

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 940472 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

- (21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **940472**
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61L 31/00
A61L 27/00
A61C 8/00
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.07.1992**
- (23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.02.1994**
- (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.02.1994**
- (43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**
- (86) Kansainvälinen hakemus - **30.07.1992** **PCT/FR1992/000750**
Internationell ansökan - International
application
- (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
02.08.1991 FR 9109909

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • COLETICA, 32, rue Saint Jean de Dieu 69007 Lyon, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Abdul-Malak, Nabil, France, RANSKA, (FR)

2 • Fourcart, Jean, France, RANSKA, (FR)

3 • Huc, Alain, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Ristisilloitetun kollageenin käyttö ommeltavan, biologisesti yhteensopivan ja hitaasti resorboituvan kalvon valmistamiseksi
Användning av tvärbundet kollagen för framställning av en suturerbar biologiskt kompatibel och långsamt resorberbar
membran

Ristisilloitetun kollageenin käyttö ommeltavan, biologisesti yhteensopivan ja hitaasti resorboituvan kalvon valmistamiseksi

5 Keksintö koskee pääasiallisesti ristisilloittavalla aineella ristisilloitetun kollageenin käyttöä ommeltavan, biologisesti yhteensopivan ja hitaasti resorboituvan membraanin valmistamiseksi sekä tällaista membraania. Tällaista membraania voidaan edullisesti käyttää kudoksen ohjattuun regeneroimiseen.

10 Nieman on hiljattain kehittänyt kudoksen ohjatun regeneroimisen käsitteen ja se tarkoittaa käytännössä biologisesti yhteensopivan materiaalin käyttöä erottamaan in vivo kaksi solupopulaatiota toisistaan.

15 Sen periaate on seuraava:

 Kun elävässä kudoksessa syntyy tyhjä tila, se täyttyy tämän tyhjän tilan viereisten solujen jälkeläisillä, jotka jakaantuvat nopeimmin, paitsi jos niiden pääsy rajoitetaan vapaaehtoisesti yhdentyypisillä soluilla, jotka

20 jakaantuvat yksinään täyttäen tyhjän tilan.

 Tätä periaatetta hyödynnetään kudoksen ohjatussa regeneraatiossa vaurioituneiden kudosten orientoimiseksi klinikon haluamaan suuntaan.

 Siten esimerkiksi parodontologiassa on hyvin vaikea korjata juuren ympärillä olevaa kiinnityskudosta, kun se on vaurioitunut. Kiinnityskudoksen arpeutumisprosessissa itse asiassa epiteeli regeneroituu nopeammin kuin kiinnityskudos ja se pyrkii täyttämään tämän tilan.

 Tässä tapauksessa käytetyssä kudoksen ohjatussa regenerointitekniikassa eristetään kiinnityskudoksen normaalisti täyttämä alue niin, että se on epiteelin ulottumattomissa. Tämä operaatio voidaan suorittaa kudoksiin istutetun biologisesti yhteensopivan materiaalin avulla. Tällaisen materiaalin kuvaus on tämän keksinnön kohteena.

30

Tänä päivänä tunnetaan kahdentyyppisiä tuotteita, joita voidaan käyttää tällaiseen kudoksen ohjattuun regenerointiin.

5 Ensimmäkin tunnetaan paisutetusta polytetrafluorietyleenistä valmistettuja kalvoja, joita myydään kaupallisesti nimellä Gore-Tex^R, jotka eivät resorboidu. Niiden etuna on se, että ne pysyvät intakteina koko implantaation ajan ja täyttävät siten täysin niille asetetun tehtävän toimia esteenä.

10 Kuitenkaan niitä ei voida jättää paikoilleen ikuisesti ja ne edellyttävät kahta kirurgista toimenpidettä, ensimmäkin materiaalin laittaminen paikoilleen, toisen kerran kuuden - kahdeksan viikon kuluttua kerran alkaneen regeneraatioilmiön jatkamiseksi.

15 Toisaalta resorboituvia kalvoja, jotka ovat muodostuneet kollageenistä ja muista polymeereistä, kuten polyglykolaateista, ei tarvitse irroittaa, sillä ne poistuvat resorboitumalla.

