



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT

84137

C (11) **Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61L 31/00, 15/64, A 61C 8/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	883197
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	05.07.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	05.07.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	06.01.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.91

(71) Hakija - Sökande

1. Biocon Oy, Runeberginkatu 3 A, 33710 Tampere, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Törmälä, Pertti, Runeberginkatu 3 A, 33710 Tampere, (FI)
2. Vainionpää, Seppo, Orapihlajatie 21-27 B 12, 00320 Helsinki, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Tampereen Patenttitoimisto Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Biodegradoituva ja/tai liukeneva polymeerikalvo
Biodegraderbar och/eller löslig polymermembran

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 146398 (A 61L 27/00)

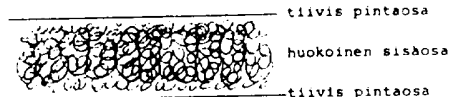
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnössä on esitetty biodegradoituvat ja/tai liukenevat tiiviit tai huokoiset polymeerikalvot, jotka on lujitettu ainakin osittain biodegradoituvilla ja/tai liukenevilla orientoiduilla rakenne-elementeillä, kuten suunnatuilla molekyyliketjuilla, kidelamelleilla tai kuiduilla tai kuiduista konstruoiduilla rakenteilla.

Keksinnön mukaisia kalvoja käytetään joko liittämään kudoksia tai niiden osia toisiinsa tai erottamaan niitä toisistaan, erityisesti suojaamaan kontrolloitua periodontaalisen ligamentti- ja/tai hammasementtikudoksen kasvua.

Uppfinningen avser biodegraderbara och/eller lösliga täta eller porösa polymermembran, vilka förstärkts åtminstone delvis med biodegraderbara och/eller lösliga orienterade byggelement, såsom riktade molekyלקedjor, kristallmodeller, eller fibrer eller konstruktioner uppbyggda av fibrer.

Membranen enligt uppfinningen används antingen för att sammanfoga vävnader eller organ eller delar av dessa eller för att skilja dessa från varandra, speciellt för att skydda den kontrollerade växten av periodontaliskt ligament och/eller tandcementvävnad.



tiivis pintaosa

huokoinen sisäosa

tiivis pintaosa

Biodegradoituva ja/tai liukeneva polymeerikalvo

Keksinnön kohteena on patenttivaatimuksen 1 johdannon mukainen biodegradoituva ja/tai liukeneva polymeerikalvo.

Kalvomaisilla polymeeripohjaisilla materiaaleilla on lukuisia käyttömahdollisuuksia kirurgisessa hoidossa. Huokoista tai huokosetonta polymeerikalvoa voidaan 10 käyttää mm. tukemaan ulkopuolisesti leikattua tai vaurioitunutta kudosta tai elintä tai sen osaa esim. kiinnittämällä kudoksiimalla tai haavaompeleella tukikalvo leikatun sisäelimen ympärille. Huokoisia tai huokosettomia kalvoja voidaan käyttää myös erot- 15 tamaan tulehtuneita kudoksia tai elimiä tai niiden osia ympäristöstään ja siten estämään tulehduksen leviäminen. Erottavia kalvoja voidaan myös käyttää erottamaan solukkoja toisistaan ja samalla suuntaamaan hallitusti solujen kasvua. Tällainen tyypillinen 20 sovellutuskohde on polymeerikalvon käyttö erottamaan tulehtunut, kirurgisesti puhdistettu hampaan juuri ikenen sidekudoksesta ja epiteelikudoksesta, jolloin periodontaalinen ligamentti- ja hammassementtikudos voivat kasvaa koronaaliseen suuntaan paranevan juuren 25 pinnalle, jonka seurauksena muodostuu uusi sidekudos-kiinnittyminen. Näin periodontaaliset rakenteet saadaan regeneroitumaan (J. Gottlow, S. Nyman, J. Lindhe, T. Karring and J. Wennström, J. Clin. Periodontol., 13, (1986) 204). Periodontaalisen kirurgisen operaation 30 jälkeen neljä erityyppistä solukkoa pyrkii miehittämään juuren pinnan. Kontrollioimattomassa tilanteessa epiteelikudos kasvaa ensinnä juuren pintaa pitkin estäen uudelleenkiinnittymisen. Ikenen sidekudos voi myös kiinnittyä juuren pintaan. Mutta ilman hammassementtiä tai periodontaalista ligamenttia tämä 35 kiinnittyminen on heikko ja voi johtaa kiinnittymisen rikkoutumiseen (S. Nyman, T. Karring, J. Lindhe and

S. Planten, J. Clin. Periodontol., 7, (1980) 394; T. Karring, F. Isidor, S. Nyman and J. Lindhe, J. Clin. Periodontol., 12 (1985) 51).

