

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 833477 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833477**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61L 15/01
A61K 9/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.03.1984**

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

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

28.09.1982 US 425354 14.03.1983 US 474849

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Johnson & Johnson Products Inc., 501 George Street, New Brunswick, N.J. United States, TOWN UNKNOWN,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Thompson, Darrell Robert, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Gnuyen, Hie Vu, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Painter, Erle V., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Polyvinyylipyrrolidonigeeliseiteitä.

Polyvinyylipyrrolidongelförbandsartiklar.

Polyvinyylipyrrolidonigeelisiteitä

Tämä keksintö koskee polyvinyylipyrrolidonigeelisiteitä, ja varsinkin sellaisia siteitä, jotka eivät ole jäykkiä, ovat steriilejä, tahmeita, läpinäkyviä ja absorboivia ja jotka on valmistettu verkkouttamalla ionisoivalla säteilyllä. Nämä siteet ovat käyttökelpoisia haavojen, ihottumien ja palovammojen hoitamiseen.

Nykyisin markkinoidaan monentyyppisiä haavasiteitä. Laajasta käytöstä huolimatta sideharsolla on taipumus tarttua kiinni haavaan ja aiheuttaa potilaalle sidettä poistettaessa kipua.

Polymeeriset materiaalit, kuten kollageeni, polyvinyylialkoholi ja gelatiini ovat käyttökelpoisia haavojen käsittelyyn, mutta ne eivät ole läpinäkyviä eivätkä ehkäise bakteerikasvua.

Äskettäin on markkinoille tuotu haavaside, joka koostuu hydrogeelistä, joka on saatu säteilyverkkouttamalla polyeetterien vesiliuoksia (US-patenttijulkaisu 3 419 006). Tämän tyyppiset hydrogeelisiteet ovat läpinäkyviä, steriilejä, erittäin vahvasti absorboivia ja helppoja poistaa haavan päältä ilman potilaalle aiheutettua haittaa.

Esillä oleva keksintö koskee hydrogeeliä, joka on valmistettu polyvinyylipyrrolidonista, jonka polymeerin hyvin tiedetään olevan biologisesti hyväksyttävä ja jota on useiden vuosien ajan käytetty monien erilaisten lääkkeiden yhteydessä.

Useissa kirjallisuusviitteissä on kuvattu erilaisia hydrogeelikoostumuksia käytettäväksi ^{pälo}kontaktiinsseihin. Useimmat niistä eivät hyvin sovellu siteiksi, koska valmistus aloitetaan polymeroimalla monomeerit (eikä polymeerit) käyttäen kemiallisesti aktiivisia katalysaattoreita ja verkkoutusaineita. Sekä jäännösmonomeerit että katalysaattorit ovat yleensä ei-toivottuja aineita mahdollisen myrkyllisyytensä vuoksi. Usein valmistettaessa herkän ku-

doksen kanssa kosketuksiin joutuvia esineitä tällä tavalla, ne joutuvat laajamittaiseen pesukäsittelyyn alhaismolekyyllipainoisten aineiden poistamiseksi. Tämä olisi epäkäytännöllistä halvan tuotteen, kuten haavasiteen ollessa kysymyksessä (sen sijaan menettely on täysin hyväksyttävä kalliiden tuotteiden, kuten kontaktilinssien tapauksessa). Tämän perusteellisen pesun välttämiseksi hydrogeelisiteen valmistus tulisi aloittaa käyttäen suhteellisen korkeamolekyyllipainoista polymeeriä, jonka on jo osoitettu olevan myrkytön ja biologisesti hyväksyttävä, ja lievästi verkkouttaa polymeeri säteilytyksellä. Polyvinyylipyrrolidoni täyttää erinomaisesti nämä vaatimukset.

Lisäksi on erityisen toivottavaa, että hydrogeelisiide on tahmea ja kohtalaisen hyvin haavaan ja ympäröivään ihoon tarttuva. Tämän ominaisuuden ansiosta side pysyy paikoillaan ja joissakin tapauksissa riittävän hyvin ilman enempää kiinnitystä. (Tässä yhteydessä tulisi huomata, että monet tunnetut hydrogeelit ovat pinnaltaan kosteita ja liukkaita.)

Hydrogeelisiteen on tietenkin oltava steriili. Tämä ei ole helposti saavutettavissa, koska kemiallinen sterilointi, kuten etyleenioksidin käyttö, ei toimi tai jättää jälkeensä runsaasti epäpuhtauksia. Etukäteen muodostetun geelin säteilytys muuttaisi geelin fysikaalisia ominaisuuksia vahvasti ja tekisi siteen sopimattomaksi. Nämä vaikeudet voitetaan käyttämällä ionisoivaa geelinmuodotuksessa tarvittavan lievän verkkoutumisen tuottamiseen ja samalla tuotteen steriloimiseen.

US-patenttijulkaisussa 3 943 045 on esitetty hydrogeelin muodostaminen yhdestä tai useammasta monomeeristä säteilyttämällä koboltti 60:llä 1 - 48 tuntia. Siinä ei käsitellä tuotetun geelin tarttuvuutta, eikä etukäteen muodostettujen polymeerien verkkoutusta eikä sitä, miten vältetään myrkylliset monomeerijäämät. Yhden tunnin minimisäteilytyskäsittely aiheuttaa ongelmia valmistuksessa.

US-patenttijulkaisussa 3 532 679 on kuvattu hydrogeelien muodostus polymeroimalla ja verkkouttamalla samanaikaisesti monomeeriseos, joka sisältää verkkoutusaineen ja vapaaradikaalikatalysaattorin. Muodostuneet geelit ovat
 5 jäykkiä ja ovat julkaisun mukaan erityisen sopivia käytettäväksi kontaktiilinsseihin.

US-patenttijulkaisussa 3 419 006 on esitetty haavaside, joka koostuu hydrogeelistä, joka on valmistettu verkkouttamalla polyeetterien vesiliuoksia. Siinä ei ole
 10 minkäänlaista mainintaa menetelmästä tuotteen tarttuvuuden säädöstä samalla, kun muodostetaan geeli ja steriloidaan tuote.

GB-patenttijulkaisu 1 376 091 kuvaa absorboivien jauheiden valmistuksen säteilytysverkkouttamalla monia erilaisia vesiliukoisia polymeereja. Kuiva jauhe sekoitetaan
 15 vähintään yhden jauhemaisen inertin täyteaineen kanssa, jonka hiukkaskoko on pienempi kuin polymeerin hiukkaskoko. Sekoitettaessa näitä polymeereja suihkutetaan samalla hieno vesisuihku, joka ei kuitenkaan riitä polymeerihiukkasten
 20 tarttumiseen yhteen. Vapaasti valuva seos altistetaan säteilylle vesiliukoisen polymeerin verkkouttamiseksi, jolloin saadaan vedessä paisuva absorboiva jauhe. Vettä lisätään vain plastisoijaksi, jotta verkkoutus voisi tapahtua. Tässä julkaisussa ei ole erikseen mainittu mitään
 25 menetelmää sellaisen hydrogeelin valmistamiseksi, jota voitaisiin käyttää haavasiteenä.

US-patenttijulkaisussa 3 993 551 esitetään poly(etyleenioksidin) ja vähintään yhden muun vesiliukoisen polymeerin vesiliuosten verkkoutus säteilytyksellä.

30 Esillä olevassa keksinnössä esitetään hydrogeelisiide, joka voidaan valmistaa polyvinyylipyrrolidonista, jonka biologisesta hyväksyttävyydestä on laajaa aineistoa. Keksinnön mukainen siide on pehmeä ja haittaamaton haavan pinnalle, se estää haavan kuivumisen pitämällä haavan ympä-
 35 ristön kosteana, mikä edistää haavan paranemista ja vähentää kipua, se edistää eritteen absorboitumista, tekee

mahdolliseksi nähdä haava, suojaa mekaanisilta vaurioilta ja on sopiva kantaja lääkeaineille. Lisäksi siteen pinta on tahmea, joten se on helppo asettaa paikoilleen ja pitää paikoillaan haavan päällä. Keksinnön mukaisella siteellä saadaan myös pitkäaikainen viilentävä vaikutus erityisesti palohaavojen käsittelyyn.

Keksinnön kohteena on tahmea, läpinäkyvä ja absorboiva side, joka koostuu taipuisasta verkkoutetusta polyvinyylipyrrolidonigeelistä. Tämä geeli valmistetaan edullisesti liuottamalla 15 - 25 paino-% polyvinyylipyrrolidonia veteen ja verkkouttamalla polyvinyylipyrrolidoni ionisoivalla säteilyllä. Verkkoutukseen käytetään säteilytystä tasolla noin 1 - 5 Mrad (ionisoivan säteilyn lähteenä on edullisesti elektronisäteily).

Keksinnön mukainen hydrogeelisiide voidaan lujittaa kaasua ja höyryä läpäisevällä lujitekalvolla ja lisäksi toinen tai molemmat siteen ulkopinnoista voidaan peittää poistettavalla suojakalvolla, kuten polyetyleenikalvolla. Lujitekalvo koostuu edullisesti verkkomaisesta HD-polyetyleenimateriaalista.

mns Keksinnön mukaiseen siteeseen voi olla sisällytettynä yhtä tai useampaa terapeuttista ainetta ja/tai fysiologista suolaliuosta.

Siteen tahmeus voidaan mitata kierivän kuulan kokeella käyttäen 8,35 g:n kuulaa (koe kuvataan jäljempänä). Edullisesti siteen tahmeusarvoa edustavat kuulan kierimismatkat ovat 7,5 - 2,5 cm (alkusäteilytyksillä 5 - 1 Mrad saatuja arvoja), kun geeli sisältää 15 paino-% polyvinyylipyrrolidonia; ja kuulan kierimismatkat 2,5 - 0 cm vastaa vasti alkusäteilytyksillä 5 - 1 Mrad, kun geeli sisältää 25 paino-% polyvinyylipyrrolidonia.

Keksinnön mukainen edullinen side on sellainen, joka sisältää noin 20 paino-% polyvinyylipyrrolidonia ja jota on aluksi säteilytetty noin 2 - 3 Mrad:illa. Tällaisen geelin tahmeus vastaa kuulan kierimistä alle 1,25 cm edellä mainitussa kierimiskokeessa. Lisäksi tällaisella

geelillä on teräslevyyn tarttuminen tasoa noin 85 g/2,5 cm. Sen sijaan US-patenttijulkaisun 3 419 006 mukaisella polyeetteri-hydrogeelillä on mitattuna samalla kierivän kuulan kokeella alhaisempi tarttumisarvo, so. keskimäärin 3 cm. Lisäksi tällä polyeetterigeelillä on teräslevyyn tarttumiskokeessa keskimäärin 51 g:n adheesiotaso.

Keksinnön kohteena on menetelmä tahmean, steriilin, läpinäkyvän taipuisan geelisiteen valmistamiseksi liuottamalla 15 - 25 paino-% polyvinyylipyrrolidonia veteen ja verkkouttamalla sitten polyvinyylipyrrolidoni ionisoivala säteilyllä käyttäen säteilytasoa 1 - 5 Mrad. Lähtöaineena käytetyn polyvinyylipyrrolidonin molekyylipaino on edullisesti yli 300 000.

Lisäksi keksinnön kohteena on menetelmä, jossa polyetyleenipussin sisälle asetetaan verkkomainen polyetyleenilujitekalvo, jonka jälkeen pussi täytetään polymeeriliuoksella ennen verkkoutusvaihetta, jolloin saadaan lujitettu geelisiide, joka on molemmiin puolin peitetty poistettavalla polyetyleenisuojakalvolla.

