



F1000104148B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 104148 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 30.11.1999

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61K 9/06, A 61L 15/16,  
C 08L 5/04, 5/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 912573

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 29.05.1991

(24) Alkupäivä - Löpdag 29.05.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 01.12.1991

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

30.05.1990 IT 20477/90 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Fidia S.p.A., Via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (Prov. Padova), Italy, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Della Valle, Francesco, Via Cerato 14, 35100 Padova, Italy, (IT)
2. Rastrelli, Alessandro, Via Vergerio 54, 35100 Padova, Italy, (IT)
3. Calderini, Gabriella, Via IV Novembre 69/B, 25020 Carrara San Georgio (Padova), Italy, (IT)
4. Romeo, Aurelio, Viale Ippocrate 93, 00161 Roma, Italy, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: DI Antti Impola, Ruoholahdenkatu 16 B 26, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä hydratoituneen itsekantavan geelikalvon valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av en hydratiserat självbärande gelmembran**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Voimakkaasti hydratoituneen itse-kantavan kalvon muodossa olevia geelejä, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö ihovammojen ja/tai tautien hoidossa

Tämä keksintö tuo esiin uusia geelejä, jotka ovat voimakkaasti hydratoituneen itse-kantavan kalvon muodossa ja jotka koostuvat yhdestä tai useammasta alkaliialginaatista, maa-alkaliialginaatista, polyalkoholista ja luonnosta saatavasta, synteettisestä tai puolisynteettisestä luonteeltaan hydrofiilisestä polymeeristä, sekä niiden valmistusmenetelmän. Nämä polysakkaridi-perusaineiset geelit voimakkaasti hydratoituneen itse-kantavan kalvon muodossa soveltuvat käytettäväksi peittävinä ja suojaavina materiaaleina ihovammoissa ja/tai taudeissa niin, että niitä on saatavissa itse-kantavassa muodossa halutun paksuisina, ne ovat läpinäkyviä, taipuisia, niillä on hyvät mekaaniset ominaisuudet, ne ovat sovitettavissa vamman pinnalle ilman, että ne tarttuvat siihen lujasti, ja ne ovat kaasua läpäiseviä, mutta eivät päästä lävitseen nesteitä ja bakteereja; yksi tai useampi farmakologisesti vaikuttava aine voidaan myös yhdistää geeliin.

Geler i form av ett hydratiserat självbärande membran, förfarande för deras framställning och deras användning vid skötseln av hudsårnader och/eller sjukdomar.

Denna uppfinning avser nya geler i form av ett kraftigt hydratiserat självbärande membran, vilka består av en eller flera alkalialginater, jordalkalialginater, polyalkoholer och i naturen förekommande, syntetiska eller halvsyntetiska av naturen hydrofila polymerer, samt deras framställningsförfarande. Dessa geler av polysackarid-basmaterial i form av kraftigt hydratiserade självbärande membraner lämpar sig för användning som täckande och skyddande materialer för hudsårnader och/eller sjukdomar på så sätt, att de kan erhållas i självbärande form av önskad tjocklek, att de är genomsynliga, böjliga och att de besitter goda mekaniska egenskaper och kan anordnas på sårytan utan att hårt häfta fast och dessutom är genomträngliga för gas, men genomsläpper inte vätskor och bakterier; ett eller flera ämnen med farmakologisk effekt kan även kombineras med gelen.

Menetelmä hydratoituneen itsekantavan geelikalvon valmistamiseksi.

5 Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee ihovammojen ja/tai tautien hoidossa käytettävien voimakkaasti hydratoituneen itsekantavan kalvon muodossa olevien uusien geelien valmistusmenetelmää.

10

Tekniikan taso

Ennestään tunnetaan ihovammojen hoitoon käytettäviä hydrogeelejä, jotka koostuvat synteettisistä tai puolisynteettisistä polymeereistä tai synteettisistä polymeereistä, joihin on lisätty pieniä määriä luonnosta saatuja polymeerejä, ja joille on ominaista, että ne ovat heikosti tai ei ollenkaan imeytyviä.

15

Tunnetaan myös kuivageelejä, so. vedettömiä geelejä, jotka koostuvat kalsiumalginaattikuiduista, jotka ovat biologisesti imeytyvän kuitukankaan muodossa.

20

Myös tunnetaan ihovammojen hoitoon käytettäviä eri tyyppisiä suojaavia kalvoja.

25

Esimerkiksi saksalaisessa patenttijulkaisussa 30 17 221 kuvataan voide, joka sisältää liukoista alkalimetalli alginaatti suolaa, joka haavaan levitettynä ja paikalla liukoisella kalsiumsuolalla käsiteltynä muodostaa suojaavan Ca-alginaattikalvon; tämän kalvon aikaan saamiseksi täytyy voiteen kokoomus muuttaa käyttöhetkellä.

