

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 830887 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **830887**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
A61F 1/00
A61L 15/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.03.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.03.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.10.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

31.03.1982 FR 8205554

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Delalande S.A., 32 rue Henri Regnault, Courbevoie (Hauts-de-Seine), France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Quentin, Jean-Pierre, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

Keinotekoinen iho.

Artificiell hud.

KEINOTEKOINEN IHOMATERIAALI - KONSTGJORD HUDMATERIAL

Esillä olevan keksinnön kohteena on keinotekoinen ihomateriaali, käyttökelpoinen erityisesti käsiteltäessä, ihmisten ja eläimien, palovammoja tai haavoja, kohtia, joista iho on poistettu kudoksen siirtoa varten, tai muuten kudoksen siirtoon käytettyjen alueiden peittämiseksi. Esillä oleva keksintö koskee erityisesti keinotekoista ihomateriaalia, joka käsittää kaksi päällekkäistä kerrosta.

Tällaisia ihomateriaaleja tunnetaan jo tekniikan tasosta. Mainittakoon ranskalaiset patentit n:o 2 077 361, PARKE DAVIS; 2 377 205, BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE; ja 2 332 863, MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY. Kaikki nämä patentit koskeva ihomateriaaleja, joihin kuuluu kaksi kerrosta, toisen näistä, ns. ulkoisen kerroksen muodostessa suojan haavalle ulkoisten mikro-organismien suhteen ollen samanaikaisesti läpäisevä kaasuille ja höyryille, erityisesti vedelle, kun taas toinen kerros, sijoitettuna kosketuksiin haavan kanssa, on sienimäinen ja alveolaarinen. Tämä jälkimmäinen kerros on biologisesti resorboituva ihoon ranskalaisen patentin n:o 2 377 205 mukaisesti, kun taas se ei ole tätä kahden muun edellä mainitun patentin mukaan, ranskalaisen patentin n:o 2 077 361 mukaan kerros toimii olennaisesti haavasta tihkuvien tulehdusnesteiden jätteen säiliönä. Yllä mainittujen patenttien mukaisten keinotekoisten ihomateriaalien valmistuksen aikana käytetään kuitenkin yleensä alustavaa liimakerrosta tai liimanauhaa liittämään yhteen kaksi etukäteen toisistaan riippumattomasti valmistettua kerrosta. Jos on tarvetta, etukäteen riippumattomasti valmistetut kerrokset voidaan liittää yhteen termomuovisen fuusion avulla. Kaikissa näin valmistetuissa ihomateriaaleissa on erityisesti se epäkohta, että tarvitaan useita käsittelytoimenpiteitä niiden muodostamiseksi. Sitä paitsi on osoittautunut, että joitakin keinotekoisia ihomateriaaleja ei voida valmistaa teollisesti tyydyttävällä tavalla yllämainit-

tujen prosessien mukaisesti, koska adhesio kahden kerroksen välissä ei ole riittävä tai koska toinen kahdesta kerroksesta on liian hauras erilleen otettuna käsiteltäväksi.

5 Esillä olevan keksinnön tarkoitus on täten tuoda esiin keinotekoinen ihomateriaali, jossa ei esiinny tekniikan tason ihomateriaalien epäkohtia, ja joka voidaan valmistaa teollisesti yksinkertaisella menetelmällä.

10 Eräänä esillä olevan keksinnön tarkoituksena on erityisesti tuoda esiin keinotekoinen iho, jonka kaksi kerrosta voidaan muodostaa samanaikaisesti.

15 Eräänä toisena esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tuoda esiin keinotekoinen iho, jolla on paremmat mekaaniset ominaisuudet ja jota voidaan sen vuoksi käsitellä helposti.

Eräänä toisena esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tuoda esiin keinotekoinen ihomateriaali, jota ihminen sietää hyvin.

20 Vielä eräänä esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tuoda esiin keinotekoinen ihomateriaali, joka sallii haavan nopean parantumisen.

25 Vielä eräänä esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tuoda esiin keinotekoinen ihomateriaali, joka voidaan jättää haavaan useiksi päiviksi ja jota lääkintähenkilökunnan ei tarvitse uusida päivittäin. Täten esillä olevan keksinnön mukainen keinotekoinen ihomateriaali voidaan jättää kosketuksiin haavan kanssa koko parantumisjakson ajaksi.

30 Erityisesti, ensisijaisessa sovellutuksessaan, esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tuoda esiin keinotekoinen ihomateriaali, joka voidaan muodostaa helposti ja jossa haavan kanssa kosketuksiin saatettu kerros on resorboituva.

35 Keksinnön mukaan, ja tämä muodostaa esillä olevan keksinnön perusajatuksen, keinotekoiselle ihomateriaalille on tunnusomaista se, että se muodostetaan kaatamalla samanaikaisesti alustalle kahta polymeeriliuosta toinen

toisensa päälle, jotka koaguloitumisen jälkeen hauteessa ja erotuksen jälkeen alustalta, muodostavat kaksi joustavaa ja selvää kerrosta, jotka ovat liittyneet toisiinsa.

Keksinnön ymmärtämiseksi paremmin viitataan oheiseen piirustukseen, jossa

kuva 1 esittää kaaviomaisesti ja ilman tiettyä mittakaavaa ensisijaista menetelmää keinotekoisien ihomateriaalin valmistamiseksi keksinnön mukaisesti, ja

kuva 2 esittää erästä kohtaa kuvan 1 mukaisesta menetelmästä.

