

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 800706 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **800706**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61L 27/00
A61F 2/28**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.03.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.03.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

07.03.1979 SE 7902035-0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Brånemark, Per Ingvar, Ändergatan 3 43139 Mölndal, Sverige, SVERIGE, (SE)
2 • Af Ekenstam, Bo Thuresson, Vadmansgatan 163 41253 Göteborg, Sverige, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brånemark, Per-Ingvar, Mölndal, SVERIGE, (SE)
2 • Af Ekenstam, Bo Thuresson, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kehon kudokseen, erityisesti luukudokseen istutettava elin.
För implantering i kroppsvävnad, särskilt benvävnad avsett element.

1. Per Ingvar Brånemark; Andergatan 3, S-431 39 Mölndal,
2. Bo Thuresson af Ekenstam, Vadmansgatan 16³, S-412 53 Göteborg,
Ruotsi

Kehon kudokseen, erityisesti luukudokseen istutettava elin -
För implantering i kroppsvävnad, särskilt benvävnad avsett element

Keksinnön kohteena on kehon kudokseen, erityisesti luukudokseen istutettava elin, jossa kehon kudosta vastaan tarkoitettu pinta on Mikro-onteloinen ja elimen aines valitaan välttämään sopimattomien sähköisten potentiaali-erojen ja galvaanisten virtojen esiintyminen istutusalueella.

On jo tunnettua, että kirurgisten menetelmien edistyessä ja keino tekoisten siirteiden sopivalla muotoilulla on mahdollista päästä täydellisempään ja pysyvään siirteen yhdistymiseen ympäröivän kudoksen kanssa

On elintärkeää, että parannuksia voidaan tehdä antamaan lukuisia menestyksellisiä leikkauksia biologisen toiminnan entiselleen saattamiseksi, niin että toinen leikkaus siihen liittyvine traumaattisine seurauksineen, sekä fysiologisten ^{ine} että psykologisten ^{ine}, voidaan välttää, helpottaen siten myös lääkeopillisten apukeinojen turhaa rasittamista.

Ruotsalaisessa patenttihakemuksessa no. 77 10 777-9 painotetaan sen seikan tärkeyttä, että tukielimet tai siinä kuvatut siirteet ovat

niin muotoillut, että päästään nopeaan verenkierron entiselleen saatamisen tukiapuneuvon ympärillä ja lävitse. Tämä vaatii huomattavasti lisääntyntä biologisten väliaineiden tilallepanoa, joilla on ennalleen palauttava vaikutus. Tämä lyhentää parantumisaikaa lisääntyneen solunmuodostuksen ja sisäänkasvavan kudoksen nopeamman mineraloitumisen ansiosta. Tällöin saavutetaan huomattavasti parantunut kliininen tulos ja lyhentynyt sairaalahoitoaika.

Tätä toivottua tulosta varten on elintärkeätä, että tekojäsen tai yhdistävä aines muodostetaan biofysiologisen ympäristön yhdistyväksi osaksi ja että tätä ainesta on biologisesti, fysikaalisesti ja biokemiallisesti optimaalisessa suhteessa luukudokseen, joka suurimmaksi osaksi koostuu Ca^{2+} , PO_4^{3-} ja CO_3^{2-} -ioneista sekä pienistä määrästä muita ionoituja aineita, joita luonnostaan esiintyy plasmassa tai luu-apatitiitissa.

Monet tutkijat ovat todenneet, että hyväksyttävään istutukseen on päästy menetelmällä, jota ovat kuvanneet esimerkiksi Wheeler et al. julkaisussa Biomet., Med. Dev. Art. Org., 1(1), 171-181 (1973). Esitetyt kokeet käsittävät muutaman vuoden kokemuksen apinoista. Eläimillä saatuja koetuloksia tulisi kuitenkin tulkita äärimmäisellä varovaisuudella, koska ihmis- ja muiden lajien fysikaalis-biofysiologisen tilanteen välillä on suunnattomia eroja jopa korkeimpien imettäväisten luokassa.

