



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

214 294

Int.Cl.³

3(51) A 61 L 15/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 L/ 2492 871

(22) 29.03.83

(44) 10.10.84

(71) MEDIZINISCHE AKADEMIE "CARL GUSTAV CARUS", DRESDEN, DD

(72) BLUME, MICHAEL, DR. MED.; LAUSCHKE, GERHARD, PROF. DR. SC. MED., DD;

(54) **GEWEBEHAFTENDE ORGANISCHE POLYMERE IN DER OPERATIVEN MEDIZIN**

(57) Die Erfindung betrifft gewebehaftende, organische Polymere, die unter dem Einfluß bestimmter chemischer oder physikalischer Aktivierungsmittel beschleunigt aushärtbar und zur Deckung, Wiedervereinigung und Heilung von Wunden in der operativen Medizin geeignet sind. Die Polymere bestehen aus vernetzbaren Eiweißkomponenten als klebender Anteil, sowie verschiedenen Arzneimittelzusätzen und werden nach Verarbeitung mit organischen Füll- und Trägerstoffen in gelöster oder trockener Form verwendet. Im Gegensatz zu den bisher bekannten biologischen Gewebeklebern werden die Eiweißpolymere in Form solcher Konzentrationsbereiche appliziert, daß eine chemische oder physikalische Zusatzbehandlung einen deutlichen Effekt auf die Polymere ausübt. Dementsprechend sind die Eiweißfraktionen, wie Fibrinogen, in bestimmten Konzentrationsbereichen zur Klebung und Deckung verschiedenster Gewebe im Organismus geeignet, da eine Zusatzbehandlung, wie Ultraschall bis zu 100W Leistungsgröße, während der Vernetzung die notwendige Festigkeit und Haftfähigkeit des Gerinnsels erzeugt.

a) Titel der Erfindung

Gewebehaftende organische Polymere in der operativen Medizin.

b) Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft gewebehaftende organische Polymere, die unter dem Einfluß bestimmter chemischer und physikalischer Aktivierungsmittel beschleunigt aushärtbar und so zur Deckung, Wiedervereinigung und Heilung operativer oder traumatischer Wunden geeignet sind.

c) Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß die optimale Behandlung operativer und traumatischer Wunden die Grundlage für die ungestörten reparativen Vorgänge im Rahmen der Wundheilung darstellt. Die im allgemeinen verwendete Nahttechnik entspricht jedoch nicht in allen Fällen diesen Bedingungen. So sind die Nähte ungeeignet für die Blutstillung an großflächigen Gewebedefekten oder für die Wiedervereinigung brüchiger, sowie parenchymatöser Strukturen, da sie in höchstem Maße durchblutungsstörend und gewebedurchschneidend wirken.

Daher wurde ausgehend von einer Vielzahl synthetischer Ein- und Mehrkomponentenkleber für die verschiedensten industriellen Bereiche ein Klebstoff auf Acrylatbasis entsprechend den Anforderungen der Gewebeklebung weiterentwickelt.

Dieser Kleber zeichnet sich durch eine steuerbare Polymerisationszeit und hohe Haft- und Reißfestigkeit aus. Jedoch nach wie vor steht die ungenügende Resorbierbarkeit und die Sprödigkeit der ausgehärteten Polymere der inneren Anwendung im Organismus entgegen. Diese Anforderungen erfüllen organische Klebstoffsysteme auf der Grundlage von Eiweißkörpern, die völlig untoxisch sind und reaktionslos im Organismus abgebaut werden. Trotz der Vorteile der heilungsfördernden Wirkung sind der Anwendung der organischen Gewebekleber in der operativen Medizin durch lange Polymerisationszeiten und geringe Festigkeiten bisher ebenfalls Grenzen gesetzt. Daher versuchte man durch die Verwendung von Trägersubstanzen und Applikatoren die Gebrauchseigenschaften zu verbessern. Diese Trägerstoffe wie Kollagen, Gelatine, Zellulose und andere organische oder synthetische Substanzen sind in der Lage den gelösten organischen Kleber aufzunehmen und an der Wundfläche reagieren zu lassen ohne jedoch die Polymerisationszeit und Klebefestigkeit zu beeinflussen (DE 31 05 624 A1; DE 30 37 270 A1; DE 30 375 13 A1 und DE 29 14 822 A1).

Dagegen führt die in der Erfindung angegebene Zusatzbehandlung der organischen Polymere mit geeigneten Aktivierungsmitteln, wie Ultraschall, zur Reaktionsbeschleunigung sowie Verfestigung und Stabilisierung der Polymere. Bedingung ist jedoch die Verwendung von Ultraschall mit geringer Leistungsgröße bis 100 W für die biologischen Substanzen, da Ultraschall größerer Leistungsbereiche bisher nur unter technischen Bedingungen z.B. als Kaltpreßschweißen von Plasten oder Verfestigung synthetischer Polymere verwendbar war.

