



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 143192

(51) Int. Cl.³ A 61 F 1/00

(21) Patentsøknad nr. 771250

(22) Inngitt 06.04.77

(23) Løpedag 06.04.77

(41) Alment tilgjengelig fra 13.10.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.09.80

(30) Prioritet begjært 12.04.76, Danmark, nr. 1690/76

(54) Oppfinnelsens benevnelse Biologisk protese og fremgangsmåte til dens fremstilling.

(71)(73) Søker/Patenthaver
POLYSTAN A/S,
Generatorvej 41,
DK-2730 Herlev,
Danmark.

(72) Oppfinner
INGE HAUGDAHL RYGG,
Charlottenlund,
Danmark.

(74) Fullmektig
Siv.ing. Per Onsager,
Onsagers Patentkontor, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig søknad nr. 752465

Den foreliggende oppfinnelse angår en biologisk protese som alt etter sin utformning er beregnet til implantering eller transitar ekstrakorporal anvendelse, samt en fremgangsmåte til fremstilling av en slik protese.

Det har lenge vært kjent å anvende proteser i vid forstand, hvorved skal forstås både rent mekaniske apparater, transplantater og vevsproteser, til å erstatte eller supplere manglende, defekte eller utilstrekkelig fungerende legemsdeler.

Som eksempler på mekaniske proteser kan f.eks. nevnes knokkeldeler av metall, kunstige tenner, glassøyne og hjerteklaffproteser. De sistnevnte kan være utført som kuleventiler, jfr. f.eks. dansk patentskrift 129 902 og US-PS 3 325 827, eller som skiveventiler, jfr. f.eks. US-PS 3 376 409. Disse mekaniske hjerteklaffproteser har vist seg å lide av alvorlige ulemper. De opptar stor plass og kan ledere hjertets innervegg. Deres funksjon kan ofte høres av pasienten, og de kan skade blodlegemene, hvorved der kan oppstå traumatiske tilstander. De fremkaller turbulens i blodet, og der foreligger ofte tendens til avsetning av blodkoagler og proteinstoffer på deler av ventilene, noe som ved løsning kan gi opphav til emboli. For å redusere faren for dette har man anvendt antikoagulasjonsmidler, men det er dels besværlig og kan dels medføre komplikasjoner.

Fra US-PS 3.839.743 er det ennvidere kjent å tilveiebringe en tromboresistent overflate på biomedisinsk utstyr av vilkårlig art, herunder også mekaniske hjerteklaffer som er fremstilt ut fra ikke-biologisk materiale, ved overtrekning med visse polymere med spesifikke fluorholdige sidekjeder.

Av økonomiske grunner foretrekkes det å påføre de nevnte fluorholdige polymere på et substrat av et annet materiale, f.eks. et polymermateriale. Mekaniske hjerteklaffer som er overtrukket som angitt i det nevnte US patentskrift, ville dog ha alle de ulemper som er kjent ved mekaniske hjerteklaffer, når unntas tilbøyeligheten til avsetning på overflaten.

Ved transplantasjon av vev, herunder hele organer, som nyrer, mellom individer av samme art (allotransplantasjon) eller mellom artsfremmede individer (heterotransplantasjon) såvel som ved implantering av biologiske proteser ligger et vesentlig problem i immunologiske forsvarsreaksjoner fra vertsorganismen eller skadelige virkninger av transplantatet på vertsorganismen, særlig

ved antistoffdannelse.

Spesielt ved implantering av hjerteklaffer, enten det dreier seg om humane hjerteklaffer fra nylig avdøde pasienter eller artsfremmede hjerteklaffer, f.eks. fra svin, gjelder ennvidere at disse hjerteklaffer er meget skrøpelige, kan undergå degenerasjon og nedbrytning og kan medføre risiko for en for tidlig forkalkning i tillegg til den ovennevnte immunologiske reaksjon.

Skrøpeligheten har man forsøkt å råde bot på ved en form for garving. Til dette anvendes særlig aldehyder, såsom glutarsyredialdehyd (glutaraldehyd), som ved dannelse av tverrbindinger gir vevet en forbedret strekkstyrke under bibehold av den fornødne smidighet, og en nedsatt mottagelighet for enzymangrep. En degenerativ forandring med tiden kan dog heller ikke her unngås.