Wheeler'in et al ja Karagianes'in erään tulkinnan mukaan heidän hyvät tuloksensa johtuvat titaanilla seostettujen sylinterimäisten kiinnittimien käytöstä, jotka on valmistettu eri tavoilla huokoskoon vaihdellessa välillä 275-650 μm . Tämän menetelmän teoria edellyttää, että istutettujen sylintereiden läpimitta on suurempi kuin sylinterimäisten onteloiden, jotka niitä varten porataan laboratorioeläimen leukaluiden luuhun ja että ne pannaan paikoilleen käyttäen mekaanista puristusta.

Tällaisten tukielinten istuttaminen ei kuitenkaan näytä antavan optimaalista ja pysyvää sisäänkasvua.

Tämän keksinnön kohteena on saada aikaan tukielin, jolla on parantuneet ominaisuudet mitä tukielimen hyväksymiseen, pääasiassa elimen terveen sisäänkasvun parantuneeseen kestävyYTEEN sen biologisen laadun ansiosta tulee.

Niinmuodointämä keksintö antaa kehon kudokseen istutettavaksi tarkoitettun elimen, joka koostuu biologisesti virheettömästä aineesta,

jolla on huokoinen, mikroonteloinen pinta, joka on tarkoitettu kudosta vastaan potilaan istutusalueella, jolloin tämä aines valitaan välttämään sopimattomien sähköisten potentiaaalierojen ja galvaanisten virtojen esiintymistä istutusalueella, jolle tai itse elimeen on järjestetty ainakin yksi varasto ainakin yhtä ainetta, joka auttaa ja/tai kiihdyttää kehon kudoksen paranemisprosessia elimellä, ja jolloin tämä aine sisältää rikastettua täysverta tai plasmaa potilaasta, johon elin kirurgisesti istutetaan.

Leukasiirteiden analyysi ihmisessä on ylättäen osoittautunut, että saadut leikkaustulokset paranevat huomattavasti, jos mikro-onteloiden koko lähestyy suuruusluokaltaan soluläpimittaa ympäröivässä kudoksessa tai on sen joitakin monikertoja. Normaali soveltuva solukoko on suuruusluokkaa 1000 nm (kun $1\text{ nm} = 10\text{ Å}$). Bio-optimaalinen tulos saavutetaan kuitenkin, ^{kun} ~~jossa~~ ontelon läpimitta valitaan väliltä 10-300 nm mikä on huomattavasti pienempi kuin solun läpimitta. Aineksella, jota voidaan käyttää tekojäsenenä ja yhdistäviä apuneuvoja varten, tulisi siten olla mikro-onteloinen pinta. ~~Pinnan~~ ^{solu haarojen välisen pinnan} elävien, sisäänkasvavien solujen ja ~~versojen välillä~~ ^{soluihin} mineraloitumisprosessissa tulee, yhdessä kanavoituneen aineksen ja ~~liuskojen kanssa~~ ^{kollageenikuituisten lamellien} kollageenifibrillien kanssa muodostaa sellainen luja ja laajapohjainen raja yhdistävään apuneuvoon, että nämä saavat lujitetun ja aukeamattoman kiinnittymisen elävään luukudokseen. Tällä tavalla siirteen irrottaminen rajavyöhykkeestä on mahdotonta. Kokeessa on havaittu, että murtuminen tapahtuu vakiinnutettujen rajavyöhykkeiden ulkopuolella.

Aineksella yhdistävää apuneuvoa varten tulisi siten edullisesti olla pintarakenne, jossa onteloiden läpimitan tulisi olla 10-1000 nm, jolloin yläraja 1000 nm vastaa solun läpimittaa, tai edullisemmin 10-3000 nm, jolloin yläraja 300 nm vastaa kudossolusta lähtevän haarautuman ja luukudoksesta lähtevän fibrillin poikkimittaa.

Luukudoksen mineraloidut aineosat ovat pääasiassa hydroksiapatiittia, jonka koostumus on $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Tämä yleinen kaava ^{pienimmälle} ~~sopu-~~ ^{suhtaiselle} ~~minimimolekyyliyksikölle~~ vastaa yksikön pituutta n. 5-20 nm.

Luukudoksen mineraloidut osat sisältävät myös tietyn määrän Mg^{2+} , Na^{+} ja K^{+} sekä myös CO_3^{2-} , Cl^{-} , F^{-} ja sitruunahappoa. Mineralogiselta näkökannalta tämä takaa hyvän tuloksen ^{käytännössä} leikattaessa siirrännäisillä, joiden onteloläpimitta on väliltä 10-300 nm.

