanche au sang pour distribution d'un médicament, qui ne nécessite pas d'être précoagulée et qui sert de réservoir pour une libération entretenue d'un médicament après implantation.

Le remplacement de segments de vaisseaux sanguins humains par des greffes vasculaires synthétiques est bien accepté dans la pratique. Les greffes vasculaires synthétiques ont pris une grande variété de configurations et sont formées d'une grande variété de matériaux. Parmi les implants de greffe vasculaire réussis et acceptés on peut citer ceux formés d'une matière biologiquement compatible qui maintient un orifice ouvert pour permettre au sang de s'écouler à travers la greffe synthétique après implantation. Les greffes peuvent être faites de fibres biologiquement compatibles, comme Dacron et Teflon, peuvent être tricotées ou tissées et peuvent être en un fil monofilament, un fil multifilament ou un fil discontinu.

Un facteur important dans le choix d'un substrat d'une greffe particulière est la porosité de la paroi de l'étoffe dont la greffe est formée. La porosité est importante parce qu'elle contrôle la tendance à l'hémorragie pendant et après implantation et contrôle la croissance des tissus dans la paroi de la greffe. Il est souhaitable que le substrat de greffe vasculaire soit suffisamment étanche au sang pour empêcher la perte du sang pendant l'implantation, et cependant la structure doit être suffisamment poreuse pour permettre la croissance dues fibroblastes et des cellules de muscle lisse afin d'attacher la greffe au tissu hôte. Des greffes vasculaires synthétiques du type décrit dans les brevets US N° 3 805 301 et N° 4 047 252, cédés à la demanderesse de la présente invention, sont des corps tubulaires allongés et flexibles formés d'un fil tel que du Dacron. Dans le premier brevet, la greffe est un tube tricoté en indémaillable et dans le

dernier brevet publié, c'est une greffe synthétique en double velours commercialisé sous la dénomination commerciale Microvel. Ces types de greffe ont des structures suffisamment poreuses pour permettre la croissance du tissu hôte.

Le processus général pour l'implantation comprend l'étape de précoaguler, où la greffe est immergée dans le sang du patient et on la laisse au repos pendant un temps suffisant pour que la coagulation se produise. Après précoagulation, l'hémorragie ne se produit pas lorsque la greffe est implantée et la croissance du tissu n'est pas gênée. L'infection de la greffe est une complication très sérieuse et se produit en une moyenne de 2% des mises en place de greffe prothétique . Elle est associée à un risque élevé de perte d'un membre et la mortalité du patient atteint 75% selon l'emplacement de la greffe. Tandis que l'infection devient usuellement évidente peu après l'opération chirurgicale, le temps peut être étendu ce qui conduit à des conséquences plus graves.

Une greffe renforcée de collagène absorbable est proposée dans le brevet US N° 3 272 204 où le collagène est obtenu du tendon fléchisseur profond de bovins.Une autre prothèse vasculaire renforcée est décrite dans le brevet US N° 3 479 670 qui comprend un tube cylindrique à maille ouverte entouré d'un enveloppement hélicoïdal externe d'un monofilament de polypropylène fondu chargé de fibrilles de collagène qui sont revendiquées pour rendre la prothèse imperméable aux bactéries et aux fluides. Les fibrilles de collagène utilisées sont les mêmes que celles décrites dans le brevet N° 3 272 204.

Les greffes vasculaires synthétiques suggérées par l'art antérieur sont revendiquées comme étant appropriées pour de nombreuses applications. Cependant, il est souhaitable de produire une greffe vasculaire flexible ayant une porosité nulle, l'une qui soit réceptive de la croissance du tissu hôte et qui serve de réservoir pour des matériaux de médicament à libérer lentement de la

surface de la greffe à la suite de l'implantation.

Une greffe vasculaire synthétique enduite de collagène qui offre un réservoir pour la libération lente d'un médicament après implantation est produite. Les fibrilles de collagène dans le revêtement sont mélangées à un matériau de médicament comme des agents antibactériens, des agents antithrombose et des agents antiviriens pour s'assurer contre l'infection de la greffe.