30

Patenttijulkaisussa WO 80/02300 kuvataan menetelmä, jolla valmistetaan kalsiumalginaatti kuituihin pohjautuvaa kuitukangasta.

35

Amerikkalaisessa patenttijulkaisussa 4,393,048 kuvataan

haavalääkitykseen käytettävä geeli, joka sisältää alkali-  
metalli alginaattia ja glyserolia, ja joka kuivuessaan  
muodostaa suojaavan tarttuvan kalvon, ja amerikkalaisessa  
patenttijulkaisussa 4,391,799 kuvataan sama geeli yhdis-  
5 tettynä hopeasuoloihin tarkoitettuna valkoisen fosforin  
aiheuttamien palovammojen hoitoon.

Eurooppalaisessa patenttihakemusjulkaisussa EP A 83301149.7  
10 kuvataan hydrogeelimembraanien muotoisia haavalääkkeitä,  
jotka koostuvat hydrofiilisistä biopolymeereistä, jotka on  
saatu keratiinista, glykoosiaminoglykaanista tai kollagee-  
nista.

Amerikkalaisessa patenttijulkaisussa 4,664,105 kuvataan  
15 haavalääkkeitä, jotka koostuvat rakeistetusta selluloosaa  
olevasta aineesta tai polysakkaridista .

Voimakkaasti hydratoituneen itse-kantavan alginaattiin  
pohjautuvan kalvon muodossa olevaa geeliä ei ole kuvattu  
20 koskaan.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan aikaan  
haavalääke, joka on ohuen itse-kantavan kalvon muodossa,  
joka säilyy pidentyneen ajan voimakkaasti hydratoituneena,  
25 jolla seikalla on tunnetusti huomattava merkitys, jotta pa-  
raneminen tapahtuu lyhyessä ajassa ja fysiologian lakien  
mukaisesti, niin että tulokseksi saadaan sekä fysiologiselta,  
että esteettiseltä kannalta parhaat ominaisuudet omaa-  
vat arvet.

30 Tämän keksinnön kohteena olevalla menetelmällä saadaan ai-  
kaan haavalääke, joka on biologisesti imeytyvän kalvon muo-  
dossa, tämä ominaisuus tekee mahdolliseksi sen, että lääket-  
tä asetetaan paikkaansa paljon pienempiä määriä, jolloin  
35 vältetään vamman ärtyminen lisää ja autetaan paranemista-  
pahtumaa.

Tämän keksinnön kohteena olevalla menetelmällä saadaan aikaan haavalääke kalvon muodossa, jolla on hyvät mekaaniset ominaisuudet, joka on pehmeää, taivuteltavaa, helposti käsiteltävää ja kunnollisesti soviteltavissa vammaan, mutta joka on vain heikosti kiinni tarttuvaa ja voidaan sen vuoksi poistaa helposti vasta muodostuneita kudoksia vahingoittamatta, ja joka edelleen on myrkytöntä, voidaan steriloida autoklaavissa ja gamma säteillä sekä on yhteen sopiva hyvin lukuisien lääkkeiden kanssa, niin että niitä sen vuoksi voidaan liittää yhteen, sen kokoomusta ei tarvitse muuttaa käyttöhetkellä, se kykenee imemään eritteitä, läpäisee kaasuja mutta ei nesteitä tai bakteereja ja on läpinäkyvä, niin että on mahdollista seurata paranemistapahtuman kehitystä.

15

Keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan aikaan sellainen lääke, joka on sillä tavoin taloudellisesti edullinen, että se vähentää tarvittavia lääkitsemiskertoja.

#### 20 Yhteenveto keksinnöstä

Nämä ja muita tarkoituksiperiä saavutetaan tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetulla koostumuksella, jotka ovat uusia geelejä, joille on tunnusomaista, että ne ovat voimakkaasti hydratoituneen itsekantavan kalvon muodossa, joka sisältää yhden tai useampia alkaliialginaatteja, maa-alkaliialginaatin, polyalkoholin tai luonnosta saadun, synteettisen tai puolisynteettisen, ominaisuuksiltaan hydrofiilisen polymeerin. Erään keksinnön suoritusmuodon mukaan saadussa geelissä on dispergoituneena lääkettä. Näitä voimakkaasti hydratoituneen itse-kantavan kalvon muodossa olevia geelejä valmistetaan uudella menetelmällä, johon keksintö kohdistuu.

#### Yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu voimakkaasti hydratoitunut itse-kantava kalvo sisältää määrän, joka on 1%:n ja 7.5%:n välillä ja edullisesti 3.5 % (kaikki prosenttimäärät lausut-

tuna painomäärinä), yhtä tai useampaa alkaliinalginaattia, edullisesti natriumalginaattia; määrän, joka on 0.1%:n ja 5%:n välillä, ja edullisesti 1%, maa-alkali alginaattia, edullisesti kalsiumalginaattia; määrän, joka on 0.1%:n ja 5 10%:n välillä, edullisesti 5%, polyalkoholia, edullisesti glyserolia; ja määrän, joka on 0.05%:n ja 10%:n välillä, edullisesti 0.5%, luonnosta saatavaa, synteettistä tai puolisynteettistä ominaisuuksiltaan hydrofiilistä polymeeriä, edullisesti natriumhyaluronaattia, ja lisäksi valinnaisesti noin 0.01%:n ja 10%:n välillä oleva määrän yhtä 10 tai useampaa lääkeainetta, lopun ollessa vettä. Muita alkaliinalginaatteja, joita voidaan edullisesti käyttää, ovat esimerkiksi kalium- ja ammoniumalginaatit.

15 Kuvattua kalvoa, jolla on vaaditut ominaisuudet, valmistetaan keksinnön mukaisesti käyttäen raaka-aineena juoksevaa geeliä, joka sisältää 3.5%:n ja 7.5%:n välillä olevan määrän ja sopivimmin 3.5%, yhtä tai useampaa alkaliinalginaattia, edullisesti natriumalginaattia, määrän, joka on 0.5%:n 20 ja 7.5%:n välillä ja edullisesti 5%, polyalkoholia, edullisesti glyserolia, määrän, joka on 0.1%:n ja 10%:n välillä ja edullisesti 0.2%, luonnosta saatavaa, synteettistä tai puolisynteettistä polymeeriä, joka on ominaisuuksiltaan hydrofiilistä, edullisesti natriumhyaluronaattia, ja lisäksi valinnaisesti lääkeainetta. 25

Raaka-aineena oleva geeli suulakepuristetaan pumppaamalla raon läpi, jonka leveyttä ja paksuutta voidaan säätää, ja koaguloidaan antamalla sen kulkea lukumäärältään kahdesta 30 neljään, edullisesti kahden, peräkkäisen kylvyn läpi, kylvyt sisältävät yhtä tai useampaa liukoista kalsiumsuolaa.

$Ca^{2+}$  ionien pitoisuus eri koaguloimiskylvyissä on 0.1:n ja 10%:n välillä ja suositeltavasti 1% ensimmäisessä koaguloimiskylvyssä ja 2% seuraavissa kylvyissä. 35

Koaguloimiskylvyn lämpötila on 15°C:n ja 40°C:n välillä ja

suositeltavasti 20°C ensimmäisessä ja 30°C seuraavissa kylvyissä. Kuljettuaan viimeisen koaguloimiskylvyn läpi on saatu voimakkaasti hydratoitunut geeli itse-kantavan ohuen kalvon muotoista, jonka paksuus voi vaihdella 0.1 ja 5 mm välillä ja on suositeltavasti 0.4 mm, p<sub>H</sub> on 5.5:n ja 7.5:n välillä, edullisesti 6.5:n ja 7.2:n välillä. Lopullisia kalvon ominaisuuksia, kuten sen mekaanisia ja hydrataatio-ominaisuuksia, voidaan vaihdella tarpeiden mukaan **raaka-aine** geelin koostumusta ja koaguloimiskylvyn olosuhteita muuttelemalla.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullisessa suoritusmuodossa alginaattikalvo valmistetaan suulakepuristamalla ja koaguloimalla kuviossa 1 esitettyä laitetta käyttäen.

Raaka-aineena olevaa juoksevaa geeliä laitetaan säilytysastiaan 1, josta sitä otetaan sopivalla kierrosluvulla toimivalla pumpulla 2, sitten sen annetaan kulkea suodattimen 3 läpi kalvoa muodostavaan suulakepuristimeen 4, jossa on sopivasti muuteltavissa olevaa kokoa oleva koaguloimiskylvpyyn upotettu rako.

Koaguloituminen tapahtuu välittömästi kalvoa muodostavasta suulakepuristimesta poistumisen jälkeen, syntynyt kalvo kuljetetaan ohjausrummun 5 alle, joka on upotettuna ensimmäiseen koaguloimiskylvpyyn. Sitten kalvo poistuu kylvystä vetotelan 6 avulla, jota käyttää moottori 7, tulee toiseen koaguloimiskylvpyyn, jonka läpi sitä ohjaa toinen rumpu 8, poistuu kylvystä kolmannen rummun 9 ohjaamana ja kääritään puolauskelalle 12 kalanterilta 10, jota käyttää moottori 11.