20 Kuitenkin niiden resorboitumisaika on suhteellisen lyhyt ja ne eivät aina kaikissa tapauksissa ehdi aloittaa riittävää regeneroitumista, sillä ne pysyvät intakteina liian vähän aikaa.

25 Tämä keksinnön tarkoitus on tarjota kudosten ohjattuun regenerointiin uutta kalvomateriaalia, joka on ommeltavaa, biologisesti yhteensopivaa ja hitaasti resorboituvaa.

Tämän keksinnön tarkoitus on myös tarjota menetelmä erityisesti tällaisten kalvojen perusmateriaalin valmistamiseksi.

30 Tämän keksinnön avulla tämä tekninen ongelma voidaan ratkaista ensimmäistä kertaa yksinkertaisesti, luotettavasti, halvalla, käyttökelpoisena teolliseen mittakaavaan ja lääketieteessä käytettäväksi.

35 Täten ensimmäkin tämä keksintö tarjoaa ristisilloittavalla aineella ristisilloitetun kollageenin käytön

parhaan membraanin valmistamiseksi kudoksen ohjattuun re-
 generointiin, joka membraani on ommeltava, biologisesti
 yhteensopiva ja hitaasti resorboituva, sille on tunnus-
 omaista, että mainittu membraani sisältää joko ristosil-
 5 loitettua kollageenia, joka on valmistettu koaguloitussa
 tilassa olevasta kollageenista, joka sitten on koaguloitu
 kollageenigeeliksi koaguloivalla aineella, tai se on seka-
 membraanina, joka sisältää kollageeni- tai atelokollagee-
 ni-glukosaminogluukaaniseossien, jonka päälle on kaadettu
 10 kollageenigeeliä ennen sen ristosilloittamista.

Erään toteutusmuunnelman mukaan ristosilloittamis-
 aste on sellainen, että kollageenin denaturaatiolämpöti-
 lassa ilmenee ainakin 15 °C:n nousu, ja vielä mielellään
 vähintään 20 °C:n nousu natiiviin kollageeniin verrattuna.

15 Ristosilloittavaksi aineeksi voidaan valita mikä
 tahansa tunnettu kollageenia ristosilloittava aine. Se voi
 olla esimerkiksi aldehydi, kuten dialdehydi, erityisesti
 glutaraldehydi. Mutta mieluiten ristosilloittava yhdis-
 te sisältää difenyylifosforyyliatsidia (lyhennettynä
 20 DPPA:ta). Päinvastoin kuin muut ristosilloittavat aineet,
 DPPA aiheuttaa ristosilloittumisen eikä kiinnity materiaa-
 lin pintaan.

Itse ristosilloitusprosessi on alan ammattimie-
 hen hyvin tuntema. DPPA:lla suoritettavan ristosilloitus-
 25 menetelmän kohdalla voidaan viitata keksijän aikaisem-
 paan patenttihakemukseen, joka on julkaistu numerolla
 FR-A-2 645 870, joka liitetään tähän viitteenä.

Kollageenina voidaan käyttää natiivia kollageenia,
 erityisesti tyyppin I tai tyyppin III kollageenia.

30 Erään erityisen toteutusmuunnelman mukaan voidaan
 myös käyttää atelokollageenia, vaikka se on vähemmän suo-
 siteltavaa.

Erään toisen edullisen toteutusmuunnelman mukaan
 edellä mainittu sekamembraani tehdään huokoiseksi, jolloin
 35 se muistuttaa sientä, joka on valmistettu edeltävällä lyo-

filisointivaiheella lähtöaineena käytetystä geelistä, joka on muodostunut kollageenin tai atelokollageenin ja glukosaminogluukaanin seoksesta.