Videre har der vært foreslått stativer til påmontering av hjerteklaffer, jfr. f.eks. US-PS 3 548 418, 3 570 015 og 3 759 823. Disse stativer gir riktignok en korrekt plassering av klaffene og en viss bedring i styrke, men derhar allikevel vært observert tallrike tilfeller av brist etter få års forløp, og der er også fare for immunologiske reaksjoner og innvekst av omgivende vev etter implanteringen. Ennvidere virker stativet i seg selv innsnevrende på strømningsveien, og ved avsetning av blodkoagler på stativet kan der dels bevirkes en sekundær forandring, og dels er der fare for embolier, særlig i den tidlige fase etter innopereringen, hvis disse koagler løsner.

Tilsvarende problemer er kjent fra implantering av andre ikke-biologiske proteser, som kunstige skillevegger og kunstige kar, hvor der ofte iakttas en for kraftig innvekst av omgivende bindevev.

Spesielt for karproteser på basis av biologisk materiale gjelder det at man ikke eller bare vanskelig kan anvende en ring av ikke-biologisk materiale som er ønskelig for sammensyningen, idet man riktignok derved kan forhindre en lokal immunologisk avstøtningsreaksjon, men på grunn av en for kraftig helingsreaksjon og arskrumpning ikke kan oppnå noen problemfritt fungerende anastomose. Problemet er selvsagt særlig utpreget ved karproteser med liten diameter.

I teksten til den prioritetseldre norske patentsøknad nr. 75 2465 er omtalt en anvendelse av et spesifikt biologisk materiale, nemlig blodkar fra navlestrenger, som for å kunne an-

vendes som protesemateriale skal bringes på en annen form enn den opprinnelige. Karene kan dels finne anvendelse som karproteser og dels skjæres opp og klippes ut til segmenter som f.eks. kan finne anvendelse ved hudtransplantasjon og plastisk kirurgi. Til formålet blir karet underkastet en omfattende mekanisk behandling og dessuten en i og for seg kjent herdningsbehandling, eksempelvis med glutaraldehyd.

Slike navlestrengkar har vist seg å være ikke-antigene og ikke-trombogene, og denne erkjennelse har man nettopp nådd frem til i et forsøk på å unngå overflater av plastmaterialer.

Anvendelsen av polymere materialer i henhold til den nevnte søknad har derfor også bare ett bestemt formål, nemlig å forsterke navlestrengkaret i tilfeller hvor det ikke i og for seg har den fornødne styrke - typisk hvis det skal anvendes til store karproteser. Ved slike anvendelser blir der lagt et nett av polymert materiale omkring karetets ytterside, og dette nett kommer således ikke i berøring med det blod som strømmer gjennom karet.

Hensikten med den foreliggende oppfinnelse er å gi anvisning på en biologisk protese som er fremstilt på basis av et stabilisert biologisk materiale, og som ikke er beheftet med de ovennevnte ulemper. Dette oppnås ifølge oppfinnelsen ved at det biologiske basismateriale er helt eller partielt impregnert med et fysiologisk forlikelig polymert materiale.

Ved partiell impregnering er der i den forbindelse tenkt både på impregneringsdybden av basismaterialet og på at basismaterialet kan være impregnert fra den ene side. Forøvrig vil omtalen av en rekke utførelsesformer i den følgende beskrivelse muliggjøre en mer inngående forståelse av forholdene i denne henseende.

Ved å impregnere et biologisk basismateriale, f.eks. hjerteklaffer fra svin, kalver eller sauer, med et polymert materiale i samsvar med oppfinnelsen oppnår man særlig de følgende fordeler:

1. Basismaterialet blir bedre beskyttet mot angrep fra vertsorganismen, f.eks. i form av enzymatisk nedbrytning og denaturering av proteinene.
2. I større grad enn tidligere forhindres de immunologiske reaksjoner fra vertsorganismen.