Seuraavassa kuvataan, viitaten kuvaan 1, miten menetellään esillä olevan keksinnön mukaisen keinotekoisien ihomateriaalin muodostamiseksi. Pääton nauha 1, valmistettu tavallisesti kiillotetusta metallista ja edullisesti ruostumattomasta teräksestä, saatetaan liikkeeseen esim. käyttötelan 2 avulla, kun taas muut telat 3 toimivat suunnanvaihtoteloina ja muodostavat nauhasta 1 kuvan 1 mukaisen kiertosysteemin. Luonnollisesti tällä kiertosysteemillä voi olla myös toinen muoto. Nauha 1 tunkeutuu säiliön 5 sisältämään hauteeseen 4 tämän ns. koagulointihauteen muodostuessa yleensä vedestä tai vedestä, johon on lisätty pinta-aktiivista kohotusainetta ja/tai mahdollisesti sellaista kuin etikkahappoa vähemmän kuin 15 p-%. Kun nauha 1 liikkuu, tämän päälle kaadetaan kaatolaitteiden 6 ja vast. 7 avulla polymeeriliuoksia 8, 9, jotka on tarkoitettu muodostamaan vastaavasti valmistettavan keinotekoisien ihomateriaalin kaksi kerrosta 10, 11, laitteiden 6, 7 ollessa järjestetty niin, että saatavat kerrokset 10, 11 sijoittuvat päällekkäin. Tarkemmin sanottuna toinen kaatolaitteista 6 tai 7 on sijoitettu ylävirtaan toisesta 7 tai 6. Tämä on esitetty kaaviomaisesti suuremmissa mittakaavassa kuvassa 2, mikä esittää pitkitäistä leikkausta osasta täydellistä kiertosysteemiä katkoviiivojen 12, 13 rajoittamana kuvasta 1, jolloin nauhan 1 paksuutta ei ole esitetty tässä leikkauskuvassa. Kaatolaitteet 6, 7 ovat mitä tahansa tunnettua tyyppiä ja ne

käsittävät pitkänomaisen raon niiden nauhaa 1 lähinnä olevassa osassa tämän raon ollessa sijoitettu kohtisuoraan nuolen avulla esitettyyn nauhan 1 liikesuuntaan nähden. Kummankin laitteen 6,7 raon leveys voi määrätä nauhalle

5 tuotujen polymeeriliuoksien 8, 9 kerroksien paksuuden. Jos on tarvetta, polymeeriliuoksien kerrosten 10, 11 paksuus voidaan määrätä laitteiden 6, 7 alapään ja nauhan 1 välisen etäisyyden avulla. Kaatolaitteet voivat käsit-

10 tää kaapimen kerroksien paksuuden säätämiseksi. Ihomateriaalin ohuimman kerroksen 10 muodostamiseksi tarkoitettu polymeerikerros 8 sijoitetaan edullisesti ensin liikkuvalle nauhalle 1 ja polymeeriliuos 9 sijoitetaan kerroksen 10 päälle. Tässä tapauksessa laite 6 sisältäen polymeeriliuosta 8 on sijoitettu ylävirtaan laitteesta 7 sisältä-

15 en polymeeriliuosta 9. Kaksi polymeeriliuosta 8, 9 sijoitetaan nauhalle 1 ennenkuin tämä tunkeutuu koaguloitihautteeseen 4. Kun kaksi polymeeriliuoskerrosta 10, 11 tunkeutuvat hauteeseen 4, tapahtuu koagulointi. Telan 3 bis kohdalla kahden koaguloitikerroksen 10, 11 muodostava

20 kokoonpano 14 eroaa nauhasta 1 ja kääritään telalle 15, kuten on esitetty nuolella. Keinotekoinen ihomateriaali muodostetaan täten, ja yleensä kahden kerroksen 10, 11, muodostaen kokoonpanon 14, paksuudet ovat ohuempia kuin nauhalle 1 tuotujen polymeeriliuoskerrosten paksuudet.

25 Kuitenkin, yksinkertaisuuden vuoksi, sama numerointi on säilytetty tarkoittamaan joko nauhalle 1 tuotuja polymeeriliuoskerroksia 10, 11 tai ihomateriaalin kerroksia 10, 11, so. kokoonpanon 14 kerroksia, joka on saatu koaguloinnin jälkeen hauteesta 4.

30 Korostettakoon, että kokoonpano 14 kulkee edullisesti pesualtaisiin (ei esitetty), jotka on sijoitettu säiliön 5 jälkeen ennen kiertämistä varastorullalle. Edelleen, polymeeriliuos 9 käsittää edullisesti huokosia muodostavan aineen suspensiossa, ja tässä tapauksessa säiliön 5 ulostulossa pitäisi olla altaita uuttamaan

35 tämä huokosia muodostava aine, joka voi olla esim. natriumkloridi. Tämä huokosia muodostava aine voi edullisesti

muodostua kalsiumkarbonaatista, jolla on hyvin määrätty raekoko, ja tässä tapauksessa kokoonpano 14 syötetään edullisesti altaisiin, jotka sisältävät laimeata etikkahappoa (konsentraatio yleensä 0,1 - 15 p-%), mitkä lisäävät huokoisuutta ja edistävät tämän kerroksen 11 huokosten olemista yhteydessä keskenään silloin, kun kalsiumkarbonaattisuspensio reagoi etikkahapon kanssa. Käytetyn kalsiumkarbonaatin raekoko on edullisesti 4-20 mikronia, ja se lisätään polymeeriliuokseen 9 sellaisessa määrin, että se vastaa 2-20 kertaisesti liuoksen 9 polymeerin painoa. Jos on tarpeen kokoonpano 14 voidaan kiertää suoraan telalle 15 sijoittaen samanaikaisesti muoviverkko kierretyn kokoonpanon 14 kerrosten väliin, ja uuttaminen voidaan suorittaa saattaen kierretty kokoonpano likoamaan etikkahappoon ja pesten sitten vedellä. Yllä kuvatun menetelmän mukaisesti muodostettu ihomateriaali käsittää kaksi joustavaa ja erillistä kerrosta, jotka liittyvät yhteen koko niiden pinnalta.