5 Eräältä toiselta kannalta tämä keksintö kattaa myös parhaan ommeltavan, biologisesti yhteensopivan ja hitaasti resorboituvan membraanin kudoksen ohjatuksi kasvattamiseksi, joka membraani sisältää ristisilloittavalla aineella ristisilloitettua kollageenia, sille on tuunnusomaista, että mainittu membraani sisältää joko ristisilloitettua 10 kollageenia, jossa lähtöaineena on käytetty koaguloitunutta kollageenia, joka sitten on koaguloitu kollageenigeeliksi koaguloivalla aineella, tai se on sekamembraanina, joka sisältää sienen, joka on kollageeni- tai atelokollageeni-glukosaminogluukaanin seos, johon on kaadettu kollageenigeeliä ennen sen ristisilloittamista. 15

Erään toteutusmuunnelman mukaan ristisilloittamisa-aste suunnitellaan niin, että saadaan ainakin 15 °C:n nousu ristisilloitetun kollageenin denaturoitumislämpötilassa verrattuna natiiviin kollageeniin, vielä mieluiten ainakin 20 °C:n nousu. Paras ristisilloitusaine on difenyylifosforyyliatsidi, lyhennettynä DPPA. 20

Erään toteutusmuunnelman mukaan kollageeni on atelokollageenia.

Erään edullisen toteutusmuunnelman mukaan kollageeni on natiivia I- tai III-tyypin kollageenia. 25

Erään toisen toteutusmuunnelman mukaan kollageeni tai atelokollageeni sekoitetaan glukosaminogluukaaniin ennen seoksen ristisilloittamista edellä mainitulla ristisilloitusaineella.

30 Erään toisen edellä mainitun sekakalvon toteutusmuunnelman mukaan se on huokoinen etenkin, kun se on valmistettu lyofilisoimalla kollageenin tai atelokollageeni-glukosaminogluukaaniseoksen lähtöaineena käytetystä geelistä.

Erään toisen toteutusmuunnelman mukaan tämä seka-
kalvo sisältää sienen, joka on valmistettu natiivin kol-
lageenin ja glukosaminoglukaanin, etenkin kondroiini-4-
sulfaatin seoksesta, johon on kaadettu natiivin kollagee-
5 nin geeliä. Sientä on puristettu kokoon edullisesti pai-
neen alaisena, erityisesti 15 MPa:n (150 baarin) painees-
sa, ennen kuin geeliä on kaadettu.

Tämän keksinnön piirissä glukosaminoglukaaneina
voidaan käyttää edullisesti glukosaminoglukaania, joka on
10 rakenteeltaan erityisesti hyaluronihappoa, kondroitini-4-
sulfaattia, kondroitini-6-sulfaattia, dermataanisulfaat-
tia, heparaanisulfaattia, kerataanisulfaattia, hepariinia
ja sen johdannaisia, erityisesti hepariineja, joiden mole-
kyyllipaino on noin 2 000:sta noin 10 000:een.

15 Glukosaminoglukaanien suhteellinen osuus kollagee-
niin tai atelokollageeniin nähden on mieluiten 18 - 25 %.

Glukosaminoglukaanin sekoittaminen kollageeniin tai
atelokollageeniin tapahtuu liuoksessa. Esimerkiksi glukos-
aminoglukaani on glukosaminoglukaanin vesiliuos, joka si-
20 sältää 0,5 - 4 % painosta, erityisesti 0,5 - 2 % painos-
ta ja vielä mieluiten 1 % glukosaminoglukaaneita. Lisäksi
kollageeni tai atelokollageeni voi olla vesiliuoksena,
jonka konsentraatio on 0,5 - 2 % painosta ja vielä mielui-
ten 1 % painosta kollageenia tai atelokollageenia. Kolla-
25 geenin tai atelokollageenin liuos voidaan valmistaa kek-
sinnön mukaan liuottamalla kollageenin tai atelokollagee-
nin kuituja hieman happamaan liuokseen. Erityisesti ky-
seessä voi olla 0,1 M etikkahapon vesiliuos.

30 Voidaan suunnitella kollageenin tai atelokollagee-
nin ja glukosaminoglukaanien seos, jonka pH on lähes neut-
raali ja erityisesti sen pH on välillä 6,5 - 8. Tässä voi-
daan käyttää natriumhydroksidin vesiliuosta.

Kolmanneksi tämä keksintö koskee erityistä menetel-
mää lähtöaineena käytettävän kollageenin valmistamiseksi.

