

---

Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **9001428**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 **Microporeuze buisvormige prothesen.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>5</sup>: A61F2/04, A61L17/00, A61L27/00.
- ⑦1 Aanvrager: Stichting voor de Technische Wetenschappen te Utrecht.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.C. de Bruijn c.s.  
Nederlandsch Octrooibureau  
Scheveningseweg 82  
2517 KZ 's-Gravenhage.

- 
- ⑳ Aanvraag Nr. 9001428.
- ㉑ Ingediend 21 juni 1990.
- ㉒ --
- ㉓ --
- ㉔ --
- ㉕ --

- 
- ㉖ Ter inzage gelegd 16 januari 1992.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Microporeuze buisvormige prothesen.

De uitvinding heeft betrekking op microporeuze buisvormige structuren, welke bijvoorbeeld als bloedvat-prothesen kunnen worden toegepast.

Dergelijke prothesen zijn bekend uit de Nederlandse octrooi-aanvraag 82.02893. Meer in het bijzonder betreft deze Nederlandse octrooiaanvraag prothesen op basis van enerzijds poly(L-melkzuur) en/of poly(D,L-melkzuur) en anderzijds gesegmenteerde polyesterurethanen of polyetherurethanen en wel 5-95 gew.% poly(L-melkzuur) of poly(D,L-melkzuur) en 95-5 gew.% polyesterurethanen of polyetherurethanen. De buisvormige prothesen worden vervaardigd met behulp van een met polytetrafluoretheen beklede roestvrijstalen staaf, welke in een natriumcitraat houdende polymeeroplossing wordt gedompeld en vervolgens gedroogd. Deze bekledingsbehandeling van de staaf wordt zo vaak herhaald totdat om de staaf een buisvormige prothese met een gewenste wanddikte is verkregen. Vervolgens wordt een op dergelijke wijze verkregen prothese gedurende 5-10 uur met gedestilleerd water en ethanol geëxtraheerd voor het verwijderen van het in de prothese aanwezige natriumcitraat ter verkrijging van een bepaalde mate van porositeit resp. poriegrootte.

Gebleken is, dat voor een optimale toepassing de mechanische eigenschappen van de synthetische materialen voor buisvormige prothesen zoals bloedvatprothesen zoveel mogelijk de mechanische eigenschappen van het specifieke weefsel dienen te benaderen. Na inbrengen in het lichaam, dient de prothese door gereguleerde fragmentatie plaats te maken voor het vanwege de in- en overgroei van endotheelcellen en gladde spiercellen aan de binnenzijde van de prothese en ingroei van perivascuair weefsel aan de buitenzijde van de prothese ontstane weefsel. De fragmentatiesnelheid van het kunstmateriaal dient hierbij zodanig te zijn afgestemd op de regeneratie van het vervangen weefsel, dat de mechanische eigenschappen van de combinatie implantaat en weefsel zo veel mogelijk behouden blijven.

Verrassenderwijs is gevonden, dat de fragmentatiesnelheid van microporeuze prothesen, vervaardigd van een (co)polymeer welke bij lichaamstemperatuur elastomere eigenschappen bezit, verhoogd kan worden door de toevoeging van een met het elastomeer incompatibel (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is of een glasovergangstemperatuur van ten minste 37°C bezit. Hierdoor is het mogelijk de fragmentatiesnelheid van bijvoorbeeld een bloedvatprothese, vervaardigd van een elastomeer die bijvoorbeeld zeer langzaam degradeert, zodanig te verho-

gen, dat deze is afgestemd op de regeneratiesnelheid van de bloedvatwand.

De door fragmentatie ontstane brokstukken van het prothese-materiaal dienen geen ongewenste weefselreacties te induceren. Bij voorkeur worden volgens de uitvinding prothesen toegepast, welke opgebouwd zijn uit een mengsel van enerzijds elastomere en anderzijds kristallijne resp. een glastemperatuur van ten minste  $37^{\circ}\text{C}$  bezittende (co)polymeren, die tot niet-lichaamsvreemde verbindingen fragmenteren.

Met betrekking tot de bovenbesproken Nederlandse octrooiaanvraag 8202893 verschaft de uitvinding naast de grote veelzijdigheid van de in aanmerking komende elastomere en niet-elastomere (co)polymeren derhalve de mogelijkheid, dat het in deze Nederlandse octrooiaanvraag genoemde polyesterurethaan en polyetherurethaan vervangen kunnen worden door een elastomeer materiaal, dat fragmenteert tot verbindingen die geen ongewenste weefselreacties veroorzaken. De afbraakprodukten van polyetherurethaan en polyesterurethaan zijn namelijk mogelijk toxisch en zouden op lange termijn nadelige effecten kunnen veroorzaken.