Damit könnte die Voraussetzung für die industrielle Verarbeitung und chirurgische Anwendung organischer klebender Polymere für vielfältige Einsatzgebiete geschaffen sein.

22 JUN 1983*098316

d) Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, industriell verarbeitbare und chirurgisch zur Gewebeklebung, -deckung und -heilung verwendbare organische Polymere auf Eiweißbasis bereitzustellen, deren Aushärtung unter dem Einfluß bestimmter chemischer oder physikalischer Aktivierungsmittel beschleunigt und stabilisiert wird.

e) Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, gemäß dem Ziel der Erfindung die entsprechenden organischen Polymere auf Eiweißbasis in den Konzentrationsbereichen zu finden, in denen die geeigneten Aktivierungsmittel in verwendbarer Leistungsgröße einen deutlichen Effekt auf die Polymere ausüben.

Erfindungsgemäß werden die Eiweißkomponenten des Klebersystems, in diesem Fall die als Lyophilisat vorliegenden Plasmafraktionen, Fibrinogen und Thrombin als wässrige Lösung am Ort der Applikation miteinander versetzt.

Der jetzt physiologisch einsetzenden Gerinselbildung der Eiweiße wird nun im angeführten Beispiel über ein geeignetes Gerät Ultraschall in tolerierbarer Leistungsgröße als Aktivierungsenergie zugeführt, wodurch ein festhaftendes Gerinsel in Form einer Schicht beliebiger Dicke oder als Klebverbindung nach Adaptation der zu klebenden Teile entsteht.

Die Polymerisationszeit beträgt gegenüber unbehandelter Eiweißkleber maximal eine Minute bei bis zu fünffacher Festigkeit der Polymere.

f) Ausführungsbeispiel

Als Anwendungsbeispiel der Erfindung sei die Abdichtung von künstlichen Gefäßprothesen beschrieben.

Dazu wird das erfindungsgemäße Präparat in Form der gereinigten Fibrinogenfraktion in einer Konzentration zwischen 20 und 45 mg pro ein Milliliter des Endvolumens und dann Thrombin in einer Konzentration von 125 IE pro ein Milliliter des Endvolumens als 0,2 mmol wässriger Kalziumlösung auf das Gewirkmaterial aufgetragen. Gleichzeitig mit der einsetzenden physiologischen Gerinnung wird Ultraschall mit einer Frequenz von 20 kHz und einer Schalleistung bis zu 100 W von einem Ultraschallsender über das Schwingssystem und die Pistole zugeführt.

Es entsteht unter sterilen Bedingungen eine dauerhafte und widerstandsfähige Porenabdichtung der implantierten Prothese, wodurch ein stärkerer Blutaustritt insbesondere bei Gerinnungsstörung nach Kreislaufanschluß der Gefäßprothese vermieden wird.

Erfindungsansprüche

1. Aushärtende, gewebehaftende, organische Polymere, bestehend aus Eiweißkomponenten, Arzneimittelzusätzen und organischen Füllstoffen, insbesondere zum Heilen operativer oder traumatischer Wunden, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis der Lösungsanteile und deren Konzentration derart gewählt sind, daß die Polymere unter dem Einfluß chemischer oder physikalischer Aktivierungsmittel beschleunigt aushärtbar sind.
2. Polymere nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die gereinigte Plasmafraktion Fibrinogen in einer Konzentration zwischen 20 und 45 mg pro ein Milliliter Endvolumen oder andere vernetzbare Eiweiße als klebender Anteil mit einer wässrigen 0,2 bis 0,4 mmol Kalziumlösung und einem gereinigten Thrombinanteil zwischen 50 und 125 IE pro ein Milliliter Endvolumen versetzt und mit den geeigneten Aktivierungsmitteln behandelt wird.
3. Polymere nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß weitere Eiweißfraktionen wie Faktor 13 bis 25 E pro ein Milliliter Endvolumen sowie Arzneimittelzusätze wie Antifibrinolytika oder Antibiotika verwendet werden können, wobei das Klebersystem in gelöster oder trockener Form vorliegt.
4. Verfahren zum Aushärten von Polymeren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die vernetzenden Eiweißanteile kurzzeitig mit Ultraschall als Aktivierungsmittel in einer Leistungsgröße bis 100 W mit dem Ziel der Reaktionsbeschleunigung sowie Verfestigung und Stabilisierung des entstehenden Gerinnsels behandelt werden.

22.JUN.1983*098312