Suulakepuristimen suulakkeen asetusta, pumpun kierroslukua, vetotelan nopeutta ja puolauskelan nopeutta voidaan vaihdella kalvon lopullisten ominaisuuksien säätelämiseksi.

Esimerkiksi tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saata-  
vaa kalvoa, jonka paksuus on  $300\mu$ , valmistetaan käyttämällä  
kuvion 1 laitetta seuraavissa käyttöolosuhteissa:

- 5 pumpun kierrosluku: 15 kierrosta minuutissa, joka vastaa  
18 cm<sup>3</sup>/min:n tuotantoa  
kalvoa muodostavan suulakkeen koon asetus:  $200\mu$   
vetotelan kierrosluku: 2.15 kierrosta minuutissa  
1.:n kylvyn lämpötila (CaCl<sub>2</sub> 1% p/t): 20°C  
10 2.:n kylvyn lämpötila (CaCl<sub>2</sub> 2% p/t): 27°C  
minuutissa tuotetun suulakepuristetun kalvon pituus: 0.4 m

- Mitä tahansa geelikoostumuksen kanssa sekoitettavissa ole-  
via vaikuttavia aineita kuten antiseptisia, antibioottisia,  
15 tulehduksen vastaisia, antihistamiinisia tai muulla tavoin  
vaikuttavia aineita voidaan sekoittaa geeliin joko yksinään  
tai yhdessä muiden kanssa. Geeliin sekoitetun vaikuttavan  
aineen väkevyys riippuu sen farmakologisista ominaisuuksista,  
ja väkevyyden tulisi vastata sellaista ainemäärää,  
20 joka tekee aineesta vaikuttavan kyseessä olevassa käyttö-  
tarkoituksessa. Keksinnön mukaisissa koostumuksissa voi  
lääkeaineen määrä vaihdella noin 0.01%:sta 10%:iin lopul-  
lisen tuotteen painosta.

- 25 Tällä tavoin saatua kalvoa voidaan helposti varastoida  
ja käsitellä sekä käyttää hyödyksi peittävänä tai lääkit-  
sevänä aineena ihossa olevissa vammoissa ja/tai taudeissa  
kuten hoidettaessa kirurgisesti tai tapaturmaisesti syn-  
tyneitä haavoja, palovammoja tai sairauden kautta synty-  
30 neitä haavoja kuten tukkeutumahaavoja, makuuhaavoja jne.

Alla kuvataan eräitä ei-rajoittavia esimerkkejä keksinnön  
mukaisesta itse-kantavan kalvon valmistusmenetelmästä.

### 35 Esimerkki 1

24.5 g natriumalginaattia dispergoitiin huoneen lämpöti-



lassa 250 ml:aan vettä jatkuvasti sekoittaen. Muodostui jäykkäliikkeinen geeli, johon lisättiin 1.4 g natriumhyaluronaatin Hyalastiini jaetta (eurooppalainen patentti EP 0138572 myönnetty 25. heinäkuuta 1990), 35 g glyserolia ja 7 g NaCl liuotettuna 250 ml:aan vettä samalla sekoittaen, sitten säädettiin liuoksen lopullinen tilavuus 700 ml:ksi. Sen jälkeen jatkettiin sekoittamista hitaasti, jotta vältettiin ilman sekoittuminen seokseen, noin 20 tuntia, jonka jälkeen jäykkäliikkeinen liuos suodatettiin 20  $\mu$  mesh:n suodattimen läpi ja siitä poistettiin kaasut tyhjiössä.

Liuos puristettiin pumppaamalla 12 cm leveän ja haluttuun paksuuteen asetetun suulakkeen raon läpi, ja se koaguloitiin kahden peräkkäisen kalsiumkloridia sisältävän kylvyn läpi kuljettamalla, joista ensimmäinen oli 20°C:ssa ja väkevyydeltään 1%, ja seuraava 30°C:ssa ja väkevyydeltään 2%. Saatu kalvo, jonka paksuus oli noin 0.250 mm, kelattiin sopivalle puolalle, pestiin upottamalla vesikylpyyn yhdeksi tunniksi ja lopuksi varastoitiin vesiliuokseen, joka sisälsi 5% glyseriiniä, 0.2% metyyliiparabeenia, 0.02% propyyliiparabeenia ja 0.2% vedetöntä natriumasettaattia.