Nauhalle 1 asetettujen kerroksien 10, 11 paksuus valittaan niin, että muodostetussa keinotekoisessa ihomateriaalissa on ensimmäinen kerros 11, joka saatetaan kosketuksiin ihon kanssa ja jonka paksuus on 100-2500 mikronia, edullisesti 200-1500 mikronia, ja toinen kerros 10, joka muodostaa ulkopuoleisen suojan ja jonka paksuus on 10-200 mikronia, edullisesti 20-100 mikronia.

Polymeeriliuokset 8, 9 pannaan edullisesti nauhalle 1 lämpötilassa 1-50°C ja edullisesti 5-40°C. Hauteen 4 lämpötila on yleensä 1-50°C ja edullisesti 5-40°C. Laitteita, ei esitetty kuvassa, voidaan mahdollisesti järjestää uudistamaan haude jatkuvatoimisesti sekoittaen sitä sen homogenoimiseksi. Samalla tavoin nauhan 1 lähtiessä hauteesta kumikaapimet, ei esitetty, kaapivat edullisesti vasten tämän kahta pintaa nesteen pitämiseksi hauteessa 4 niin paljon kuin mahdollista ja sen putoamisen edistämiseksi takaisin säiliöön 5. Käyttötelan 2 läheisyydessä nauha 1 kuivataan edullisesti millä tahansa sopivalla laitteella (ei esitetty).

Polymeeriliuokset 8, 9 valitaan niin, että saatu keinotekoinen ihomateriaali käsittää ensimmäisen kerroksen 11, joka saatetaan kosketuksiin haavan kanssa ja jonka rakenne on alveolaarinen ja huokoinen huokosten halkaisijan ollessa yleensä 10-100 mikronia ja huokoisuuden ollessa 90-95 %. Huokoisuus määritellään huokosten tilavuuden ja huokosten tilavuuden lisättyä polymeerin tilavuuden suhteena kerrottuna sadalla keinotekoisien ihomateriaalin ensimmäisessä kerroksessa. Polymeeriliuos 9 valitaan edullisesti niin, että se sallii keinotekoisien ihomateriaalin muodostuksen, jossa kerros 11 on biologisesti resorboituva tämän haavan parantumisen aikana. Polymeeriliuos 8 valitaan edullisesti niin, että saadussa keinotekoisessa ihomateriaalissa on toinen kerros 10, mikä tarjoaa selektiivisen permeabiliteetin, joka edistää:

- heran erittymistä haavasta pidättäen proteiinit,
- haavan suojaamista ulkoisia mikro-organismeja, kuten mikrobeja, viiruksia tai sieniä vastaan,
- riittävän kosteuden ylläpitoa haavan kohdalla kudoksien uusiintumisen sallimiseksi.

Osa tästä kerroksesta 10 on ulkomuodoltaan tiheä mikroskoopin (suurenus 200) alla.

Polymeeri liuoksessa 9 valitaan edullisesti aminopolyhappoihin perustuvista polymeereistä. Näiden polymeerit ovat yleisesti alfa-aminohappojen tai jonkin toisen karboksyylihapporyhmän sisältävien alfa-aminohappojen, mahdollisesti esteröityneiden polymeereja tai kopolyymeereja.

Sellaisten makromolokulaaristen aineiden valmistus on hyvin tunnettua, erityisesti julkaisusta "Synthetic Polypeptides", Bamford, Elliot ja Hauby; Academic Press, New York (1956) ja julkaisusta "Advances in Protein Chemistry", 13, 243-, (1958).

Aminodihappestereinä voidaan käyttää alkyylistereiteitä, esim. erityisesti alempia alkyylistereiteitä (metyyli, etyyli). Alfa-aminodihappoja ovat esim. glutamiinihappo ja asparagiinihappo.

Polymeerina liuoksessa 9 on edullisesti L-leusiinin

ja asparagiiniesterin kopolymeeri. L-leusiinin molaarinen prosenttisuus on yleensä 30-70 %, loppuosa kopolymeerista muodostuu esteröidystä dihaposta. Tällaisilla kopolymeereilla on edullisesti alentunut spesifinen viskoositeetti, mitattuna lämpötilassa 20°C dikloorietikkahapossa 2 g/l, 20-100 ml/g ja edullisesti 30-70 ml/g.

Tämän kopolymerin valmistamiseksi valmistetaan ensin leusiinin ja alfa-aminodihapon (alfa-COOH-radikaali, ei esteröity) N-karboksi-anhydrideja (NCA) ennenkaikkea fosgeenin vaikutuksesta näiden aineiden tapaisiin aminohapporadikaaleihin. Sitten NCA'n kopolymerointi suoritetaan polymerointikatalyytin läsnäollessa, esim. natriumhydridi ja/tai trietyyliamiini. Käytettäessä bentsyyliaspargaattia saadun kopolymerin siirtoesteröinti suoritetaan sitten edullisesti bentsyyli-ryhmän korvaamiseksi metyyli-ryhmällä. Kaikki tai osa kopolymerin esteriradikaaleista voidaan myös hydrolysoida niin, että se sisältää asparagiinihapon yksiköitä makromolokulaarisessa ketjussaan. Kopolymeeri sisältää edullisesti moolimäärinä vähemmän kuin 15 % asparagiinihappoyksiköitä ja vähemmän kuin 5 % bentsyyliesteriä, mitä ei ole siirtoesteröity.

Polymeriliuoksen 9 valmistukseen käytetyt liuottimet ovat edullisesti orgaanisia liuottimia tai seoksia liuottimista valittu erityisesti ryhmästä dimetyyli-formamiidi (DMF), N-metyylityrrolidoni (NMP), dimetyyliasetamidi (DMAC) ja tetrahydrofuraani (THF). Polymeriliuoksen 9 konsentraatio on sopivasti 1-20 p-% ja edullisesti 2-15 % polymeerista.