Le substrat poreux de la greffe peut être une greffe vasculaire tubulaire formée d'un matériau de Dacron et peut être tissé ou tricoté. La source de collagène est une dispersion aqueuse de fibrilles de haute pureté comprenant un agent plastifiant et on l'applique au substrat de la greffe par massage pour couvrir au moins toute la surface interne pour produire une greffe flexible d'un bon toucher. Après application répétée de revêtement et de séchage, le collagène est réticulé par exposition à de la vapeur de formaldéhyde.

En conséquence, la présente invention a pour objet une greffe vasculaire synthétique perfectionnée.

La présente invention a pour autre objet une greffe vasculaire synthétique perfectionnée enduite de collagène.

La présente invention a pour autre objet une greffe vasculaire synthétique perfectionnée enduite de collagène où le collagène sert de réservoir pour la lente libération d'un médicament après implantation.

La présente invention a pour autre objet un procédé perfectionné pour revêtir une greffe vasculaire synthétique de collagène pour rendre cette greffe étanche au sang et qu'elle puisse servir de réservoir pour la libération lente d'un médicament après implantation.

L'invention sera mieux comprise, et d'autres buts, caractéristiques, détails et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement au cours de la description explicative qui va suivre faite en référence aux dessins schématiques annexés donnés uniquement à titre d'exemple

illustrant plusieurs modes de réalisation de l'invention et dans lesquels :

- la figure 1 est une vue en coupe transversale partielle d'une greffe vasculaire synthétique enduite de collagène selon l'invention;
- la figure 2 est une vue en coupe transversale partielle d'une greffe tubulaire ramifiée du type illustré sur la figure 1;
- la figure 3 est un graphique illustrant la libération prolongée de tétracycline par une bouillie de collagène chez des lapins;
- la figure 4 est un graphique illustrant la libération prolongée de tétracycline à diverses concentrations du gel de collagène; et
- la figure 5 est un graphique illustrant la libération prolongée de tétracycline dans un gel de collagène à différentes concentrations et dosage.

Une greffe vasculaire synthétique 10 construite et agencée selon l'invention est montrée sur la figure 1. La greffe 10 comprend une portion de substrat tubulaire 12 qui est formée d'un matériau synthétique filamentaire biologiquement compatible, de préférence un téréphtalate de polyéthylène, comme Dacron. Le substrat 12 est une étoffe poreuse tricotée en indémaillable en Dacron ayant une surface interne et externe de velours du type décrit dans le brevet US N° 4 047 252. Tandis que la portion tubulaire 12 est formée de Dacron, tout matériau filamentaire biocompatible peut être utilisé pour le substrat à condition qu'il puisse être fabriqué en une structure poreuse permettant la croissance du tissu et maintenant un orifice ouvert pour l'écoulement du sang.

La surface interne de la portion tubulaire 12 est enduite d'un revêtement de collagène montré en 16. Le revêtement de collagène 16 est formé d'une série d'au moins trois couches de fibrilles appliquées de collagène. La figure 2 montre une greffe bifurquée 20 enduite de collagène. La greffe 20 comprend une portion tubulaire

principale 22 et deux ramifications 24. La portion tubulaire principale 22 et les portions bifurquées 24 sont formées d'un substrat tricoté en Dacron 26. Le revêtement de surface interne du substrat 26 est enduit d'un revêtement de collagène 28 également formé d'au moins trois couches de fibrilles de collagène.

Des substrats poreux pour greffe vasculaire appropriés pour une utilisation selon l'invention, sont de préférence produits à partir de fils multifilaments en Dacron par des processus de tricot ou de tissage qui sont couramment utilisés pour la fabrication de ces produits. En général, la porosité du substrat en Dacron est comprise entre environ 2.000 et 3.000 ml/mn-cm^2 (eau purifiée à 160 mbars). Le revêtement interne de collagène réticulé est appliqué en remplissant un substrat interne d'une bouillie de fibrilles de collagène et d'agent plastifiant et en massant à la main, en retirant l'excès et en permettant à la dispersion déposée de sécher. Après l'application finale, le revêtement de collagène est réticulé par exposition à de la vapeur de formaldéhyde, et séché à l'air puis séché sous vide pour retirer l'humidité en excès et le formaldéhyde en excès. Les greffes revêtues selon l'invention ont essentiellement une porosité nulle.