Keksinnön mukainen edullinen tuote on steriili, läpinäkyvä, tahmea taipuisa geelisiide, joka sisältää yhdistelmänä kerroksen verkkoutettua polyvinyylipyrrolidoni-hydrogeeliä lujitettuna kaasua ja höyryä läpäisevällä kalvolla, ja geelin ulkopinnoilla peitteenä olevat poistettavat suojakalvot, johon geeliin on absorboitu terapeuttisia aineita, fysiologista suolaliuosta ja/tai lääkeaineita.

ei koske
Keksintö koskee myös menetelmää haavojen ja ihottumien käsittelymiseksi panemalla haavoittuneelle tai vaurioituneelle alueelle keksinnön mukainen hydrogeelisiide.

ei koske
Keksintö koskee edelleen menetelmää palovammojen käsittelymiseksi panemalla palaneelle alueelle keksinnön mukainen hydrogeelisiide (mahdollisen suojakalvon poistamisen jälkeen), joka aikaansaa selvän viilentävän vaikutuksen ja siten vähentää palaneen kohdan turvotusta.

Keksintö selviää paremmin seuraavasta yksityiskoh-
taisesta selityksestä ja siihen liittyvistä piirroksista.

Piirroksissa kuviot 1, 2 ja 3 ovat graafisia esi-
tyksiä (koskien vastaavasti 15 %:n, 20 %:n ja 25 %:n poly-
5 meerikonsentraatioita), joissa on esitetty suolaliuoksen
absorptio polyvinyylipyrrolidonigeeleihin ajan funktiona.
Kussakin kuviossa olevat 5 käyrää esittävät erilaisten
säteilytasojen vaikutuksia.

Kuviossa 4 on graafisena esityksenä polyvinyylipyr-
10 rolidonigeelien tahmeus (mitattu kierivän kuulun kokeella),
jossa kuulun kulkema matka on säteilyannoksen (Mrad) funk-
tiona.

Kuviossa 5 on esitetty polyvinyylipyrrolidonigeelien
adheesio teräslevyyn säteilyannoksen funktiona.

15 Kuvio 6 on pylväsdiagrammi, jossa nähdään toisen
asteen palohaavan turvotuksen määrän riippuvuus käytetystä
käsittelymenetelmästä.

Keksinnön mukainen geelisiide valmistetaan edullises-
ti korkeamolekyyllipainoisesta polyvinyylipyrrolidonista
20 (edullisesti yli 300 000) liuottamalla polymeeri veteen
ja verkkouttamalla polymeeri ionisoivalla säteilyllä (edul-
lisesti elektronisäteilyllä) riittävän pitkän ajan liuoksen
viskositeetin muuttamiseksi (katso esimerkkejä, joissa on
yksityiskohtaisesti kuvattu keksinnön mukaisen geelisiiteen
25 valmistus).

Ionisoiva säteily käsittää alfa- ja beta-hiukkasia,
joiden energiataso on riittävä hiukkasten kulkiessa atomin
läheltä poistamaan atomista rataelektroneja. Nämä alfa- ja
betahiukkaset aiheuttavat suoraan atomien ionisoitumisen.
30 Gammasäteet ja röntgensäteet eivät sisällä hiukkasia ei-
vätäkä sähkövarauksia, mutta niiden kulku aineessa aiheut-
taa epäsuorasti ionisoitumista niiden aiheuttaessa elektro-
nien irtaantumisen atomeista. Nämä sekundaariset elektronit
puolestaan aiheuttavat ionisoitumista samalla tavalla kuin
35 beta-hiukkaset.

Kun käytetään elektronisäteilyä, tuloksena on lievä verkkoutuminen, joka tarvitaan geelin muodostumiseen ja samalla tuotteen steriloimiseen. Edullinen säteilyannostaso on noin 2,5 Mrad. Hakijan havaintojen mukaan säteilytettäessä alhaisia polyvinyylipyrrolidonikonsentraatioita vedessä vähintään 2,5 Mrad:lla saadut geelit ovat hauraita, eivätkä ne ole tahmeita. Hakija on todennut, että konsentraation ja säteilytason välillä on riippuvuussuhde, joka määrää, milloin geelistä tulee hauras ja ei-tahmea. Kohottamalla polymeerin konsentraatiota yli 10 %:n on mahdollista lisätä säteilytasoa yli 1 Mrad ja saada vielä hyvä tahmeus. Hakija on todennut, että polyvinyylipyrrolidonin konsentraatiolla noin 20 % saavutetaan säteilytasolla noin 2,5 Mrad hyvä tasapaino geelin lujuuden ja tahmeuden kesken. Alhaisilla polyvinyylipyrrolidonin konsentraatioilla saadaan heikkoja geelejä, jotka ovat tahmeita ainoastaan alle 1 Mrad säteilyannoksella. Toisaalta, kun polyvinyylipyrrolidonin konsentraatiota korotetaan, on mahdollista säteilytasolla 2 - 3 Mrad tuottaa geelejä, joilla on sopiva lujuus ja jotka ovat edelleen tahmeita. Tämä taso on riittävä tuotteen steriloimiseksi samalla, kun se verkkoutetaan.

Geelisiteet, joiden polyvinyylipyrrolidonipitoisuus on noin 20 % ja joita on säteilytetty noin 2,5 Mrad:illa on todettu myrkyttömiksi standardi sytotoksisuuskokeissa, ärsyttämättömiksi kaniinin iholla suoritetuissa primaari-ärsytyskokeissa, ja niiden on todettu aiheuttavan haavan umpeutumista nopeudella, joka on vertailukelpoinen tiiviisti haavat peittäväillä kalvoilla saatuun tulokseen kokeissa marsuilla tehtyjen täyssyvien ihonpoistohaavojen paranemisessa. Palohaavakokeessa geelisiide on yhtä tehokas kuin kylmä vesi, kun se asetetaan haavan päälle molemmat suojakalvot poistettuina. Sen jäähdyttävä vaikutus johtuu veden suuresta haihtumislämmöstä. Keksinnön mukaisista siteistä haihtumalla poistuva vesi on tosiasiallisesti riittävä alentamaan alla olevan pinnan lämpötilaa noin 10°C. Tämä

riittää jäähdyttämään ilman pelkoa palaneen kudoksen jäätymisestä ja kuolleen kudoksen lisämuodostumisesta, mikä vaara liittyy suihkeiden, jääpakkausten ja muiden jäätynyiden valmistaiden käyttöön. Keksinnön mukaisilla siteillä
 5 saadaan siten jatkuvan ei-jäähdyttävän pitkäaikaisen jäähdytyksen lisäksi palaneessa kohdassa samalla suoja neste-
 hukkaa ja bakteeri-infektiota vastaan.

Valmistettaessa keksinnön mukaisia geelejä lämpötila ei ole kriittinen, sillä geeli voidaan valmistaa liuoksissa, joiden lämpötila on lähes jäätymispisteessä tai
 10 toisaalta lähes kiehumispisteessä.

Keksinnön mukaisella menetelmällä verkkoutettavat polyvinyylipyrrolidonipolymeerit ovat edullisesti molekyylipainoltaan 300 000 - 800 000, edullisimmin noin 700 000.

15 Geeliin sen vahvistamiseksi sisällytettävät lujiteaineet voivat olla erilaisia, kuten nailonharsoa, raionverkkoa, dakronia, selluloosaa ja verkkomaista polyetyleeni- tai polypropyleenikalvoa, kuten Delnet (toim. Hercules).
 Lisäksi geelin pinnan suojaamiseksi ja steriiliyden säilyttämiseksi geelin sille pinnalle, joka joutuu lopuksi
 20 ihon tai haavan kanssa kosketuksiin, voidaan liittää vähemmän kiinteästi polymeerikalvo. Tämä erityinen kalvo voidaan helposti poistaa juuri ennen käyttöä. Sopivia materiaaleja tähän tarkoitukseen ovat polyetyleeni, polypropyleeni, polyvinyylikloridi, sellofaani jne.
 25

Keksinnön mukaisten siteiden paksuudet voivat vaihdella noin 0,4 mm:sta noin 5 mm:iin. Edullinen paksuus on noin 1 mm.

pa S
 30 ~~Geeliin voidaan sisällyttää~~ tietenkin monia kemoterapeuttisia aineita, lääkeaineita ja lisäaineita. Esi-
 merkkejä näistä ovat paikallispuudutusaineet, kuten ksylo-
 kaiini; bakteriostaattiset aineet, kuten hopeanitraatti;
 antibakteeriset aineet, joista edullinen on hopeasulfadia-
 siini määränä vähintään 0,1 paino-% geelin painosta (edul-
 35 lisesti 0,2 - 1,5 paino-% geelin painosta); sulfalääkkeet;
 antibiootit, kuten penisilliini; paikallisesti käytettävät

steroidit, kuten kortisporiini; entsyymit; paikallisesti käytettävät kudostimulantit; koagulantit ja antikoagulantit; antifungaaliset aineet, kuten mertiolaatti jne. Lisäksi liuokseen voidaan lisätä verkkoutuksen jälkeen

5

pehmittäviä aineita, kuten polyetyleeniglykoleja. Vaikka keksinnön mukainen side edullisesti steriloidaan itse säteilytysvaiheessa, voidaan myös käyttää muita menetelmiä, kuten autoklaavikäsittelyä.

10

Keksinnön mukainen side, joka alunperin sisältää 75 - 85 % vettä, pystyy absorboimaan lisää jopa viisikertaisesti oman painonsa vettä. Tästä on suurta etua käsiteltäessä palovammoja ja leikkaushaavoja, joista parantumistapahtuman aikana tihkunut aine absorboituu ja diffundoituu pois haavakohdasta.

15

Haavan suhteen isotonisen ymäristön ylläpitämiseksi siteeseen voidaan imeyttää suuri määrä isotonista liuosta. Palovammojen käsittelyyn ovat siten käyttökelpoiset geelit, jotka sisältävät fysiologista keittosuolaliuosta. Siteisiin voidaan saada lisääaineita sisällyttämällä niitä geeliin monin eri tavoin. Jos säteilytys ei vaikuta lisääineeseen, se voidaan lisätä polymeeriliuokseen ennen säteilytystä. Aine voidaan myös absorboida geeliin verkkoutuksen jälkeen.

20

25

Polyvinyylipyrrolidonigeelien valmistusta kokeiltiin aluksi käyttäen polymeerikonsentraatioita 2, 4 ja 6 % ja säteilyannoksia 1, 2 ja 4 Mrad. Geelit olivat heikkoja, eivätkä ne olleet tahmeita. Seuraavissa kokeissa 5- ja 10-%:ista polyvinyylipyrrolidonia säteilytettiin tasolla 1, 0,7 ja 0,3 Mrad. Näissä näytteissä oli jo lupaavia merkkejä tahmeudesta ja 10-%:isella polyvinyylipyrrolidonilla saatiin jossain määrin lujuutta. Kolmannessa koesarjassa käytettiin polyvinyylipyrrolidonin konsentraatioita 10, 15 ja 20 % ja säteilytystä 1, 2 ja 3 Mrad, jolloin saatiin lujia tahmeita geelejä 15 - 20 % polyvinyylipyrrolidonia sisältävistä 2 - 3 Mrad:illa säteilytetyistä ko-

35

keista. Tästä syystä biologiseen kokeiluun valittiin optimiksi 20 % polyvinyylipyrrolidonia sisältävä, 2,5 Mrad:illa säteilytetty koostumus.