P-atomit PO_4^{3-} :ssa ^{sijaisevat} ovat tetrahedrisesti ~~siroteltuina~~ ja muodostavat kolmiulotteisen, deformatuneen verkoston, jossa PO_4^{3-} -ionit ovat ^{pääosin} suuressa määrässä liittyneet vetysidoksin ympäröivään mineraloituneeseen ja elävän kudoksen ainekseen, joka koostuu proteiineista ja muista membraani-aineista, kuten hiilihydraateista tai rasva-aineista.

Yläraja (samaa suuruusluokkaa kuin solun läpimitta) ja alempi, jopa ^Potimaalisempi, ontelon läpimittaraja vastaavat soluhaarojen ja luukudosfibrillien, samoin mineraalikomponenttein kuin edellä, mittoja.

Uuden luukudoksen muodostuminen tapahtuu luukudoksen pinnalta elävän solusysteemin läpi, jolloin solun sisäinen matriisi käsittää kollageenikuituja ja epäorgaanisia komponentteja.

Epäorgaanisten komponenttien osuus syntyneessä luussa on $2/3$ sen painosta. Tästä on 85 % kalsiumfosfaattia ja n. 10% kalsiumkarbonaattia. Kollageenikuidut edistävät suuresti luukudoksen lujuutta ja joustavuutta. Kaikki luusolut ovat samaa perustyyppiä, joissa tapahtuu muutoksia samalla nopeudella kuin mineraloituminen luun emosoluista luusolujen kautta luunsyöjäsoluiksi. Luunsyöjäsolujen ulkonäkö vaihtelee kuutiomaisesta pyramidin muotoon ^{muuttuneina} suunnattuna yhtäjaksoiksi ^{kerroksiksi}. Solulimalle on ominaista ribonukleoproteiinin läsnäolo, joka syntetisoi proteiinikomponentteja luumatriisia varten. Luun emäsolut sisältävät alkalista entsyymiä fosfotaasi, joka ei ainoastaan kehittää matriisia vaan vastaa myös mineraloitumisprosessista. Luun emäsolut muuttuvat siten osteosyyteiksi, täysin kehittyneiksi luusoluiksi, luumatriisin puitteissa. Luun emosolujen solulima sisältää rasvaa, tietyn määrän glykogeenia ja hienoja rakeita. Suora kosketus vierekkäisten luun emosolujen välillä tapahtuu luun rakentumisprosessin aikana. Tämä prosessi säilyttää erittäin kehittyneen kanavajärjestelmän metaboliittien vaihtoa varten luusolujen ja suoniuman (verenkierron) välillä.

Luunsyöjäsolut ovat luusolutyyppi, jossa kokovaihtelee laajalti ja joita esiintyy luun pinnalla ja joka käsittää ns. yhteensulautuneita soluja, jättiläissoluja, joissa on useita tumia. Ympäröivä luukudos näyttää usein olevan osittain demineraloitunut ja sentähden otaksutaan, että tämä solutyyppi on eräs vaihe luun resorptiossa uudelleenrakentu-

misvaiheen aikana.

Luumatriisissa luukollageeni-kuituja pitää yhdessä sideaine, joka koostuu pääasiallisesti mukopolysakkarideista (kondroitiinisulfaattista). Luun mineraaliaineet ovat sijoittuneet yksinomaan sideaineeseen kuitujen välissä ja käsittävät pääasiallisesti kalsiumfosfaatti-kiteitä, jotka ovat hydroksiapatiitti-tyyppisiä kiteitä erittäin tiheiden osasten muodossa, jotka ovat järjestäytyneet kohtisuoraan luukollageeni-kuituja vastaan. Luumatriisi on järjestäytynyt laiminoituun muotoon, jolloin liuskojen paksuus on 3-7 μ m. Kollageenikuiduilla on poikittainen aallotus 68 nm:n toistuvien välimatkoin kuitujen välissä. Tämä takaa tukiperusaineeksi tai korvaavaksi aineeksi vammautunutta kudosta varten valittavan korvaavan aineen teknisen toteutuksen oikeellisuuden.