Voor zowel de elastische als de niet-elastische component dienen derhalve bij voorkeur polymeren te worden gebruikt, die na afbraak in het lichaam geen produkten vormen, die nadelige effecten veroorzaken. Deze polymeren worden gevonden in de groepen: polyesters, polyorthoesters, polyanhydriden en poly( $\alpha$ -aminozuren) en copolymeren zoals polydepsipeptiden. Hierbij wordt in het bijzonder gedacht aan polymeren, die opgebouwd zijn uit eenheden, die tevens in het lichaam voorkomen. Als voorbeelden van een volgens de uitvinding toepasbaar elastomeer, dat tot niet-lichaamsvreemde verbindingen degradeert, worden elastomere (co)polymeren opgebouwd uit niet-lichaamsvreemde verbindingen zoals L-melkzuur, D,L-melkzuur, glycolzuur,  $\alpha$ -hydroxyvaleriaanzuur,  $\epsilon$ -caprolacton,  $\alpha$ -aminozuren zoals glycine, L-alanine genoemd. Als de niet-elastische component komen o.a. de homopolymeren van de genoemde verbindingen in aanmerking.

Meer in het bijzonder heeft de uitvinding derhalve betrekking op prothesen, bijvoorbeeld bloedvatprothesen, welke elastisch en micro-poreus zijn alsook samengesteld uit een mengsel van twee, bij voorkeur tot niet-lichaamsvreemde verbindingen biodegradeerbare (co)polymeren, waarbij het ene (co)polymeer bij lichaamstemperatuur elastisch is, d.w.z. elastomere eigenschappen bezit en het andere (co)polymeer bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste  $37^{\circ}\text{C}$  bezit, waarbij het laatstgenoemde (co)polymeer fungeert als

. 9001428

de regulerende factor voor de fragmentatie van de prothese. Gebleken is namelijk, dat een dergelijke prothese fragmenteert door de op de prothese uitgeoefende mechanische belasting. Simultaan met de desintegratie van de prothese vindt door in- en overgroei regeneratie van bijvoorbeeld een bloedvat plaats, zodat uiteindelijk de prothese door een nieuw uit weefsel opgebouwd bloedvat wordt ingenomen.

Zoals in het bovenstaande is aangegeven, vindt de aanvankelijke degeneratie van een bijvoorbeeld als kunstbloedvat toegepaste prothese plaats via een fragmentatie op grond van de ondervonden mechanische belasting, in dit voorbeeld veroorzaakt door de arteriële pulsaties. Vanwege de incompatibiliteit van de twee componenten bestaat de structuur van de prothese uit een elastische matrix waarin zich niet-elastische domeinen bevinden. Bij extreme belasting veroorzaken de niet-elastische domeinen spanningsconcentraties, waardoor breuk in de matrix zal optreden.

De gewichtsverhouding van het elastomere (co)polymeer tot het niet-elastomere (co)polymeer, waaruit de prothesen volgens de uitvinding zijn opgebouwd, kan in afhankelijkheid van o.a. de gewenste prothese-eigenschappen resp. de toegepaste materialen van 60:40 tot 99:1, bij voorkeur van 80:20 tot 95:5 variëren.

Ten aanzien van de poriegrootte resp. porositeit van het prothesemateriaal volgens de uitvinding wordt naar voren gebracht, dat deze laatstgenoemde grootheden van 5-200 $\mu$ m en 10-95% en bij voorkeur 30-100 $\mu$ m en 70-90% kunnen variëren. Bovendien kan de poriegrootte over de doorsnede van de prothesewand zelf variëren. Bijvoorbeeld is de poriegrootte aan de lumenzijde normaliter kleiner (5-50 $\mu$ m) dan aan de andere zijde (buitenzijde) van de prothese (50-200 $\mu$ m), waar een directe ingroei van lichaamsweefsel dient plaats te vinden.