Tämä menetelmä on itsenäisesti patentoitava ja muodostaa itsenäisen keksinnön.

5 Tässä menetelmässä valmistetaan kollageenigeeliä, jolle on tunnusomaista, että tämän geelin koagulointi suoritetaan koaguloivalla aineella, joka sisältää ammoniakaa-

10 listaa liuosta, jolla on mieluiten dehydratoiva vaikutus. Erään tämän koagulointimenetelmän edullisen toteutustavan mukaan ammoniakaalinen liuos on orgaaninen ammoniakaalinen liuos, jossa käytetään asetonia dehydratoivana aineena. Havaitaan itse asiassa synergiavaikutus yhdistämällä asetoni/ammoniakki geelin koaguloimiseksi ja läsnä olevan veden poistamiseksi geelistä.

15 Paras suhteellinen asetoni/ammoniakki-osuus on 50/50 ja 80/20 tilavuuksina, vielä erityisen hyvä tilavuussuhde on 70/30 asetoni/ammoniakille.

Erään edullisen toteutustavan mukaan, kun koaguloitavan geelin määrät ovat suhteellisen suuria, koaguloiva liuos vaihdetaan koaguloinnin aikana.

20 Erään erityisen toteutusmuunnelman mukaan geeli juoksetetaan muodoltaan ja poikkileikkaukseltaan sopivan suukappaleen läpi sopivan muotoisen koaguloituneen geelin aikaansaamiseksi. Kun poikkileikkaus on suorakulmion muotoinen, saadaan siis kalvo, joka jatkossa muodostaa membraanin.

25 Saatu koaguloitu geeli ristosilloitetaan sitten edellä mainitulla ristosilloitettavalla aineella.

30 Keksintö sisältää vielä menetelmän sekamembraanin valmistamiseksi, mieluiten kudosten ohjatuksi regeneroimiseksi, joka membraani on ommeltava, biologisesti yhteensopiva ja hitaasti resorboituva, jolle on tunnusomaista, että ensin valmistetaan kollageenisieni, johon sitten kaadetaan kollageenigeeliä ja koko seos ristosilloitetaan ristosilloitettavalla aineella, erityisesti difenyylifosforyyliatsidilla. Kollageenisieni sisältää edullisesti kol-

lageenin ja mukopolysakkaridin, erityisesti kondroitiini-4-sulfaatin seosta.

5 Muut menetelmän toteutusmuunnelmat ilmenevät myös keksinnön edellisistä kohdista. Erityisesti kollageeni voi olla natiivia kollageenia, erityisesti tyyppi I:ä tai tyyppi III:a, tai vielä käytännössä atelokollageenia eli kollageenia, josta telopeptidit on poistettu. Lisäksi kollageeni voidaan sekoittaa glukosaminoglukaaniin.

10 Näin siis keksinnöllä voidaan saavuttaa kaikki ne tekniset edut, jotka edellä mainittiin, sekä ne tekniset edut, jotka ilmenevät alan ammattimiehelle seuraavasta keksintöä selittävästä kuvauksesta, jossa viitataan kah-
teen keksinnön parhaaseen nykyiseen toteuttamistapaan, ja jotka annetaan vain kuvauksena ja jotka siis eivät millään
15 tavalla rajoita keksinnön antia. Esimerkeissä prosentit tarkoittavat painoprosentteja, ellei toisin mainita.

Esimerkki 1

Yksinkertaisen ristisilloitetun kollageenimembraanin valmistus

20 A - Natiivin kollageenin uuttaminen ja geelin valmistus

Geeli valmistetaan vasikannahasta, joka on pesty ja josta on poistettu karvat liitu-sulfidi-seoksella (liitu: 4 %, natriumsulfidi: 3 %).

25 Sitten nahasta poistetaan kalkki hauteella, joka sisältää ammoniumkloridia (2 %) ja natriummetabisulfiittia (0,5 %). Sitten se neutraloidaan, sitten suolat poistetaan kahdella vesipesulla. Sitten se jauhetaan, sitten se pestään fosfaattipuskurilla pH 7,8 (kaliumdivetyfosfaatti
30 0,78 g/l ja dinatriumvetyfosfaatti 21,7 g/l). Sitten fosfaatti poistetaan kahdella peräkkäisellä veden vaihdolla.