Käytettävien mekaanisten tai metallurgisten valmistusmenetelmien tulisi olla sellaiset, että sekä mikro-onteloiden lukumäärä että onteloläpimitta käytetyssä aineessa antaa sille jopa suuremman kokonaissisäänsä kasvupinnan siirteen ja vastamuodostuneen kudoksen välillä. On myös havaittu edulliseksi varustaa siirre suurilla läpimenevillä aukoilla, joiden läpi luukudos voi kasvaa.

Lisäksi yhdistämisapuneuvot täytyy valmistaa biologisesti virheettömästä aineesta, joka ei voi aiheuttaa epäsoivia eroja sähköisessä potentiaalissa tai galvaanisissa virtoja siirteen alueilla. Erikoisaineiden, kuten titaatin, titaanilejeerinkien, keraamisten aineiden tai keraamisella aineella päällystetyn metallin on havaittu antavan hyväksyttävä biologinen yhdistyminen.

Eri aineista, jotka voidaan valita lähtöaineeksi optimaalisesti yhdistyviä liittämisapuneuvoja varten, pidetään titaania, Ca:n läheisyytensä takia ^{galeosolisisessa järjestelmässä} jaksottaisessa taulukossa ja kemiallisen inerttiytensä ⁵⁸⁾ ansiosta erityisen sopivana perusaineena sekä kiinnitysapuneuvona että tekojäsenenä ja myös pehmeätä kudosta korvaavana aineena. Kokeet ovat osoittaneet, että titaania ei ole kulkeutunut ympäröivään kudokseen seostamattomasta titaanista, joka on istutettu kirurgisesti erityyppisiin kudoksiin.

Titaani-aineen, jota käytetään luun yhdistämiseen, tulisi edullisesti olla kokonaan seostamaton, ainakin rajavyöhykkeellä elävän kudoksen ja istutetun titaatin välillä. Titaani-aineen pintarakenteen tärkeyttä on korostettu edellä ja titaatin ollessa kysymyksessä pinta-

rakenne aikaansaadaan uurtamalla pintaa leikkuunopeudella, joka on pienempi kuin 20 m/min, ^{ja jäähdytyksen samalla} ~~jäähdytyksen alaisena~~ ilmalla tai muulla hap-
pea sisältävällä kaasulla, kuten O_2 :lla tai stabiloidulla vetysuperok-
sidilla. Leikkuunopeus pidetään alhaisena riittävän ajan antamiseksi
prosessille työstökappaleen hapettumisen aikaansaamiseksi. Hapettami-
sesta on seurauksena titaanioksidien muodostuminen, jotka mineralogis-
ten ominaisuuksiensa ansiosta edistävät biologisesti sopivan mikro-on-
telotyyppisen pintarakenteen (kuun pinnan tyyppisen) muodostumista.

Tietenkin pinta voidaan aikaansaada jollakin muulla tavalla, kuten sintraamalla tai metallihäihdutyksellä inertissä kaasussa. Taloudellisin menetelmä näyttää kuitenkin olevan valmistus leikkaavalla työkalulla. Pinta voidaan myös keramoida, mutta vain muilla biologi-
silla, negatiivisesti varatuilla ioneilla, kuten fosfaateilla (fosfa-
tointi), fosfaateilla + O_2 :lla ja muilla yhdistelmillä pienten määrien kanssa sulfaattia, fluorida, kloridia, sekä tietyllä emksisellä kar-
bonoinnilla.

Varastoitaessa titaani (ja myös vähäisesti seostettu titaani työstämisen jälkeen) saa nopeasti hapetetun pinnan, joka on samanarvo-
^{lainen} ~~nen~~ rutiiliin, TiO_2 , kiteisen pinnan kanssa, jolloin titaanin happipi-
toisuus alenee pintakerroksesta sisäänpäin kunnes happipitoisuus saa-
vuttaa arvon 0.

Deformoitunut luu-apatitiitti pyrkii muodostamaan lujia sidoksia kautta manokliinisesti ja tetrahedrisesti (heksagonisesti) särmäisen rakenteensa ^{välityksellä} titaani-
^{li} aineen hienohuokoisen rutiili-kerrostuman kanssa, koska rutiiliin kuutiomaiset molekyyliliilat ja luu-apatitiitin ^{heksagonaaliset} ~~(kuusi-~~
~~kulmaiset~~ molekyyliliilat sopivat erinomaisesti yhteen.