Les exemples qui suivent sont donnés pour illustrer le procédé de préparation du collagène purifié à partir de peau de bovin et des greffes enduites selon l'invention. Les exemples sont donnés pour illustrer l'invention sans en aucun cas en limiter le cadre.

EXEMPLE 1

De jeunes veaux, des foetus ou des mort -nés ont été mécaniquement dépouillés des peaux fraîches de veau , et ces peaux ont été lavées dans un récipient rotatif avec de l'eau courante froide jusqu'à ce que l'eau soit exempte de saleté de surface, sang et/ou tissus. Le derme a été mécaniquement nettoyé pour retirer les tissus contaminants, comme la graisse et les vaisseaux

sanguins. Subséquemment, les peaux ont été coupées en direction longitudinale en bandes d'environ 12 cm de large et ont été placées dans un récipient en bois ou en plastique tel que couramment utilisé dans l'industrie du cuir.

Les peaux ont été dépilées en utilisant une solution de balayage de 1 M de $Ca(OH)_2$ pendant 25 heures. Alternativement, les peaux peuvent être dépilées par des moyens mécaniques ou par une combinaison de moyens mécaniques et chimiques. A la suite du dépilage, les peaux ont été coupées en morceaux de petitesdimensions d'environ 2,54 x 2,54 cm et ont été lavées à l'eau froide.

A la suite du lavage , on a placé 120 kg de peau de bovin dans un récipient ayant 260 l d'eau, 2 l de NaOH (50%) et 0,4 l de H_2O_2 (35 %). Les composants ont été lentement mélangés pendant 12 à 15 heures à 4°C et lavés avec un excès d'eau du robinet pendant 30 minutes pour produire des peaux partiellement purifiées. Les peaux partiellement purifiées ont été traitées dans une solution de 260 l d'eau, 1,2 l de NaOH (50%)et 1,4 kg de CaO pendant 5 minutes avec lent mélange. On a continué ce traitement deux fois par jour pendant 25 jours. A la suite de ce traitement, la solution a été décantée et jetée et les peaux ont été lavées avec un excès d'eau du robinet pendant 90 minutes sous agitation constante.

Les peaux ont été acidifiées par traitement avec 14 kg de HCl (35%) et 70 litres d'eau tout en soumettant les peaux à une agitation vigoureuse. On a laissé l'acide pénétrer les peaux pendant environ 6 heures. A la suite de l'acidification, les peaux ont été lavées dans un excès d'eau du robinet pendant environ 4 heures ou jusqu'à ce qu'un pH de 5,0 soit atteint. Le pH des peaux a été réajusté à 3,3-3,4 en utilisant de l'acide acétique avec 0,5% de conservateur. On a alors fait passer la peau purifiée à travers un broyeur à viande et on l'a extrudée sous pression à travers une série de tamis de filtrage

d'une dimension de maille diminuant constamment. Le produit final était une pâte lisse blanche et homogène de collagène pur dérivé de peau de bovin.

Afin d'impartir une pliabilité adéquate aux greffes à l'état sec, des agents plastifiants sont ajoutés à la bouillie de collagène avant application. Les agents plastifiants appropriés comprennent la glycérine, le sorbitol ou autres agents plastifiants polyhydriques biologiquement compatibles. Dans une bouillie de collagène contenant entre environ 0,5 et 5,0% de collagène en poids, l'agent plastifiant est présent en une quantité comprise entre environ 4 et 12%.

Parmi les propriétés les plus importantes obtenues lorsque l'on enduit une greffe vasculaire synthétique de fibrilles de collagène selon l'invention, on peut citer la réduction de la porosité du substrat poreux à environ zéro. La porosité de vingt greffes vasculaires synthétiques en Dacron Microvel non enduites et choisies au hasard présente une valeur moyenne par rapport à de l'eau purifiée de 1796 ml/mn-cm^2 à 160 millibars avec un écart standard de 130. Après application de plusieurs revêtements de collagène, la porosité est réduite à zéro. L'exemple qui suit illustre le procédé de revêtement du substrat de la greffe.