25 Esimerkki 2

Meneteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu, paitsi että lisättiin 1.4 g natriumhyaluronaatin Hyalektiini jaetta (eurooppalainen patentti EP 0138572 myönnetty 25. heinäkuuta 1990) Hyalastiini jakeen asemasta, jolloin saatiin kalvoa, jolla oli yhdenmukaiset ominaisuudet esimerkissä 1 saadun kalvon kanssa.

Esimerkki 3

35

50 ml vesiliuosta, joka sisälsi 0.4 g hyaluronihaptoetyyliesteriä, joka oli esteröitynyt 75%:sesti (HYAFF 7 p75

eurooppalainen patenttihakemus EP A 216453 päivämäärältä 1. heinäkuuta 1986) , lisättiin 150 ml:aan vesiliuosta, joka sisälsi 7 g natriumalginaattia, 10 g glyserolia ja 2 g NaCl. Suodattamisen ja kaasujen poiston jälkeen lopullinen liuos suulakepuristettiin ja koaguloitiin menettelmällä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 150 g kalvoa, jonka paksuus oli 0.250 mm. Kalvo varastoitettiin glyserolin ja säilöntäaineiden liuokseen, joka on kuvattu esimerkissä 1.

10

Esimerkki 4

50 ml vesiliuosta, joka sisälsi 5 g polyetyleeniglykolia 1500, lisättiin 150 ml:aan vesiliuosta, joka sisälsi 7 g natriumalginaattia, 10 g glyserolia ja 2 g NaCl. Suodattamisen ja kaasujen poiston jälkeen lopullinen liuos suulakepuristettiin ja koaguloitiin menettelmällä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 150 g kalvoa, jonka paksuus oli 0.250 mm. Kalvo varastoitettiin glyserolin ja säilöntäaineiden liuokseen, joka on kuvattu esimerkissä 1.

Esimerkki 5

50 ml vesiliuosta, joka sisälsi 2.5 g p-(aminometyyli)-bentseenisulfonamidi-asetaattia, lisättiin 150 ml:aan vesiliuosta, joka sisälsi 7 g natriumalginaattia, 10 g glyserolia ja 2 g NaCl. Suodattamisen ja kaasujen poiston jälkeen lopullinen liuos suulakepuristettiin ja koaguloitiin menettelmällä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 150 g kalvoa, jonka paksuus oli 0.250 mm. Kalvo varastoitettiin glyserolin ja säilöntäaineiden liuokseen, joka on kuvattu esimerkissä 1.

35 Esimerkki 6

50 ml vesiliuosta, joka sisälsi 0.1 g osittaisesti eta-

nolilla esteröityneen hyaluronihapon (75% karboksyyli-ryhmistä esteröitynyt etanolilla, 25% karboksyyli-ryhmistä esteröitynyt neomysiinillä eurooppalaisen patenttihakemuksen EP A 216453, jätetty 7.7.1986 esimerkin 29 mukaisesti) neomysiinisuoloa ja 0.3 g hyaluronihapon 75%:sesti osittain esteröitynyttä etyyliesteriä lisättiin 150 ml:aan vesiliuosta, joka sisälsi 7 g natriumalginaattia, 10 g glyserolia ja 2 g NaCl. Suodattamisen ja kaasujen poiston jälkeen lopullinen liuos suulakepuristettiin ja koaguloitiin menettelemällä esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin saatiin 150 g kalvoa, jonka paksuus oli 0.250 mm. Kalvo varastoitiin glyserolin ja säilöntäaineiden liuokseen, joka on kuvattu esimerkissä 1. Kalvon lopullinen neomysiini pitoisuus oli 0.00305 g/100 g.

15

#### Esimerkki 7

50 ml vesidispersiota, joka sisälsi 10 g hyaluronihapon etyyli- ja hydrokortisonisekaesteristä (eurooppalaisen patenttihakemuksen EP A 216453 päivämäärältä 1. heinäkuuta 1986 esimerkki 15) saatuja mikropallosia lisättiin 150 ml:aan vesiliuosta, joka sisälsi 7 g natriumalginaattia, 10 g glyserolia ja 2 g NaCl. Lopullinen dispersio suulakepuristettiin ja koaguloitiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 150 g kalvoa, jonka paksuus oli 0.250 mm. Kalvo varastoitiin glyserolin ja säilöntäaineiden liuokseen, joka on kuvattu esimerkissä 1.

25

#### Esimerkki 1

30

Tämän keksinnön mukaisen voimakkaasti hydratoituneen itsekantavan kalvon etujen ja tehon osoittamiseksi tehtiin tutkimus 45 urospuolista Sprague-Dawley rottaa käyttäen, jotka painoivat 225 - 250 g. Rotat jaettiin kolmeen ryhmään, ja niihin tehtiin palovamma sopivalla työvälineellä, jolla oli tunnettu pinta-ala, joka voitiin pitää vakio-  
35 lämpötilassa. Tätä työvälinettä käyttämällä tehtiin eläi-

men takapuoleen lähelle häntää toistettavissa olevia palovammoja, jotka olivat luokiteltavissa kolmannen asteen palovammoiksi.