Liuoksen 8 polymeeri ei ole biologisesti resorboituva ja se valitaan esim. akrylonitriilin homopolymeereista tai polymeereista tai polymeerien seoksista, jotka sisältävät makromolokulaarisessa ketjussaan toistuvia yksiköitä, jotka tulevat akrylonitriilin ja sulfoniryhmiä sisältävien monomeerien polymeroitumisesta ja/tai akrylonitriilin ja tertiäärisiä, kvaternisoituja typpi-atomeja sisältävien monomeerien polymeroitumisesta.

Akrylonitriiliin ja sulfonimonomeeriin perustuvista

polymeereista mainittakoon havainnollisuuden vuoksi ne,
 jotka saadaan kopolymeroimalla akrylonitriili vinyylisul-
 foni- , 1-propeeni-1-sulfoni- , allyylisulfoni- , metal-
 lyylisulfoni- tai allyylioksietyylisulfonihapon ; 2-bu-
 teeni- tai 3-buteenisulfonihapon ; hekseeni-sulfoni- ,
 erityisesti hekseeni-1-sulfonihapon ; metyylibuteenisul-
 foni- , metallyylioksietyleenisulfoni- , 3-allyylioksi-2-
 propanooli-1-sulfoni- , allyylitioetyylisulfoni- tai
 3-allyylitio-2-propanoli-1-sulfonihapon ; vinyylibentsee-
 nisulfoni- , erityisesti 3-vinyylibentseeni-1-sulfoni-
 hapon ; vinyylioksibentseenisulfoni- , erityisesti 2-vi-
 nyylioksi- tai 4-vinyylioksibentseeni-1-sulfonihapon ;
 isopropenylibentseenisulfoni- , erityisesti 2-isopropene-
 nyyli- tai 4-isopropenyli-1-sulfonihapon ; bromovinyyli-
 bentseenisulfoni- , erityisesti 2-bromo- tai 4-bromo-3-vi-
 nyylibentseeni-1-sulfonihapon ; alfa-metyylistyreenisul-
 foni- , alfa-etyylistyreenisulfoni- tai isopropenyli-
 kumeenisulfonihapon ; mono- , di- tai trihydroksivinyyli-
 bentseenisulfonihapon ; 2,5-dikloorivinyylibentseeni-1-sul-
 foni- , isopropenyli-naftaleeni-sulfoni- tai vinyylidi-
 kloorinaftaleeni-sulfonihapon ; o- tai p-allylibentseeni-
 sulfonihapon ; o- tai p-metallyylibentseenisulfonihapon ;
 4-(o- tai p-isopropenyylifenyyli)-n-butaani-1-sulfoniha-
 pon ; vinyylidikloorifenyylietaanisulfonihapon ; o- tai p-al-
 lyylioksibentseeni-sulfonihapon ; o- tai p-metallyylioksi-
 bentseeni-sulfonihapon ; vinyylihydroksifenyylietaali-sul-
 fonihapon ; vinyylitrihydroksifenyylietaanisulfonihapon,
 tai 2-isopropyyli-2-etylenei-1-sulfonihappojen kanssa
 happojen ollessa tyydytettyjä.

Näissä polymeereissa akrylonitriilistä tulevien
 yksiköiden suhde on yleensä 40-99 % ja edullisesti 60-96 %
 (painoprosentteina kopolymerin koko painoon nähden).
 Erityisinä esimerkkeinä sellaisista kopolymeereista voi-
 daan mainita erityisesti akrylonitriilin kopolymeerit
 metallyylisulfonihapon tai sen suolojen kanssa, jonka
 valmistusmenetelmä on kuvattu ranskalaisessa patentissa
 n:o 2 076 854.

Akrylonitriiliin ja tertiääriseen typpimonomeeriin perustuvista polymeereista voidaan mainita havainnollisuuden vuoksi ne, jotka saadaan kopolymeroimalla akrylonitriili vinyylidimetyyliaminin, allyylidimetyyliaminin, 5 1-dimetyyliamino-1-propeenin, 2-dimetyyliamino-1-propeenin, 1-dimetyyliamino-2-buteenin, 4-dimetyyliamino-1-buteenin, 3-dimetyyliamino-1-buteenin, 3-dimetyyliamino-2-metyyli-1-propeenin, metyylietyyliallyyliaminin, vinyylidietyyliaminin, 5-dimetyyliamino-1-penteenin, 4-dimetyyliamino-3-metyyli-1-buteenin, metyylipropyyliallyyliaminin, 10 allyylidietyyliaminin, 6-dimetyyliamino-1-hekseenin, etyyli-vinyylibutyliaminin, allyylidi-isopropyyliaminin, 3-dimetyyliamino-2-propyyli-1-penteenin, allylidibutyliaminin, dialkyyliaminostyreenien, erityisesti dimetyyliaminostyreenin ja dietyyliaminostyreenin, vinyylipyridiinin, 15 erityisesti N-vinyylipyridiinin, 2-vinyylipyridiinin, 3-vinyylipyridiinin, 4-vinyylipyridiinin, tai niiden substituotujen johdannaisten, kuten 5-metyyli-2-vinyylipyridiinin, 5-etyyli-2-vinyylipyridiinin, 6-metyyli-2-vinyylipyridiinin, 4-6-dimetyyli-2-vinyylipyridiinin, N-vinylikarbatsolin, 4-vinyylipirimidinin, 2-vinyylibentsimidatsolin kanssa.

Näissä polymeereissa akrylonitriilistä tulevien yksiköiden suhde on yleensä 40-99 % ja edullisesti 25 60-96 % (painoltaan kopolymeerin kokonaispainoon nähden).