EXEMPLE 2

Une seringue de 50 cc est remplie d'une bouillie aqueuse de 2% de collagène purifié de peau de bovin préparé selon l'exemple 1. La bouillie de collagène contient 8% de glycérol, 17% d'éthanol et le restant est de l'eau et elle a une viscosité de 30.000 cps. La seringue est placée dans une extrémité d'une greffe en Dacron Microvel Medical de Meadox de 8 mm de diamètre sur environ 12 cm de long. La bouillie est injectée dans l'orifice de la greffe en Microvel et on masse à la main afin de couvrir toute la surface interne de la bouillie de collagène. Tout excès de bouillie de collagène est retiré à travers l'une des extrémités ouvertes. On laisse la

greffe sécher pendant environ une demi-heure à la température ambiante. Les étapes de revêtement et de séchage ont été répétées trois fois.

A la suite de la quatrième application de revêtement, le revêtement de collagène a été réticulé par exposition à de la vapeur de formaldéhyde pendant 5 minutes. La greffe réticulée a alors été séchée à l'air pendant 15 minutes puis séchée sous vide pendant 24 heures pour retirer l'humidité et tout formaldéhyde en excès.

EXEMPLE 3

L'étanchéité au sang d'une greffe vasculaire enduite de collagène préparée selon l'exemple 2 a été testée comme suit. Une greffe de Microvel de 8 mm x 12 cm a été attachée à un réservoir de sang à une pression de 160 mbars du fait de la hauteur du réservoir. On a fait passer du sang stabilisé à l'héprine à travers la greffe et le sang recueilli à travers les greffes a été déterminé et exprimé en ml par mn-cm^2. La porosité sur cinq essais a été déterminée comme étant de 0,04, 0,0 , 0,0 , 0,04 et 0,03. Cela représente une porosité moyenne de 0,022 ml/mn-cm^2 qui est considérée comme nulle, car la valeur est dans les limites de l'erreur expérimentale de l'étude.

Afin de comparer ces résultats à la perte de sang pour une greffe en Microvel non enduite, l'expérience a été répétée en utilisant une greffe non enduite. La porosité moyenne était de 36 ml/mn-cm^2.

L'activité antimicrobienne d'une greffe d'étoffe enduite de collagène préparée selon l'invention est démontrée comme suit.

EXEMPLE 4

La porosité d'une greffe d'étoffe enduite de collagène est réduite à moins d'environ 1% d'une greffe non enduite après trois revêtements . Un essai de porosité standard à l'eau utilisé pour mesurer la porosité à l'eau d'une greffe est comme suit. On laisse une colonne d'eau équivalente à 160 mbars de pression s'écouler à

travers un orifice d'un demi cm^2 ayant un échantillon de greffe sur l'orifice pendant 1 minute. La quantité d'eau recueillie a été mesurée. Les millilitres d'eau recueillie par minute par cm^2 de surface ont été calculés. Plusieurs lectures sont prises pour chaque échantillon. La porosité est rapportée comme suit :

porosité = ml/mn/cm^2

La porosité à l'eau d'une étoffe de greffe de Microvel était d'environ 1.900 ml/mn/cm^2. La porosité après revêtement était comme suit :

Nombre de revêtements	Porosité
0	1.900
1	266
2	146
3	14
4	5
5	2,2
6	0

Dans chaque cas, le revêtement de collagène était une bouillie d'un agent plastifiant dérivé de peau de bovin préparée selon la composition décrite à l'exemple 2. En se basant sur ces résultats, il est préférable de prévoir un revêtement de collagène d'au moins trois ou quatre couches de fibrilles et mieux quatre ou cinq couches avec séchage entre chaque application et réticulation pour fixer le revêtement au substrat.