- 5 Koeohjelmaan sisältyi ryhmä käsittelemättömiä eläimiä, ryhmä eläimiä, jotka oli käsitelty tavanomaisesti vaseliiniharsolla ja kolmas ryhmä, joka oli käsitelty tämän patentin esimerkissä 1 kuvatulla hydratoitua geeliä olevalla kalvolla. Lääkitykset vaihdettiin joka 3. päivä, 5  
10 eläintä joka ryhmästä surmattiin 9, 15 ja 25 päivää vamman tekemisen jälkeen. Sen jälkeen kun planimetrisesti oli määritetty vamman ala ja ruven ala, otettiin kudokset histologista tutkimista varten. Näiden kokeiden tulokset on esitetty taulukossa 1.

15

Taulukko 1

	päivä 9			päivä 15			päivä 25		
	NT	GG	G	NT	GG	G	NT	GG	G
Arven kiinni pysyminen	+	+	+	+	+	±	+	±	-
20 Vamman alan pieneneminen	-	-	±	-	-	+	-	±	++
Uudisverisuoniston kehittyminen	-	-	+	-	-	++	-	-	+++

NT = ei käsitelty; GG = vaseliiniharso; G = geelikalvo

- = ei näkyvä; ± = tuskin näkyvä; + = näkyvä; ++ = hyvin

25 : näkyvä; +++ = erittäin näkyvä

- Taulukkoon kootut tulokset osoittavat, että tämän patentin esimerkissä 1 kuvatulla koostumuksella käsitellyillä palohaavoilla ilmenee positiivinen vaikutus aikaiseen arpien putoamiseen, vamman pinta-alan pienenemiseen ja uuden verisuoniston syntymiseen.
- 30 :