5 Keksinnön mukaisella geelisiiteellä tehtiin sekä in vitro että in vivo -kokeita seuraavasti:

10 Hiiren fibroblasti-yksikerrosviljelmiä kasvatettiin 60 mm petrimaljoissa, kunnes noin 48 tunnin kuluessa kasvusto peitti koko pinnan. Viljelyväliaine poistettiin, ja yksikerroksen päälle valettiin ohut agarkerros, joka sisälsi 0,01 % neutraalipunaista. Koekappaleet pantiin agarkerroksen päälle yhdessä positiivisen kontrollin (tunnettu myrkyllinen aine) ja negatiivisen kontrollin kanssa. Levyjä inkiboitiin sitten 24 tuntia, minkä jälkeen vyöhykeindeksi (värittömän vyöhykkeen koko) mitattiin karkeasti ja lyysi-indeksi (so. solujen liukenemis-%) mikroskoopilla. Kummallekin näistä indekseistä annetaan pisteluku seuraavien kriteerien mukaisesti.

35 30 25 20 15 10 5

Vyöhykeindeksi (Z.I.)	Vyöhykkeen kuvaus	Lyysi-indeksi (L.I.)	Solujen liukene- mis-%
0	Näytteen ympärillä tai alla ei havaittavaa vyöhykettä	0	Ei havaittavaa liukenemista
1	Vyöhyke rajoittuu näytteen alla olevaan alueeseen	1	<20 %
2	Vyöhyke ei ole > 0,2 cm etäi- syydellä näytteestä	2	<40 %
3	Vyöhyke > 0,2 cm ja < 1 cm	3	<60 %
4	Vyöhyke > 1 - 2 cm	4	<80 %
5	Vyöhyke > 2 cm	5	<80 %

11

Lopullinen pistearvo annetaan vasteindeksinä (R.I.) = vyöhykeindeksi (Z. I.)
lyysi-indeksi (L.I.)

* Kokeet näytteillä suoritettiin seuraavasti:

Kiinteä: Pannaan suoraan agarille

Jauhe: Agarin pinnalle asetetaan pieniä ohuita HD-polyetyleenirenkaita (U.S.P.) . 5,0
mg:n näyte pannaan renkaan keskelle ja peitetään agarilla.

Neste: Suodatinpaperikiekolle tiputetaan 0,02 ml koemateriaalia, ja kiekko pannaan
sitten agarille.

Keksinnön mukaisen geelisisiteen näytteitä pantiin agar-päällysteelle geelipinta alaspäin. Tulokset osoittivat, ettei kokeltu side ollut myrkyllinen viljellyille hiiren fibroblasteille.

- 5 Samat siteet pantiin 24 tunniksi kaniinin ehjälle ja rikkihangatulle iholle tiiviin siteen alle. Nillä ei ollut merkitsevästi ärsyttävää vaikutusta.

Fysikaaliset ominaisuudet

- Valmistetaan sarja geelisisidenäytteitä käyttäen
10 polyvinyylipyrrolidonipolymeerikonsentraatioita 10, 15, 20 ja 25 % vedessä. Näitä näytteitä käsitellään elektronisäteilyllä 1, 2, 3, 4 ja 5 Mrad:illa. Mitatut fysikaaliset ominaisuudet ovat suolaliuoksen absorptio, tahmeus ja adheesio teräslevyyn.

- 15 Suolaliuoksen absorptio

- Geelinäytteet leikataan 5 x 6,25 cm suuruisiksi kappaleiksi, polyetyleenikalvot poistetaan ja jokainen näyte punnitaan 0,01 g:n tarkkuudella. Geelinäyte pannaan välittömästi petrimaljaan ja upotetaan 0,9-%:iseen suolaliuokseen. Erilaisten tasapainotusaikojen jälkeen näytteiden annetaan lyhyen aikaa valua ja sitten ne punnitaan jälleen absorboituneen nestemäärän määrittämiseksi ajan funktiona.

- Suolaliuoksen absorptio ajan funktiona (polymeerikonsentraatiot 15, 20 ja 25%) nähdään kuvioissa 1 - 3. Jokainen näistä kuvioista 1 - 3 edustaa määrättyä polyvinyylipyrrolidonikonsentraatiota, joka on ilmoitettu kuvion otsikkona, ja käyrät (5 kpl) osoittavat erilaisten säteilytasojen vaikutukset. Absorptio on ilmoitettu geeliin sitoutuneen veden %-määränä geelin alkuperäisen painon suhteen. On huomattava, että geeli alunperin sisälsi jo 75 - 85 % vettä ja että veden absorptio kuivan polymeerin suhteen laskettuna on paljon suurempi. Yhdenmukaisesti suuremmat säteilyannokset alentavat absorptiotasoa johtuen
30 oletettavasti lisääntyneestä verkkoutumisesta. Toinen huomio on, että absorptio lisääntyy polyvinyylipyrrolido-
35

nikonsentraation kasvaessa säteilyannoksen pysyessä samana. Tämä voidaan huomata vertaamalla yleisesti kuvioita 1 - 3.

5 15-%:inen polyvinyylipyrrolidonigeeli (kuvio 1), jota on säteilytetty 1 Mrad annoksella on 5 tunnissa sitonut vettä noin 480 %, kun sensijaan 5 Mrad annoksella säteilytetty geeli on 5 tunnissa sitonut vettä noin 200 % ja 3 Mrad annoksella säteilytetty geeli samassa ajassa noin 300 %.

10 20-%:inen polyvinyylipyrrolidonigeeli (kuvio 2), jota on säteilytetty 1 Mrad annoksella on noin 5 tunnissa sitonut vettä noin 350 % ja noin 25 tunnissa noin 500 %; annoksella 5 Mrad säteilytetty geeli on 5 tunnissa sitonut vettä noin 220 % ja 25 tunnissa noin 300 %. 20 %
15 polyvinyylipyrrolidonia sisältävä geeli, jota on säteilytetty annoksella 3 Mrad, on 5 tunnissa sitonut vettä 260 % ja 25 tunnissa noin 450 %.

20 25-%:inen polyvinyylipyrrolidonigeeli (kuvio 3), jota on säteilytetty annoksella 1 Mrad, on 11 tunnissa sitonut vettä noin 700 %, ja geeli, jota säteilytetty annoksella 3 Mrad, on sitonut 11 tunnissa noin 500 % vettä, samoin 5 Mrad annoksella säteilytetty geeli on sitonut 11 tunnissa noin 500 % vettä.

Tahmeus

25 Kierivän kuulun tahmeuskoetta käytetään määrittäessä geelinäytteiden adheesio-ominaisuudet. Tätä koetta voidaan käyttää tarttumiskykyisten aineiden välittömästi alusta-aineeseen tapahtuvan adheesio-ominaisuuden määrittämiseen.

30 Kierivän pallon koe kuvataan yksityiskohtaisesti seuraavassa.

Ennen koetta näytteitä tasapainotetaan vähintään tunnin ajan lämpötilassa $21^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ja 50 - 60 %:n suhteellisessa kosteudessa. Käytetään 0,35 g:n teräskuulaa.

35 Geelinäytelevystä leikataan mallinetta tai 2,5 cm:n näyteleikkuria käyttäen 12 kpl 2,5 x 30 cm liuskaa.

Koemenettely on seuraava:

Jokainen näyte pannaan massapuoli ylöspäin sileälle, kovalle tasaiselle pinnalle. Näytteen toinen pää kiinnitetään rajausteipillä pöydän yläpintaan, joka on tasainen, kova ja sileä. Näyte on asetettava siten, että se muodostaa suoran linjan. Kierivän kuulan koelaitteita (johon sisältyy viettävä kouru, jota pitkin kuula kierii) toimittaa "Pressure Sensitive Tape Counsel, 1201 Waukegan Road, Glenview, Illinois 60025". Koelaitteen kourun pinta puhdistetaan huolella, edullisesti asetonilla, ja pyyhitään sitten kuivaksinöyhtäämättömällä kankaalla. Adheesiokoelaitte asetetaan sitten näytteen vapaalle päälle suoraan linjaan näytteen kanssa siten, että kourun kaltevan pinnan alaosa peittää 2,5 cm näytteestä. Kourun keskiviivan tulee myös olla samassa linjassa näytteen keskiviivan koko pituuden kanssa. Teräskuula puhdistetaan huolella ja pyyhitään nöyhtäämättömällä valkaistulla absorboivalla kankaalla mahdollisten jäännösten poistamiseksi. Kuula pannaan sitten lähökohtaan käyttäen nöyhtäämätöntä kangasta tai puhtaita kuivia pihtejä. Sitten kuula päästetään kierimään, kunnes se pysähtyy geelin tahmeaan pintaan. Kuulan ja geelipinnan kosketuskohdan keskuksen ja kourun alapään etäisyys mitataan. Sitten näyte poistetaan ja samat vaiheet toistetaan muilla näytteillä. Keskimääräinen pysähtymisetäisyys on tarttuvuuden mittana.

Tahmeusmittausten tuloksia kierivällä kuulalla nähdään kuviossa 4.

Koetuloksista nähdään selvästi säteilyn vaikutus: mitä alhaisempi säteilyannos ja oletettavasti samalla alhaisempi verkkoutusaste sitä suurempi tahmeusarvo. Tahmeus lisääntyy myös polymeerin konsentraation kasvaessa (on pidettävä mielessä, että mitä lyhyempi kuulan kierimismatka saadaan sitä tahmeampi tuote on).

Adheesion mittaustarake

Tällä menetelmällä voidaan määrittää geelisteiden adheesiotaso. Periaatteessa tässä menetelmässä määritetään voima, joka tarvitaan paineherkän nauhan irtirepäisemiseen teräspinnasta standardinopeudella ja standardikulmassa.

Tarvittava laite käsittää vaakatasossa olevan adheesiokoetuslaitteen, jossa on liikkuva vaunu, joka on kalibroitu liikkumaan $30 \pm 2,5$ cm minuutissa, ja sopiva mittari irrotusvoiman mittaamiseksi. Mittarin kapasiteetti on $2\ 270 - 3\ 400$ g/2,5 cm ja sen asteikko on jaettu vähintään 28 g:n jakoväleihin. 30 cm:n pituus geelisivasta asetetaan massapuoli alaspäin puhtaalle sileälle teräslevylle. Näyte leikataan tarkasti 2,5 cm leveällä ja 8 tai 10 cm pitkällä leikkausmallineella. Näytekappale poistetaan teräslevyltä ja vaunun teräslevy puhdistetaan asetonilla puhtaaksi pinnan saamiseksi. Pinta saa kuivua ennen kokeen suorittamista. Näyte asetetaan massapuoli alaspäin vaunun teräspinnalle painellen kevyesti sormin näytteen kiinnittämiseksi. Vaunu pannaan liikkeelle 30 cm/min nopeudella, ja näyte johdetaan 4 540 g:n rullan alitse. Vaunu pysäytetään ja mittarin ja näytteen etäisimmän päästä väliin kiinnitetään teipillä tai nipistimellä lanka. Vaunu käynnistetään jälleen ja 7,5 cm liuskaa vedetään irti. Ensimmäisen sysäyksen jälkeen saatu keskimääräinen pysyvä mittarilukema huomioidaan tuloksena.

Adheesiotaso ilmoitetaan 7,5 cm:n irroitettulla suikaleen osalla saatuna lukemana, jolloin tulokset ilmoitetaan pyöristäen lähimpään 28 g/2,5 cm arvoon (oz/tuuma).

Polyvinyylipyrrolidonin adheesio teräslevyille on esitetty kuviossa 5 säteilyannoksen funktiona. Nämä tulokset ovat samansuuntaisia kuin tahmeuskokeessa saadut alemman säteilyannoksen ja korkeamman polyvinyylipyrrolidoni-konsentraation aiheuttaessa suuremman adheesion.

Keksinnön kohteena on geeli, joka on tehmeä ja tarttuu ihoon riittävän hyvin siteen paikoillaan pitämiseksi ilman enempää kiinnittämistä. Kuten kuvioiden käyrät,

joissa tahmeus on esitetty säteilytason funktiona, osoittavat, tahmeus vähenee säteilyn kasvaessa. Kuitenkin geelin koossapysyvyys kasvaa säteilytason lisääntyessä, ja haki-
 5 sentraatioalueen siten, että saadaan optimituote.