Jauhettu massa tehdään sitten happamaksi 10-%:isella etikkahapolla, etikkahapon määrä on 5 % kollageenin määrästä. Sitten jauhettua massaa sekoitetaan homogeenisen
35 tahnan valmistamiseksi. Sitten tämä tahna laimennetaan

geeliksi, jonka konsentraatio on 0,75 % natiivia kollageenia.

B - Kalvon valmistus

5 Saadusta geelistä poistetaan kaasut vakuuissa, sitten sitä juoksetetaan suorakulmion muotoisen suukappaleen läpi, jonka poikkileikkauksen korkeus on 0,5 mm. Koaguloiva liuos on asetoni/ammoniakki (V/V 70/30) seos, joka vaihdetaan aina 250 ml:n jälkeen geeliä.

10 Saatu kalvo kuivataan sitten ilmassa huoneenlämpötilassa polytetrafluorietyleenimuovista valmistetun alustan päällä. Kun kalvo on kuiva, se irtoaa helposti alustasta.

C - Kalvon ristisilloitus

15 Kalvo pannaan sitten 24 tunniksi +4 °C:seen dime-tyyliformamidi (DMF) -liuokseen, joka sisältää 0,5 % difenyylifosforyyliatsidia (DPPA), jonka konsentraatio ilmaistetaan tilavuusprosenttina. DPPA poistetaan membraanista huuhtelemalla boraattipuskurilla, jonka pH on 8,9 (0,04 M natriumtetraboraatti, 0,04 M boorihappo).

20 Sitten membraania inkuboidaan 15 tuntia boraattipuskuriliuoksessa, jonka pH on 8,9, huuhdellaan sitten 5 kertaa tislattulla vedellä, ennen kuin se pannaan 10-%:iseen glyseroliliuokseen.

25 Sitten se kuivataan ilmassa ja steriloidaan γ -säteilyllä 25 kGy (kilogray) annoksella. Tämän membraanin kollageenin denaturoinnin alku- ja loppulämpötilat ovat vastaavasti 64 ja 80 °C.

Esimerkki 2

30 Ristisilloitetun kollageeni-glukosaminoglykaanin sekamembraanin valmistus

A - Natiivin kollageenin uuttaminen ja geelin valmistus

35 Geeli valmistetaan vasikannahasta, joka on pesty ja josta on poistettu karvat liitu-sulfidi-seoksella (liitu: 4 %, natriumsulfidi: 3 %).

Sitten nahasta poistetaan kalkki hauteella, joka sisältää ammoniumkloridia (2 %) ja natriummetabisulfiittia (0,5 %). Sitten se neutraloidaan, sitten suolat poistetaan kahdella vesipesulla. Sitten se jauhetaan, sitten se pestään fosfaattipuskurilla pH 7,8 (kaliumdivetyfosfaatti 0,78 g/l ja dinatriumvetyfosfaatti 21,7 g/l). Sitten fosfaatti poistetaan kahdella peräkkäisellä veden vaihdolla.

Jauhettu massa tehdään sitten happamaksi 10-%:isella etikkahapolla, etikkahapon määrä on 5 % kollageenin määrästä. Sitten jauhettua massaa sekoitetaan homogeenisen tahnan valmistamiseksi. Tämä tahna laimennetaan sitten geelin valmistamiseksi, jonka natiivin kollageenin konsentraatio on 0,75 %.

B - Kondroitiini-4-sulfaatin valmistus

Karitsan nenän väliseinät, joista lihas- ja rasvakudos on poistettu, hienonnetaan ja jauhetaan puristamalla 4 mm:n aukoilla varustetun ritilän läpi; jauhettu massa pannaan 24 tunniksi 6 °C:n lämpötilaan kaliumkloridipuskurissa (11,8 g/l KCl, 78,8 mg/l kysteiiniä, EDTA:ta 180 mg/l), joka sisältää 1 % "MERCK" in papaiinia. Liuksessa on 130 g jauhettua massaa 1 l:ssa puskuria.