Het fragmentatiemechanisme wordt geïllustreerd aan de hand van het onderstaand beschreven onderzoek. De in de Nederlandse octrooiaanvraag 8202893 vermelde combinatie polyetherurethaan/poly-L-melkzuur wordt toegepast als referentie. Bij dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een tweetal typen prothesen. Het eerste type is opgebouwd uit enerzijds een goed gedefinieerd elastomeer polyetherurethaan (PEU) en anderzijds een (co)polymeer dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een Tg van ten minste 37°C bezit, zoals de polymeren poly- $\epsilon$ -caprolacton (PCL), polyglycine (PGLY), poly-L-melkzuur ( $M_w = 100.000$  g/mol, (PLLA (MM)), poly-L-melkzuur ( $M_w = 380.000$  g/mol, (PLLA (HM)) en polysulfon (PSF). Het fragmentatiemechanisme wordt tevens geïllustreerd aan de

hand van prothesen die opgebouwd zijn uit enerzijds het copolyester-etherelastomeer Hytrel 4056 (Hytrel) en anderzijds een (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een Tg van ten minste 37°C bezit, de polymeren poly-L-melkzuur (Mw = 50.000 g/mol (PLLA (LM)),  
5 PLLA (HM) en PSF. Benadrukt wordt, dat PSF niet biodegradeerbaar is en louter toegepast wordt om aan te tonen, dat er desondanks een fragmentatie van de prothese optreedt. Voor vergelijkingsdoeleinden worden tevens de combinaties van het elastomeer polyesterurethaan (PESU)/PEU en Hytrel/PEU en prothesen bestaande uit enkel PEU en enkel Hytrel toege-  
10 past, die, zoals bij het uitgevoerde onderzoek blijkt, niet fragmenteren.

De door middel van dipcoating vervaardigde prothesen worden toegepast als bloedvatprothesen voor de vervanging van de buikslagader van ratten.

15 Na een implantatieduur van 6 weken worden de prothesen uit de rat verwijderd en met trypsine-collagenase behandeld om het ingegroeide weefsel te verwijderen. Van de op deze wijze beproefde prothesen kan dan de mate van fragmentatie worden vastgesteld.

Differential Scanning Calorimetry (DSC), dynamische torsiemetingen  
20 en Scanning Electron Microscopy (SEM) onderzoek aan een aantal van de toegepaste blends werd uitgevoerd om de incompatibiliteit van de verschillende polymeren in de blend aan te tonen.

### Voorbeelden

25

#### Bereiding van de bloedvatprothesen

De PEU/X-prothesen zijn vervaardigd door middel van dipcoating. Deze methode berust op het aanbrengen van een aantal lagen op een glas-  
30 staaf door deze afwisselend in een polymeeroplossing en een niet-oplosmiddel te dippen. Hierbij wordt de volgende procedure gevolgd:

Een glasstaaf met de gewenste diameter wordt gedurende een paar seconden in een zoutdeeltjes-houdende polymeeroplossing gedipt. Vervolgens wordt de glasstaaf in een niet-oplosmiddel geplaatst, waardoor het  
35 polymeer coaguleert. De zoutdeeltjes worden hierbij omsloten door een polymere matrix. Wanneer het polymeer volledig gecoaguleerd is, wordt de prothese eerst met behulp van tissuepapier en vervolgens aan de lucht gedroogd tot de buitenzijde niet meer vochtig aanvoelt. De glasstaaf wordt omgedraaid en op eenzelfde wijze wordt de volgende laag aange-  
40 bracht. Deze procedure wordt herhaald totdat de gewenste dikte van de

9001428

prothesewand is bereikt. Door vervolgens het zout door middel van extractie uit de prothese te verwijderen verkrijgt men een prothese met een poreuze structuur.

De Hytrel/X-prothesen werden middels een vergelijkbare procedure vervaardigd. Ook hierbij werden verschillende poreuze lagen op een glasstaaf aangebracht door deze meerdere keren in een zoutdeeltjes houdende polymeeroplossing te dippen. Echter de wijze van precipitatie verschilde. Bij de vervaardiging van de Hytrel/X-prothesen werd de in de zoutdeeltjes houdende polymeeroplossing gedipte glasstaaf aan de lucht blootgesteld. Door verdamping van het oplosmiddel vond precipitatie van het polymeer plaats.

De poriegrootte en de porositeit van de prothese kan gevarieerd worden door de korrelgrootte van de zoutdeeltjes en/of de zout- en polymeerconcentratie van de dipoplossingen te wijzigen. Een porositeits- en poriegrootteverdeling kan teweeggebracht worden door bij de opeenvolgende dipstappen verschillende oplossingen te gebruiken.

Bij het onderzoek volgens de uitvinding zijn prothesen vervaardigd, met de samenstelling  $PEU/X = 9/1$  (w/w), met  $X = PEU, PESU, PCL, PGLY, PLLA (MM), PLLA (HM)$  en  $PSF$  en  $Hytrel/X = 9/1$  (w/w) met  $X = PEU, Hytrel, PLLA (LM), PLLA (HM)$  en  $PSF$ .