5 Hammassementtiä ja periodontaalista ligamenttia valmistavat solut eivät tavallisesti ehdi sairaalle hammasjuuren pinnalle ennen ienkudosta ja epiteelikudosta. Kuitenkin ohjattua kudosregeneraatiota koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että solut, mitkä
10 tuottavat hammassementtiä, voivat kasvaa juuren pinnalle, jos juuren pinta on eristetty muista kudoksista paranemisen aikana (S. Nyman, J. Gottlow, T. Karring and J. Lindhe, J. Clin. Periodontol., 9 (1982) 275).

15 Kirurgisessa käytössä on biostabiileja kalvoja, jotka toimivat suojaavana kerroksena ikenen sidekudoksen ja hampaan juuren välillä. Sellaiset kalvot muodostavat suojatun tilan juuridefektin päälle, missä tilassa
20 jäljellä olevan periodontaalisen ligamentin solut voivat selektiivisesti miehittää juuren pinnan. Mm. Gore-Tex on tällainen biostabiili kalvomateriaali. Se on avohuokoista polytetrafluorietyyleeniä (PTFE), joka muodostuu PTFE noduleista ja niitä yhdistävistä
25 hienoista fibrilleistä. Tällaiset biostabiilit membraanit pitää kuitenkin poistaa toisella leikkauksella sen jälkeen, kun hampaan juuri on parantunut. Poistoperaatio pitää suorittaa tyypillisesti 1-3 kk ensimmäisen leikkauksen jälkeen. Tämä merkitsee huomattavaa
30 taloudellista kustannusta ja lisäriskiä (esim. infektio) potilaalle.

Ideaalinen kalvo suojaamaan hammassementtiä ja periodontaalista ligamenttia valmistavien solujen kasvua
35 hampaan juurelle on biodegradoituva ja/tai liukeneva kalvo, joka poistuu tehtävänsä suoritettuaan solujen

elintoimintojen kautta ja/tai liukenemalla aiheuttamatta parantumista estäviä solureaktioita. Tällöin toisen leikkauksen tarve eliminoituu.

- 5 Alan asiantuntijoille on tunnettua käyttää sulattamalla tehtyjä tai liuoksesta haihduttamalla tehtyjä biodegradoituvia kalvoja erottamaan kudoksia, elimiä tai niiden osia toisistaan tai tukemaan leikattuja tai vaurioituneita kudoksia tai elimiä tai niiden osia
10 ulkopuolisesti.

Niinpä on tunnettua käyttää kloroformiliuoksesta haihdutettua polylaktidifilmiä erottamaan paranevaa hampaan juuren pintaa ien-sidekudoksesta ja -epiteelikudoksesta, jolloin periodontaalinen ligamentti- ja hammassementtikudos voivat kasvaa koronaaliseen suuntaan membraanin suojaamana ja saada aikaan uuden sidekudoskiinnittymisen (I. Magnusson, C. Batich and B.R. Collins, J. Periodontol., January, 1988, p. 1).
15 Tällaiset polymeerifilmit ovat kuitenkin lujuudeltaan heikkoja (vetolujuus tyypillisesti 40-60 MPa), mistä aiheutuu käytännön hankaluuksia niiden kirurgisessa käytössä. Tällaisia hankaluuksia ovat mm.

- 25 - Lujuudeltaan heikot kalvot murtuvat tai repeävät helposti niitä asennettaessa paikalleen kirurgisessa operaatiossa. Toisaalta jos halutaan varmistaa tällaisen kalvon pysyminen ehjänä leikkauksen aikana, joudutaan käyttämään paksuja kalvoja
30 (tyypillisesti 50-500 μm), jotka ovat jäykkiä ja siten hankalia saada tiiviisti seuraamaan hampaan juuren muotoa juuren pinnalla ja toisaalta muodostavat huomattavan vierasainemäärän kudoksessa, mikä taas voi johtaa voimistuneeseen vierasesine-
35 reaktioon, joka voi hidastaa, häiritä tai estää paranemista.