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä hydratoituneen itse-kantavan geelifilmin valmistamiseksi, joka sisältää 1%:n ja 7.5%:n välillä olevan määrän yhtä tai useampaa alkaliinalginaattia, 0,1%:n ja 5%:n välillä maa-alkaliinalginaattia, 0,1%:n ja 10%:n välillä polyalkoholia ja 0,05%:n ja 10%:n välillä luonnosta saatavaa, synteettistä tai puolisynteettistä luonteeltaan hydrofiilistä polymeeriä, muun osan ollessa vettä, t u n n e t t u siitä, että alussa olevaa juoksevaa geeliä, joka sisältää 3.5%:n ja 7.5%:n välillä yhtä tai useampaa alkaliinalginaattia, 0,5%:n ja 7.5%:n välillä polyalkoholia, 0,1%:n ja 10%:n välillä luonnosta saatavaa, synteettistä tai puolisynteettistä luonteeltaan hydrofiilistä polymeeriä, suulakepuristetaan pumppaamalla raon läpi, jonka leveyttä ja paksuutta voidaan säätää, koaguloidaan sen jälkeen antamalla sen kulkea 2 - 4 perättäisen kylvyn läpi, jotka sisältävät yhtä tai useampaa liukoista kalsiumsuola,  $Ca^{2+}$  jonien pitoisuuden ollessa 0.1 ja 10%:n välillä, koaguloitokylvyn lämpötilassa, joka on 15°C:n ja 40°C:n välillä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydratoitunut itse-kantava geelikalvo sisältää 0.01%:n ja 10%:n välillä yhtä tai useampaa lääkeainetta.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alussa oleva juokseva geeli sisältää 3.5% mainittuja alkaliinalginaatteja, 5% mainittua polyalkoholia ja 0.2% mainittua luonteeltaan hydrofiilistä polymeeriä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että  $\text{Ca}^{2+}$  jonien pitoisuus on 1% ensimmäisessä  
kylvyssä ja 2% seuraavissa kylvyissä, ja että koagulointi-  
tikylvyn lämpötila on  $20^{\circ}\text{C}$  ensimmäisessä kylvyssä ja  
5  $30^{\circ}\text{C}$  seuraavissa kylvyissä.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että koagulointikylpyjä on 2.
- 10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että alussa oleva juokseva geeli koaguloi-  
daan juoksuuttamalla säiliöstä pumpun avulla, antamalla  
kulkea suodattimen läpi, syöttämällä kalvonmuodostussuu-  
lakepuristimeen, joka käsittää ensimmäiseen koagulointi-  
15 kylpyyn upotetun raon, antamalla koaguloitun kalvon kul-  
kea ensimmäiseen koagulointikylpyyn upotetun ohjausrum-  
mun alitse, kuljettamalla vetotelan avulla mainitun kyl-  
vyn jättävää kalvoa, viemällä kalvo toiseen koagulointi-  
kylpyyn toisen rummun avulla ohjaamalla ja käärimällä  
20 kalvo puolauskelalle.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että ensimmäisen kylvyn lämpötila on  $20^{\circ}\text{C}$ ,  
ensimmäisen kylvyn  $\text{CaCl}_2$  pitoisuus on 1% paino/tilavuus,  
25 toisen kylvyn lämpötila on  $27^{\circ}\text{C}$ , toisen kylvyn  $\text{CaCl}_2$  pi-  
toisuus on 2% paino/tilavuus.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että alkaliinalginaatti on valittu ryhmästä,  
30 joka käsittää natriumalginaatin, kaliumalginaatin ja am-  
moniumalginaatin, maa-alkaliinalginaatti on kalsiumalgi-  
naatti, polyalkoholi on glyseroli.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että alkaliinalginaatti on natriumalginaatti.
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
5 t u siitä, että luonteeltaan hydrofiili polymeeri on va-  
littu ryhmästä, joka käsittää natriumhyaluronaatin,  
75%:sti etyylialkoholilla esteröityneen hyaluronihapon,  
75%:sti etyylialkoholilla esteröityneen hyaluronihapon  
10 neomisiinisuoalan sekä hyaluronihapon etyyli- ja hydrokor-  
tisonisekaesterin, jossa 80% karboksyyliiryhmistä on este-  
röitynyt etanolilla ja 20% karboksyyliiryhmistä on este-  
röitynyt hydrokortisonilla.
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
15 t u siitä, että alkaliinalginaatin määrä on 3.5%.
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että maa-alkaliinalginaattien määrä on 1%.
- 20 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, polyalkoholin määrä on 5%.
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että luonteeltaan hydrofiilin polymeerin mää-  
25 rä on 0.5%.
15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että kalvolla on paksuus, joka on välillä 0.1  
ja 5 mm, ja  $p_H$ :ssa, joka on välillä 5.5 ja 7.5.
- 30 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että kalvolla on 0.4 mm:n paksuus, ja  $p_H$ :ssa,  
joka on välillä 6.5 ja 7.2.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en hydratiserat självbärande gelmembran, som innehåller en mängd mellan 1%  
5 och 7.5% av ett eller flera alkalialginater, mellan 0.1% och 5% jordalkalialginat, mellan 0.1% och 10% polyalkohol och mellan 0.05% och 10% från naturen erhållen, syntetisk eller halvsyntetisk av naturen hydrofil polymer, varvid återstoden är vatten, k ä n n e t e c k n a d därav, att  
10 en ursprungligen flytande gel, som innehåller mellan 3.5% och 7.5% av ett eller flera alkalialginater, mellan 0.5% och 7.5% polyalkohol, mellan 0.1% och 10% från naturen erhållen, syntetisk eller halvsyntetisk av naturen hydrofil polymer, sprutpressas genom att pumpas igenom en  
15 springa med reglerbar bredd och tjocklek, koaguleras därefter genom att låta den passera igenom 2 - 4 stycken efter varandra belägna bad, vilka innehåller en eller flera lösliga kalciumsalter, varvid  $Ca^{2+}$ jonkoncentration ligger mellan 0.1% och 10% och temperaturen i koaguleringsbadet mellan 15°C och 40°C.  
20
2. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den hydratiserade självbärande gelmembranen innehåller mellan 0.01% och 10% av en eller flera  
25 läkemedel.
3. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ursprungliga flytande gelen innehåller 3.5% av nämnda alkalialginater, 5% nämnd polyalkohol  
30 och 0.2% nämnd av naturen hydrofil polymer.
4. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $Ca^{2+}$ jonkoncentrationen är 1% i det första badet och 2% i de följande baden, och att koagu-



leringsbadets temperatur är 20°C i det första badet och 30°C i de följande baden.

5. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
5 n a d därav, att koaguleringsbadet är till antalet 2.

6. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att den ursprungliga flytande gelen koagu-  
leras genom att låta den rinna med en pump, låta den pas-  
10 sera genom en filter, genom att mata den in i en membran  
bildande sprutpress, som omfattar en springa sänkt i ett  
första koaguleringsbad, genom att låta den koagulerade  
filmen passera under en styrvals som är sänkt i det första  
15 koaguleringsbadet, genom att låta membranerna, som lämnar  
nämnda badet, passera med hjälp av en dragvals, genom  
att införa membranerna in i ett andra koaguleringsbad genom  
styrning medels en andra vals och genom att linda membra-  
nen på en spole.