Selon l'invention, chaque couche de revêtement de collagène et au moins les deux dernières couches appliquées à un substrat poreux sont chimiquement modifiées pour incorporer un médicament ou un agent antithrombose, comme l'héprine, afin d'empêcher l'infection et d'inhiber la coagulation le long de la surface interne de la prothèse. Comme on l'a noté, le collagène peut être mélangé à une grande variété de médicaments, comme des agents antibactériens, des agents antimicrobiens ou des agents antifongiques afin d'empêcher l'infection de la

greffe. Les agents antibactériens typiques que l'on peut utiliser comprennent l'oxacilline, la gentamicine, la tétracycline, la céphalosporine et analogues que l'on peut mélanger aux fibrilles de collagène avant application au susbtrat de la greffe.

En plus de la porosité réduite, les greffes vasculaires enduites de collagène selon l'invention présentent une thrombogénicité réduite en comparaison aux greffes non enduites.

EXEMPLE 5

Une bouillie homogène de collagène dérivé de peau de bovin préparé selon l'exemple 1 a été préparée, contenant 1% de collagène dérivé de peau de bovin, 8% de glycérol, 17% d'éthanol , le restant étant de l'eau. Ceclor, céphalosporine antibiotique de Eli Lilly et Co qui inhibe la croissance de Staphylococus aureus et Escherichia coli, a été mélangé à la bouillie à une concentration de 20 mg par ml. La bouillie de collagène contenant le Ceclor a été enduite par massage sur une étoffe en Dacron velours double des deux côtés avec des périodes de séchage d'une demi-heure entre les couches. Le revêtement a eu pour résultat l'addition de 3,1 mg de collagène par cm^2.

Comme témoin, une étoffe velours double de Dacron a également été imprégnée de la même bouillie de collagène en omettant le Ceclor antibiotique. Ce témoin avait un revêtement de 4,1 mg de collagène par cm^2.

Les deux morceaux d'étoffe enduite ont été immergés pendant 1 minute dans 4% de formaldéhyde, 10% d'une solution de glycérol, desséchés sous vide pendant 64 heures et stérilisés en utilisant un rayonnement gamma.

L'activité antimicrobienne de l'étoffe de greffe vasculaire en Dacron enduite de collagène, imprégnée de Ceclor, a été déterminée dans une détermination de diffusion d'agar. Des pièces d'étoffe de 1 cm^2 ont été placées sur des surfaces inoculées d'agar avec pour résultat des zones d'inhibition de croissance indiquant

que l'antibiotique était actif contre S. aureus (34 mm de zone d'inhibition) et E. coli (29 mm de zone d'inhibition). L'étoffe de greffe vasculaire enduite de collagène comme témoin non traité n'a présenté aucun effet antimicrobien. Les résultats sont donnés aux tableaux I et II qui suivent.

TABLEAU I

ETOFFE TRAITEE ENDUITE DE COLLAGENE

	Plaque 1	Plaque 2	Plaque 3	x_3
S. aureus	36 mm	31 mm	35 mm	34 mm
E. coli	33 mm	28 mm	27 mm	29 mm

TABLEAU II

ETOFFE NON TRAITEE ENDUITE DE COLLAGENE

	Plaque 1	Plaque 2	Plaque 3	x_3
S. aureus	0	0	0	0
E. coli	0	0	0	0

EXEMPLE 6

Une bouillie de collagène préparée selon l'exemple 1 contenant 13,2% protéine de collagène (déterminée par la teneur en hydroxyproline) a été mélangée à un rapport de 1:3 avec de l'eau (W) pour former un gel de collagène homogène à 3,3% en poids (G). Le pH du gel de collagène a été ajusté à 3,8 et on a ajouté 20 mg de tétracycline (TC) par millimètre de gel. Immédiatement avant injection à deux lapins, le complexe gel de collagène-tétracycline a été mélangé à du glutaraldéhyde (0,3 ml de 3% de glutaraldéhyde par ml du gel) et injecté à travers des aiguilles de jauge 18 dans le derme. Deux lapins comme témoins ont reçu une injection d'une dose semblable de tétracycline et d'eau, 20 mg TC/ml d'eau/kg poids corporel.