- Mekaanisesti heikon kalvon kiinnittäminen hampaan juuren pinnalle esim. kalvon läpäisevien haavaompeleiden avulla on hankalaa, koska vedettäessä haavaommalta kalvossa olevan reiän läpi haavaommal "sahaa" helposti heikkoa kalvoa suurentaen läpäisyreikää ja aiheuttaen helposti kalvon repeämisen ja langan irtoamisen leikkauksen aikana.
- 10 Syynä sulattamalla tai liuoksesta haihduttamalla valmistettavien biodegradoituvien polymeerikalvojen huonoihin mekaanisiin lujuusominaisuuksiin on se, että sulatteen jäähtyessä tai liuotteen haihtuessa kiteytyvä polymeeri jähmettyy osittain kiteiseksi, sferuliittiseksi rakenteeksi. Siten sulatyöstämällä tai haihduttamalla valmistettu biodegradoituva, osittain kiteinen kalvo muodostuu laskostuneista kidelamelleista (paksuus 100-300 Å, leveys n. 1 µm), joita ympäröi amorfinen polymeeri. Lamellien taas voidaan ajatella muodostuvan mosaiikkimaisista laskostuneista blokeista (leveys muutamia satoja Ångströmejä). Lamellit liittyvät yleensä nauhamaisiksi rakenteiksi, jotka kasvavat kiteytymiskeskuksista, ns. ytimistä, kolmiulotteisiksi pallomaisiksi sferuliittirakenteiksi. Koska sferuliittisesti kiteytyneessä polymeerimateriaalissa ei ole yleensä todettavissa vahvojen kovalenssisidoksellisten polymeerimolekyylien merkittävää orientaatiota (suuntautumista), jäävät niiden lujuusarvot vaatimattomalle tasolle (vetolujuus tyypillisesti 20-60 MPa).

Edelleen tekniikan tason havainnollistamiseksi voidaan viitata EP-hakemusjulkaisuun 146,398, josta tunnetaan biologisesti hajoava rakenne, jossa biologisesti hajoavassa polymeerimatriisissa on keraamisia resorboituvia kuituja. Keraamiset kuidut ovat kuitenkin

hauraita ja niinpä EP-hakemusjulkaisun mukaisesta rakenteesta syntyy anisotrooppinen rakenne, koska kuidut on suunnattava yhdensuuntaisiksi.

- 5 Tässä keksinnössä on todettu yllättäen, että toteut-
tamalla polymeerikalvo pääasiassa patenttivaatimuksen
tunnusmerkkiosan mukaisella tavalla saadaan aikaan
uusiuusia lujia ja sitkeitä, rakenteeltaan ainakin osittain
orientoituja, biodegradoituvia ja/tai liukenevia
10 kalvoja, joita voidaan tunnettua materiaaleja paremmin
käyttää kudosten tai elinten tai niiden osien ulkopuo-
liseen tukemiseen tai liittämiseen ja/tai niiden
erottamiseen toisistaan kuten esim. erottavana kalvona
hammasjuuren pinnalla suojaamaan kontrolloitua perio-
15 dontaalisen ligamentti- ja/tai hammassementtikudoksen
kasvua.

- Orientoiduilla rakenne-elementeillä tarkoitetaan
tässä yhteydessä suunnattuja molekyyliketjuja tai
20 niiden osia, suunnattuja kidelamelleja, sferuliitteja
tai niiden osia, fibrillejä ym. morfologisia rakenne-
elementtejä tai niiden osia sekä kuituja, filamentteja,
kalvokuituja, lankoja, punoksia, non-woven rakenteita,
verkkoja, neuloksia tai kudottuja rakenteita tai
25 vastaavia.

- Edelleen keksinnössä on esitetty riippumattoman,
menetelmään kohdistuvan patenttivaatimuksen tunnus-
merkkiosassa lähemmin määritelty menetelmä rakenteel-
30 taan ainakin osittain orientoitujen, biodegradoituvien
kalvojen valmistamiseksi orientoimalla ainakin osa
materiaalin rakenne-elementeistä haluttuun suuntaan
virtauksen ja/tai mekaanisen muodonmuutoksen avulla
tai lujittamalla jatkuva tai epäjatkuva polymeerimat-
35 riisi biodegradoituvilla ja/tai liukenevilla kuiduilla,
filamenteilla, kalvokuiduilla, langoilla, punoksilla,
non-woven kankailla, verkoilla, neuloksilla tai
kudotuilla rakenteilla tai vastaavilla.