Keksinnön mukaisen hydrogeelisiteen edut haavojen ja palovaurioiden hoidossa tulevat ilmeisiksi seuraavien esimerkkien perusteella:

Esimerkki 1

10 Geelisiteen valmistus

Farmasialaatua olevaa polyvinyylipyrrolidonia (toimittaja BASF, keskimääräinen molekyylipaino 600 000 - 800 000) liuotettiin huoneen lämpötilassa veteen 20-%: iseksi liuokseksi lisäämällä sitä nopeasti veteen samalla
 15 sekoittaen Lightnin sarja 20 -sekoittimella. Polymeerin täydelliseen liukenemiseen kului 30 - 60 minuuttia sekoittaen. 20 x 26 cm:n litteän polyetyleenipussin sisään pantiin 17,5 x 17,5 cm suuruinen nro 230 Delnet -levy. Pussiin kaadettiin sellainen määrä polyvinyylipyrrolidoniliuosta, jolla saatiin noin 1 mm paksu noin kooltaan
 20 20 x 20 cm oleva levy. Polymeeriliuos levitettiin, ja suurin osa ilmasta puserrettiin ulos. Pussi suljettiin tiiviisti Vertrodsulkijalla, jolloin saatiin 20 x 20 cm kokoinen polymeeriliuos. Näytteet pidettiin mahdollisimman litteinä ja asetettiin liukuhihnalle, joka kuljetti ne elektronisäteilyyn. Säteilyannos säädettiin liukuhinnan nopeutta ja säteilyvoimakkuutta säätäen.

Esimerkki 2

Seuraavissa kokeissa tutkittiin 20-%:isella polyvinyylipyrrolidonigeelillä, joka oli verkkoutettu 2,5
 30 Mrad:illa, geelin vaikutusta paranemiseen ja haitallisiin mikro-organismeihin täydellisen ihonpoiston alueilla.

Kokeet suoritettiin käyttäen pelkästään keksinnön mukaista sidettä ja toisaalta myös saran-kalvoa siteen
 35 päällä, ja havaintoja tehtiin vaurion paranemisesta ja bakteeripopulaatiosta ihonpoistoalueella.

Menetelmä

Jokaista koetta varten (5 koetta) aikuisen Hartley-kantaan kuuluvan 500 g painavan marsun selän keskeltä leikattiin pois 4 cm^2 suuruinen pyöreä pala ihoa koko paksuudeltaan. Heti leikkauksen jälkeen haava peitettiin esisteriloidulla polyvinyylipyrrolidonigeelillä, jossa oli polyetyleenikalvo toisella pinnalla, geelipinta haavaan päin. Geelisiteitä, joissa oli polyetyleenipäällisyys, pantiin 5:lle haavalle sellaisenaan (pelkkä polyetyleenipäällisyys) ja 5:lle haavalle pantiin saran-kalvositeet, joissa poimuuntumisen estämiseksi oli tukena kangas. Näitä siteitä pidettiin paikoillaan joustavalla siteellä seuraavien 8 vrk ajan. Koe-ryhmän paranemista ja haavan mikro-organisminäytteitä verrattiin saran-kalvoa käyttäen saatujen haavan paranemistulosten kanssa (5 kpl, kontrollikokeet).

Siteiden bakteriostaattista aktiviteettia kokeiltiin ilman haavojen infektoimista. Haavojen leikkaamisen jälkeen 4:ntenä ja 8:ntena päivänä haavojen pinnasta otettiin tukolla bakteerinäyte. 4 päivän näyte osoitti lievää lyhytaikaista bakteriostaattista aktiviteettia. 8 päivän näyte, jossa käsittelylle resistentit organismit olivat saaneet lisääntyä leikkaushaavassa, osoitti vahvaa pitkäaikaista aktiviteettia.

Mikro-organismeja sisältävistä haavojen pinnan siivelyyn käytetyistä tukoista sarja laimennettiin mikro-organismit tryptikaasi-soija-agarlevyille. Kaikkia viljelmiä inkuboitiin 24 tuntia 35°C :ssa, jonka jälkeen laskettiin pesäkkeitä muodostavien organismien (CFU) lukumäärä.

Paraneminen määritettiin arvioimalla leikkausalueen supistuminen %:eina 8 vrk käsittelyn aikana. Haavan pinta-ala mitattiin haavaa tehtäessä ja 8:ntena päivänä sen jälkeen käyttäen Optomax System III Image analysoijaa. Prosentuaalinen pinta-alan pieneneminen laskettiin seuraavasti: $(\text{päivä } 0\text{:n pinta-ala} - \text{päivän } 8 \text{ pinta-ala}) / \text{päivän } 0 \text{ pinta-ala}$. Paranemisen hidastuminen laskettiin saran-suojakalvolla käsitellyn kontrolliryhmän keskimääräisen haavan pinta-alan pienenemis-%:n (kontraktio-%) suhteen.

Haavoja tutkittiin myös tarkasti 8:tenä päivänä haavan leikkaamisesta mahdollisten myrkyllisyyttä osoittavien merkkien toteamiseksi, jollaisia ovat haavan reunan turvotus tai tulehdus tai jyväiskukudoksen vauriot.

5

Tulokset

Leikkaushaavat, joita käsiteltiin kontrolli-polyvinyyliipyrrolidonigeelisteillä saran-suojakalvolla peitettyinä, pienenevät merkitsevästi nopeammin kuin standardi-saran-kalvolla peitettyt kontrollihaavat (taulukko 1).

10

Tässä tutkimuksessa ei todettu mitään haitallisia vaikutuksia haavan kontraktiossa, ehjässä ihossa haavan läheisyydessä tai haava-alueen jyväiskukudoksen määrässä tai laadussa.

15

Keksinnön mukaisilla polyvinyyliipyrrolidonigeeleillä ei havaittu antibakteerista aktiviteettia 4:ntenä eikä 8:ntenä päivänä haavan leikkaamisesta.

Johtopäätökset

20

Polyvinyyliipyrrolidoniside saran-kalvon alla nopeutti haavan umpeutumista verrattuna pelkästään saran-kalvolla peitetyn haavan ympeutumiseen. Polyvinyyliipyrrolidonigeeli ilman suojaavaa päällä olevaa sidettä oli olennaisesti saman arvoinen kuin suojaava saran-kalvo.

Taulukko 1

20-%:isen verkkoutetun PVP-geelin parantava ja antibakteerinen vaikutus sillä
suojaattuun haavaan, josta iho on täydellisesti poistettu

Käsittelyryhmä	Paranemisen viivästyminen (keskiarvo + keskim. stan- dardivirhe)	Haavojen lukumäärä, joissa havaittu antibakteerista aktiviteettia/kaikki haavat (CFU-määrä 2 log vähäisempi kuin kontrolliryhmässä)
----------------	--	--

Bakteriostaattinen aktiviteetti: 4 tuntia R₄:n jälkeen 8 tuntia R₈:n jälkrrn

20 % PVP + saran-9,9 + 3,7 [#]	0/5	0/5
20 % PVP	1,3 + 11,6	0/5
Saran	0,0 + 4,1	0/5

[#] Tämä arvo on tilastollisesti merkitsevä ja osoittaa leikkaushaavan kontrakti-
 nopeuden kasvua tilastollisesti merkitsevästi ($\chi^2 < 0,05$).

Esimerkki 3

Tässä kokeessa määritettiin keksinnön mukaisen siteen vaikutus toisen asteen palohaavaan.

24 nukutetun urospuolisen 20 g painavan CD-1 hiiren selkään tehtiin 2 cm² suuruiset pyöreät palohaavat kastamalla alue 15 sekunniksi 55°C:iseen juoksevaan veteen, jolloin alue, jota ei vaurioitettu, oli peitetty silikonikumisuojuksella. 8 hiiren palovammat jäähdytettiin välittömästi jäävedellä (0°C) 3 minuutin ajan käyttäen edelleen samaa suojusta paikoillaan. Toisen 8 hiiren ryhmän palovammoille pantiin keksinnön mukainen polyvinyylipyrrolidonisiide (20 % PVP, säteilyannos 2,5 Mrad). Näissä siteissä ei ollut suojaavaa päällyskerrosta, jotta haavan jäähtyminen siteen ulkopinnan kautta tapahtuvan haihtumisen johdosta olisi mahdollinen. Kaikki siteet olivat paikoillaan 4 tuntia. Kolmannelle 8 hiiren ryhmälle aiheutettiin samanlaiset palohaavat, mutta ilman haavojen käsittelyä. Neljäs 8 hiiren ryhmä oli kontrolliryhmä, jolle ei aiheutettu palovammoja. 4 tunnin kuluttua kaikki 32 hiirtä tapettiin nykyisemällä kaulasta, ja poltetusta tai kontrolli-ihosta otettiin 3 cm²:n pyöreä näyte. Palovamman turvotus, joka on palovamman tulehduksen mittana, määritettiin kvantitatiivisesti punnitsemalla märkä kudokseksi ja sitten punnitsemalla sama kudokseksi 72 tunnin kuivatuksen jälkeen 55°C:ssa. Kudoksen painon muutos osoitti kudoksen kokonaisvesipitoisuutta, palovammoja käsittelevässä kirjallisuudessa pidetään turvotuksen mittana.

Tulokset

Molemmilla jäähdytysmenetelmillä saatiin merkitsevä ($\alpha < 0,05$ tilastollisen muuttaja-analyysin mukaan) palovamman turvotuksen väheneminen 4 tunnissa sellaisen palovamman synnyttämisestä, jossa turvotus on tyypillisesti huomattavaa.

Johtopäätökset

Käytettäessä keksinnön mukaista sidettä hiirien toisen luoka palovammojen siteenä, siteet vähensivät mer-

kitsevästi vammasta aiheutuvaa tulehdusta. Niiden vaikutus oli yhtä hyvä kuin käsittelyllä, jossa välittömästi palamisen jälkeen palovamma upotettiin jääveteen 3 minuutiksi.

Esimerkki 4

5 Hopeasulfadiatsiinia sisältävä polyvinyyliipyrrolidoniside antibakteerisena aineena

Hakija on todennut, että lisäämällä alhaisena konsentraationa hopeasulfadiatsiinia (SSD), saadaan tehokas antibakteerinen aktiviteetti ilman haittavaikutusta haavan paranemiseen. Edullinen polyvinyyliipyrrolidonigeeli sisältää hopeasulfadiatsiinia ja on verkkoutettu 2,5 Mrad:in säteilyannoksella. Edullisesti geelit sisältävät 20 % polyvinyyliipyrrolidonia ja 0,2 - 1,5 % hopeasulfadiatsiinia loppuosan ollessa vettä.

15 Hopeasulfadiatsiinin sisällyttäminen polyvinyyliipyrrolidonigeelisisiteisiin vaikuttaa minimaalisesti geelin fyysikaalisiin ominaisuuksiin, kuten veden absorbotumisesta, tahmeusmittauksesta ja adheesiosta teräkseen on osoitettu. Antibakteerisen aktiviteetin in vivo on yleensä todettu olevan parempi kuin Silvadene-voiteella. Silvadene-voide on firman Marion Labs. tuote, joka sisältää seuraavat aineosat (%:t tarkoittavat paino-%:eja):

1 % hopeasulfadiatsiinia, 16,43 % valkeata vaseliinia, 16,43 % stearyylialkoholia, 6,57 % isopropyylimyristaattia, 25 1,1 % sorbitaanimonooleaatia, 8,76 % polyoxyl(40)stea-raattia, 7,67 % propyleeniglykolia, 0,3 % metyyliiparabeenia ja 41,74 % deionoitua vettä. Koostumus on esitetty US-patenttijulkaisussa 3 761 590.