Afin d'étudier le taux de tétracycline libérée du site injecté, le sang a été recueilli à divers intervalles de temps de la veine auriculaire du lapin. La teneur en TC dans le sang a été mesurée selon le processus de Wilson, et autres (Clin. Chem. Acta., 36; 260, 1972). Les résultats de l'analyse de TC dans le sang du total de quatre lapins recueilli en 2 heures à 7 jours post-injection sont donnés à la figure 3, sur laquelle :

A = 20 mg TC/ml eau/kg poids corporel, B = 10 G + 30 W (0,3 ml 3% glutaraldéhyde/ml, B 20 ml TC/ml B/ kg poids corporel), C = heures, D = jours, et E indique sérum TC et F temps de libération de la tétracycline .

La figure 3 montre qu'après injection de TC dans l'eau le médicament a atteint son maximum dans le sérum en 2 heures comme le montre la courbe A. A 11 heures, TC n'est plus détectable. Lorsque l'on a administré la tétracycline dans un gel de collagène réticulé avec du glutaraldéhyde (10 G + 30 W), le niveau de sérum TC est resté stable pendant environ 6 jours comme le montre la courbe B. Ainsi, l'administration de TC dans un gel de collagène a prolongé la libération effective du médicament de 25 fois en comparaison à l'injection dans un milieu aqueux uniquement.

EXEMPLE 7

L'essai décrit à l'exemple 5 a été répété en utilisant le gel de collagène à deux concentrations différentes pour l'injection finale. De plus, la teneur en tétracycline était de 30 mg d'oxytétracycline (OTC)/ml gel/kg poids corporel à une dose de 1 ml/kg de poids corporel, ou 50% plus de tétracycline par dose qu'à l'exemple 5. Les résultats illustrés sur la figure 4 montrent que la concentration du collagène dans le gel affecte le taux de libération de OTC de la matrice de collagène. Plus le gel de collagène est dense, plus lente est la libération du médicament. Dans cet exemple, la cinétique de la libération de OTC a été étudiée sur un total de 124 heures après injection du complexe d'essai

dans le derme de six lapins au total. Sur cette figure A montre 30 mg OTC/ml eau/kg poids corporel et B montre TC dans G-W (1:20), C montre TC dans G-W (3:20), D montre le temps en heures, E le taux de plasma et F le temps de libération de la tétracycline.

Sur la figure 4, la courbe A montre que le OTC dans l'eau atteint son maximum dans le sérum peu de temps après l'injection et n'est pas détectable au bout de 18 ou 20 heures. La courbe B montre la concentration de OTC en sérum pour OTC mélangé à une matrice de collagène à un rapport pondéral du gel complexe à l'eau de 1:20 et la courbe C à 3:20. La libération de OTC est plus rapide pour le gel moins concentré de la courbe B.

EXEMPLE 8

Un gel de collagène contenant 3% de collagène, en mesurant sous forme d'une substance sèche , a été mélangé à de la tétracycline pour former deux concentrations, contenant (A) 50 mg TC/ml et(B) 100 mg TC/ml gel. Après mélange avec 0,3 ml de glutaraldéhyde à 3% (Gl) par ml de gel (G), le complexe A a été injecté à une dose de 2 ml/kg poids corporel et le complexe B a été injecté à une dose de 1 ml/kg. Les concentrations du niveau de plasma de TC en mg/ml sont montrées par les courbes A et B de la figure 5. Le complexe A a également été injecté à une dose de 1 ml/kg et est montré par la courbe C sur la figure 5. Les niveaux réels de plasma de tétracycline pendant la période jusqu'à 5 jours post-injection sont montrés sur la figure 5 où A indique 50 mg TC/ml 2 ml/kg , B = 100 mg TC/ml 1 ml/kg et C=50 mg TC/ml 1 ml/kg, D montre le nombre de jours après injection, E le niveau de plasma et F le temps de libération de la tétracycline ($G-G_1-TC$).

Les données de la figure 5 montrent que la concentration réelle de la tétracycline ainsi que la géométrie de surface de l'implant affectent le niveau de grandeur de libération du médicament par le gel et le niveau de tétracycline dans le plasma.