On erittäin tärkeätä, että paranemisprosessille annetaan opti-
maalinen mahdollisuus (a) tarjotun substraatin, (b) entsyymi-aktiivisuu-
den ja (c) mineraloitumisen suhteen.

Tähän päästään varustamalla tukielin tai yhdistämisapuneuvot sekä myös tekojäsenaine sopivasti sijoitetuilla resorboituvilla va-
rastoilla ^{ulissa} harajanteissa, meistetyissä syvennyksissä tai levitetyssä pintakerroksessa. Näiden vaihtoehtojen yhdistelmää voidaan tietenkin myös käyttää. Kuitujen, jotka tunnetaan tropakollageeni-kuituina, jotka voidaan nähdä yksimolekyylisenä konglomeraattina, välissä on 40 nm:n aukko kuidun pään ja seuraavan kuidun alun välissä. Koko kollageeni-

konglomeraatti käsittää kolme kollageeni-rihmaa, joista jokainen käsittää kolminkertaisen kierukan osteotrooppisia kollageeni-kuituja.

Vallitsevia aminohappoja kollageenin ^{vaikaceliukosissa} peptidi-ketjuissa, jotka ~~ovat vaikeita liuottaa~~, ovat glysiini, n. 30 %, ja proliini. Tällainen peptidiketju sisältää proliinin usein peptidoituna glysiinillää. Proliini hydroksyloituu 4-asemaiseksi ¹⁸⁴ protokollageeni-hydroksylaasin vaikutuksesta. ~~Vitamiinia C~~ tarvitaan kiihdyttämään prosessia. Vastaavan mekanismin avulla jonkinverran kollageenin vähemmän liukoisesta sisällöstä muuttuu hydroksilyysiiniksi. Tämän aminohapon hydroksiryhmä on liittynyt kovalenttisella sidoksella disakkarideihin, jotka käsitävät galaktoosin ja glykoosin. Kuvattu "kuituaukko" muodostaa keskuksen lukuudoksen mineraloitumiselle.

Kokeista saatu kokemus vahvistaa sellaisen mikro-onteloisen pinnan tarpeellisuuden luuta korvaavalla aineella, että sen onteloverkossa ontelon läpimitta on niin pieni, että se voi muodostaa kolmiulotteisia varastopisteitä (a) pääte-kollageenikuituryhmiä varten (b) kollageenin hiilihydraattiryhmille ja (c) kollageeni-kuiduille, joissa on luumineeraalia, samalla kun se samanaikaisesti muodostaa kovalentteja sidoksia ja molekyylien välisiä ^{sidos} sidontavoimia verkostossa ja avaruusmallissa, joka on niin tiheä kuin mahdollista (5-500 nm). Edellytykset lujalle sidokselle elävän kudoksen ja elävää kudosta korvaavan aineen välillä perustuvat asiaankuuluvaan tietoon, joka on ^{uutrostynest} vertynyt erityyppisten kudosten kollageeni-kuitujärjestelmistä ^{jossa on mineraaleja} siroteltujen mineraalien kanssa, jotka ovat erikoistuneet kunkin kudoksen biologiselle toiminnalle.

Edellä esitetyn perusteella on selvää, mitkä biologiset vaatimukset täytyy täyttää tavoitteen suhteen aikaansaada rajavyöhyke elävän kudoksen ja siirteen välille, joka on niin lujasti kiinnittynyt kuin mahdollista.

Monien vuosien kokeellisen työn jälkeen on päästy lujiin liitoksiin eri tavoilla valmistetuilla aineilla, jolloin yhdistämisapuneuvon pinnat on muovattu pintakosketusta lisäävästi niiden alloittamisen ja kierteistämisen avulla.

Ruuvikierteistämällä kiinnityksainetta varovasti saadaan ^etarve ja luja luupinta, jolla on tarkka ^{atom} antaaminen kiinnittävä yhdenmukaisuus siirteen pinnan kanssa, antaen siten luukudokselle säädetyn puristuksen. Kokemus on osoittanut, että porausreikien ^{varovainen} kierteistämi-

nen luukudoksessa ja vastaava siirteen kierteistäminen käyttäen alhaisella nopeudella toimivia titaani-leikkuutyökaluja antaa parhaan kiinnittymisen ja suuresti optimoidun ja lisääntyneen tartunnan ja paranemispinnan siirteen ja leikkausta varten valmistetun elävän kudoksen välille, aiheuttamatta naarmuja kudokseen, esimerkiksi metalliosasten vaikutuksesta, joita saattaa syntyä muilla nopeammin toimivilla työkaluilla.