Aineet tertiääristen aminoryhmien kvaternisoimiseksi samoin kuin prosessiolosuhteet on kuvattu kirjallisissa teoksissa. Yleisesti mineraalihappoestereitä, kuten 30 alkyyli-, sykloalkyyli- tai aralkyylin halogenideja on käytetty. Alkyyli-, sykloalkyyli- ja aralkyyli-radikaalit sisältävät edullisesti korkeintaan 14 hiiliatomia. Kvaternisointiaineina mainittakoon etyyli-, metyyli-, propyyli-, sykloheksyyli- tai bentsyylikloridit, -bromidit ja -jodidit sekä dimetyyli- ja dietyylisulfaatit.

35 Kopolymeerit, joissa on yllä kuvattuja sulfooniryhmiä tai kvaternäärisiä ammoniumryhmiä, ovat liukenemattomia veteen (liukoisuus yleensä alle 1 p-%) huoneen lämpötilassa,

kun taas ne ovat liukenevia orgaanisiin liuottimiin tai liuosseoksiin. Täten, polymeeriliuoksen 8 valmistukseen käytettävät liuottimet ovat orgaanisia liuottimia tai liuotinseoksia, edullisesti polaarisia, valittu erityisesti ryhmästä DMF, NMP ja DMAC.

Polymeeriliuoksen 8 konsentraatio on yleensä 1-50 % kopolymeerista, edullisesti 5-40 %.

Polymeeriliuos 8 voi sisältää edelleen seoksen polymeerista, joka sisältää makromolekulaarisessa ketjussa yksiköitä johtuen akrylonitriilin kopolymeroitumisesta sulfoniryhmän sisältävän monomeerin kanssa, ja polymeerista, joka sisältää makromolekulaarisessa ketjussa yksiköitä johtuen akrylonitriilin kopolymeroitumisesta tertiääriseen kvaternisoituneen tyypin sisältävän monomeerin kanssa, kuten on kuvattu yllä. Tällaisia bi-ionisia polymeereja sisältyy ranskalaiseen patenttiin n:o 2 144 922.

Esillä olevan keksinnön mukainen keinotekoinen ihomateriaali on edullisesti leikattu sopiviin kokoihin sairaalakäyttöä varten ja se pidetään yleensä kosteissa olosuhteissa sen jälkeen kun se on käsitelty hydrofiilisellä lisäaineella, kuten esim. glyseriinillä tai edullisesti polyetyleeniglukonilla, jonka molekyylipaino on esim. 300-1000 . Tämä impregnoitukäsittely hydrofiiliselä lisäaineella voi tapahtua altaissa, juuri ennen kuin ihomateriaali lä kääritään varastotelalle 15.

Suorituseseimerkki

Keinotekoista ihomateriaalia valmistetaan jatkuva-toimisesti käyttäen laitetta, jota on aiemmin kuvattu ja joka on esitetty piirustuksissa.

Kaatolaitteeseen 6 pantu polymeeriliuos 8 on 19,6 % akrylonitriili-natrium-5-metallyylisulfonaatin kopolymeeria DMF:ssa, joka kopolymeeri sisältää 0,6 Eq/kg ryhmää SO_3 ja jonka alentunut ominaisviskositeetti konsentraatiossa 5 g/l DMF:ssa (sisältäen 4,25 g/l natriumnitraattia) lämpötilassa 25°C on 200 ml/g. Tämä kopolymeeri sisältää 90,5 p-% akrylonitriilistä peräisin olevia yksiköitä.

Kaatolaitteeseen 7 pantu polymeeriliuos 9 sisältää:

- 8 g leusiini-metyyliaspargaattipolykondensaat-
tia (moolisuhde 62/38, minkä alennettu ominaisviskositeet-
ti mitattuna lämpötilassa 25°C dikloorietikkahapossa 2 g/l
= 50 ml/g);

- 108 g N-metyylipyrrolidonia;

- 132 g tetrahydrofuraania;

- 80 g kalsiumkarbonaattia (raekoko 12 mikronia).

Laite 6 päästää kerroksen 10, paksuus 100 mikronia
nauhalle 1, joka on valmistettu ruostumattomasta teräk-
sestä ja jonka paksuus on 0,5 mm, kun taas laite 7 pääs-
tää kerroksen 11, paksuus 400 mikronia kerrokselle 10.

Laitteen 7 sijoitus on sellainen, että kaksi ker-
rosta 10, 11 ovat kosketuksissa 12 sekuntia ennen kuin ne
sukeltavat koaguloitihauteeseen 4.

Nauhan leveys on 20 cm, ja kerroksien 10, 11 leveys
on 16 cm, mikä vastaa laitteiden 6, 7 raon pituutta.

Koaguloitihaude 4 muodostuu 1 % (tilav./tilav.)
etikkahaposta ja 0,2 % (tilav./tilav.) "DECON 90" -liuok-
sesta, lämpötilassa 20°C. Ainetta "DECON 90" myy yhtiö
PROLABO (n:o 23280 vuoden 1975 luettelossa), ja se on
kaliumhydroksidin, trietanolaminin, natriumsitraatin,
natriumlauryylietoksisulfaatin, polyoksietylenöidyn
alkyylibentseenisulfonihapon vesiliuos.

Polymeeriliuokset 8, 9 ovat lämpötilassa 20°C
kaatolaitteessa 6, 7.

1 metrin pituisen nauhan 1 ollessa upotettuna
hauteeseen 4, nauhan etenemisnopeus säädetään 0,25 m/min.
niin, että koagulointiaika on riittävä.

Kokoonpano 14 kerätään telalle 15 sen jättäessä
koaguloitihauteen sen jälkeen, kun se (14) on erotettu
kannattelevasta nauhasta kohdassa 3 bis.