3. Der fås en overflate som alt etter det valgte polymermateriale til og med kan være bedre enn organismens naturlige overflate når det gjelder å forhindre avsetning av proteiner, som fibrinogen og albuminer, ved visse sykdomstilstander.

4. Der oppnås en forsterkning av protesematerialet (basis-materialet), så dette får bedre styrke og holdbarhet.

Disse fordeler og de forholdsregler som skal til for å oppnå dem, kan man ikke komme frem til ved en kombinasjon av hva som er kjent fra det nevnte US-PS 3.839.743 og den nevnte norske patentsøknad nr. 75 2465. For hvis man vil substituere et ikke-biologisk materiale med et biologisk, melder der seg, som forklart ovenfor, en rekke problemer. Rent bortsett fra at US-patentskriftet ikke inneholder noen som helst tilskyndelse til en slik substitusjon, så kan disse problemer på ingen måte løses rett og slett ved et studium av patentsøknad nr. 75 2465, all den stund den kombinasjon av herdning og rent mekanisk formgivning som foreslås der, er helt utilstrekkelig til dette formål og ikke kan overføres på proteser som likedan som den omhandlede etter omstendighetene skal kunne bevare sin opprinnelige form. Søknaden såvel som anvendelsen av polymere materialer har i det hele tatt et annet formål som nærmere diskutert ovenfor.

For å oppnå hensikten med oppfinnelsen, altså å tilveiebringe en biologisk protese ut fra et biologisk materiale som i størst mulig utstrekning har bevart sin form, struktur, sine styrkeegenskaper og de fleste av de biokjemiske egenskaper som ikke er basert på levende cellers funksjon, foreskrives ifølge oppfinnelsen foruten en i og for seg kjent stabilisering å foreta en hel eller partiell impregnering av det biologiske materiale med polymert materiale.

Det var ikke til å forutse at en slik impregnering i det hele tatt ville la seg realisere i forbindelse med naturlige biologiske materialer, og heller ikke midlene til å oppnå et slikt resultat kan anses som nærliggende. Det har heller ikke kunnet forutses at det ved en impregneringsbehandling som foreslått ikke bare lar seg gjøre å opprettholde fleksibiliteten av det biologiske materiale, men også å bedre materialets styrkeegenskaper og dermed dets funksjonsdyktighet. Det kan således nevnes at der ved proteser av den omhandlede art er oppnådd forbedringer i strekkstyrke på gjennomsnittlig 70%.

Det valgte biologiske basismateriale er i henhold til oppfinnelsen stabilisert før eller etter impregneringen, f.eks. ved behandling med stabilisert glutaraldehyd. Da ennvidere en del av oppløsningsmidlene for de polymere som anvendes ifølge oppfinnelsen, i seg selv virker garvende, kan man i visse tilfeller ved passende valg av oppløsningsmidler supplere eller til og med helt unngå behandlingen med f.eks. glutaraldehyd.

Det valgte impregneringsmateriale må avpasses etter det ønskede formål, eksempelvis etter om protesen skal implanteres eller transitært skal anvendes ekstrakorporalt, f.eks. ved assistert eller total ekstrakorporal blodsirkulasjon, hvor f.eks. en svinelunge behandlet i samsvar med oppfinnelsen kan anvendes transitært ved åpne hjerteoperasjoner.

Protesene kan prinsipielt fremstilles ved anvendelse av alle fysiologisk forlikelige polymere materialer, men de følgende foretrekkes:

Silikoner, f.eks. kaldtherdnende enkomponent-klebemiddel som markedsføres under handelsnavnet "Silikon 416 RTV",

akrylpolymerer og kopolymerer, f.eks. fremstilt ut fra akrylsyre eller metakrylsyre og/eller estere av disse, som "Strathclyde acryl copolymers", og

polyuretaner, såvel tokomponent-polyuretaner, f.eks. fremstilt ut fra polyestere (eksempelvis "Desmophen[®]"), og polyisocyanater ("Desmodur[®]"), som enkomponent-polyuretaner ("Desmolak[®]").