2 | Ruotsalaisessa patentissa no. 77 10 777-9 kuvataan tekojäsenen suoritusmuoto ja yhdistämisapuneuvoja, jotka sallivat varastojen käyttämisen niillä tai niissä. Näihin varastoihin sisällytetään aineita kuten membraaneja muodostavia aineita, mineraaliaineita, verisuonien laajentimia, hyytymisen säätelyaineita, vitamiineja ja kasvua edistäviä hormoneja. Aine voidaan levittää aineksen pinnoille tai järjestää sopivasti sijoitettujen varastojen muotoon, jotka käsittävät täysin resorboituvaa ainetta, joka on kudoksella vaaratonta. Toinen muunnos, jonka nyt on kokeellisesti havaittu pystyvän parantamaan paranemistulosta, on leikkauksen tarkoitetun aineksen käsittely kastamalla tai jollakin muulla pintakosketusmuodolla, täysverellä tai plasmalla, joka mahdollisesti on rikastettu ennen leikkausta halutuilla ravinne- ja terapeuttisilla aineilla, kuten halutuilla proentsyymeillä, entsyymeillä, hormoneilla, spesifisillä substraateilla ja vitamiineilla.

1, | Edellä kuvattujen periaatteiden hyväksikäyttöä keksinnön mukaisen tukieliimen valmistamiseksi antaa suuresti parantuneita tuloksia, jos ainekseen, jolla on vaadittu puhtaus, muoto ja pintarakenne (viimemainnittu määritettynä ^{pyyhkäisy} ~~osituksi~~ -elektronimikroskoopilla), yhdistetään ravinneaineiden varastoja tai sitä käsitellään rikastetulla täysverellä tai plasmalla. Tässä tapauksessa olisi huomattava, että potilaan veriryhmä ja plasmalaatu ovat riittävästi testatut. Rikastettu veri tai plasma itse potilaasta on edullisinta käytettäväksi.

Edellä eriteltyt vaatimukset, huokoskoko mukaanlukien, pätevät kaikille aineille, jotka valitaan biologista yhdistämistä varten, tekojäsenten kiinnitysapuneuvoja varten käytettäväksi päänpuoleisissa luissa, liitoksissa, pehmeässä kudoksessa tai pehmeän kudoksen siirrosta

hulta | Istuttamalla proteesi-laitteita parantamisprosessissa kaiken tyyppisten kudostyökalujen korjaamiseksi, huolimatta siitä ovatko nämä seuraus patologisista prosesseista tai vammautumisvaikutuksesta, odotetaan,

että kaikki tällaiset paranemisprosessit ovat voimakkaasti riippuvaisia biokemiallisista reaktioista, jotka ohjaavat koaguloimistekijöiden säädön tasapainottumista, kapillaaripatjan uudelleenkasvusta, elintärkeiden ravintoaineiden lisäämisestä ja riittävän immuuniuden aikaansaamisesta. Tässä ruotsalaisessa patenttihakemuksessa no. 77 10 777-9 proteesiaineksen huomattavaa tärkeyttä on painotettu ja samoin elävien kudosten paranemisominaisuuksia. Niinpä on voimakkaasti korostettu, että kaiken proteesiaineksen muotoiltu ja valinta tulisi valita huolellisesti asettaen kovat vaatimukset ainekselle, jonka elävän kudoksen, onpa se pehmeä tai luukudos, tulisi pysyvästi ja toiminnallisesti hyväksyä. Kasvua edistävien aineiden antaminen voi olla yleistä tai paikallista. Kun kysymyksessä on paikallinen antaminen on neljä mahdollista antotapaa ja nämä ovat:

1. Kasvua edistävien aineiden antaminen suun kautta rikastamalla ravintoa, sekä ennen että jälkeen leikkauksen.
2. Joissakin tapauksissa kasvua edistävien aineiden antaminen ruoansulatuskanavan ulkopuolisin menetelmin, sekä ennen että jälkeen leikkauksen.
3. Leikkausaluetta voidaan käsitellä paikallisesti rikastamalla potilaan omaa plasmaa tai verta tai esi-analysoitua plasmaa voidaan pitää riittävänä.
4. Proteesi-ainesta voidaan käsitellä ennen käyttöä rikastetulla plasmalla tai täysverellä. Riippumatta proteesi-aineen luonteesta sille tulisi antaa tällainen pintarakenne rikastuneen plasman tai täysveren lisääntyneen varastoitumisen varmistamiseksi.

