

(19) SE

(51) Internationell klass⁶
A61L 27/00, A61F 2/24, C23C 8/24(21) Patentansöknings-
nummer 9401967-6

Ansökan inkommen som:

(45) Patent meddelat 1996-11-25

(41) Ansökan allmänt tillgänglig 1995-12-09

(22) Patentansökan inkom 1994-06-08

(24) Löpdag 1994-06-08

(62) Stamansökans nummer

(86) Internationell ingivningsdag

(86) Ingivningsdag för ansökan
om europeisk patent

(83) Deposition av mikroorganism

- svensk patentansökan
fullföljd internationell patentansökan
med nummer
- omvandlad europeisk patentansökan
med nummer

(30) Prioritetsuppgifter
- -
**PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET**

- (73) PATENTHAVARE Christian Olin, Åkersbergsgatan 1 B 582 52 Linköping SE
 (72) UPPEFINNARE Christian Olin, Linköping SE, Erik Johansson, Uppsala SE
 (74) OMBUD Kurt Lautmanns Patentbyrå AB
 (54) BENÄMNING Metod att förbättra biokompatibiliteten hos proteser och
andra mekaniska delar för insättning i blodbanan i
människokroppen samt produkter framställda därav
- (56) ANFÖRDA PUBLIKATIONER:
WO A1 9202197 (A61F 2/24), EP A1 0449793 (C23C 8/24)

(57) SAMMANDRAG:

Metod att förbättra mekaniska hjärtklaffar och andra me-
kaniska delar som insätts i människokroppen genom att
minska deras benägenhet att medverka till bildning av
blodproppar och genom att förbättra deras mekaniska och
biokompatibla egenskaper. Produkterna, t.ex. hjärtklaffar,
framställs av titan eller en titanlegering som behandlas
med ren kvävgas i vacuum vid hög temperatur, så att ett
ytskikt av titannitrid bildas. Uppfinningen gäller också
produkter, såsom hjärtklaffar, framställda av titan eller
titanlegering med ett ytskikt av titannitrid.

5 Uppfinningen gäller en metod att förbättra mekaniska hjärt-
klaffar och andra detaljer som insättes i människokroppen
genom att minska deras benägenhet att medverka till bild-
ning av blodproppar och att dessutom förbättra produkter-
nas mekaniska och biokompatibla egenskaper. Uppfinningen
10 gäller också produkter, framställda genom användande av
metoden.

Uppfinningens bakgrund

15 Hos de flesta patienter som opereras för att de fått hjärt-
klaffsfel är klaffen så skadad att den inte kan repareras
utan måste ersättas med en konstgjord klaff. De konstgjor-
da hjärtklaffar som för närvarande finns är av två allmän-
na typer: biologiska och mekaniska.

20 Biologiska hjärtklaffar är vanligtvis tillverkade av bio-
logisk vävnad, behandlad med glutaraldehyd och monterade
på stents. Den huvudsakliga fördelen med biologiska hjärt-
klaffar är att de ofta kan användas utan antikoagulerings-
25 medel. Nackdelen är att de har en tendens att kalcifieras
med tiden, särskilt hos yngre patienter.

Mekaniska hjärtklaffar framställes vanligtvis av pyro-
lytiskt kol eller av kombinationer av pyrolytiskt kol
30 och metall. Fördelen med mekaniska hjärtklaffar är deras
långa livstid, nackdelen är behovet av livslång antikoa-
guleringsterapi och det störande ljud som de ibland ger
ifrån sig.

35 De två mest använda mekaniska hjärtklaffarna är idag til-
ting disk valves och bileaflet valves. Under de senaste
åren har bileaflet valves fått ökad popularitet och har

i stor utsträckning ersatt tilting disk valves. Anledningen är att de är relativt lätta att implantera, särskilt i mitralläget. Dessutom har de låg ljudnivå och risken för tromboemboliska komplikationer är låg.

5

Den mest allmänt använda bileaflet hjärtklaffen idag är St Jude-klaffen. Den introducerades kliniskt 1977 och har nu använts på mer än 500 000 patienter. Klaffen är helt och hållet tillverkad av pyrolytiskt kol. Den består av ett ventilhus med två plana semicirkulära blad med en gångjärnsmekanism och som tillåter bladen att öppna till 85° grader.

10

En annan bileaflet klaff som har fått ökad användning under senare år är Carbomedics-klaffen. Den liknar i stort sett St Jude-klaffen men har en något annorlunda gångjärnsmekanism och öppnas till 78° grader. Den har en metallring (av titan) runt omkring ventilhuset för att öka dess styvhet, varigenom risken för klaffläckage minskas och synbarheten med röntgen förbättras.

15

20

En tredje bileaflet hjärtklaff som nyligen har introducerats på marknaden är Sorin Bicarbon-klaffen. I motsats till de ovannämnda två bileaflet-klaffarna tillverkas Bicarbon-hjärtklaffen i Europa. Den har ett ventilhus av titan, belagt med en tunn film av turbostratiskt kol (Carbofilm) i hopp om att förbättra hemokompatibiliteten. Användningen av titan i ventilhuset underlättar tillverkningen och förbättrar synligheten i röntgen.

25

30

Nackdelar med nu tillgängliga mekaniska hjärtklaffar

Även om de flesta av de nu använda mekaniska hjärtklaffarna fungerar bra, har de ett antal nackdelar. Bland dessa kan nämnas:

35

1) Beroende på ofullkomligheter i konstruktionen förekommer en kontinuerlig förstöring av blodbeståndsdelar (trombocyter, vita och röda blodceller), vilket som resultat ger aktivering av patientens koaguleringsystem och därmed en benägenhet till blodproppsbildning i klaffen. För att förebygga dessa s.k. tromboemboliska komplikationer måste patienten undergå livslång antikoaguleringssterapi, vilken i sig själv, om den inte sköts på rätt sätt, kan ge livshotande blödningar.

10

2) Hos patienter med försämrad hjärtfunktion och hög puls, kan läckaget vid klaffens tillslutning bli hög. Detta gäller särskilt för större hjärtklaffar i mitralposition, där läckaget kan bli så högt som 30% av slagvolymen i vissa situationer.

15

3) Hos unga och fysiskt aktiva patienter kan ljudnivån från hjärtklaffen bli störande för patienten och hans omgivning.