Kokoonpano 14 kääritään sen jälkeen pois telalta
15 ja imeytetään 3 tunnin ajan liuoksessa, joka on ident-
tinen yllä kuvatun koaguloitihauteen 4 kanssa.

Kokoonpano 14 pestään sen jälkeen tislattulla vedellä

2 tunnin ajan.

Kokoonpano 14 leikataan sitten 20 cm pitkiin ja 14 cm leveisiin elementteihin ja impregnoidaan 80/20 (tilav.) polyetyleeniglykolin seoksen, molekyylipaino 300, ja PBS-liuoksen kautta n:o 83501 BIOMERIUUX-luettelossa, seoksella. PBS on vesiliuos sisältäen seuraavat osa-aineet:

	NaCl	8	g/l
	KCl	0,2	g/l
10	CaCl ₂ , 2H ₂ O	0,132	g/l
	MgCl ₂ , 6H ₂ O	0,100	g/l
	Na ₂ HPO ₄ , 2H ₂ O	1,441	g/l
	KH ₂ PO ₄	0,2	g/l

Lopputuote pannaan edullisesti kuumasaumattuun läpäisemättömään pussiin, steriloitu γ -säteilyllä (2,5 megarats).

Täten muodostettu keinotekoinen ihomateriaali käsittää ulkokerroksen 10, valmistettu akrylonitriilikopolymerista, jonka paksuus on 65 mikronia ja joka on ulkonäöltään tiheä mikroskoopin alla (suurennus 200), ja biologisesti reserboituvan kerroksen 11, jonka paksuus on 280 mikronia ja jossa huokoshalkaisija vaihtelee 20-60 mikronia.

Täten muodostetulla keinotekoisella ihomateriaalilla on vesihöyryn läpäisevyys 1,35 l/jm² (lämpötilassa 22°C, EH 60 %) ja vesivirtaus 2 baarin paine-erolla 1,150 l/jm².

Näytteitä tästä sterilisoidusta keinotekoisesta ihomateriaalista kokeiltiin 49 potilaalle kohdissa, jossa iho oli poistettu kudossiirtoa varten. Nämä tekniset testit osoittivat, että siirrettävyys oli varsin hyvä ja erityisesti mitään allergisia reaktioita ei havaittu. Keinotekoinen ihomateriaali jätettiin jokaiselle potilaalle koko parantumisen ajaksi paikkaan, josta kudossiirto oli otettu. Parantumisjakson lopussa todettiin, että biologisesti reserboituva kerros 11 oli kadonnut täysin.

Koehenkilöt kertoivat, että särky oli lakannut kohdissa, joista ihoa oli poistettu kudossiirtoa varten, muutaman tunnin kuluessa leikkauksen jälkeen päinvastoin kuin mitä yleensä tapahtuu. Kahdessa tutkitussa potilassarjassa
 5 3-4 päivän vähennys tavanomaisessa parantumisajassa havaittiin useimmissa potilaissa. Parantuminen jätti hyvälaituisen arpikohdan ja hyvin tyydyttävän ulkonäön.

Vaikka yllämainittu keinotekoinen ihomateriaali muodostettiin kaatamalla polymeeriliuos 8 suoraan alustan 1 päälle, so. liikkuvan metallinauhan päälle, polymeeriliuos 8 voidaan keksinnön puitteissa luonnollisesti kaataa myös kudoksen tai huokoisen ei-kudotun nauhan päälle, jolla on sama etenemisnopeus ja olennaisesti sama leveys kuin nauhalla 1. Hyvin ohuen paksuinen (suuruusluokkaa 20-60 mikronia) omaava nauha voidaan valmistaa polypropyleenista, polyesterista tai erityisesti polyamidista. Sitä kannattelee nauha 1 samaan aikaan, kun polymeeriliuokset 8, 9 levitetään ja niiden muodostaessa kiinteän osan keinotekoisesta ihomateriaalista, joka saadaan sen jälkeen, kun jälkimmäinen on erotettu nauhasta 1 viitenumerolla 3 bis merkityssä kohdassa. Tämä nauha sijaitsee edullisesti vain saadun ihon toisessa kerroksessa 10, jonka mekaaninen lujuus vahvistuu.

Lisäksi polymeeriliuos 8 voidaan mahdollisesti kaataa nauhan 1 päällä lepäävän kalvon päälle, joka etenee tämän mukana (samalla nopeudella), jolloin mainittu kalvo erotetaan muodostetusta keinotekoisesta ihomateriaalista 14.

Menetelmän edullinen sovellutus ei rajoitu ihomateriaalin 14 kelaamiseen varastorullalle 15 ja menetelmän toteutukseen jatkuvatoimisesti, peräkkäisiin altaisiin, koagulointiin, imeytykseen, pesuun, impregnointikäsitteilytoimenpiteisiin ja lopuksi (altaiden ulkopuolella) ihomateriaalin leikkaukseen ja pakkaukseen.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Keinotekoinen ihomateriaali, käyttökelpoinen erityisesti käsiteltäessä palovammoja tai haavoja, t u n n e t t u siitä, että se muodostetaan kaatamalla samanaikaisesti alustalle (1) kahta polymeeriliuosta (8, 9) toinen toisensa päälle, jotka, koaguloitumisen jälkeen hauteessa (4) ja erotuksen jälkeen alustalta (1), muodostavat kaksi joustavaa ja selvää kerrosta (10, 11), jotka ovat liittyneet toisiinsa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuokset valitaan niin, että mainittuun ihomateriaaliin kuuluu:

- ensimmäinen haavan kanssa kosketuksiin saatettava kerros (11), joka on resorboituva organismin suhteen ja muodostuu biologisesti hajoavasta, alveolaarisesta, hygroskooppisesta materiaalista, jossa on toistensa kanssa yhteydessä olevia soluja ja joka on sienimäinen ja lävistää nesteitä,