De voornoemde afkortingen hebben betrekking op:

- Hytrel = copolyesterether, het handelsprodukt Hytrel 4056;  
 PEU = polyetherurethaan, het handelsprodukt Estaan 5714F1;  
 25 PESU = polyesterurethaan, het handelsprodukt Estaan 5707F1;  
 PCL = poly- $\epsilon$ -caprolacton (molecuulgewicht: 70.000);  
 PGLY = polyglycine (molecuulgewicht: 2.000);  
 PLLA (LM) = poly-L-melkzuur (molecuulgewicht: 50.000);  
 PLLA (MM) = poly-L-melkzuur (molecuulgewicht: 100.000);  
 30 PLLA (HM) = poly-L-melkzuur (molecuulgewicht: 380.000);  
 PSF = polysulfon (Union Carbide P3500 met de brutoformule  
 $(C_6H_4(CH_3)_2C_6H_4OC_6H_4SO_2C_6H_4O)_n$ )

Een porositeits- en poriegrootteverdeling is aangebracht door gebruik te maken van twee dipoplossingen. De samenstellingen van deze oplossingen staan vermeld in de onderstaande Tabel A. De diameter van de glasstaaf bedroeg 1,3 mm of 1,5 mm. De temperatuur van de dipbaden werd zodanig geregeld, dat bij de dipprocedure een egale dunne laag kon worden aangebracht. Bij de vervaardiging van de PEU/X-prothese verschilde de temperatuur per samenstelling en bedroeg tussen 40 en 60°C.

9 0 0 1 4 2 8

Bij de vervaardiging van de Hytrel/X-prothesen was deze steeds circa 20°C. Coagulatie bij de vervaardiging van de PEU/X-prothesen vond gedurende de eerste 10 seconden plaats in een ethanol/water-mengsel met een verhouding van 10/0, 9/1 of 8/2 (v/v) bij kamertemperatuur, daarna 5 werd de glasstaaf overgebracht in ethanol/water = 7/5 (v/v) eveneens bij kamertemperatuur (minimaal 5 minuten). Bij de vervaardiging van de Hytrel/X-prothesen werd de glasstaaf 1 à 3 minuten aan de lucht blootgesteld. Nadat het gewenste aantal lagen was aangebracht, werden de PEU/X-prothesen gedurende 30 minuten in ethanol/water = 7/5 (v/v) weg- 10 gezet en de Hytrel/X-prothesen gedurende 20 minuten aan de lucht blootgesteld. Vervolgens werd het zout uit de prothese geëxtraheerd met gedestilleerd water van 40-50°C gedurende 2 uren. De prothese werd daarna nog tweemaal gespoeld met gedestilleerd water, van de glasstaaf gehaald en in ethanol opgeslagen.

15

9001428

TABEL A

<u>PEU/X-prothesen:</u>				
	X:	PEU <sup>g</sup> /PESU/ PCL/PGLY <sup>e</sup> / PSF	PLLA (MM) <sup>f</sup>	PLLA (HM) <sup>f</sup>
5	<b>Lumenzijde:</b>			
	Poly.conc. <sup>a</sup>	7,5-8,0	7,1	7,0
10	Oplosm. <sup>b</sup>	7/1/0 of 1/0/0	10/2/5	10/2/5
	Zoutconc. <sup>c</sup>	50	33	11,5
	Korrelgr.zout <sup>d</sup>	< 38	< 38	< 38
	Aantal lagen	2 à 3	3	3
15	<b>Buitenzijde:</b>			
	Polym.conc. <sup>a</sup>	6,6	6,6	6,6
	Oplosm. <sup>b</sup>	5/1/0 of 5/0/0	8/1/3	8/1/3
20	Zoutconc. <sup>c</sup>	64,5	64,5	16
	Korrelgr. zout <sup>d</sup>	63-106	63-106	63-106
	Aantal lagen	2 à 3	2	2
25	<u>Hytrel/X-prothesen:</u>			
	X:	Hytrel <sup>g</sup> /PLLA(LM)/ PLLA (HM)/PSF	PEU	
30	<b>Lumenzijde:</b>			
	Polym.conc. <sup>a</sup>	7	7	
	Oplosm. <sup>b</sup>	0/0/1	0/1/4	
35	Zoutconc. <sup>c</sup>	85	85	
	Korrelgr. zout <sup>d</sup>	< 38	< 38	
	Aantal lagen	2 à 3	2	
40	<b>Buitenzijde:</b>			
	Polym.conc. <sup>a</sup>	4,5	4,5	
	Oplosm. <sup>b</sup>	0/0/1	0/1/4	
	Zoutconc. <sup>c</sup>	81	81	
45	Korrelgr. zout <sup>d</sup>	63-106	63-106	
	Aantal lagen	5 à 8	6	