20

4) Hjärtklaffen är dyr och komplicerad att tillverka. Kostnaden för kunden är för närvarande 20 000 SEK per enhet.

25 Önskvärda egenskaper hos en idealisk hjärtklaff

1) Den bör ha god hemodynamisk funktion, dvs den skall ge ostört flöde framåt och stänga med liten tillbakaströmning.

30

2) Den bör ha ett fysiologiskt flödesmönster med frånvaro av skjuvspänning och återgående strömmar.

3) Den bör i minsta möjliga utsträckning aktivera patientens koaguleringsystem och således vara resistent mot tromboembolism, även om konventionella antikoaguleringsmedel inte användes.

35

4) Den bör vara lätt att sätta in på ett säkert sätt, även av oerfarna kirurger. De rörliga delarna bör vara skyddade av ventilhuset och bör företrädesvis röra sig i samma riktning som den naturliga klaffen, så att hjärtklaffen kan insättas i mitralisostiet utan avlägsnande av mitralklaffens upphängningsapparat, (vilket är viktigt för den vänstra hjärtkammarens funktion).

5) Den bör vara mekaniskt tillförlitlig och hållbar mot förslitning.

6) Klafffunktionen bör vara möjlig att monitorera, registrera och studera utan ingrepp, t.ex. genom ekokardiografi eller röntgen.

7) Ljudet från hjärtklaffen bör inte störa patienten.

8) Den bör vara lätt att tillverka och marknadsföra.

En ny konstruktion av en mekanisk hjärtklaff visas i Fig 1 - 10. (C. Olin, svensk patentansökan 9002603-0). Detta är en bileaflet-konstruktion men enligt en ny princip. Klaffbladen rör sig i samma riktning som naturliga hjärtklaffar och har en kortare rörelsebåge än andra bileaflet-konstruktioner. Klaffarna är lätt kurvformade i transversell och longitudinal riktning, vilket förbättrar blodflödet. Snabbare och bättre tillslutning erhålles också.

Materialegenskaper hos hjärtklaffen enligt uppfinningen.

Det ställs således mycket höga krav på material, ytor och konstruktion för att uppfylla de ovan beskrivna kraven på en idealisk mekanisk hjärtklaff samt att undvika de beskrivna nackdelarna och uppfylla önskade tillverkningsaspekter.

Titan och titanlegeringar är välkända material för användning i proteser, implantat och andra biotekniska applikationer beroende på unika egenskaper när det gäller korrosion och biokompatibla egenskaper samt kombinationen av låg densitet och hög mekanisk hållfasthet. Användningen av titan och titanlegeringar i applikationer med glidande kontakt ger alltid allvarliga slitage- och friktionsproblem, eftersom relativt låg hårdhet och egenskaper gällande adhesion och oxidation ger svåra problem med friktion och förslitning. En oförutsebar ökning i friktion och förslitning leder ofta till oacceptabla driftsstörningar.

Med en speciellt utvecklad ytbehandlingsmetod för titan och titanlegeringar, TiSurf Process[®] kan många av ovan beskrivna problem avsevärt minskas eller helt elimineras. Med denna metod skapas ett rent keramiskt ytskikt bestående av titannitrid (TiN). Ytskiktet är hårt, ger en låg friktion och försumbar nötning. Ännu ej publicerade resultat från experiment med tester av benägenheten till blodproppsbildning visar helt unika och förbättrade egenskaper för med denna metod ytomvandlat titan och titanlegeringar jämfört med konventionella material använda i hjärtklaffar.

Enligt den ovannämnda nya behandlingsmetoden TiSurf Process[®] behandlas titan eller titanlegeringar i vacuum med ren kvävgas vid en temperatur på 650 - 1000°C så att metallens ytskikt omvandlas till ett genomgående, likformigt fördelat nitridskikt med jämn tjocklek och med hög renhet. Ytskiktet har även invändig täckning och täckning på "svåråtkomliga" ställen, exempelvis invändigt i rör, kapillärer etc. Detta nitridskikt har hög hårdhet, c:a 2000 HV 0,05 och har exceptionellt god vidhäftning. Skiktet har goda friktions- och nötningsegenskaper, korrosionsskyddande egenskaper och har goda biokompatibla egenskaper. Då man utgår från titanlegeringar erhålles ett rent nitridskikt som är utarmat på skadliga legeringsmetaller.

Enligt TiSurf-processen (Erik Johansson, Helena Westberg, europeisk patentansökan nr 91850067-9) erhålles ett nitridskikt med väsentligt förbättrade egenskaper i jämförelse med tidigare kända metoder. Metoden är dessutom enkel och billig att genomföra. Uppfinningen gäller en metod att genom beläggning av ytan med ett nitridskikt enligt TiSurf-processen, förbättra egenskaperna hos mekaniska hjärtklaffar både när det gäller deras benägenhet att medverka till bildning av blodproppar och när det gäller mekaniska och biokompatibla egenskaper. Metoden kan också användas på andra mekaniska produkter som insätts i kroppen, i kontakt med det cirkulerande blodet, exempelvis blodpumpar. Uppfinningen gäller också produkter framställda med användande av metoden.

Mera speciellt gäller uppfinningen en mekanisk bileaflet-hjärtklaff framställd av titan eller titanlegering med ett nitridskikt enligt ovanstående beskrivning i ytan. Som ett exempel visas en hjärtklaff enligt den ovannämnda av C. Olin patentsökta konstruktionen (svensk patentansökan 9002603-0), vilken enligt uppfinningen tillverkats av titan med ytbehandling enligt uppfinningen så att ett nitridskikt bildats i ytan. Hjärtklaffen har en unik konstruktion enligt Fig 1 - 10. Kombinationen av materialegenskaper hos det ytbehandlade titanet och hjärtklaffens konstruktion ger alla de fördelar som önskas av en ideal hjärtklaff. Det ytbehandlade titanet har visat sig ge mindre benägenhet för blodproppsbildning vid implantation i blodbanan jämfört med exempelvis pyrolytiskt kol som i dagsläget är det helt dominerande materialet. Tack vare den ovannämnda ytbehandlingen kan hela hjärtklaffen vara tillverkad av titan, vilket avsevärt förbilligar tillverkningen och dessutom underlättar funktionskontrollen i röntgen. Genom en kombination av en unik konstruktion hos hjärtklaffen och unika materialegenskaper som medger användning utan antikoagulerande läkemedel och därmed

nödvändiga kontroller kan det öppna sig möjligheter för en världsomfattande användning av denna nya hjärtklaff. Det unika materialet kan dessutom användas för andra detaljer som insättes i människokroppen och ge produkter med minskad benägenhet att medverka till bildning av blodproppar och med förbättrade mekaniska och biokompatibla egenskaper.