Ved impregnering av hjerteklaffer anvendes særlig uelastiske polymere materialer, eksempelvis akrylpolymerer eller -kopolymerer, og for overtrekning av overflater som deltar i opprettholdelse av blodsirkulasjonen, gjelder generelt at de anvendte polymerer skal være non-trombogene.

Ved behandling av produkter som skal gro fast, kan man anvende polymerer som har positiv affinitet til vevene og i visse tilfeller med fordel kan være trombogene. Et særlig interessant eksempel på en protese ifølge oppfinnelsen av denne art er en karprotese, især til mindre kar, idet man her på grunn av de ovenfor omtalte problemer ved anvendelse av biologiske materialer har vært henvist til karproteser av ikke-biologisk materiale. Ved å utsette et stabilisert kar av biologisk materiale, f.eks. en svine- eller kalve-vene eller -arterie, for den for oppfinnelsen

143192

karakteristiske impregnering oppnår man en protese hvis opprinnelige dimensjoner og fysiske egenskaper i det vesentlige er bevart eller - særlig for styrkeegenskapenes vedkommende - er forbedret, så man kan etablere en tilfredsstillende anastomose. Foruten å forsterke karene forhindrer impregneringen som nevnt lokale immunologiske avstøtningsreaksjoner. Det har vist seg at det for å oppnå en perfekt fungerende anastomose er å foretrekke at det indre lag av karet ikke er impregnert. Når det gjelder små kar, må impregneringsprosessen derfor utføres fra yttersiden av karet og stoppes før den når inn til det indre endotellag. Da det polymere materiale som anvendes for impregneringen, således ikke kommer i berøring med blodet som sirkulerer gjennom kar og anastomose, behøver materialet ikke å være non-trombogent.

Ved impregnering av karsystemet i lunger og andre ekstrakorporelt anvendte organer må man velge en elastisk polymer, f.eks. en silikon. Spesielt for lungers vedkommende gjelder ennvidere at den polymere skal ha gode diffusjonsegenskaper for oksygen og karbondioksyd.

I det foregående er oppfinnelsen vesentlig belyst i relasjon til biologiske proteser som impregneres og anvendes hovedsakelig i sin opprinnelige form. Det er nettopp et betydningsfullt trekk ved impregneringsprosessen at den ikke eller bare i liten grad endrer det biologiske materiales form og struktur.

Imidlertid er oppfinnelsen ikke begrenset til slike proteser, idet man også kan behandle biologiske materialer, f.eks. tynne hinner, som før eller etter impregneringen skal formes til proteser av ønsket form. Et eksempel på et slikt egnet biologisk materiale er perikardium fra svin eller kalver, et materiale som tidligere i stabilisert form har vært anvendt f.eks. som karproteser eller innen hjertekirurgien. Her har materialet imidlertid vist seg å ha en rekke av de ovenfor omtalte ulemper, særlig utilstrekkelig styrke.

Ved å impregnere slikt perikardium oppnår man et sterkt materiale som kan formes, f.eks. skjæres, til proteser for en rekke anvendelsesformål såvel innen hjertekirurgien, f.eks. til hjerteklaffproteser av forskjellig form og størrelse, som innen kar-kirurgi og brannsårbehandling. Denne smidighet er en overordentlig verdifull egenskap ved oppfinnelsen.

Det har vist seg at det for disse anvendelser er ønskelig å bevare perikardiets overflate-cellelag, mesotelet, uimpregnert, og man foretar derfor med fordel impregneringen fra den ikke mesotelkledte side. Hvis det ønskes, kan man sammenfolde slikt ensidig impregnert perikardium med den impregnerte side inn, så man får en protese som både har gode styrkeegenskaper og oppviser en fullstendig ubehandlet mesotel-overflate.

Oppfinnelsen går ennvidere ut på en fremgangsmåte til fremstilling av en biologisk protese. Fremgangsmåten er karakterisert ved at det biologiske basismateriale behandles med en oppløsning av den ønskede polymer i et eller flere organiske oppløsningsmidler, fortrinnsvis etylacetat, toluen, etanol, aceton eller metyletylketon.