- toinen kerros (10), joka muodostaa ulomman suojan ja päästää lävitseen kaasuja mutta pidättää riittävän kosteuden ja pysäyttää ulkopuoleiset tauteja aiheuttavat mikro-organismit.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että:

- polymeeriliuos (9) ensimmäisen kerroksen (11) muodostamiseksi muodostuu olennaisesti alfa-aminopolymeerista tai kopolymeerista,

- polymeeriliuos (8) toisen kerroksen (10) muodostamiseksi muodostuu olennaisesti polymeerista, joka on valittu akrylonikriilin homopolymeereista tai polymeereista tai polymeeriseoksista, jotka käsittävät makromolekyyllaarisessa ketjussaan toistuvia yksiköitä, jotka johtuvat akryylnitriilin ja sulfoniryhmiä käsittävien monomeerien polyeroitumisesta ja/tai akryylnitriilin ja tertiäärisiä kvatermisoitujen typpiatomia sisältävien monomeerien polyeroitumisesta.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuos (9) ensimmäisen kerroksen (11) muodostamiseksi käsittää leusiinin ja asparagiinihapon polykondensaatin, jonka kauimpana aminoradikaalista oleva karboksyyli-
 5 radikaali on ainakin osin matyyliiradikaalin esteröimä, ja että polymeeriliuos (8) toisen kerroksen (10) muodostamiseksi käsittää polymeerin, joka on saatu akrylinitriilin ja natriummetallyylisulfonaatin kopolymeroitumisesta.

10 5. Jonkin patenttivaatimuksista 2-4 mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuos (8) kerroksen (10) muodostamiseksi käsittää polymeerin, jossa akrylinitriilistä saatavien yksiköiden suhde polymeerin kokonaispainoon nähden on suurempi kuin 40 p-%.

15 6. Jonkin patenttivaatimuksista 2-5 mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuos (9) ensimmäisen kerroksen (11) muodostamiseksi käsittää huokosia muodostavaa ainetta sellaisessa määrin, että se vastaa 2-20 kertaisesti tämän liuoksen polymeerin painoa.

20 7. Jonkin edellä olevan vaatimuksen mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuos (9) käsittää huokosia muodostavana aineena kalsiumkarbonaatin, ja että koaguloiva haude (4) on vesiliuos käsittäen 0,1 - 15 p-% etikkahappoa.

25 8. Jonkin edellä olevan vaatimuksen mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuokset (8, 9) kaadetaan loputtomalle liikkuvalle nauhalle (1).

30 9. Jonkin vaatimuksista 2-8 mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuos (8) käsittää 1-50 p-% polymeeria, että polymeeriliuos (9) käsittää 1-20 p-% polymeeria, että liuos (8) ihon ulkoisen kerroksen (10) muodostamiseksi kaadetaan alustalle (1), ja
 35 että liuos (9) kaadetaan kerroksen (10) päälle, joka on juuri pantu alustan (1) päälle.

10. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen keinotekoinen ihomateriaali, t u n n e t t u siitä, että polymeeriliuokset (8, 9) kaadetaan alustan (1) päälle lasketun lujitetun nauhan päälle, joka mainittu nauha muodostaa ihomateriaalin ulkoisen osan, joka ihomateriaali saadaan erottamalla siitä alusta (1).

PATENTKRAV

1. Ett konstgjort hudmaterial speciellt användbart vid behandling av brännskador eller sår, k ä n n e t e c k n a t därav, att det erhålles genom att samtidigt på ett underlag (1) hålla två polymerlösningar (8, 9) ovanpå varandra, efter koagulering i ett bad (4) och separering från underlaget (1) bildar två flexibla och olika skikt (10, 11), som är förenade med varandra.

2. Det konstgjorda hudmaterialet enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerlösningarna väljes så att nämnda hudmaterial består av:

- ett i kontakt med såret anbringat första skikt (11), som är resorptivt för organismen och består av ett biologiskt nedbrytbart, alotolärt, hygroskopiskt material med i förbindelse med varandra stående celler och som är svampartat och uppvisar genomtränglighet för vätskor,

- ett andra skikt (10), som bildar ett yttre skydd och är genomträngbart för gaser, men som bibehåller tillräcklig fuktighet och stoppar yttre sjukdomsalstrande mikroorganismer.

3. Det konstgjorda hudmaterialet enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att:

- polymerlösningen (9) för erhållandet av det första skiktet (11) väsentligen består av en alfa amino polymer eller kopolymer,

- polymerlösningen (8) för erhållandet av det andra skiktet (10) väsentligen består av en polymer vald från homopolymererna av akrylnitril eller från polymererna eller polymerblandningarna, som i sin makromolekylära kedja inbegriper periodiska enheter kommande från polymerisationen av akrylnitril och av monomerer inbegripande sulfonradikaler och/eller från polymerisationen av akrylnitril och monomerer innehållande tertiära kväveföreningar, som är fyrdelade.

4. Det konstgjorda hudmaterialet enligt patent-

krav 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerlösningen (9) för erhållandet av det första skiktet (11) består av ett polykondensat av leucin och aminobärnstenssyra, vars karboxylradikal längst bort från aminoradikalen är, åtminstone delvis, förestrad av en metylradikal, och av att polymerlösningen (8) för erhållandet av det andra skiktet (10) består av en polymer erhållen genom kopolemerisation av akrylnitril och natriummetallylsulfonat.

5
10
15
20
25
30
35

5. Det konstgjorda hudmaterialet enligt vilken som helst av patentkraven 2 till 4 k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerlösningen (8) för erhållandet av skiktet (10) består av en polymer, i vilken proportionen av enheter kommande från akrylnitril är större än 40 viktsprocent med avseende på polymerens hela vikt.