Hakijan havaintojen mukaan 0,2 % hopeasulfadiatsiinia keksinnön mukaisessa geelisisiteessä on riittävän tehokas. Haavan paraneminen, joka mitattiin marsujen täydellisen ihonpoiston jälkeen saatuna leikkausalueen supistumisena, on 0,2 % ja 0,5 % hopeasulfadiatsiinia sisältäviä siteitä käytettäessä yhtä hyvä kuin kontrollikokeissa, joissa haava oli täysin suojattu. 1 % hopeasulfadiatsiinia sisältävä geelisiside samoin kuin 1-%:inen Silvandenevoide aiheutti jonkin verran paranemisen hidastumista.

Kaniinin iholla suoritettu primaarista ärsytystä osoittava koe osoitti, ettei hopeasulfadiatsiini aiheuttanut merkittävästi ihon ärsyyntymistä.

5 Hopean siirtyminen veteen 0,2 - 1 % hopeasulfadiatsiinia sisältävästä geelisiiteestä mitattiin upottamalla side veteen. Kahdessa tunnissa tai lyhyemmässä ajassa side kyllästi suuria vesimääriä hopealla.

Säteilytyksen vaikutus (2,5 Mrad) vesilietteeseen määritettiin useilla eri analyysimenetelmillä. Hajaantumista ei voitu todeta.

Hopeasulfadiatsiinia sisältävän geelisiiteen valmistus

Farmaseuttista laatua olevaa polyvinyylipyrrolidonia (BASF, keskimääräinen molekyylipaino 600 000 - 800 000) liuotettiin huoneen lämpötilassa veteen 20-%:iseksi 15 liuokseksi lisäämällä sitä nopeasti veteen samalla sekoittaen Lightnin Series 20 sekoittajalla. Polymeerin täydelliseen liukenemiseen kului 30 - 60 minuuttia. Polyvinyylipyrrolidonin liuokseen lisättiin sekoittaen punnittu määrä hopeasulfadiatsiinia, ja sekoittamista jatkettiin, kunnes 20 hopeasulfadiatsiini oli hyvin dispergoitunut. 20 x 26 cm:n litteään polyetyleenipussiin pantiin 17,5 x 17,5 cm suurinen nro 230 Delnet -levy. Pussiin kaadettiin sellainen määrä hopeasulfadiatsiinia sisältävää polyvinyylipyrrolidoniliuosta, joka riitti muodostamaan 1 mm paksun kooltaan noin 25 20 x 20 cm olevan levyn. Polymeeriliuos levitettiin, ja suurin osa ilmasta puserrettiin ulos. Pussi suljettiin tiiviisti Vertrod-sulkijalla, jolloin saatiin 20 x 20 cm kokoinen polymeeriliuos. Näytteet pidettiin mahdollisimman litteinä ja asetettiin liukuhihnalle, joka kuljetti ne elektronisäteilyyn. 30 Säteilyannos säädettiin liukuhihnan nopeuden ja säteilyvoimakkuuden avulla.

Suolaliuoksen absorptio

Näytteet leikattiin 5 x 6,25 cm suuruisiksi paloiksi, polyetyleenikalvot poistettiin, ja jokainen näyte punnittiin 0,01 g:n tarkkuudella. Geelinäyte pantiin välittömästi petrimaljaan ja upotettiin 0,9-%:iseen suolaliuokseen.

Vaihtelevien tasapainotusaikojen jälkeen näytteiden annettiin lyhyen aikaa valua, ja sitten ne punnittiin absorption määrittämiseksi ajan funktiona. Hopeasulfadiatsiinia 0,2 - 1,5 % sisältävien geelisiiteiden veden absorp-
 5 tio on olennaisesti sama kuin geelisiiteillä, jotka eivät sisällä hopeasulfadiatsiinia.

Tahmeus ja adheesio teräkseen

Hopeasulfadiatsiinia sisältävien geelisiiteiden tahmeusmääritykset ja adheesio teräkseen suoritettiin
 10 edellä kuvatuilla standardimenetelmillä. Tulokset osoittivat, että hopeasulfadiatsiinipitoisuus ei olennaisesti muuttanut tahmeusominaisuuksia tai adheesiota teräslevyyn, kun vertailuna oli geelisiide, joka ei sisältänyt hopeasulfadiatsiinia.

Hopean vapautuminen

10 x 10 cm geelisisidenäytteet (sisälsivät hopeasulfadiatsiinia) pantiin molempien polyetyleenikalvojen siteestä poistamisen jälkeen 300 ml:aan tislattua vettä. Astiaa heilutettiin varovasti, jotta sisältö sekoittuisi
 20 hieman. Vedestä otettuja näytteitä analysoitiin atomiabsorptiospektrometrillä hopeakonsentraation määrittämiseksi ajan funktiona. Tulokseksi saatiin, että hopeasulfadiatsiinia 0,2 - 1,5 % sisältävistä geelisiiteistä vapautui kokeessa käytettyyn 300 ml:aan vettä hopeaa 2 tunnissa
 25 kyllästysmäärä. Geelit, joiden hopeasulfadiatsiinipitoisuudet olivat 0,2 % ja 1 %, käyttäytyivät itse asiassa samalla tavalla.

Säteilyn vaikutukset

Hopeasulfadiatsiinia lietettiin veteen määrä, joka vastasi koostumuksen lopullista hopeasulfadiatsiinikonsentraatiota 1 %. Lietettä pantiin polyvinyylipyrrolidonigeelisiiteiden valmistuksessa käytettyihin polyetyleenipusseihin määrä, joka riitti litteänä muodostamaan 1 mm paksun näytteen. Litistettyjä näytteitä säteilytettiin elektronisä-
 35 teilyannoksella 2,5 Mrad. Kontrollinäytteet valmistettiin samalla tavalla samanaikaisesti, mutta niitä ei kuitenkaan

säteilytetty. Hopeasulfadiatsiini otettiin talteen näyt-
teistä suodattamalla, ja näytteitä verrattiin suorittamalla
infrapunaspektri-, ydinmagneettinen spektri- ja elektroni-
paramagneettinen resonanssi- ja suurpainenestekromatografia-
5 määritykset. Hopeapitoisuus suodoksessa mitattiin atomi-
absorptiolla.

Havaittiin, että kun veteen lietettyä hopeasulfadi-
atsiinia säteilytetään elektronisäteillä annoksella 2,5
Mrad, sen koostuksessa ei tapahdu muutoksia. Lisäksi todet-
10 tiin, että säteilytetty näyte sisälsi 2 ppm enemmän hopeaa
kuin säteilyttämätön näyte, mikä osoittaa erittäin vähäistä
eroa vaikkakin kontrollinäytteen hopeakonsentraatio oli
1 ppm.

Mikrobiologia

15 Seuraavissa taulukoissa A ja B on koottuna tulok-
set vertailukokeista polyvinyylipyrrolidoni/hopeasulfadi-
atsiinigeelisiteiden, Silvadene-voiteen (Marion Labs.) ja
käsittelemättömien kontrollinäytteiden antibakteerisesta
aktiviteetista. Näissä kokeissa käytetty kaupallisesti saa-
20 tavissa oleva Silvadene-voide sisälsi 1 % hopeasulfadiatsii-
nia, ja jokaiselle haavalle pantiin 0,5 ml voidetta. Kokeis-
sa marsujen selkään tehtyihin ihonpoistohaavoihin tartutet-
tiin *Pseudomonas aeruginosa* -organismia, ja haavoista otet-
tiin näytteet tietyn aikataulun mukaisesti. Geelisiteiden
25 hopeasulfadiatsiinikonsentraatiot olivat 0,2, 0,5 ja 1,0 %.
Tutkimukset suoritettiin 1, 2, 4 ja 6 vuorokauden kuluttua.
Kaikissa tapauksissa bakteerien lukumäärän logaritmi oli
selvästi pienempi kuin käsittelemättömissä kontrollinäyt-
teissä. Taulukossa A on tulokset vertailukokeista 20-%,
30 0,5 ja 1 % hopeasulfadiatsiinia sisältävän polyvinyylipyr-
rolidonigeelien. Silvadenevoiteen ja käsittelemättömien
kontrollien kesken 24 tunnin, 4 vuorokauden ja 6 vuorokau-
den vaikutuksen jälkeen kaikissa tapauksissa. 24 tunnin
kokeessa haavan tartuttamiseen käytettiin $1,6 \times 10^4$ pesä-
35 kettä muodostavaa yksikköä (cfu) *Ps. aeruginosa*; 4 vuoro-

kauden kokeessa haavan tartuttamiseen käytettiin $5,3 \times 10^4$ cfu Ps. aeruginosaa ja 6 vuorokauden kokeessa haavan tartuttamiseen käytettiin $9,5 \times 10^4$ cfu Ps. aeruginosaa.

5 Taulukossa B on 3 vertailukoesarjaa, joissa kaikissa vaikutusaika on 48 tuntia. Ensimmäisessä sarakkeessa, jossa hopeasulfadiatsiinikonsentraatio oli 0,2 %, haavan tartuttamiseen käytettiin $6,7 \times 10^4$ cfu Ps. aeruginosaa; toisessa sarakkeessa, jossa hopeasulfadiatsiinikonsentraatio oli 0,5 %, haavan tartuttamiseen käytettiin $1,2 \times 10^5$ cfu Ps. aeruginosaa, ja kolmannessa sarakkeessa, jossa hopeasulfadiatsiinikonsentraatio oli 1 %, haavan tartuttamiseen käytettiin $5,7 \times 10^4$ cfu Ps. aeruginosaa.

Menetelmä (eläinkoe)

15 Nukutettujen aikuisten urospuolisten marsujen karvattomaksi ajettuun keskiselkään leikattiin noin 5 cm^2 :n alueelta iho pois koko paksuudeltaan. Haavoihin tartutettiin kaikissa tapauksissa edellä ilmoitetulla tavalla Ps. aeruginosaa, ja haavoja käsiteltiin sitten koenäytteillä. Haavojen suojaksi pantiin sitten saran-kappaleet, jotka
20 kiinnitettiin teipillä. Mikrobinäytteet otettiin haavoista tartutuksen jälkeen tiettyinä ajankohtina pyyhkimällä tukkoon haavan pinnasta. Jokainen tukko pantiin 10 ml:aan 1-%:ista natriumsitraattiliuosta, ja mikro-organismit dispergoitiin liuokseen heilutteleamalla astiaa. Liuoksesta
25 tehtiin sarjalaimennuksia Pseudosel-agarille Pseudomonas-bakteerien selektiiviseksi toteamiseksi. Levyjä inkuboitiin 48 tuntia 35°C :ssa ja kaikissa tapauksissa laskettiin pesäkettä muodostavien yksiköiden luku.

Taulukoissa A ja B esitetyt tulokset

30 Tutkittaessa taulukoita A ja B voidaan havaita, että kaikissa tapauksissa saatiin selvästi pienempi bakteeriluvun logaritmi kuin käsittelemättämillä kontrollinäytteillä. 24 tunnin kuluttua kaikki kolme hopeasulfadiatsiinin konsentraatiota olivat samankaltaisia, ja tulos
35 oli lähes sama kuin Silvadene-voiteella. 2 vuorokauden ja 4 vuorokauden kuluttua geelisiiteiden bakteeriluvut

olivat alemmat kuin Silvadene-voiteella, vaikka niiden hopeasulfadiatsiinikonsentraatiot olivat jopa vain 1/5. 6 vuorokauden kuluttua kaikki neljä koemateriaalia näyttivät tuhonneen suurimman osan tartutetuista bakteereista.