I tilfeller hvor det biologiske basismateriale er en hjerteklaff, gjennomføres fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen hensiktsmessig ved at hjerteklaffen etter stabilisering med glutaraldehyd eller et eller flere organiske oppløsningsmidler dyppes i en oppløsning av den polymere i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis det som ble anvendt for stabiliseringen.

I tilfeller hvor det biologiske basismateriale er en lunge, gjennomføres fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen hensiktsmessig ved at lungene etter stabilisering og eventuell skylling med et organisk oppløsningsmiddel gjennomskylles med en oppløsning av den polymere i et organisk oppløsningsmiddel, derpå med et rent organisk oppløsningsmiddel, og, hvis det ønskes, med en stabiliseringsoppløsning.

Påføringen av impregneringsmaterialet kan dog prinsipielt skje ved en hvilken som helst i og for seg kjent overtrekksmetode avpasset etter det biologiske basismateriales art og den anvendte polymere. Dette spørsmål og oppfinnelsen forøvrig vil bli nærmere utdypet i de følgende illustrerende eksempler.

For å lette innsetningen av protesene ifølge oppfinnelsen kan disse i de områder - oftest randområdene - hvor de skal fastgjøres, hvis det ønskes, være forsynt med et materiale som er vel-skikket som basis for de nødvendige suturer eller for klebestoffer, særlig et polymert materiale, som polytetra-fluoreten eller polyestere, som polyeten-tereftalat. Dette er særlig hensiktsmessig ved hjerteklaffer hvor man skal påklebe en tynn strimmel som så sys eller klebes fast på det ønskede sted i hjertet.

EKSEMPEL 1: Impregnering av hjerteklaff med akrylpolymer

Hjerteklaffen, som i dette tilfelle var en aortaklaff fra et svin, ble tatt fra en stabiliseringsoppløsning av glutaraldehyd i en vandig fosfatbuffer. Klaffen ble dyppet i aceton, som man derpå lot fordampe, hvorefter klaffen ble lagt i en 2 vektproSENTS oppløsning av "Strathclyde acrylpolymer serie 3" (en kopolymer av metylmetakrylat og dimetyl-aminoetyl-metakrylat) i en blanding av like store deler aceton og absolutt etanol. Etter 10 min tok man klaffen opp, og etter avdrypning og lufttørring i noen få sekunder (10-15 s) ble klaffen overført til en glutaraldehyd-oppløsning.

Ved denne impregneringsbehandling ble der oppnådd et overtrekk i form av en tynn usynlig hinne. Ved å variere særlig polymerkonsentrasjonen og neddyppningstiden kan man få tykkere eller tynnere hinner, og det er også mulig å oppnå en mer eller mindre gjennomgripende penetrering av polymer, så man i det ekstreme tilfelle nærmer seg en klaff av polymert materiale.

EKSEMPEL 2: Impregnering av hjerteklaff med tokomponent-polyuretan

Hjerteklaffen ble forbehandlet med glutaraldehyd og ble lett overfladisk tørret med aceton analogt med eksempel 1. Den ble deretter lagt i en oppløsning av de nedenfor angitte polyuretankomponenter "Desmofen" [®] 1300" og "Desmodur" [®] IL 1251" i etylacetat. Blandingen har et "pot-life" på ca. 5 min, og klaffen ble tatt ut før, så et overskudd av oppløsning kunne renne bort og man ved rotasjon av klaffen kunne sikre en jevn fordeling av polyuretanet.

Polyester "Desmofen" [®] 1300" (Bayer)

Syretall: under 20

OH-tall: ca. 4

Fargetall: (DIN 6162): maks. 4

Tetthet: (DIN 51 757): 1,13 g/cm³

Viskositet ved 20°C målt som 50 %'s oppløsning i xylen:

60 - 90 cP.

Polyisocyanat "Desmodur" [®] IL 1251" (Bayer)

NCO-innhold: ca. 6,3%

Fargetall: (DIN 6162): maks. 4

Tetthet: (DIN 51 757): 1,09 g/cm³

Flammepunkt: (DIN 53 213): ca. -4°C

Viskositet ved 20°C: 650 $\pm$ 200 cP

Innhold av monomert isocyanat regnet på oppløsningsmiddel-
fri "Desmodur" < 0,7%.