Proteesi-aineen rakenteen tulisi tehdä mahdolliseksi tällainen biologisesti optimaalisten kasvutekijöiden kvantitatiivinen varastoituminen, niin että nämä voidaan tuoda uudelleen rakentuvalla alueella voimakkaaimman kasvuvaiheen aikana. Toiminnallisia varastoja muodostetaan proteesiaineeseen sillä tavalla, että ne voidaan käyttää ennen leikkausta tai sen aikana. Varastot valmistetaan sellaisista aineista, joiden on havaittu olevan immunologisesti hyväksyttäviä ja biologisesti hajoavia.

Siten voidaan käyttää jotakin biologista ainetta käsitellystä potilaasta tai tiettyjä valittuja muoviaineita. Erityisesti luu-, rusto- tai kollageeni-kudosta hoidetuista potilaista voidaan ajatella. Nämä aineet pakastekuivataan edullisesti, minkä jälkeen lisätään rikastettua plasmaa tai täysverta. Liika-aine poistetaan ja edellä mainittua varastoa voidaan välittömästi käyttää tai se voidaan saattaa uudelleen

pakastekuiyausprosessiin myöhempää käyttöä varten. Varastoalueet proteesi-aineessa valitaan siten, että ne saatetaan erittäin läheiseen ja riittävään kosketukseen proteesin vieressä olevien kudosten kanssa.

Biologisesti tärkeitä aineita yleistä tai paikallista hoitoa tai antoa varten ovat:

- (a) aminohapot, erityisesti proliini ja glysiini;
- (b) veritekijät, jotka tasapainoittavat koaguloitumiskykyä;
- (c) aineet, jotka vaikuttavat positiivisesti verenkierto-uoman tilavuuteen ja hapettumiseen;
- (d) vitamiinit, erityisesti askorbiinihappo- ja nikotiinihappoyhdisteet, jolloin askorbiinihappo on määräävä normaalia kollagenoitumista varten;
- (e) fosfaatti, pääasiallisesti kalsiumfosfaatin muodossa, jossa on lisänä muita aineita, kuten natriumia, kaliumia, magnesiumia, sinkkiä jne. (fosfaatin tulisi olla täydennetty pienemmällä määrällä kloridi- ja fluoridioneja);
- (f) mesoinosiitti (tärkeä aine, joka tulisi olla mukana);
- (g) kasvuhormoneja lisätään erityisesti paikallisiin varastoihin tai viimeistely-aineiksi proteesi-aineelle, jolloin fibriiniä käytetään peittävänä kerroksena;
- (h) suojana infektiota varten käytetään laajakirjoisia antibiootteja ja niitä voidaan antaa paikallisesti edellä kuvatulla tavalla;
- (i) rikastaminen varastointiperiaatteella käyttäen ylimäärin leukosyyttejä ja/tai interferonia.

Kasvu-biokemikaalien luettelo voidaan luonnollisesti myös lisätä käyttäen kuvattua menetelmää.

Edellä kuvattua menetelmää voidaan edelleen kehittää korvaamalla biologista kasvua edistävien aineiden tarve käyttäen erityisiä pakkauskia tai käyttäen esivalmistettuja erikokoisia varastoja, joita voidaan varastoida ennen käyttöä entiselleen saattavan kirurgian yhteydessä. Steriilejä tuotteita sisältävien pakkausten tulisi olla hermeettisesti suljettuja ja ne tulisi avata juuri ennen leikkausta tai sen aikana,

Patenttivaatimukset:

1. Elin, joka on tarkoitettu istutettavaksi kehon kudokseen, t u n n e t t u siitä, että se koostuu biologisesti vierheettömästä aineesta, jolla on huokoinen mikro-onteloinen pinta, joka on tarkoitettu kudosta vastaan potilaan istutusalueella, jolloin tämä aine valitaan välttämään sopimattomien sähköisten potentiaalierojen ja galvaanisten virtojen esiintymistä istutusalueella, ja johon elimeen tai elimelle on järjestetty ainakin yksi varasto ainakin yhtä ainetta, joka helpottaa ja/tai kiihdyttää kehon kudoksen parantamisprosessia elimellä, jolloin tämä aine sisältää rikastettua täysverta tai plasmaa potilaasta, johon elin kirurgisesti on istutettava.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että em. aine valitaan ryhmästä, joka käsittää aineita, joilla on membraania muodostava vaikutus, mineraaliaineita, verisuonia laajentavia aineita, hyyttymistä sääteleviä aineita, vitamiineja ja kasvua edistäviä hormoneja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että huokoisella pinnalla olevien huokosten läpimitta on alueella n. 10 nm:stä enintään kehon kudoksen normaalisolun läpimitan muutamana monikertaan.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elin, t u n n e t t u siitä että onteloläpimittojen alueen yläraja on n. 1000 nm.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että onteloläpimittojen alueen yläraja on n. 300 nm.

6 7. Jonkun patenttivaatimuksen 1-3 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että huokoinen pinta koostuu ainakin pääasiallisesti hienohuokoisesta rutiili-kerroksesta.

7. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi varasto sisältää aminohappoja.

8. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi varasto sisältää veritekijöitä, jotka tasapainoittavat hyyttymiskykyä.

9. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi varasto sisältää aineita, jotka parantavat verenkierto-uoman tilavuutta ja hapettumista.

10. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u

siitä, että ainakin yksi varasto sisältää vitamiineja.

11. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen elin, t u n -
n e t t u siitä, että ainakin yksi varasto sisältää fosfaattia.

12. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u
siitä, että ainakin yksi varasto sisältää kasvuhormonia.

13. Patenttivaatimuksen 1,2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u
siitä, että yksi varasto sisältää laajakirjoista antibioottia.

14. Patenttivaatimuksen 1,2 tai 3 mukainen elin, t u n n e t t u
siitä, että ainakin yksi varasto sisältää ylimäärin valkosoluja ja/tai
interferonia.

Patentkrav:

1. Element som avsetts för inplantning i kroppsvävnad, k ä n n e t e c k n a t av ett biologiskt felfritt material med en porös yta med mikrogropar som avsetts mot vävnaden i inplantningsregionen av patienten, varvid materialet väljs för att undvika framträdande av olämpliga elektriska potential differenser och galvaniska strömmar i inplantningsregionen, varvid på eller i elementet arrangerats åtminstone en depå av minst ett medel som befördrar och/eller accelererar läkningsprocessen av kroppsvävnaden på elementet, varvid detta medel innehåller anrikat helt blod eller plasma från patienten i vilken elementet skall kirurgiskt implantas.

2. Element enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att detta medel väljs bland substanser med membran effekter, mineralsubstanser, blodkärl utvidgande substanser, koagulation reglerande substanser, vitaminer och växtbefrämjande hormoner.

3. Element enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att porerna av den porösa ytan har en diameter inom området från ca 10 nm upp till högst några multiplar av den normala celldiametern av kroppsvävnaden.

4. Element enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den övre gränsen av området av gropdiameter är ca. 1000 nm.

5. Element enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den övre gränsen av området av gropdiameter är ca 300 nm.

6. Element enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att den porösa ytan åtminstone huvudsakligen består av ett finporigt rutil-skikt.

7. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller aminosyror.

8. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller blodfaktorer som balanserar koagulationsförmågan.

9. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller subs-
tanser som befrämjar volymen av cirkulationsbädden och oxidation.

10. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller vitaminer.

11. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller ett fosfat.

12. Element enligt något av patentkraven 1, 2 eller 3,
k ä n n e t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller
en växthormon.

13. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller ett anti-
biotikum med brett spektrum.

14. Element enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att åtminstone en depå innehåller vita
blodkroppar i överskott och/eller interferon.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P 50041 (A61F'00)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE P 40813 (A61F'00)

US P 3605123 (A61F'22), P 3919723 (A61F'24)
P 3986212 (A61F'24), P 4051598 (A61C'13/00)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Pal. SE 416175 (AGIF/60)
(mm) US 4330891 - 4 -

24/7-86 *Heikki Kuita*

Allekirjoitus