a: Polymeerconcentratie in g/100 ml

50 b: Verhouding N,N-dimethylformamide (DMF)/tetrahydrofuraan (THF)/CHCl<sub>3</sub>  
(v/v/v)

c: Concentratie natriumcitraat in g/100 ml

d: Korrelgrootte in µm

e: PGLY lost niet op in DMF/THF-mengsels. Het PGLY is gedispergeerd

55 (d < 5µm) over de PEU-matrix

9001428



- f: PLLA (MM) en PLLA (HM) lossen slecht op in DMF/THF-mengsels, maar goed in  $\text{CHCl}_3$ . Vlak voor de dipprocedure werd aan een oplossing van PEU in DMF/THF onder zeer goed roeren een oplossing van PLLA (MM) of PLLA (HM) in  $\text{CHCl}_3$  druppelsgewijs toegevoegd tot een oplossing met de gewenste samenstelling werd verkregen.
- g: Prothesen bestaand uit alleen PEU of alleen Hytrel zijn aangegeven met PEU/X, X = PEU resp. Hytrel/X, X = Hytrel.

#### Karakterisering prothesen

De met behulp van de bovenbeschreven dipmethode verkregen prothesen werden onder toepassing van lichtmicroscopie op porositeit, scheuren, gelijkmatige wanddikte, pinholes en laaghechting gecontroleerd. Tevens werd met behulp van lichtmicroscopie de wanddikte bepaald.

De porositeit werd berekend aan de hand van het gewicht en het volume van de prothesen en de poriegrootteverdeling werd bepaald met raster-electronenmicroscopie.

De elasticiteit van de prothesen in de longitudinale richting werd als volgt bepaald: kort voor de meting werd de prothese vanuit ethanol met gedestilleerd water gespoeld en tussen de klemmen van een Instron-trekbank bevestigd. De prothese met een lengte van 1 cm werd met een treksnelheid van 0,5 cm/min naar 100% rek gebracht. De gemeten kracht bij deze rekbewerking leverde de F-100%-waarde.

In een aantal gevallen werden ook trek-rek-metingen verricht in de radiale richting. Hierbij werd de prothese met een lengte van 0,5 cm met een snelheid van 0,5 cm/min. opgerekt. De gemeten kracht bij een rek van 0,5 cm leverde de FR(0,5)-waarde.

Met betrekking tot de component X in de PEU/X-prothesen en de Hytrel/X-prothesen worden ter illustratie de onderstaande gegevens verstrekt, waarbij  $T_m$  de smelttemperatuur,  $T_g$  de glastemperatuur, de term "n.dg" de betekenis slecht-degradeerbaar, de term "dg" de betekenis degradeerbaar, de term "el" de betekenis elastisch en de term "n.el" de betekenis niet-elastisch bezitten.

TABEL B

X	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>g</sub>	n.dg/el	dg/el	dg/n.el	n.dg/n.el
PEU	---	<37°C	x			
PESU	---	<37°C	x			
5 Hytrel	---	<37°C	x			
PCI	60	<37°C			x	
PDLLA	---	>37°C			x	
PLLA (LM)	175	>37°C			x	
PLLA (HM)	175	>37°C			x	
10 PGLY	---	>37°C			x	
PSF	---	>37°C				x

Met betrekking tot de met behulp van de bovenbeschreven dipmethode verkregen prothesen worden in de onderstaande Tabel C de volgende  
15 gegevens verstrekt.

TABEL C

Samenstelling	Wand dikte(mm)	Diam. (mm)	Poriegr. verd.(µm)	Porosi- teit(%)	F-100% (N)
20 PEU	0,60	1,3	30-100	87	0,95
PEU/PESU = 9/1	0,60	1,3	30-100	89	0,95
PEU/PCL = 9/1	0,30	1,3	30-100	83	0,90
PEU/PGLY = 9/1	0,30	1,3	30-100	89	0,40
25 PEU/PLLA (MM) = 9/1	0,45	1,5	30-100	75	0,60
PEU/PLLA (HM) = 9/1	0,35	1,3	30-100	70	0,50
PEU/PSF = 9/1	0,30	1,3	30-100	84	0,70
Hytrel	0,50	1,5	30-100	82	1,05
Hytrel/PLLA (LM) = 9/1	0,50	1,5	30-100	83	1,25
30 Hytrel/PLLA (HM) = 9/1	0,55	1,5	30-100	84	1,35
Hytrel/PSF = 9/1	0,50	1,5	30-100	83	1,80
Hytrel/PEU = 9/1	0,50	1,5	30-100	73	2,95

Compatibiliteit

35 Verschillende technieken werden op een aantal blends toegepast om een indicatie te verkrijgen omtrent de mate van vermenging op moleculair niveau van PEU en X of Hytrel en X in deze blends. Hierbij werden zowel poreuze prothesen als dichte (niet-poreuze) films gebruikt. De dichte  
40 films werden vervaardigd door middel van indamping van polymeer-oplossingen.