Supernatantti erotetaan sakasta sentrifugoimalla jatkuvasti dekantoin laitteen avulla, joka pyörii 4 000 rpm. Supernatanttiin lisätään sitten 40 g/l trikloorietikkahappoa. Sakka poistetaan sentrifugoimalla jatkuvasti edellisen tekniikan mukaisesti. Supernatantti neutraloidaan natriumhydroksidinappien avulla. Sitten seosta dialysoidaan tislattua, steriiliä vettä vastaan dialyysiletkussa, jonka cut-off on 6 000 - 8 000 daltonia. Dialysoitu liuos lyofilisoidaan. Kondroitiinisulfaattia saadaan kuivana.

C - Kollageeni-kondroitiinisulfaattisiemen valmistus

1 litraan 0,75-%:ista kollageenigeeliä lisätään 1,87 g kondroitiini-4-sulfaattia. Neutraloinnin jälkeen

seosta sekoitetaan, sitten se lyofilisoidaan. Saatua sientä puristetaan 15 s 15 MPa:n (150 baarin) paineessa.

D - Sekamembraanin valmistus

1 % kollageenigeeliä valutetaan kokoonpuristetun sien5en p5älle suuttimen avulla, jonka poikkileikkauksen korkeus on 0,3 cm. 10 ml geeliä pannaan 35 cm²:lle sientä. Näin saatu membraani kuivataan vapaasti ilmassa.

E - Membraanin kemiallinen ristosilloitus

Kuivattua membraania inkuboidaan 24 tuntia 4 °C:ssa DMF-liuoksessa, joka sisältää 0,5 % DPPA:ta, konsentraatio ilmaistaan tilavuuksina. DPPA poistetaan membraanista huuhtelemalla boraattipuskurilla, jonka pH on 8,9 (0,04 M natriumtetraboraatti, 0,04 M boorihappo). Sitten membraania inkuboidaan 15 tuntia boraattipuskuriliuoksessa, jonka pH on 8,9, huuhdellaan sitten 5 kertaa tislattulla vedellä, ennen kuin se pannaan 10-%:iseen glyseroliliuokseen.
10
15

Sitten se kuivataan ilmassa ja steriloidaan γ -säteilyllä 25 kGy (kilogray) annoksella. Tämän membraanin kollageenin denaturoinnin alku- ja loppulämpötilat ovat vastaavasti 60 ja 85 °C.
20

Keksinnön mukaisia membraaneita voidaan käyttää kudosten ohjatun regeneroinnin materiaalina, mieluiten hammaskirurgiassa, jolloin esimerkiksi täytetään parodontaalitaskuja, kohotetaan ylä- ja alaleuan harjaa, regeneroitaessa peri-implantoitua luuta.
25

Parodontaalitaskut ovat hampaan tukikudokseen kohdistuneen bakteeritulehduksen aiheuttamaa juurta ympäröivän hammasluun häviämistä.

Niille on tunnusomaista hampaan juuren ympärillä normaal30isti olevan luuaineksen häviäminen, jonka tehtävä on tukea hammasta leukaluussa.

Tässä tapauksessa kollageenimembraanin käyttämiseksi lääkäri avaa koko paksuudelta iensuikaleen luussa olevan leesion paljastamiseksi. Hän panee membraania luun p35älle niin, että se peittää täysin vammakohdan ja peittää

kevyesti valtimon. Sitten hän sulkee iensuikaleen ja ompelee sen niin, että se peittää membraanin hyvin kevyesti vaossa.

5 Toimenpide voidaan suorittaa myös käyttämällä yhtäikaa biomateriaalia ja luutäytettä. Tällä tekniikalla voidaan korjata vaurioituneita kudoksia 4 - 8 kuukaudessa.