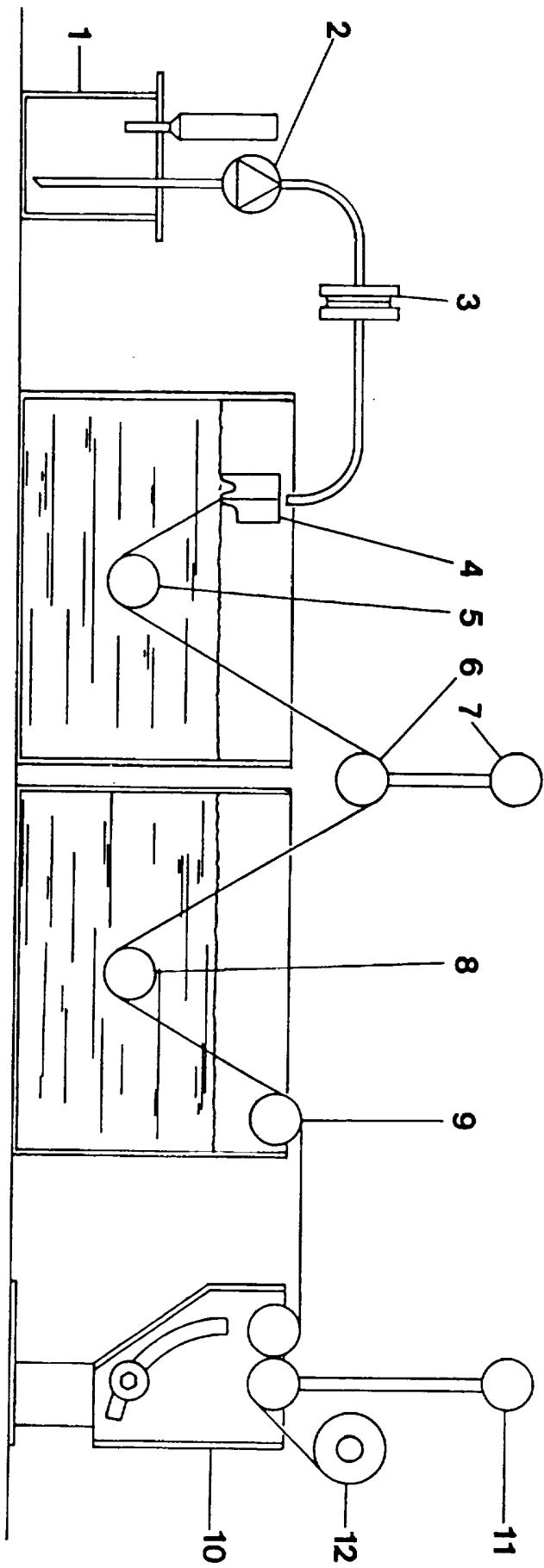
20 7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k -  
n a d, därav, att temperaturen av första badet är 20°C,  
CaCl<sub>2</sub> koncentrationen av första badet är 1% vikt/volym,  
temperaturen av andra badet är 27°C, CaCl<sub>2</sub> koncentrationen  
av andra badet är 2% vikt/volym.

25

8. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att alkalialginatet är vald av en grupp,  
som består av natriumalginat, kaliumalginat och ammonium-  
alginat; jordalkalialginatet är kalciumalginat; polyalko-  
30 holer är glycerol.

9. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att alkalialginatet är natriumalginat.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att den av naturen hydrofila polymeren är  
vald av en grupp, som består av natriumhyaluronat, hyalu-  
ronsyra till 75% esterifierad med etylalkohol, neomicin-  
salt av till 75% med etylalkohol esterifierad hyaluron-  
syra samt etyl- och hydrocortisonblandester av hyaluron-  
syra, i vilken 80% av karboxylgrupperna är esterifierade  
med etanol och 20% av karboxylgrupperna är esterifierade  
med hydrocortison.
11. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att mängden av alkaliialginater är 3.5%.
12. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att mängden av jordalkaliialginat är 1%.
13. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att mängden av polyalkohol är 5%.
14. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att mängden av polymer, som är av naturen  
hydrofil, är 0.5%.
15. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att membranen har en tjocklek mellan 0.1  
och 5 mm, och vid en  $p_H$  mellan 5.5 och 7.5.
16. Förfarandet enligt patentkravet 15, k ä n n e t e c k -  
n a d därav, att membranen har en tjocklek av 0.4 mm,  
och vid en  $p_H$  mellan 6.5 och 7.2.



KUVIO 1