Kort beskrivning av ritningarna

10

Fig 1-10 visar en hjärtklaff enligt svensk patentansökan 90026030 som tillverkats av titan med ett yt-skikt enligt uppfinningen,

15

Fig 11 visar ytan sett i tvärsnitt av en detalj tillverkad av titanlegeringen Ti-6Al-4V (ASTM Grade 5) med ett rent, heltäckande nitridskikt i ytan enligt TiSurfmetoden (TiSurf Process[®]), ytskiktet har ljus kontrast och bilden är tagen med svepelektronmikroskop (SEM).

20

Fig 12-13 visar ytor av olika material som implanterats i blodbanan på försöksdjur och

Fig 14 visar ett diagram över blodproppsbeläggning på de undersökta materialen.

25

Exempel

Försök som visar minskad risk för blodproppar.

30

För att studera ytan på titan och titanlegering (Ti-6Al-4V) behandlade med TiSurf Process[®] med avseende på Ti-ytans benägenhet att ge upphov till blodproppsbildning och jämföra dess egenskaper i detta avseende med material som f.n. används i hjärtklaffproteser utfördes experiment på får. Diskar med samma ytfinish som i klaffproteser implanterades i blodbanan på sövda får via ett snitt i bröstskorgen. Upp till fyra olika material kunde samtidigt

35

5 studeras och jämföras i ett får och sammanlagt användes
8 får, (Fig 12-13). De material som studerades var pyro-
lytiskt kol (Pyrolite[®])(C), titan Gr 5 (Ti-6 Al-4V), (Ti),
Titan Gr 5 ytbehandlat med TiSurf Process[®]Ti-6 Al-4V (Ti-
10 S) och glutaraldehydbehandlad hjärtsäck från kalv (Pe).
Det sistnämnda materialet togs från blad i biologiska
klaffproteser och sveptes runt de plastknappar av Delrin
som användes till att föra diskarna i kontakt med blod-
strömmen. Efter två timmar togs diskarna ut och fotogra-
15 ferades bredvid varandra (Fig 12-13). Därefter fixerades
de i buffrad glutaraldehydlösning och fotograferades på
nytt en och en med c:a 3 gångers förstoring. Från dessa
foton räknades sedan med planimetrisk teknik fram den
20 yta, "thrombus area", i kvadratmillimeter på varje disk
som var belagd med blodpropp. Vid bedömningen skall ob-
serveras att två av Ti-S-diskarna var belagda med blod-
propp som sannolikt kom från intilliggande kärlvägg som
blivit skadad och som egentligen inte skulle räknas (men
som tagits med). Sammanställningen av resultaten (som
25 ännu inte publicerats) visar att Ti-Surf-ytan hade be-
tydligt mindre (trestjärnig signifikans) blodproppsbe-
läggning än övriga material (Se diagram, Fig 14).

30

35

..

∴

PATENTKRAV

- 5 1. Metod att förbättra egenskaperna hos proteser och andra mekaniska delar, för insättning i blodbanan i människokroppen, genom att minska deras benägenhet att medverka till bildning av blodproppar,
k ä n n e t e c k n a d av att de nämnda produkterna framställs av titan eller titanlegeringar med ett ytskikt av titannitrid (TiN), framställt genom att
10 behandla titan eller titanlegering i vacuum med ren kvävgas vid hög temperatur.
2. Metod enligt patentkrav 1,
k ä n n e t e c k n a d av att det nämnda ytskiktet framställts vid en
15 temperatur på 650 - 1000° C.
3. Metod enligt patentkrav 1 - 2,
k ä n n e t e c k n a d av att det nämnda ytskiktet framställts genom
20 behandling av en titanlegering.
4. Produkter, avsedda att användas som proteser eller andra mekaniska delar, för insättning i blodbanan i människokroppen,
k ä n n e t e c k n a d e av att de är framställda av titan eller en titanlegering med ett keramiskt ytskikt av titannitrid och har minskad benägenhet att
25 medverka till bildning av blodproppar.
5. Produkter enligt patentkrav 4,
k ä n n e t e c k n a d e av att de är framställda av en titanlegering.
- 30 6. Mekanisk hjärtklaff,
k ä n n e t e c k n a d av att den är framställd av titan eller titanlegering med ett ytskikt av titannitrid och har minskad benägenhet att medverka till blodproppsbildning.

7. **Mekanisk hjärklaff enligt patentkrav 6,**
k ä n n e t e c k n a d av att den har en bileafletkonstruktion med lätt
kurvformade klaffar (3) i transversell och longitudinell riktning och med
klaffblad som har en kortare rörelsebåge än andra bileafletkonstruktioner.

5

8. **Blodpump,**
k ä n n e t e c k n a d av att den är framställd av titan eller titanlegering med
ett ytskikt av titannitrid och har minskad benägenhet att medverka till
blodproppsbildning.