6. Det konstgjorda hudmaterialet enligt vilket som helst av patentkraven 2 till 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerlösningen (9) för erhållandet av det första skiktet (11) inbegriper ett porbildande medel i en sådan mängd, att det motsvarar från 2 till 20 gånger vikten av polymeren i denna lösning.

7. Det konstgjorda hudmaterialet enligt vilket som helst av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerlösningen (9) såsom porbildande medel inbegriper kalciumkarbonat och av att koaguleringsbadet (4) är en vattenhaltig lösning bestående av mellan 0,1 till 15 viktsprocent ättiksyra.

8. Det konstgjorda hudmaterialet enligt vilket som helst av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymerlösningarna (8, 9) består av från 1 till 50 viktsprocent polymer, av att polymerlösningen (9) består av mellan 1 till 20 viktsprocent polymer, av att lösningen (8) för bildande av det yttre skiktet (10) i hudmaterialet hälls på underlaget (1) och av att lösningen (9) hälls på skiktet (10), som just har lagts på underlaget (1).

10. Det konstgjorda hudmaterialet enligt vilket som helst av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t

därav, att polymerlösningarna (8, 9) hålls på ett förstärkt band placerat på underlaget (1), varvid nämnda band bildar en integrerad del av det erhållna hudmaterialet efter separationen därav från underlaget (1).

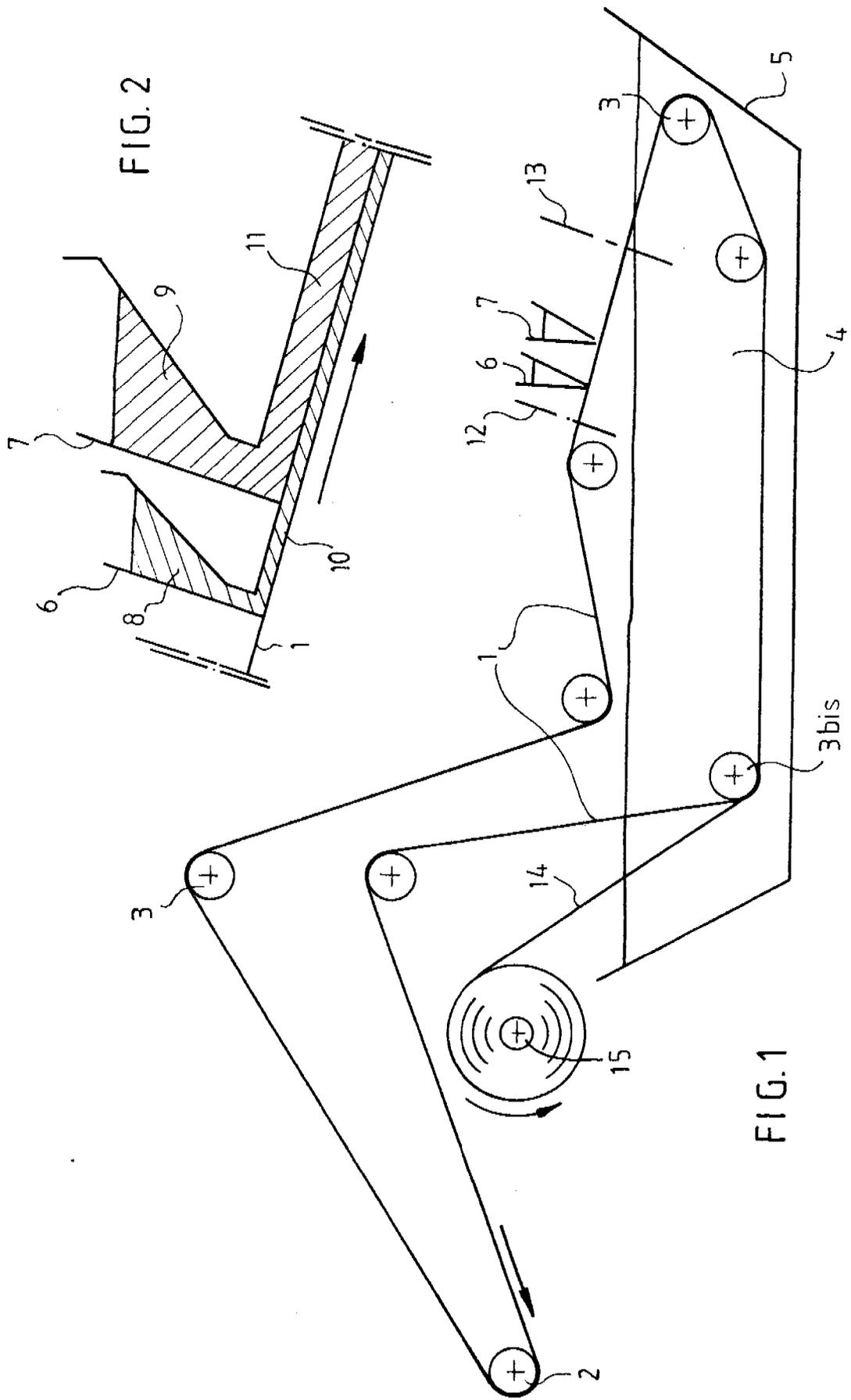


FIG. 1

FIG. 2

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

- Suomi - Finland _____
- Iso-Britannia - Storbritannien 1.188.951
- Norja - Norge _____
- Ranska - Frankrike 1.325.602, 2.377.205
- Ruotsi - Sverige _____
- Saksa - BRD - Tyskland H 2.508.416
- Sveitsi - Schweiz _____
- Tanska - Danmark _____
- USA 3.899.671, 3.800.792

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Ija Soras

Allekirjoitus