EKSEMPEL 3: Impregnering av lungekretsløpet med silikon-polymer

En kaninlunge renses ved gjennomskylling med fysiologisk saltvann, og deretter foretas en avvanning ved gjennomskylling med en standard avvanningsserie bestående av blandinger av vann og alkohol med stigende etanol-innhold gjennom karsystemet samtidig med at bronkiesystemet blir ventilert med tørt nitrogen. Deretter fjernes etanolen med en tilsvarende fortynningsserie av etanol-acetonblandinger, hvorefter acetonet fjernes med en rekke aceton-toluenblandinger, hvorefter lungen til slutt gjennomskylles med en oppløsning av "Silicone 416 RTV" i toluen. Denne oppløsning fyller hele lungen, både karsystemet og bronkiesystemet, idet begge systemene nå ved behandlingen er gjort fullstendig vannfrie. Deretter ventileres bronkiesystemet med fuktig luft, hvorved oppløsningen blir presset ut av dette system, og man oppnår en polymerisering av silikonet med vann i bronkieveggen og i alveolene. Karsystemet blir så gjennomskyllet med en blanding av toluen med litt aceton og vann, hvorved silikonoppløsningen blir fjernet fra dette system og det silikon som finnes i vevene, polymeriserer. Deretter foretas en gjennomskylling med toluen-acetonblanding og deretter med aceton-vann. Mikroskopi viser nå at der er avsatt et tynt lag silikon i alveoleseptae, og ved fortsatt gjennomskylling blir det konstatert at lungen lar seg gjennomskylle med vannoppløsninger uten at der inntrer lunge-ødem, dvs. vannutredelse i alveolene.

Det er dermed påvist at det er mulig å gjennomskylle kar og bronkiesystem med en oppløsning av polymert materiale og dermed i samsvar med oppfinnelsen å kunne få et dødt lungepreparat til å fungere rent sirkulasjonsmessig og ventilasjonsmessig. Der er foretatt gjennomskylling med blod, hvorved man har bevist at disse lunger kan gjennomskylles og ventileres med god adskillelse av de to systemer, og man har kunnet se en fullstendig oksygenmetning av det gjennomskyllede blod. Hensikten med forsøkene har vært å vise at det er mulig å oppnå en tett lunge til bruk ved ekstrakorporal sirkulasjon.

Der har ennå ikke vært foretatt dyreforsøk med innoperasjon av lunger som har vært behandlet på denne måte.

P a t e n t k r a v

1. Biologisk protese på basis av et stabilisert biologisk materiale til implantering eller transitær ekstrakorporal anvendelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at det biologiske basismateriale er helt eller partielt impregnert med et fysiologisk forlikelig ikke-biologisk polymert materiale.
2. Biologisk protese som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendte polymere materiale er valgt blant silikoner, akrylpolymerer og -kopolymerer samt polyuretaner.
3. Fremgangsmåte til fremstilling av en biologisk protese som angitt i krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det stabiliserte biologiske basismateriale behandles med en oppløsning av den ønskede polymere i et eller flere organiske oppløsningsmidler, fortrinnsvis etylacetat, toluen, etanol, aceton eller metyletylketon.
4. Fremgangsmåte som angitt i krav 3, hvor det biologiske basismateriale er en hjerteklaff, k a r a k t e r i s e r t v e d at hjerteklaffen etter stabilisering med glutaraldehyd eller et eller flere organiske oppløsningsmidler dyppes i en oppløsning av den polymere i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis det som ble anvendt til stabiliseringen.
5. Fremgangsmåte som angitt i krav 3, hvor det biologiske basismateriale er en lunge, k a r a k t e r i s e r t v e d at lungen etter stabilisering og, hvis det ønskes, skylling med et organisk oppløsningsmiddel, gjennomskylles med en oppløsning av den polymere i et organisk oppløsningsmiddel, derpå med et rent organisk oppløsningsmiddel, og, hvis det ønskes, med en stabiliseringsoppløsning.