FIG.1

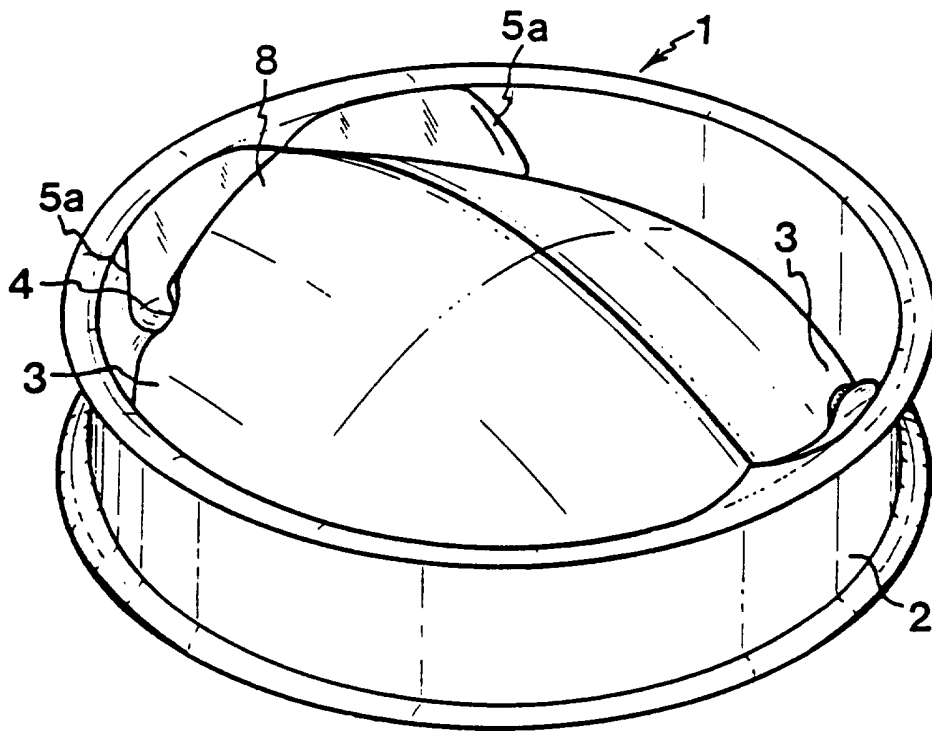


FIG.2

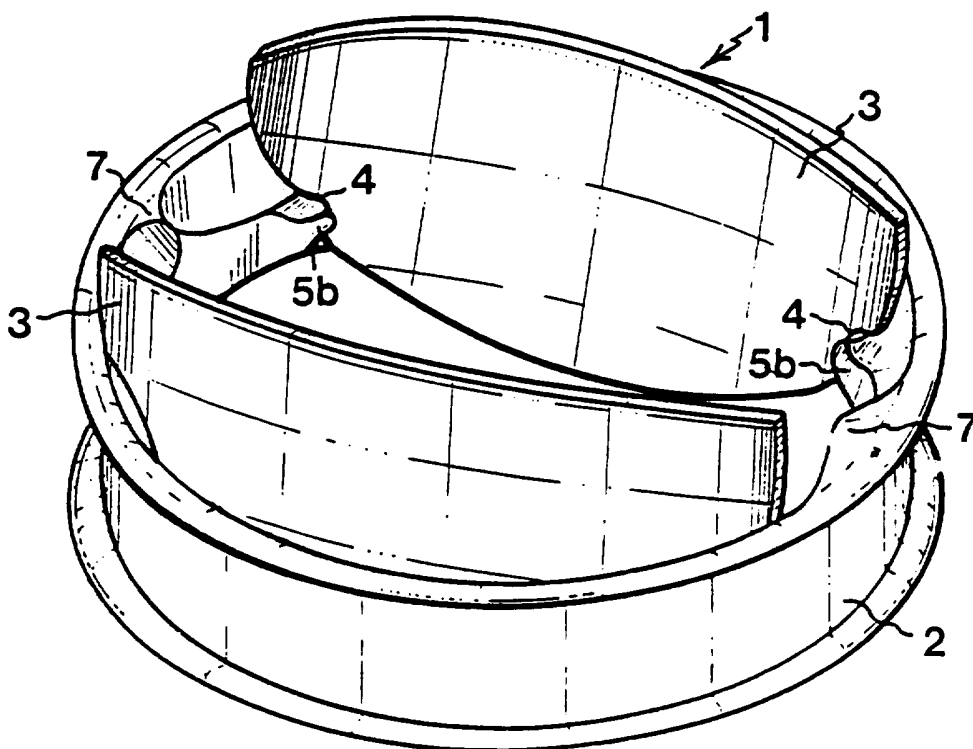


FIG. 3

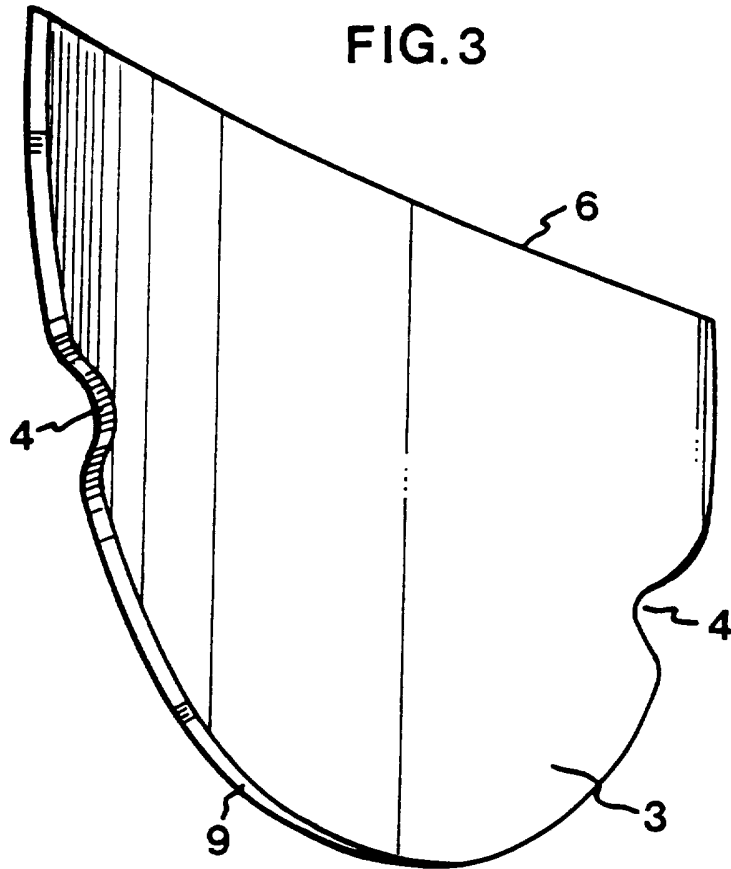


FIG. 4

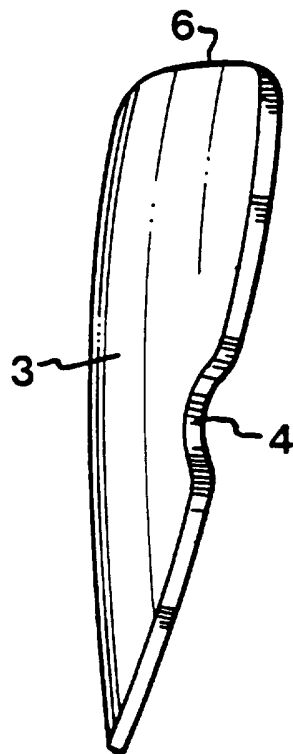