REVENDICATIONS

1.- Greffe vasculaire synthétique caractérisée en ce qu'elle comprend :

un substrat tubulaire flexible et poreux de greffe (12);

le substrat ayant sur au moins sa surface interne, un revêtement réticulé (16) de fibrilles de collagène en mélange avec une quantité efficace d'un médicament et en mélange avec un agent plastifiant pour rendre la greffe étanche au sang et flexible et permettre une libération prolongée de la portion de médicament du complexe après son implantation.

2.- Greffe selon la revendication 1, caractérisée en ce que la portion de médicament du complexe est un agent pharmaceutique choisi dans le groupe consistant en agents antimicrobiens, agents antibactériens, agents antifongiques, agents antithrombogéniques, agents favorisant la prolifération des cellules et leurs mélanges.

3.- Greffe selon la revendication 1, caractérisée en ce que les surfaces interne et externe de la greffe sont enduites du complexe fibrilles de collagène-médicament.

4.- Greffe selon la revendication 1, caractérisée en ce que le revêtement du complexe fibrilles de collagène-médicament est en au moins trois couches formées en déposant une bouillie aqueuse de fibrilles de collagène qui ont été séchées avant application et réticulées après application de la dernière couche.

5.- Greffe selon la revendication 1, caractérisée en ce que le substrat poreux est du téréphtalate de polyéthylène.

6.- Greffe selon la revendication 5, caractérisée en ce que le substrat poreux est tricoté.

7.- Greffe selon la revendication 5, caractérisée en ce que le substrat poreux est tissé.

8.- Greffe selon la revendication 5, caractérisée en ce que les surfaces interne et externe du substrat ont une surface velours.

9.- Greffe selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe fibrilles de collagène-médicament est réticulé par exposition à de la vapeur de formaldéhyde.

10.- Greffe selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent plastifiant est un matériau polyhydrique biologiquement compatible.

11.- Greffe selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent plastifiant est du sorbitol.

12.- Greffe selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent plastifiant est de la glycérine.

13.- Procédé de préparation d'une greffe vasculaire synthétique enduite de collagène et distribuant un médicament, caractérisé en ce qu'il consiste à :

former un substrat tubulaire flexible poreux synthétique de greffe;

placer une bouillie aqueuse d'un complexe de fibrilles de collagène en mélange avec un médicament à la surface du substrat;

masser la bouillie dans le substrat pour garantir un mélange intime du complexe des fibrilles de collagène dans la structure poreuse du substrat;

sécher le revêtement de collagène;

réticuler le revêtement de collagène par une exposition à de la vapeur de formaldéhyde; et

sécher sous vide pour retirer le formaldéhyde en excès.

14.- Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que les étapes de placer une bouillie aqueuse de fibrilles de collagène sur le substrat, de masser et de sécher sont répétés au moins trois fois.

15.- Bouillie pour former une greffe vasculaire synthétique étanche au sang et délivrant un médicament,

caractérisée en ce qu'elle comprend environ 0,5 à 5,0% de fibrilles de collagène en mélange avec au moins une quantité efficace d'un matériau de médicament, 4,0 à 12,0% d'un agent plastifiant, le restant étant de l'eau.

16.- Greffe vasculaire synthétique caractérisée en ce qu'elle comprend :

un substrat tubulaire flexible poreux de greffe en téréphtalate de polyéthylène;

la surface interne ayant un revêtement d'au moins cinq couches de fibrilles de collagène réticulées en mélange avec un médicament et mélangées à un agent plastifiant;

chaque couche étant formée d'une bouillie aqueuse contenant entre environ 1,5 et 4,0% en poids de fibrilles de collagène et entre environ 6 et environ 10% en poids de l'agent plastifiant.