10 Hampaiden poistosta joltakin suun alueelta seuraa usein huomattavaa luukatoa. Kirurgi voi korjata tätä katoa käyttämällä membraania luun päällä niin, että se peittää sen ja rajoittaa katoa, ja jättämällä uusiutumistilaa membraanin ja luun väliin sen muotoiseksi kuin uusiutumisen halutaan ja pitämällä tarpeen mukaan tämä muoto käyttämällä membraanin alla luun uusiutumiskasvun kanssa yhteensopivaa materiaalia. Hän sulkee lopuksi huolellisesti
15 iensuikaleen, jolloin luutuminen tapahtuu 4 - 8 kuukaudessa.

Biologisesti yhteensopivien keinotekkoisten metallijuurien kirurginen implantaatio tai hampaiden implantaatio hampaattomiin leukaluihin on hammaskirurgiassa laajasti
20 käytettyä tekniikkaa.

Usein sattuu, että nämä implantit pannaan olosuhteissa, joissa ne eivät pääse kosketuksiin luun kanssa koko juuren viereiseltä pinnaltaan, kun tätä luuta puuttuu tietyiltä alueilta.

25 Tälläkin kertaa kollageenimembraaneita käyttämällä kirurgi voi korjata implantin vieressä olevan luuvaurion.

Tässä tapauksessa hänen tarvitsee vain peittää membraanilla se luualue, johon implantti istutetaan, ennen kuin operaation alussa poistettu iensuikale suljetaan,
30 jolloin saadaan implantin täydellinen luutuminen 3 - 6 kuukaudessa.

Tämä keksintö kattaa kaikki tavat, joissa käytetään edellä kuvatuilla tavoilla toteutettuja vastaavia tekniikoita sekä niiden eri yhdistelmiä.

Lisäksi keksintö kattaa kaikki ominaispiirteet, jotka näyttävät olevan uusia minkä tahansa tekniikan tasoon verrattuna, jonka seurauksena syntyy edellinen kuvaus, joka kuuluu keksinnön piiriin.

Patenttivaatimukset:

1. Membraani, joka on ommeltava, biologisesti yhteensopiva ja hitaasti resorboituva, ja joka sisältää silloittavalla aineella silloitettua kollageenia, edullisesti kudosten ohjattuun regeneroimiseen, t u n n e t t u siitä, että mainittu membraani sisältää joko silloitettua kollageenia, jonka lähtöaineena on käytetty koaguloitua kollageenia, joka sitten on koaguloitu koaguloivalla aineella koaguloituksi geeliksi, tai se on sekamembraanina, joka sisältää kollageeni- tai atelokollageeni-glukosaminoglukaaniseoksen sientä, johon on kaadettu kollageenigeeliä ennen sen silloittamista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen membraani, t u n n e t t u siitä, että kollageeni on valittu natiivista kollageenista, erityisesti tyyppin I tai III kollageenista, ja atelokollageenista.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen membraani, t u n n e t t u siitä, että kollageeni tai atelokollageeni on sekoitettu glukosaminoglukaaniin.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen membraani, t u n n e t t u siitä, että silloitusaste on sellainen, että saadaan ainakin 15 °C:n nousu silloitetun kollageenin denaturoitumislämpötilaan verrattuna natiiviin kollageeniin, edullisesti ainakin 20 °C:n nousu.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen membraani, t u n n e t t u siitä, että silloittava aine on difenyylifosforyyliatsidi, lyhennettynä DPPA.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen membraani, t u n n e t t u siitä, että on kyse sekamembraanista, joka sisältää sienen, joka on valmistettu natiivin kollageenin ja glukosaminoglukaanin, erityisesti kondroitiini-4-sulfaatin seoksesta, johon on kaadettu natiivin kollageenin geeliä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen membraani, t u n n e t t u siitä, että sieni on puristettu kokoon alenne-

tussa paineessa, erityisesti 15 kPa:n (150 baarin) paineessa ennen geelin kaatamista.

5 8. Menetelmä kollageenin koaguloimiseksi jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaisen koaguloitun kollageenin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kollageeni-geeli koaguloidaan koaguloivalla aineella, joka sisältää ammoniakaalista liuosta, jolla on edullisesti dehydratoiva vaikutus, erityisesti käyttämällä asetonia sisältävää liuotinta.