De kristalliniteit van de component X in de PEU/X-prothesen met X = PCL, PLLA (MM) en PLLA (HM) en de Hytrel/X-prothesen met X = PLLA (LM) en PLLA (HM) ten opzichte van zuiver X werd bepaald met een DuPont 990 thermal analyser (DSC) bij een temperatuurstijging van 10°C/min. De  
45 thermogrammen van de PEU/PLLA (MM)- en de PEU/PLLA (HM)-prothesen vertonen twee smeltpieken tussen 160°C-180°C. Kennelijk zijn er twee typen kristalroosters van het PLLA met verschillende smeltemperatures in de PEU matrix gevormd. Voorts blijkt uit de DSC-metingen, dat de

kristalliniteit van de component X in de verschillende blends slechts weinig is afgenomen ten opzichte van de zuivere component. Dit duidt op een sterke incompatibiliteit van de polymeren in het mengsel.

5

TABEL D

	$T_m(^{\circ}C)$	$\Delta H_f(J/g)$
		139,5 <sup>a</sup>
10	63	84,4
	63	64,3
		93,7 <sup>a</sup>
	172	33
15	167/174	15/16
		93,7 <sup>a</sup>
	172	32
	167/176	18/17
20	172	18
		93,7 <sup>a</sup>
	172	54
25	172	31

a: theoretische waarde

30 Dynamische torsie-metingen aan de prothesen en dichte films (20x6x0,5 mm) met samenstelling Hytrel/X = 9/1 met X = Hytrel, PLLA (LM), PLLA (HM), PSF en PEU werden verricht met een Myrenne torsiebalans. De metingen werden verricht bij een torsiefrequentie van 1 Hz en een temperatuurstijging van 1°C/min. Hierbij werd voor alle onderzochte  
35 materialen een glasovergangstemperatuur van -60°C gemeten. Hieruit kan worden geconcludeerd, dat de amorfe fracties van de polymeren in de verschillende blends niet of nagenoeg niet zijn gemengd.

Door de Hytrel/X-blends in een selectief oplosmiddel te plaatsen kon de toevoeging X uit de blend worden verwijderd en kon de fasenscheiding met behulp van SEM zichtbaar gemaakt worden. Bij deze experimenten werden dichte films gebruikt omdat bij poreuze structuren geen onderscheid gemaakt kon worden tussen de poriën die reeds voor de oplosmiddelbehandeling aanwezig waren en de poriën die ontstonden tengevolge van de selectieve verwijdering van de toevoeging. Dioxaan bleek een  
45 geschikt selectief oplosmiddel voor de verwijdering van de verschillende toevoegingen X uit de Hytrel/X-blends. Doorsneden van de dichte films met samenstelling Hytrel/X = 9/1, met X = Hytrel, PEU, PLLA (LM), PLLA (HM) en PSF, verkregen met behulp van microtomie bij -120°C, werden

9001428

gedurende 15-30 minuten geïncubeerd in dioxaan. De monsters werden vervolgens gedroogd en bestudeerd met behulp van SEM. Waargenomen werd, dat de doorsneden van de met dioxaan behandelde monsters met samenstelling Hytrel/X = 9/1 met X = PEU, PLLA (LM), PLLA (HM) en PSF poreus waren en de doorsnede van het met dioxaan behandelde monster bestaande uit enkel Hytrel niet. Volledigheidshalve wordt vermeld, dat de doorsneden van niet-dioxaan behandelde monsters geen poriën vertoonden.

Deze metingen tonen aan, dat de polymeren in de toegepaste blends niet of slechts in zeer geringe mate op moleculair niveau met elkaar gemengd zijn.