5 Taulukkoon C on koottu tulokset tutkimuksista, jotka suoritettiin 0,2 % ja 1 % hopeasulfadiatsiinia sisältävillä geelisiiteillä, jotka jätettiin paikoilleen 7 vuorokauksi, jolloin kuitenkin 2 ja 4 vuorokauden kuluttua haavoista otettiin näytteet, ja haavat tartutettiin uudelleen. Tulokset osoittavat, että siiteissä on edelleen tehokas hopeasulfadiatsiinimäärä ja että siiteet edelleen pystyvät estämään uuden *Ps. aeruginosa* -infektion. Vaikka 10 7 vuorokauden aikana useat marsut kuolivat, kuolinsyyn ei katsottu johtuvan käsittelystä, vaan ennemminkin eläinten pienestä koosta ja niiden kyvystä huonosti kestää koemennetelmässä aiheutettu vaurio. 15

Haavan paraneminen

Kun marsujen selkään tehtyjä täydellisiä ihonpoistohaavoja käsiteltiin 8 vuorokautta polyvinyylipyrrolidoni/ 20 hopeasulfadiatsiinisiteillä, ei paraneminen ollut olennaisesti hitaampaa kuin kontrollikokeissa, joissa käsittelyyn käytettiin polyetyleenikalvolla suojattuja 0,2 % ja 0,5 % hopeasulfadiatsiinia sisältäviä siiteitä. Paraneminen oli jonkin verran hitaampaa kuin käytettäessä 1 % hopeasulfa- 25 diatsiinia sisältävää sidettä, jolloin paraneminen oli samankaltainen kuin Silvadene-voidetta käytettäessä.

Primaarinen ihonärsytys

Ehjälle ja rikkihangatulle kaniinin iholle pannut 0,2 %, 0,5 % ja 1 % hopeasulfadiatsiinia sisältävät geelisiiteet eivät havaittavasti aiheuttaneet ärsytysoireita. 30 Silvadene-voide oli samoissa kokeissa jonkin verran ärsyttävämpi kuin yksikään polyvinyylipyrrolidoni/hopeasulfadiatsiinisiteistä.

Yhteenveto

Keksinnön mukaisilla polyvinyylipyrrolidoni/hopea-sulfadiatsiinigeelisiteillä on seuraavat ensisijaiset ominaisuudet:

- 5 1. Niiden antibakteerinen aktiviteetti on parempi tai vähintään yhtä hyvä kuin Silvandene-voiteella.
2. Niissä voidaan käyttää alhaisempia hopeasulfadiatsiinikonsentraatioita kuin Silvandene-voiteessa.
3. Hopeasulfadiatsiinin alemman konsentraation
10 ansiosta keksinnön mukaisia geelisiteitä käytettäessä haavan paraneminen on parempi kuin päivittäisessä Silvandene-voiteen käytössä.

Taulukko A

Polyvinyylipyrrolidonigeeli/hopeasulfadiatsiini-siteiden
aktiviteetti Pseudomonas aeruginosaa vastaan

		Pesäkkeen muodostavia Ps. aeruginosa-yksiköitä/tukko/haava			
	Marsu nro	Käsittely	24 tunnin kuluttua	4 vrk kuluttua	6 vrk kuluttua
10	1	20 % PVP -geeli/0,2 % SSD	$5,9 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	2		$6,5 \times 10^3$	$<10^1$	$<10^1$
	3		$2,2 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	4		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	5		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	6		$3,2 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	7		$2,3 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	8		$5,5 \times 10^2$	$<10^1$	$6,8 \times 10^5$
15	9	20 % PVP -geeli/0,5 % SSD	$2,6 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	10		$2,0 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	11		$1,0 \times 10^3$	$<10^1$	$<10^1$
	12		$1,0 \times 10^3$	$<10^1$	$<10^1$
	13		$6,5 \times 10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	14		$1,5 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	15		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	16		$4,0 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
20	17	20 % PVP -geeli/1,0 % SSD	$2,5 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	18		$2,7 \times 10^2$	$<10^1$	$9,0 \times 10^1$
	19		$4,1 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	20		$<10^1$	Die	$<10^1$
	21		$1,5 \times 10^3$	$<10^1$	$<10^1$
	22		$2,5 \times 10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	23		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	24		$4,3 \times 10^3$	$<10^1$	$<10^1$
25	25	SILVADENE-voide	$1,1 \times 10^3$	$<10^1$	$<10^1$
	26		$5,4 \times 10^2$	$9,9 \times 10^5$	$<10^1$
	27		$6,8 \times 10^2$	$<10^1$	$<10^1$
	28		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	29		$5,0 \times 10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	30		$<10^1$	$2,9 \times 10^2$	$<10^1$
	31		$<10^1$	$1,1 \times 10^8$	$<10^1$
	32		$<10^1$	$4,4 \times 10^4$	$<10^1$
35	33	Käsitlemätön kontrolli	$4,6 \times 10^7$	$1,3 \times 10^8$	$2,3 \times 10^8$
	34		$1,1 \times 10^7$	$1,6 \times 10^8$	$6,2 \times 10^6$
	35		$1,0 \times 10^8$	$1,7 \times 10^8$	$1,1 \times 10^8$
	36		$1,3 \times 10^8$	$1,6 \times 10^8$	$9,8 \times 10^7$
	37		$9,2 \times 10^7$	$1,6 \times 10^8$	$2,3 \times 10^8$
	38		$4,1 \times 10^7$	$1,4 \times 10^8$	$1,7 \times 10^8$
	39		$9,2 \times 10^7$	$1,5 \times 10^8$	$1,0 \times 10^8$
	40		$9,6 \times 10^7$	$1,5 \times 10^8$	$1,6 \times 10^8$

Taulukko B

Hopeasulfadiatsiinia sisältävän polyvinyylipyrrolidoni-
geelin aktiviteetti Pseudomonas aeruginosaa vastaan
(48 tunnin käsittely)

5

		Pesäkkeen muodostavia Ps. aeruginosa -yksiköitä/tuk- ko/haava		
Marsu		0,2 %	0,5 %	1,0 %
10	nro	SSD	SSD	SSD
	1 20 % PVP -geeli, 0,2 % SSD	$<10^1$	<10	<10
	2	$<10^1$	<10	<10
	3	$3,7 \times 10^3$	<10	<10
	4	$<10^1$	<10	<10
	5	$4,1 \times 10^2$	<10	<10
	6	$<10^1$	<10	<10
15	7	$<10^1$	<10	<10
	8	$3,3 \times 10^2$	<10	<10
	9	$3,1 \times 10^4$	<10	<10
	10	$3,3 \times 10^4$	<10	<10
	11 SILVADENE-voide	$3,5 \times 10^4$	<10	$8,2 \times 10^3$
	12	$<10^1$	$7,5 \times 10^1$	<10
20	13	$2,9 \times 10^2$	<10	$1,3 \times 10^8$
	14	$3,3 \times 10^4$	<10	$1,4 \times 10^6$
	15	$7,5 \times 10^3$	<10	$4,1 \times 10^3$
	16	$1,2 \times 10^4$	<10	$7,0 \times 10^7$
	17	$1,2 \times 10^4$	$1,1 \times 10^5$	$1,8 \times 10^7$
	18	$7,1 \times 10^3$	$5,5 \times 10^2$	$2,0 \times 10^4$
	19	$7,2 \times 10^2$	<10	<10
	20	$1,3 \times 10^4$	$2,0 \times 10^1$	$5,5 \times 10^7$
25	21 Käsittelemätön kontrolli	$1,0 \times 10^7$	$8,5 \times 10^6$	$1,3 \times 10^7$
	22	$9,3 \times 10^6$	$1,4 \times 10^7$	$1,5 \times 10^7$
	23	$1,1 \times 10^7$	$1,6 \times 10^7$	$8,5 \times 10^8$
	24	$9,5 \times 10^6$	$3,9 \times 10^6$	$2,4 \times 10^8$
	25	$1,1 \times 10^7$	$9,0 \times 10^6$	$2,5 \times 10^8$
	26	$1,0 \times 10^6$	$5,6 \times 10^6$	$2,7 \times 10^8$
30	27	$9,8 \times 10^6$	$3,8 \times 10^7$	$1,6 \times 10^7$
	28	$6,1 \times 10^6$	$1,2 \times 10^7$	$6,9 \times 10^8$
	29	$8,2 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$	$1,4 \times 10^8$
	30	$7,8 \times 10^6$	$4,9 \times 10^6$	$2,0 \times 10^8$

Taulukko C

PVP-geeli/SSD-siteiden aktiviteetti Pseudomona aeruginosa vastaan sarjakäsittelyssä

5

	Marsu nro	Käsittely	Pesäkkeen muodostavia Ps. aeruginosa-yksiköitä/tukko/haava		
			päivä 2 ^a	päivä 4 ^b	päivä 7 ^c
	1		kuoli		
10	2	PVP-geeli/0,2 % SSD	$3,5 \times 10^1$	$<10^1$	$6,7 \times 10^4$
	3		$1,0 \times 10^2$	$3,3 \times 10^3$	$8,9 \times 10^7$
	4		$<10^1$	d	d
	5		$<10^1$	$1,0 \times 10^3$	$2,6 \times 10^8$
	6		$1,4 \times 10^2$	$7,8 \times 10^2$	$3,2 \times 10^3$
	7		$<10^1$	$3,0 \times 10^1$	$4,4 \times 10^6$
	8		$7,5 \times 10^1$	$5,4 \times 10^3$	$9,9 \times 10^6$
	9		$<10^1$	$5,1 \times 10^3$	d
	10		$<10^1$	$3,1 \times 10^5$	$2,6 \times 10^8$
20	11	PVP-geeli/1 % SSD	$<10^1$	$<10^1$	kuoli
	12		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	13		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	14		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	15		$<10^1$	$1,3 \times 10^3$	$5,2 \times 10^2$
	16		$<10^1$	$<10^1$	Died
	17		$<10^1$	$2,7 \times 10^2$	$2,1 \times 10^2$
	18		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
	19		$<10^1$	$1,5 \times 10^1$	$2,3 \times 10^2$
	20		$<10^1$	$<10^1$	$<10^1$
25	21	Käsittelemätön kontrolli	$7,7 \times 10^7$	$1,0 \times 10^8$	$2,6 \times 10^8$
	22		$4,8 \times 10^7$	$1,9 \times 10^6$	$2,6 \times 10^8$
	23		$3,5 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	kuoli
	24		$3,3 \times 10^7$	$2,3 \times 10^7$	sairastui
	25		$8,6 \times 10^7$	$1,5 \times 10^7$	kuoli
	26		$1,0 \times 10^8$	$4,6 \times 10^7$	$2,7 \times 10^8$
	27		$7,7 \times 10^7$	$1,1 \times 10^8$	kuoli
	28		$1,0 \times 10^8$	$2,3 \times 10^8$	$1,7 \times 10^8$
	29		$8,1 \times 10^7$	$2,5 \times 10^8$	$9,9 \times 10^7$
	30		$9,2 \times 10^7$	$2,0 \times 10^8$	$3,2 \times 10^7$

30

a - Haavat tartutettu $1,0 \times 10^5$ pesäkkeen muodostavalla

Ps. aeruginosa-yksiköllä päivänä 0

b - Haavat tartutettu $8,6 \times 10^4$ pesäkkeen muodostavalla

Ps. aeruginosa-yksiköllä päivänä 2

35

c - Haavat tartutettu $1,3 \times 10^5$ pesäkkeen muodostavalla

Ps. aeruginosa-yksiköllä päivänä 4

d - Ei otettu näytettä, side poistettiin

Patenttivaatimukset:

- ei katta tähtä*
stevästä vastineesta
1. Tahmea, läpinäkyvä ja absorboiva side, t u n -
n e t t u siitä, että se sisältää taipuisan kerroksen
5 verkkoutettua polyvinyylipyrrolidonigeeliä.
 2. Tahmea, läpinäkyvä ja absorboiva side, t u n -
n e t t u siitä, että se sisältää taipuisan kerroksen
verkkoutettua polyvinyylipyrrolidonigeeliä, joka on val-
mistettu liuottamalla 15 - 25 paino-% polyvinyylipyrroli-
10 donia veteen ja verkkouttamalla polyvinyylipyrrolidoni
ionisoivalla säteilyllä.
 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen side, t u n -
n e t t u siitä, että polyvinyylipyrrolidonin molekyyli-
paino on yli 300 000 ja verkkoutukseen käytetty säteilytaso
15 on noin 1 - 5 Mrad.
 4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen side, t u n -
n e t t u siitä, että se on lujitettu kaasua ja höyryä
läpäisevällä lujitekalvolla.
 5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen side, t u n -
n e t t u siitä, että geeliin on sisällytetty vähintään
20 yhtä kemoterapeuttista ainetta.
pris
 6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen side, t u n -
n e t t u siitä, että geeliin on sisällytetty fysiolo-
gista keittosuolaliuosta.
 7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen side, t u n -
n e t t u siitä, että sen tahmeus mitattuna kierivän
kuulan kokeella käyttäen 8,36 g:n kuulaa vastaa säteily-
tyksillä 5 - 1 Mrad kuulan kierimismatkoja 7,5 - 2,5 cm,
25 kun käytetty geeli sisältää 15 paino-% polyvinyylipyrroli-
donia, ja että tahmeus säteilytyksillä 5 - 1 Mrad vastaa
30 kuulan kierimismatkoja 2,5 - 0 cm, kun käytetty geeli
sisältää 25 paino-% polyvinyylipyrrolidonia.
 8. Steriili, läpinäkyvä, tahmea, taipuisa geeli-
side, t u n n e t t u siitä, että se sisältää yhdistel-
mänä kerroksen verkkoutettua polyvinyylipyrrolidonihydro-
35

pris ei louhe-eikä terapeuttisia aineita

geeliä lujitettuna kaasua ja höyryä läpäisevällä kalvol-
la, ja että siteen ulkopinnat on peitetty poistettavilla
kalvoilla, jolloin mainittu geeli sisältää noin 20 paino-%
polyvinyylipyrrolidonia, joka on verkkoutettu säteilyttä-
5 mällä säteilytasolla noin 2,5 Mrad, ja terapeuttisia ai-
neita, fysiologista suolaliuosta ja/tai lääkeaineita.

9. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1 - (8) *ei täsmäi*
mukaisen tahmean, taipuisan, steriilin, läpinäkyvän gee- *mukainen*
lisiteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
10 liuotetaan veteen 15 - 25 paino-% polyvinyylipyrrolidonia
ja sen jälkeen polyvinyylipyrrolidoni verkkoutetaan ioni-
soivalla säteilyllä säteilytasolla 1 - 5 Mrad.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että polyetyleenipussiin pannaan
15 verkkomainen polyetyleenilujitekalvo, pussi täytetään po-
lymeeriliuoksella ennen verkkoutusvaihetta, jolloin saa-
daan lujitettu geelisiide, jonka molemmilla pinnoilla on
poistettava polyetyleenisuojakalvo.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen side, t u n -
20 n e t t u siitä, että geeli sisältää antibakteerisesti
tehokkaan määrän hopeasulfadiatsiinia.

12. Patenttivaatimuksen 2 mukainen side, t u n -
n e t t u siitä, että geeli sisältää 0,2 - 1,5 paino-%
hopeasulfadiatsiinia.

Patentkrav

1. Klibbig, transparent och absorbent förbandsartikel, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar
5 ett icke-styvt skikt av förnätad polyvinylpyrrolidongel.

2. Klibbig, transparent och absorbent förbandsartikel, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar ett icke-styvt skikt av förnätad polyvinylpyrrolidongel, vilken framställts genom lösande av mellan 15 och 25
10 vikt% polyvinylpyrrolidon i vatten och förnätande av polyvinylpyrrolidonet genom joniserande av bestrålning.

3. Förbandsartikel enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att polyvinylpyrrolidonet har en molekyelvikt över 300,00 och att en strålningsnivå
15 mellan ca. 1 och 5 Mrad används för utförande av förnätningen.

4. Förbandsartikel enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att den förstärkts med-
elst en gas- och ånggenomtränglig förstärkningsfilm.

20 5. Förbandsartikel enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att med gelen införlivats åtminstone ett kemoterapeutiskt medel.

6. Förbandsartikel enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att med gelen införlivats
25 en fysiologisk salin lösning.

7. Förbandsartikel enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att klibbigheten genom mätning med rullkulprovet under användande av en 8,36 g vägande kula representeras av en rullsträcka mellan 7,5
30 cm och 2,5 cm för en strålningsvariation mellan respektive 5 och 1 Mrad då det är fråga om en gel som innehåller 15 vikt% polyvinylpyrrolidon; och en rullsträcka mellan 2,5 cm och 0 cm för en strålningsvariation mellan respektive 5 och 1 Mrad då det är fråga om en gel som innehåller
35 er 25 vikt% polyvinylpyrrolidon.

8. Steril, transparent, klibbig, icke-styv gelför-

bandsartikel, k ä n n e t e c k n a d därav, att den i kombination omfattar ett skikt av förnätad polyvinylpyrrolidonhydrogel, vilken förstärkts med en gas- och ånggenomsläpplig film, varvid yttre ytorna av förbandsartikeln täckts med lösgörbara skyddsfilmer, och den nämnda gelen innehåller ca. 20 vikt% polyvinylpyrrolidon och är förnätad genom att den utsatts för en bestrålningsnivå av ca. 2,5 Mrad, och att med gelen införlivats terapeutiska medel, en fysiologisk salin lösning och/eller medicamenter.

9. Förfarande för framställning av en kläbbig, icke-styv, steril, transparent gelförbandsartikel enligt något av de föregående patentkraven 1...8, k ä n n e t e c k n a t därav, att mellan 15 och 25 vikt% polyvinylpyrrolidon löses i vatten och att polyvinylpyrrolidonet därefter förnätas medelst joniserad bestrålning med en strålningsgrad mellan 1 och 5 Mrad.

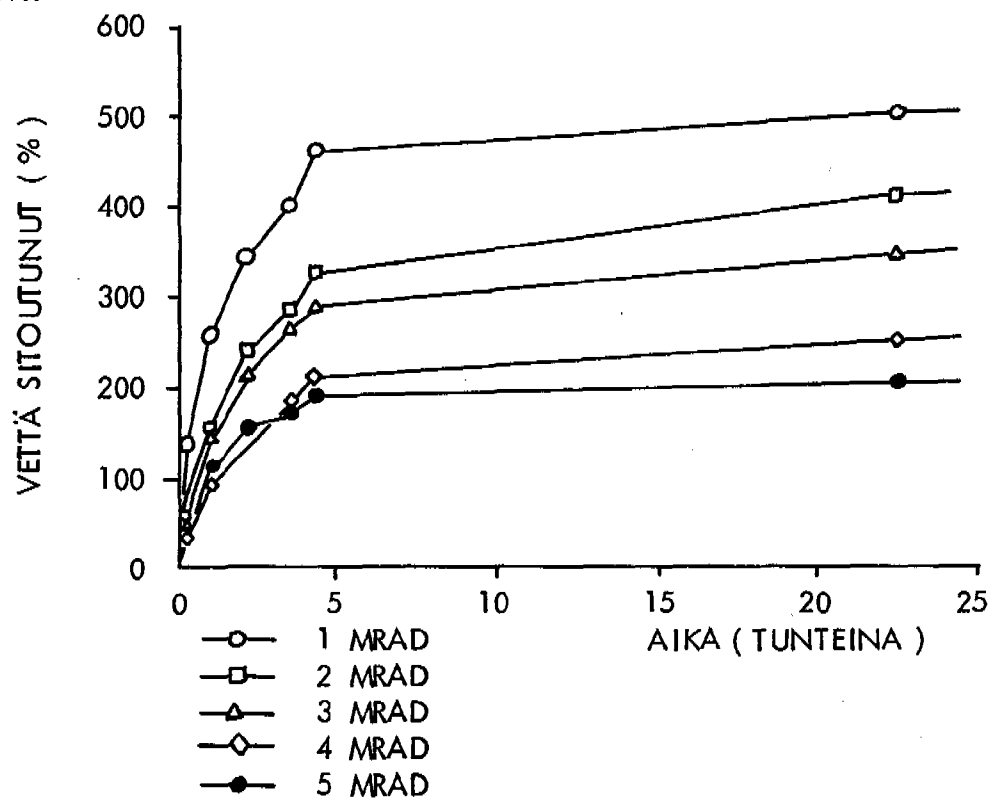
10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att en retikulerad förstärkningsfilm av polyetylen placeras på insidan av en polyetylenpåse, vilken sedan fylls med polymerlösningen före förnätningsssteget för erhållande av en förstärkt gelförbandsartikel, vilken på vardera sidan är täckt av en lösgörbar polyetylenskyddsfilm.

11. Förbandsartikel enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att med gelen införlivats en antibakteriellt effektiv mängd av silversulfadiazen.

12. Förbandsartikel enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att med gelen införlivats mellan 0,2 och 1,5 vikt% silversulfadizen.