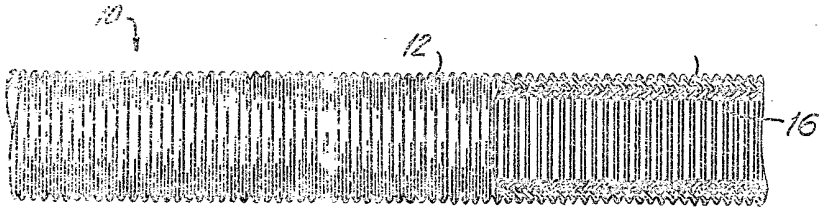


FIG. 1

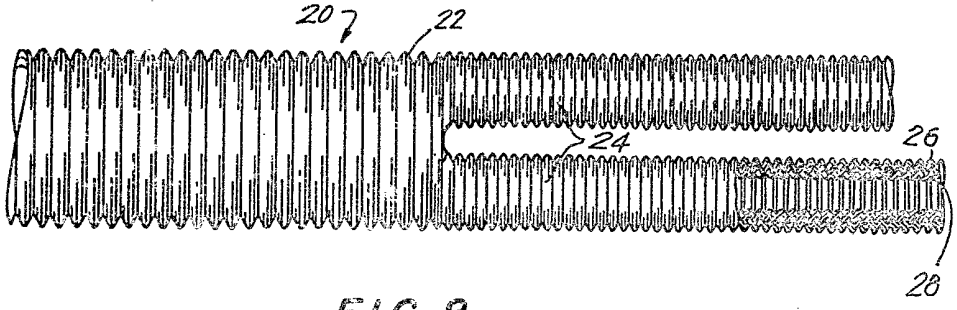


FIG. 2

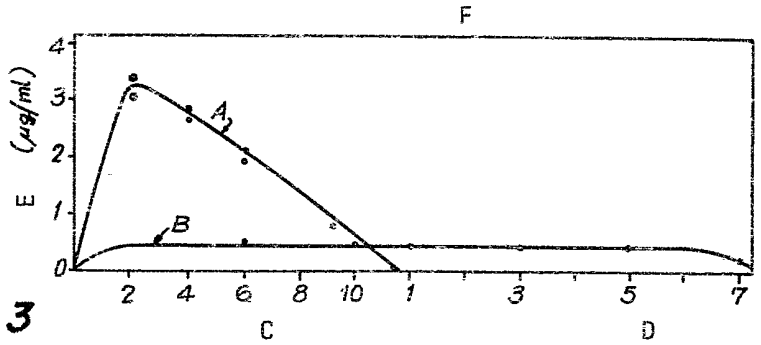


FIG.3

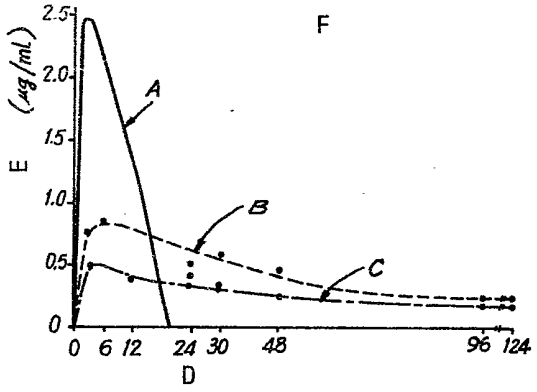


FIG.4

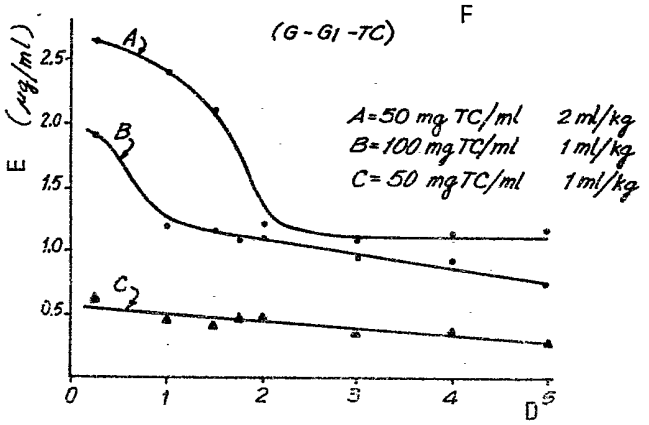


FIG.5