FIG. 5

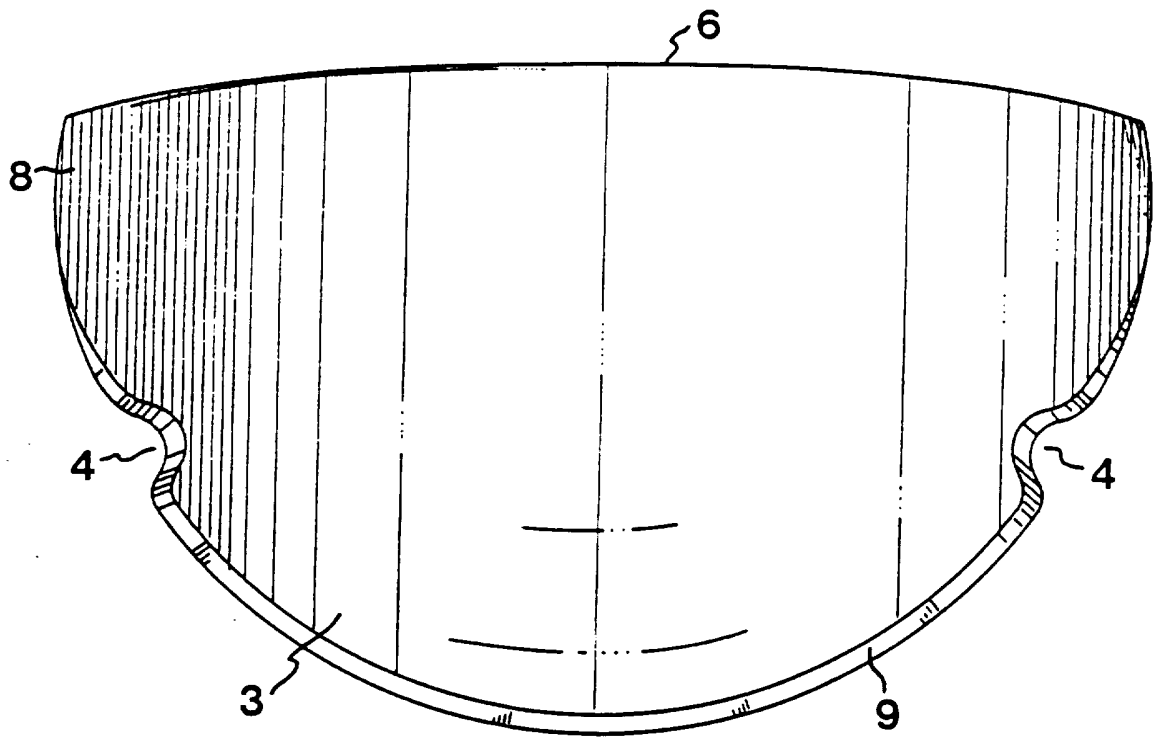


FIG. 10

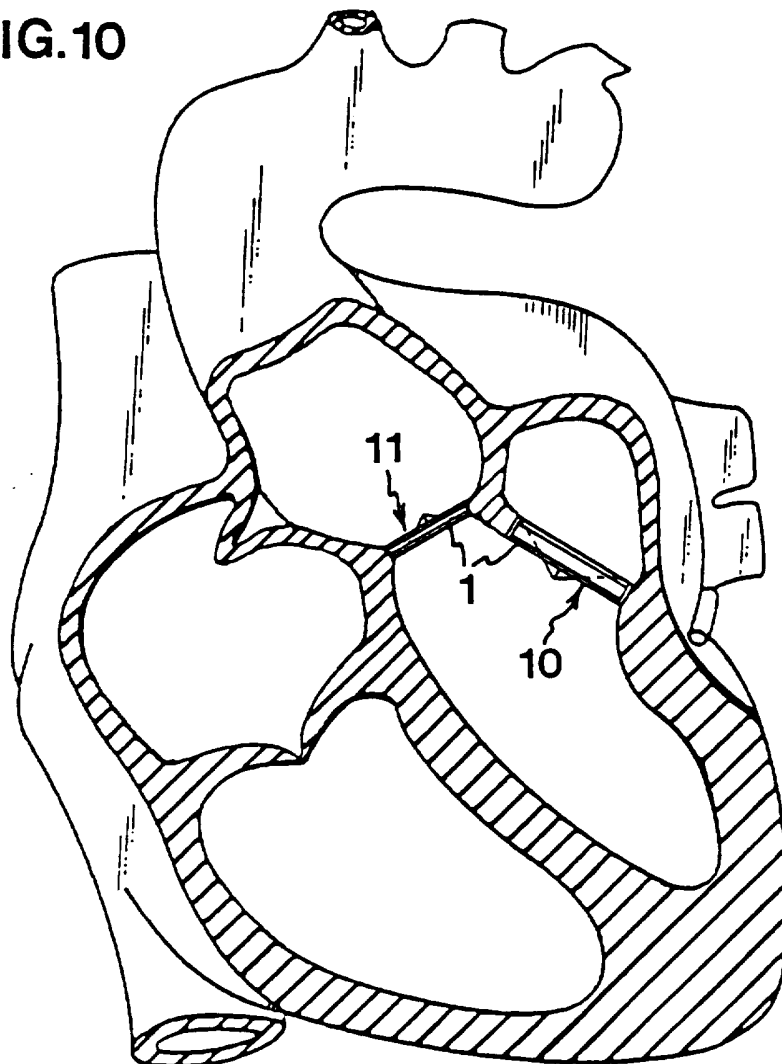


FIG.6

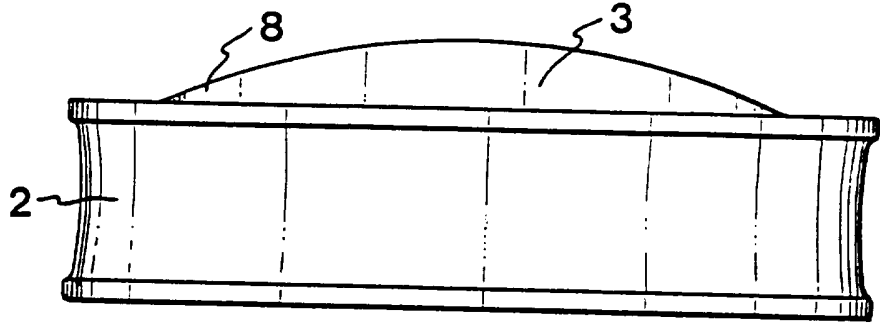


FIG.7