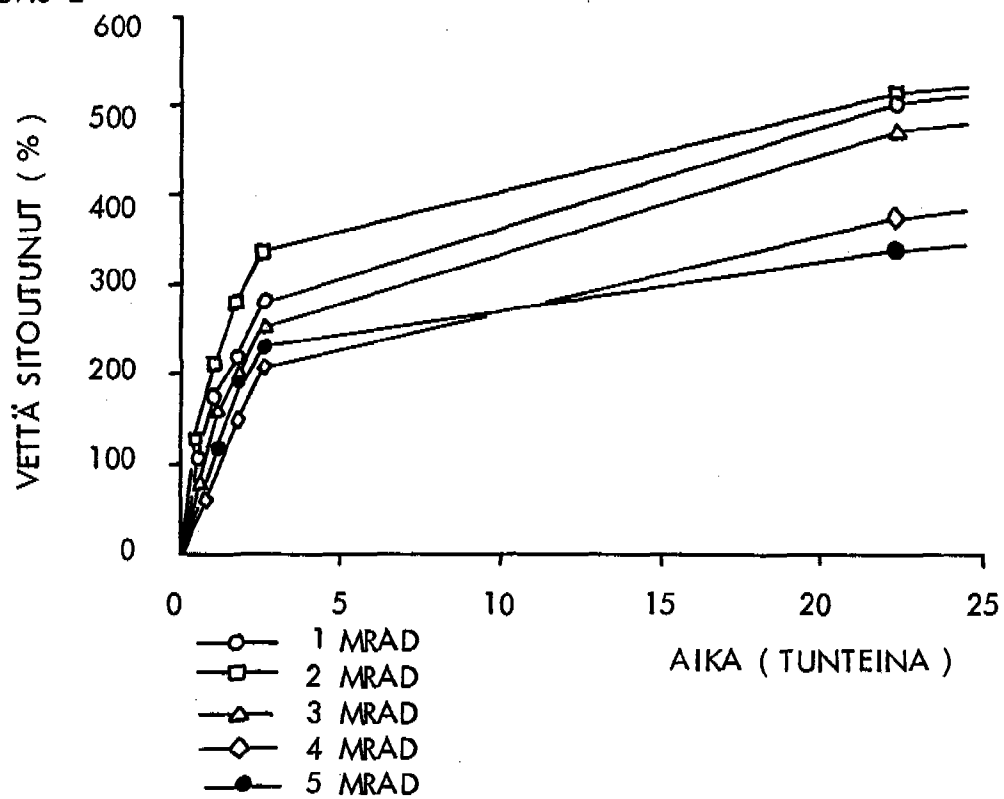
Kuvio 1

VEDEN ABSORPTIO 15 - % : iseen PVP - GEELIIN



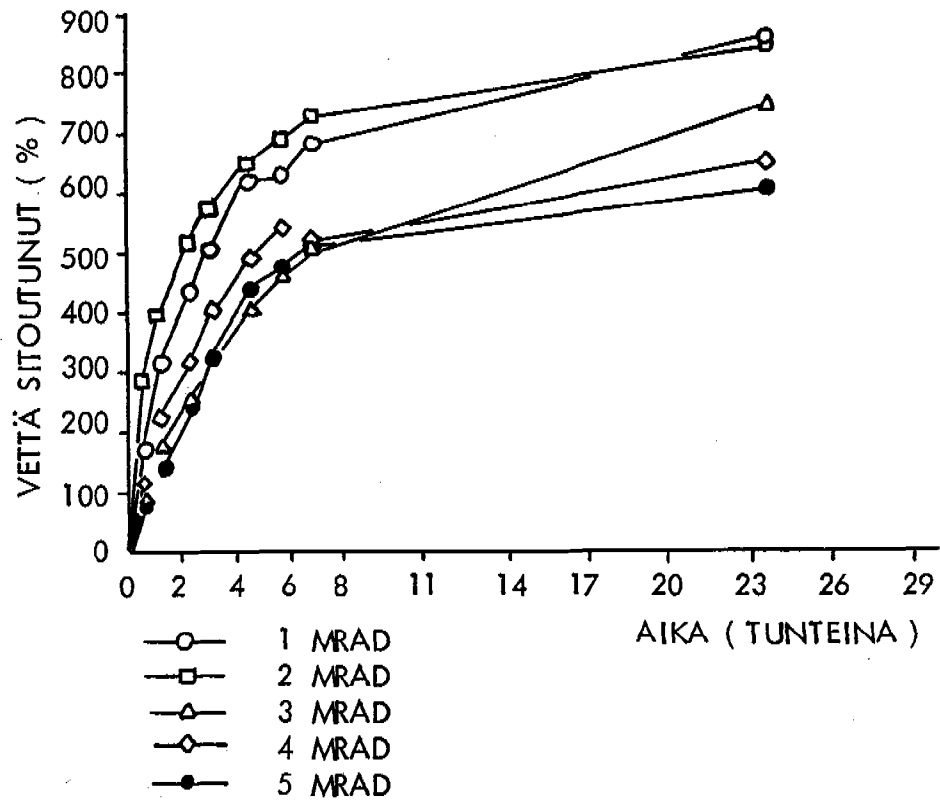
Kuvio 2

VEDEN ABSORPTIO 20 - % : iseen PVP - GEELIIN



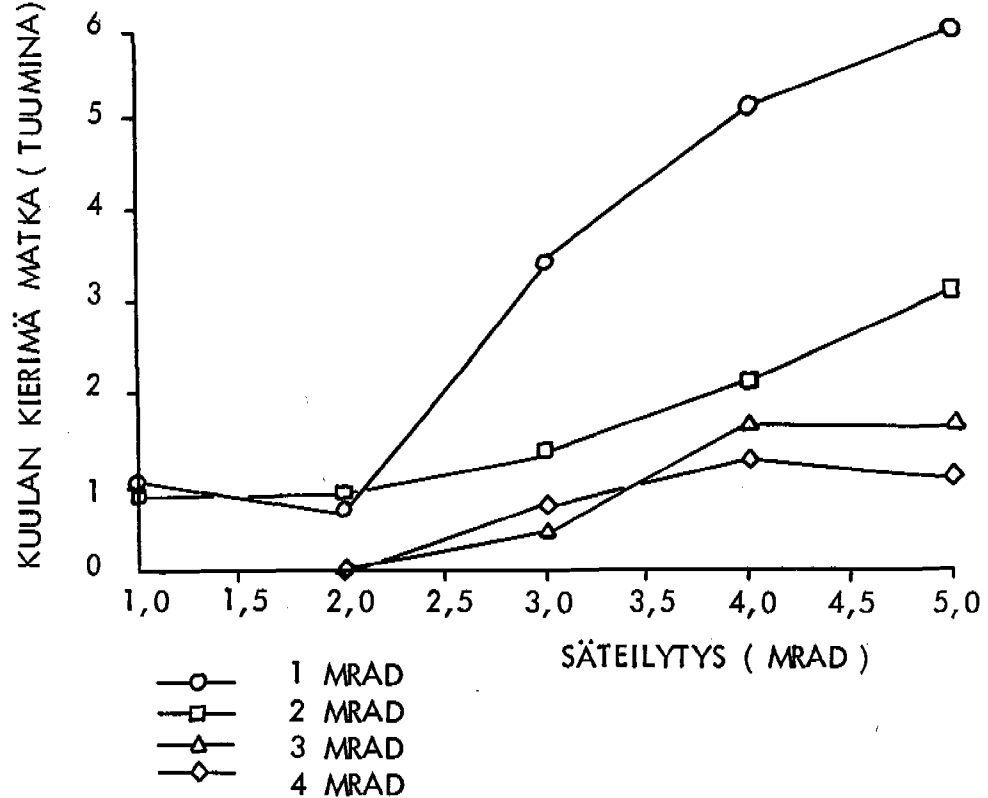
Kuvio 3

VEDEN ABSORPTIO 25-% : iseen PVP - GEELIIN

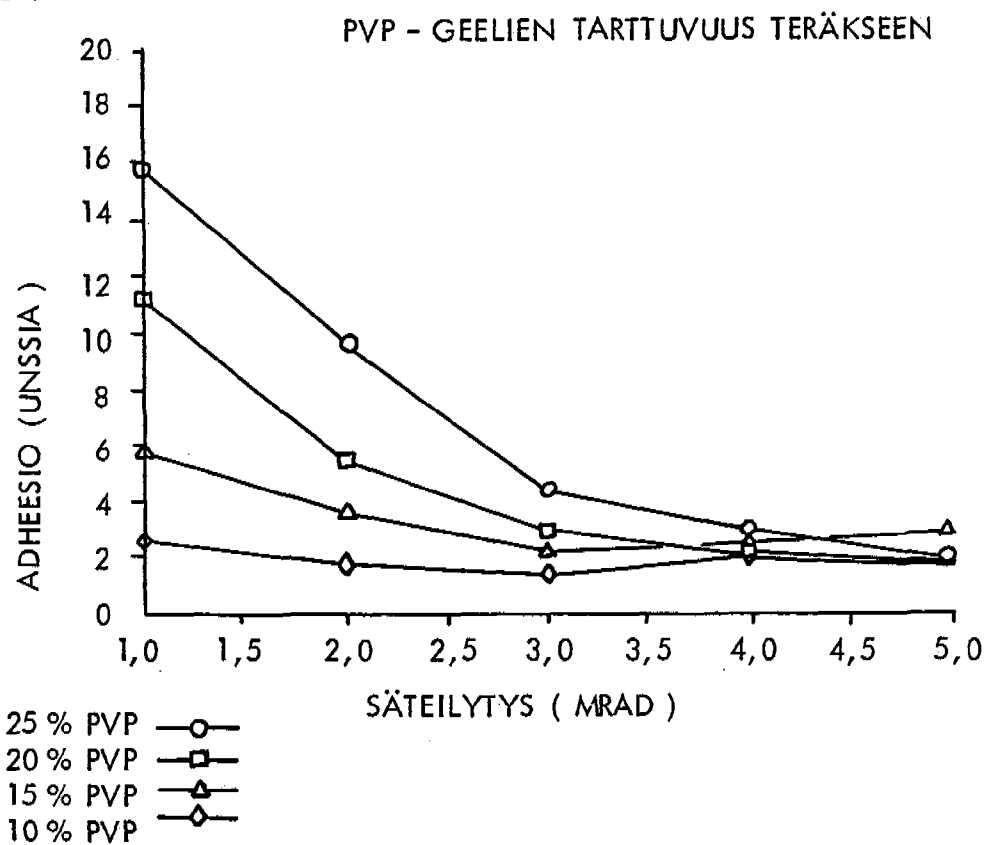


Kuvio 4

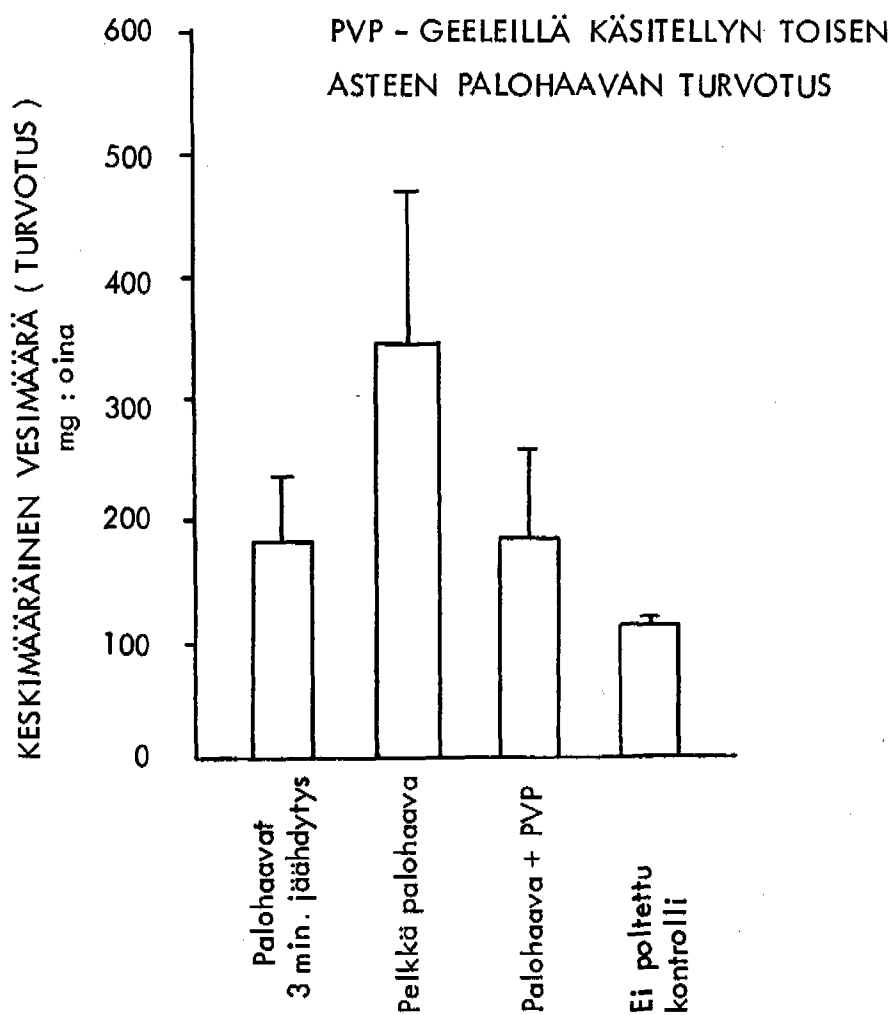
PVP - GEELIEN TARTTUVUUS



Kuvio 5



Kuvio 6



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI

CH

DE H - 2946553 (A61L 15/01)

DK

FR

GB

NO

SE

US P- 3810468 (A61L 15/00), P- 4272 518 (A61K 31/48)

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

RP P-11471 (A612 15/06)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA vol. 89 (1978) nite 12203 m

19.12.1988 *Ernst Langer*

Allekirjoitus