#### In vivo evaluatie

De bovenvermelde prothesen met een lengte van 1 cm werden gedurende 6 weken toegepast als bloedvatprothese voor de vervanging van de buikslagader van een rat (N=3). Na explantatie bleken de PEU/PLLA (MM)- en één van de drie Hytrel/PLLA (LM)-prothesen sterk gedilateerd, hetgeen een aanwijzing is voor een vergaande fragmentatie van het kunstmateriaal. De overige toegepaste prothesen gaven na explantatie een normale aanblik. Het ingegroeide weefsel werd met behulp van een gecombineerde trypsine-collagenase-behandeling verwijderd. Meer in het bijzonder werden de na explantatie verkregen prothesen in ethanol bewaard en voor de trypsine-collagenase-behandeling grondig met gedestilleerd water gespoeld. Aan de op deze wijze gespoelde prothesen werd vervolgens 5 ml 10% trypsine/EDTA toegevoegd en gedurende 24 uur bij 37°C in een schudbad behandeld. Na extractie met gedestilleerd water werden de prothesen tenslotte gedurende 2 à 4 dagen met 5 ml 0,3% collagenase in PBS in een schudbad bij 37°C behandeld.

De PEU/X-prothesen met X = PSF, PCl en PLLA (MM) bleken na de collagenase/trypsine-behandeling sterk gefragmenteerd: de prothesen vertoonden grote scheuren en verbrokkelden onder lichte rek. De PEU/PLLA (HM)- en de PEU/PGLY-prothesen waren minder sterk gefragmenteerd: de prothesen zagen er macroscopisch intact uit, maar de treksterkte was tot zeer lage waarden gereduceerd. De PEU/X-prothesen met X = PEU, PESU waren nauwelijks gefragmenteerd: een lichte verzwakking van de prothesen kon worden vastgesteld met behulp van trek-rek-metingen (zie Tabel E). De Hytrel/PLLA (LM)-prothesen waren vergaand gefragmenteerd: de gedilateerde prothese was in drie drukken uiteengevallen, bij de andere twee prothesen waren grote scheuren te zien en was de treksterkte tot zeer lage waarden afgenomen. De Hytrel/PLLA (HM)- en de Hytrel/PSF-prothesen zagen er onveranderd uit. Fragmentatie kon echter

worden vastgesteld door middel van metingen met de trekbank (zie Tabel E). Bij de Hytrel/Hytrel en de Hytrel/PEU-prothesen kon geen fragmentatie worden vastgesteld. De mechanische eigenschappen van de prothesen voor en na implantatie waren nagenoeg gelijk. Volledigheidshalve wordt 5 vermeld, dat een gecombineerde trypsine-collagenase-behandeling geen effect op de mechanische eigenschappen van de niet-geïmplanteerde prothesen had.

TABEL E

<u>PEU/X-prothesen:</u>						
10	X	expl. <sup>a</sup>	tri.-coll. <sup>b</sup>	FR(0,5) <sub>v</sub> /FR(0,5) <sub>n</sub> <sup>c</sup>	TS <sub>v</sub> /TS <sub>n</sub> <sup>d</sup>	R <sub>v</sub> /R <sub>n</sub> <sup>e</sup>
	PEU	+	+	2,40/1,65	3,90/1,90	8,0/6,0
	PESU	+	+	2,50/1,90	3,70/2,20	8,0/6,5
	PCI	+	---	nvt/nd	nvt/nd	nvt/nd
15	PGLY	+	--	nvt/nd	nvt/nd	nvt/nd
	PLLA (MM)	--	---	nvt/nd	nvt/nd	nvt/nd
	PLLA (HM)	+	--	nvt/nd	nvt/nd	nvt/nd
	PSF	+	---	nvt/nd	nvt/nd	nvt/nd
20	<u>Hytrel/X-prothesen:</u>					
	X	expl. <sup>a</sup>	tri.-coll. <sup>b</sup>	FR(0,5) <sub>v</sub> /FR(0,5) <sub>n</sub> <sup>c</sup>	TS <sub>v</sub> /TS <sub>n</sub> <sup>d</sup>	R <sub>v</sub> /R <sub>n</sub> <sup>e</sup>
25	Hytrel	+	+	1,90/1,80	2,10/1,80	6,5/5,0
	PLLA (LM)	+-	---	nvt/nd	nvt/nd	nvt/nd
	PLLA (HM)	+	-	nvt/nvt	2,10/0,75	3,6/1,7
	PSF	+	-	4,00/nvt	4,70/2,30	7,5/3,9
	PEU	+	+	5,80/5,10	10,5/9,0	8,5/8,0
30	nd : niet bepaald					
	a) +: onveranderd					
	-: gedilateerd					
35	b) +: niet of nauwelijks gefragmenteerd					
	-: afname van de mechanische eigenschappen					
	--: treksterkte is tot zeer lage waarden afgenomen					
	---: zeer vergaand gefragmenteerd, de prothesen vertonen scheuren					
40	c) FR(0,5) <sub>v</sub> /FR(0,5) <sub>n</sub> : FR(0,5)-waarde in Newton voor implantatie / FR(0,5)-waarde in Newton na implantatie					
	d) TS <sub>v</sub> /TS <sub>n</sub> : maximale treksterkte in Newton voor implantatie / maximale treksterkte in Newton na implantatie					
	e) R <sub>v</sub> /R <sub>n</sub> : rek bij maximale treksterkte in mm voor implantatie / rek bij maximale treksterkte in mm na implantatie					