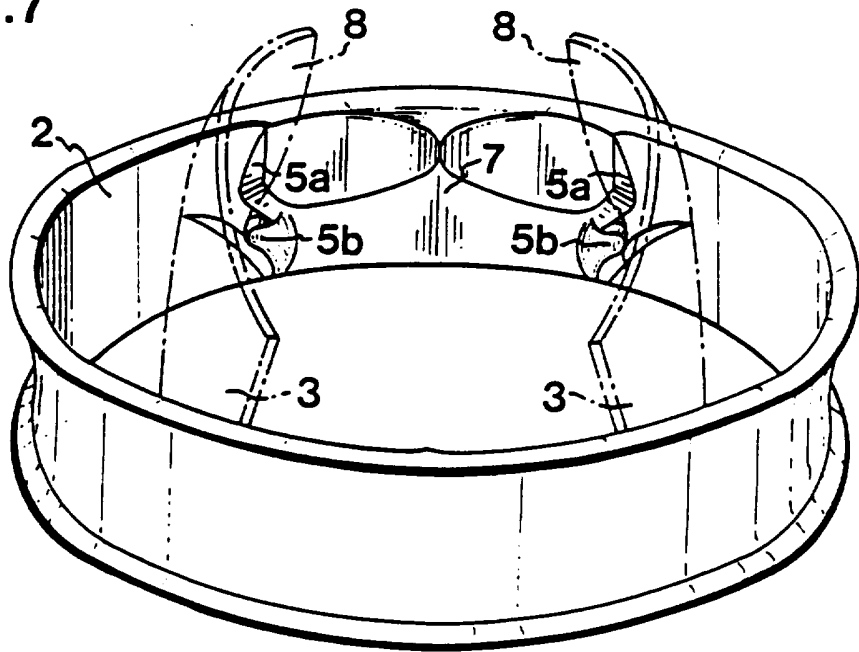


FIG.8

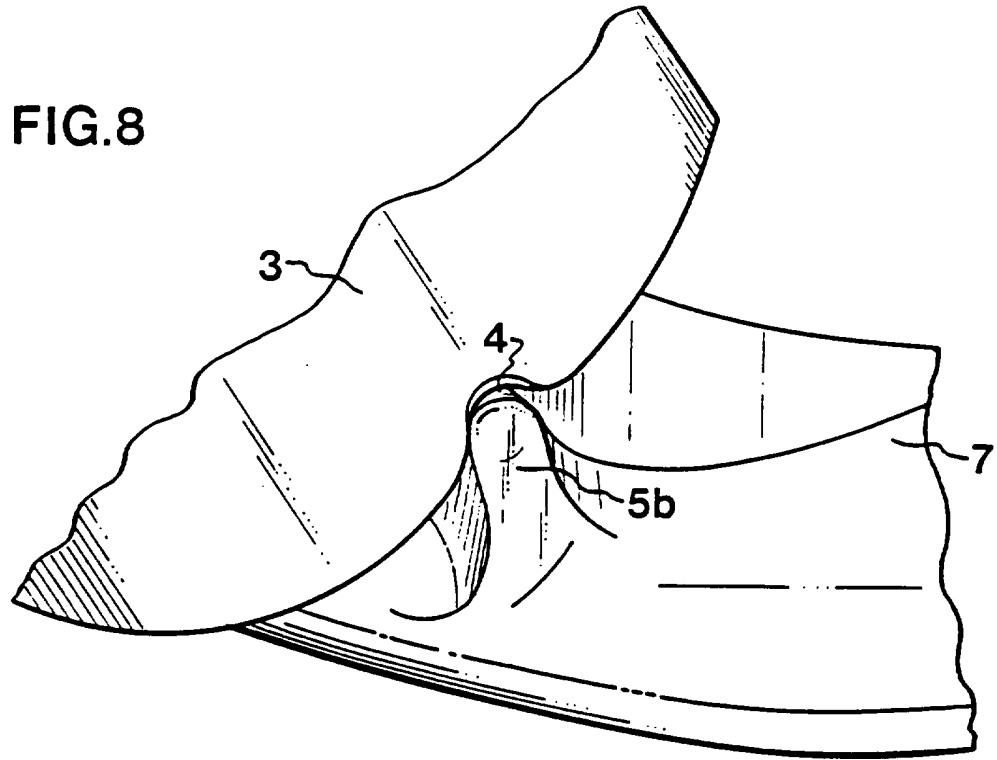


FIG.9

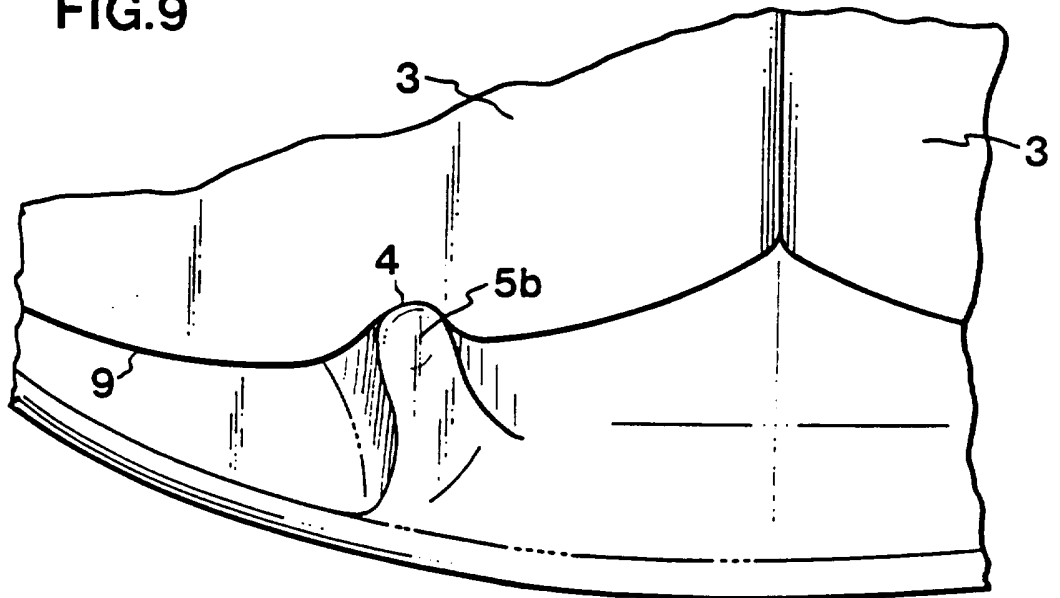


FIG. 11

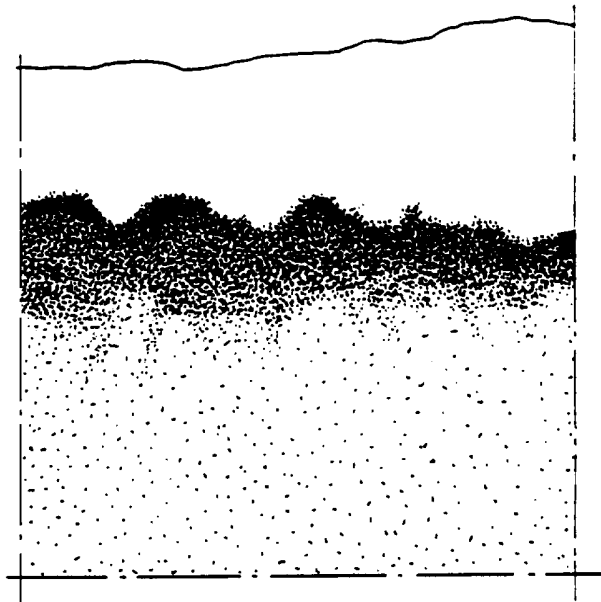