10 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että asetoni/ammoniakki-seoksen suhteelliset osuudet tilavuuksina ovat 50/50 - 80/20, mieluiten noin 70/30.

15 10. Menetelmä sekamembraanin valmistamiseksi, joka on ommeltava, biologisesti yhteensopiva ja hitaasti resorboituva, ja joka sisältää silloittavalla aineella silloitettua kollageenia, edullisesti kudosten ohjattuun regenerointiin, t u n n e t t u siitä, että ensiksi valmistetaan kollageeni- tai atelokollageeni-glukosaminoglukaani-seossiini, johon sitten kaadetaan kollageenigeeliä ja seos silloitetaan silloittavalla aineella, erityisesti difenyylifosforyyliatsidilla.

25 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kollageenisieni sisältää natiivin kollageenin ja glukosaminoglukaanin, erityisesti kondroitiini-4-sulfaatin seosta.

30 12. Patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sientä puristetaan kokoon alennetussa paineessa, erityisesti 15 MPa:n (150 baarin) paineessa ennen kollageenigeelin kaatamista siihen.

Patentkrav: L10

1. Membran, vilket är sömbart, biologiskt kombinerbart och långsamt resorberande och vilket innehåller med
5 ett förnättningsmedel förnätat kollagen, företrädesvis för styrd vävnads regenerering, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda membran antingen omfattar förnätat kollagen, varvid som utgångsmaterial använts koagulerat kollagen, vilket sedan koagulerats med ett koaguleringsmedel
10 till en koagulerad gel, eller det är ett blandmembran, vilket innehåller en svamp av en kollagen- eller atelokollagenglykosaminoglykanblandning, på vilken hållts en kollagengel före förnätningen.

2. Membran enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t
15 därav, att kollagenet valts från naturligt kollagen, speciellt kollagen av typ I eller III.

3. Membran enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t
därav, att kollagenet eller atelokollagenet blandats med ett glykosaminoglykan.

4. Membran enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t
20 därav, att förnättningsgraden är sådan, att man erhåller en ökning av det förnätade kollagenets denatureringstemperatur med åtminstone 15 °C, företrädesvis åtminstone 20 °C, i jämförelse med naturligt
25 kollagen.

5. Membran enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t
därav, att förnättningsmedlet är difenylfosforylazid, förkortat till DPPA.

6. Membran enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t
30 därav, att det är ett blandmembran, vilket innehåller en svamp, framställd från en blandning av naturligt kollagen och ett glykosaminoglykan, speciellt kondroitin-4-sulfat, på vilken hållts en gel av naturligt kollagen.

7. Membran enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t
35 därav, att svampen har komprimerats under tryck,

speciellt vid ett tryck av 15 kPa (150 bar) innan gelen påhållts.

5 8. Förfarande för koagulering av kollagen enligt något av patentkraven 1 - 6 för framställning av koagulerat kollagen, k ä n n e t e c k n a t därav, att man koagulerar en kollagengel med ett koaguleringsmedel, vilket innehåller en ammoniakalisk lösning, som företrädesvis har en dehydratiserande effekt, speciellt under användning av ett acetonhaltigt lösningsmedel.

10 9. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att volymförhållandet aceton/ammoniak utgör mellan 50/50 och 80/20, företrädesvis ca. 70/30.

15 10. Förfarande för framställning av ett blandmembran, vilket är sömbart, biologiskt kombinerbart och långsamt resorberande och vilket innehåller med ett förnättningsmedel förnätat kollagen, företrädesvis för styrd vävnads regenerering, k ä n n e t e c k n a t därav, att man först framställer en svamp av en kollagen- eller atelokollagenglykosaminoglykanblandning, och därefter håller en kollagengel på denna, och blandningen förnätas med ett förnättningsmedel, speciellt difenylfosforylazid.

20

25 11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att kollagensvampen innehåller en blandning av naturligt kollagen och ett glykosaminoglykan, speciellt kondroitin-4-sulfat.

30 12. Förfarande enligt patentkrav 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att svampen har komprimerats under tryck, speciellt vid ett tryck av 15 kPa (150 bar) innan kollagengelen påhållts.