45

CONCLUSIES

1. Microporeuze buisvormige structuren, gekenmerkt doordat de wand samengesteld is uit een mengsel van enerzijds een matrix van een (co)polymeer met bij lichaamstemperatuur elastomere eigenschappen en anderzijds een in deze matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, met dien verstande, dat mengsels van enerzijds polyesterurethanen of polyetherurethanen en anderzijds polymelkzuur zijn uitgesloten.
2. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is.
3. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is, dat opgebouwd is uit eenheden, die in het lichaam voorkomen en waarvan de afbraakprodukten geen nadelige reacties veroorzaken.
4. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, 2 of 3, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is, gekozen uit de groep bestaande uit polyesters, polyorthoesters, polyanhydriden en poly( $\alpha$ -aminozuren) en copolymeren zoals polydepsipeptides.
5. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbare (co)polymeer is, gekozen uit de groep bestaande uit (co)polymeren opgebouwd uit L-melkzuur, D,L-melkzuur, glycolzuur,  $\alpha$ -hydroxyvaleriaanzuur,  $\epsilon$ -caprolacton en  $\alpha$ -aminozuren zoals glycine en L-analine.
6. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat zowel het (co)polymeer dat bij lichaamstemperatuur elastomere eigenschappen bezit als het (co)polymeer dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is.

7. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is gekozen uit de groep bestaande uit polyesters, polyorthoesters, polyanhydriden en poly( $\alpha$ -aminozuren) en copolymeren zoals polydepsi-peptides.

8. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 6 of 7, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is, die opgebouwd is uit eenheden, die in het lichaam voorkomen en waarvan de afbraakprodukten geen nadelige reacties veroorzaken.

9. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 6, 7 of 8, met het kenmerk, dat het in de elastomere matrix opgenomen (co)polymeer, dat bij lichaamstemperatuur kristallijn is resp. een glastemperatuur van ten minste 37°C bezit, een biodegradeerbaar (co)polymeer is, gekozen uit de groep bestaande uit (co)polymeren opgebouwd uit L-melkzuur en D,L-melkzuur, glycolzuur,  $\alpha$ -hydroxyvaleriaanzuur,  $\epsilon$ -caprolacton en  $\alpha$ -aminozuren zoals glycine en L-analine.

10. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, 6, 7, 8 of 9, met het kenmerk, dat het elastomere (co)polymeer is opgebouwd uit eenheden die in het lichaam voorkomen en waarvan de afbraakprodukten geen nadelige reacties veroorzaken.

11. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, 6, 7, 8 of 10, met het kenmerk, dat het elastomere (co)polymeer gekozen is uit de groep bestaande uit polyesters, polyorthoesters, polyanhydriden en poly( $\alpha$ -aminozuren) en copolymeren zoals polydepsi-peptides.

12. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 1, 6, 7, 8, 9, 10 of 11, met het kenmerk, dat het elastomere (co)polymeer is gekozen uit de groep bestaande uit (co)polymeren opgebouwd uit L-melkzuur, D,L-melkzuur, glycolzuur,  $\alpha$ -hydroxyvaleriaanzuur,  $\epsilon$ -caprolacton en  $\alpha$ -aminozuren zoals glycine en L-analine.

13. Microporeuze buisvormige structuren volgens een of meer der conclusies 1-12, met het kenmerk, dat deze als bloedvatprothesen worden toegepast.

14. Microporeuze buisvormige structuren volgens een of meer der conclusies 1-13, met het kenmerk, dat de gewichtsverhouding van het

9001428

elastomere (co)polymeer tot het niet-elastomere (co)polymeer 60:40 tot 99:1 bedraagt.

15. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat de gewichtsverhouding van het elastomere (co)polymeer tot het niet-elastomere (co)polymeer 80:20 tot 95:5 bedraagt.

16. Microporeuze buisvormige structuren volgens een of meer der conclusies 1-15, met het kenmerk, dat de poriegrootte 5-200µm en de porositeit 10-95% bedragen.

10 17. Microporeuze buisvormige structuren volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat de poriegrootte 30-100µm en de porositeit 70-90% bedragen.

\*\*\*\*