FIG. 12

ANIMAL

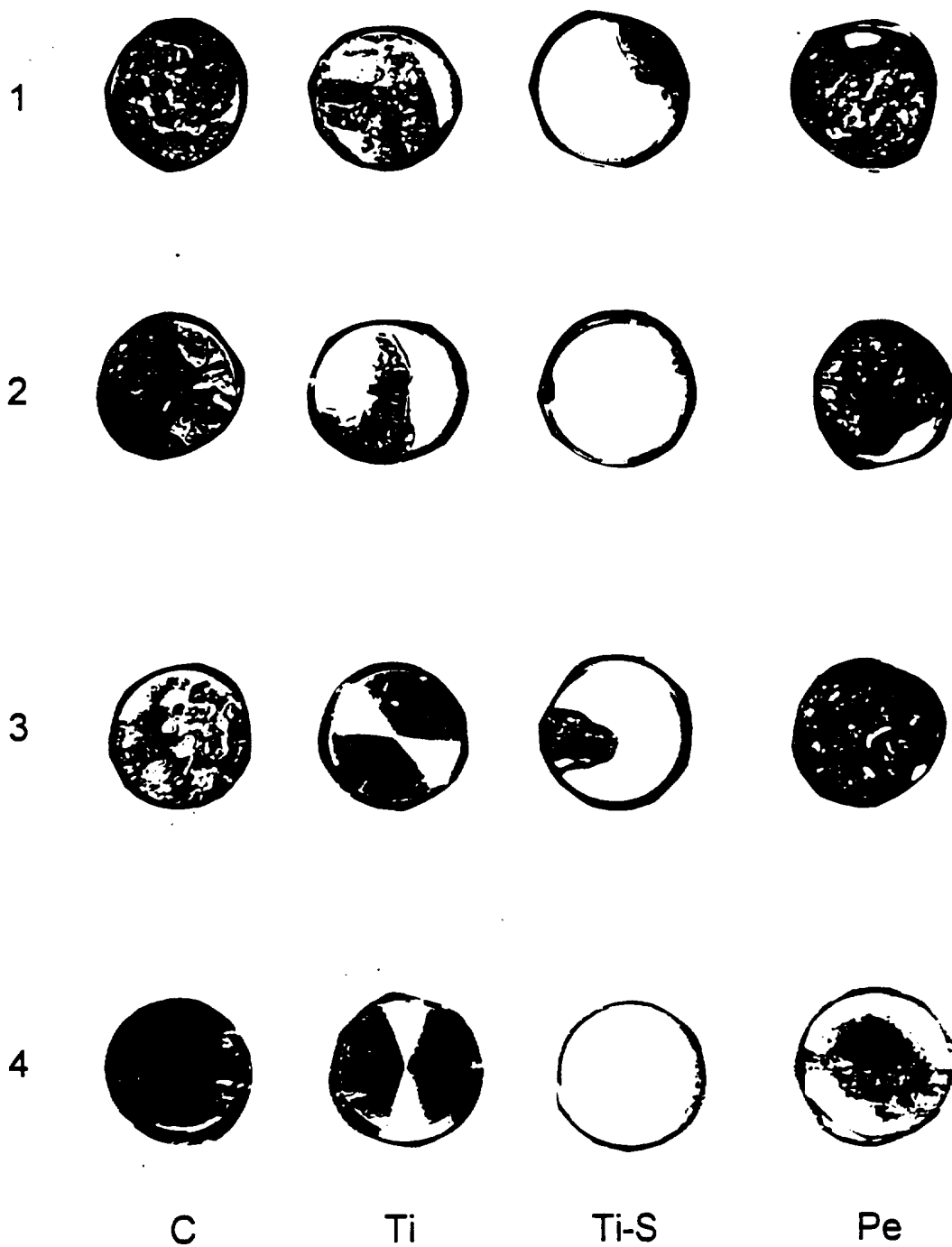


FIG. 13

ANIMAL

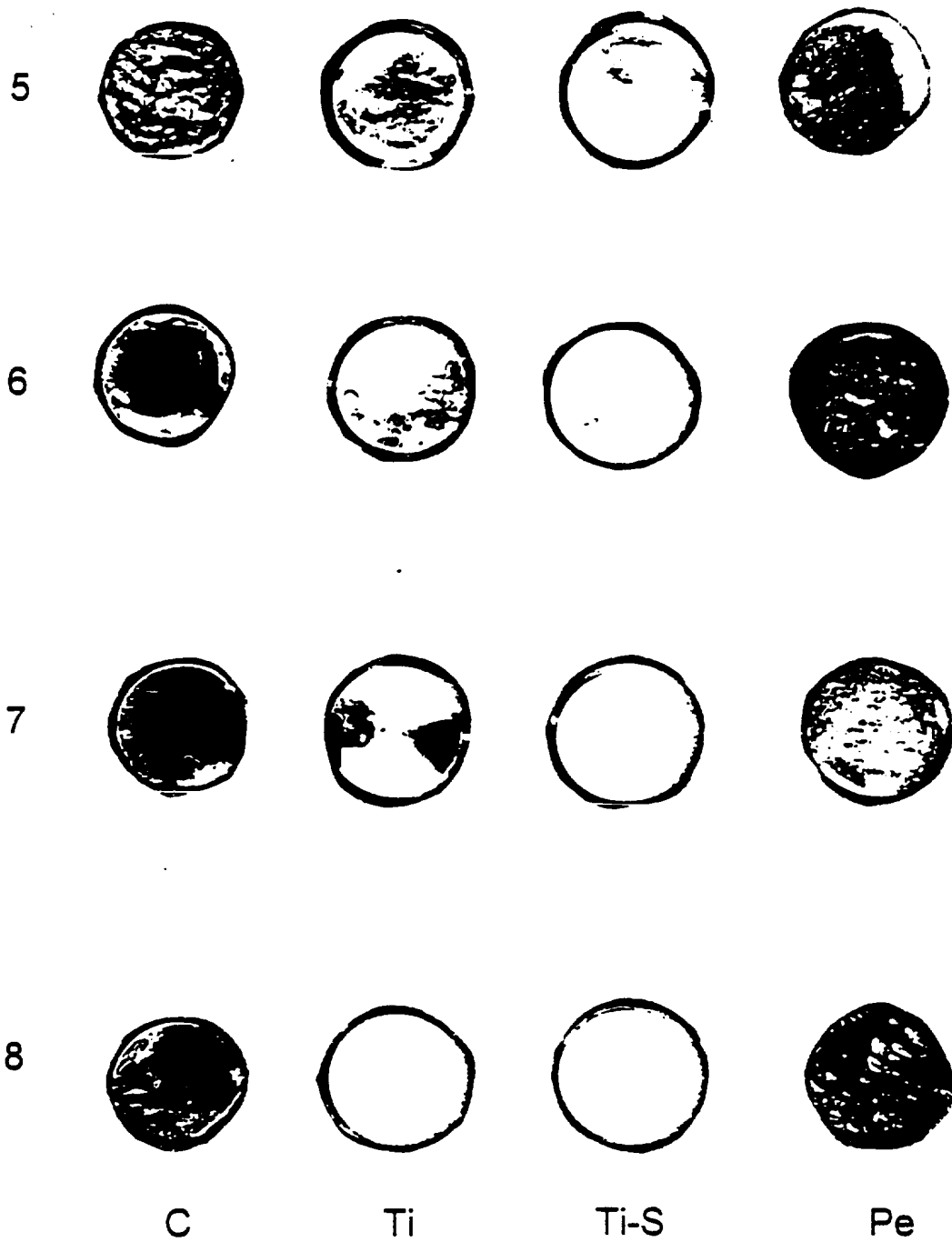
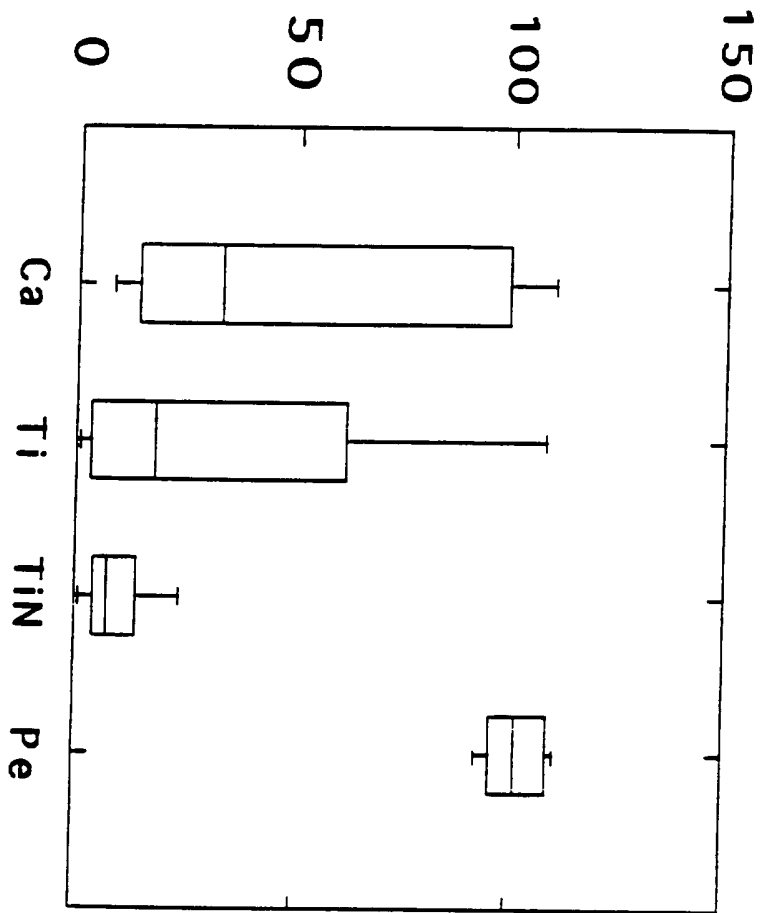


Fig. 14

Yta belagd med blodpropp (mm²)
(Thrombus Area)



Material

Ca: Pyliolytiskt kol
 Ti: Titan, obehandlat
 TiN: Titan, behandlat enligt
 TiSurf-metoden
 Pe: Kalvpenicadium

P<0.0001