Keksintöä havainnollistetaan lähemmin seuraavassa selityksessä, jossa viitataan oheisiin piirustuksiin, joissa

5

kuvat 1a-c esittävät kaaviollisesti fibrilloituneen polymeerin muodostumismekanismia,

10

kuva 2 esittää orientoidussa kalvossa esiintyviä rakenteellisia yksiköitä kaavamaisesti,

kuva 3 esittää kaaviollisesti erästä keksinnön mukaisen kalvon sovellutusesimerkkiä, ja

15

kuva 4 esittää kaaviollisesti esimerkin 1 mukaista koejärjestelyä.

20

Sferuliittisen kiderakenteen omaavan polymeerisysteemin kuten kalvon tai kuidun orientoituminen on prosessi, jota on tutkittu laajalti termoplastisten kuitujen valmistuksen yhteydessä. Esim. keksinnössä U.S. Pat. 3,161,709 on esitetty kolmivaiheinen vetoprosessi, jossa sulatyöstetty polypropeenifilamentti muutetaan suuren vetolujuuden omaavaksi kuiduksi.

25

30

35

Orientoimisen mekanismi on pääpiirteissään seuraava (C.L. Choy et al. Polym. Eng. Sci. 23, 1983, 910). Kun osittain kiteistä polymeeria muokataan mekaanisesti (esim. vedetään), alkavat kidelamellien molekyyliketjut nopeasti yhdensuuntaistua (orientoitua) vetosuuntaan. Samanaikaisesti sferuliitit pitenevät ja lopulta rikkoutuvat. Kideblokit irtoavat lamelleista ja ne liittyvät yhteen jonoiksi tiukkojen sidosmolekyylien avulla, joita muodostuu polymeeriketjujen osittaisen kidelamelleista purkautumisen kautta. Vuorottelevat amorfiset ja kiteiset alueet muodostavat yhdessä tiukkojen sidosmolekyylien kanssa pitkiä, ohuita (n.

100 Å leveitä) mikrofibrillejä, jotka ovat yhdensuuntaistuneet vetosuuntaan. Koska intrafibrillaariset sidosmolekyylit muodostuvat kideblokkien välisille faasirajoille, ne sijaitsevat pääasiassa mikrofibrillien ulkopinnalla. Ne sidosmolekyylit, mitkä yhdistävät eri lamelleja isotrooppisessa materiaalissa ennen vetoa, yhdistävät fibrilloituneessa materiaalissa eri mikrofibrillejä toisiinsa eli niistä tulee interfibrillaarisia sidosmolekyylejä, jotka sijaitsevat rajapintakerroksissa vierekkäisten mikrofibrillien välissä. Kuvassa 1a on esitetty kaavamaisesti lamelliryhmän muuttuminen fibrillaariseksi rakenteeksi (fibrilliksi, joka muodostuu joukosta mikrofibrillejä) vedon vaikutuksesta ja kuvassa 1b mikrofibrillien sisäistä ja niiden välistä molekyylirakennetta. Kuvassa 1c on esitetty kaavamaisesti fibrilloituneen polymeerin rakennetta. Kuvassa nähdään useita fibrillejä (yksi on väritetty harmaaksi havainnollisuuden vuoksi), jotka muodostuvat lukuisista, useista mikroneja pitkistä mikrofibrilleistä.

Fibrilloituneita rakenteita muodostuu kalvoihin jomelko pienillä vetosuhteilla λ (missä λ = kappaleen pituus vedon jälkeen/kappaleen pituus ennen vetoa). Esim. HD-Polyeteeni on selvästi fibrilloitunut λ arvolla 8 ja polyasetali (POM) λ arvolla 3.

Kun fibrilloituneen rakenteen vetoa edelleen jatketaan (prosessin tätä vaihetta nimitetään usein ultraorientaatioksi), rakenne deformatuu edelleen mikrofibrillien liukuessa toistensa suhteen, jolloin suorituneiden interfibrillaaristen sidosmolekyylien tilavuusosuus kasvaa. Jos veto suoritetaan riittävän korkeassa lämpötilassa, orientoituneet sidosmolekyylit kiteytyvät muodostaen aksiaalisia kidesiltoja, jotka yhdistävät kideblokkeja.

Orientoituneen rakenteen erinomaiset lujuus- ja kimmomoduliominaisuudet perustuvat rakenteelle luonteenomaiseen polymeerimolekyylien ja molekyyli-segmenttien voimakkaaseen orientaatioon vedon suunnassa. Kuvassa 2 on esitetty kaavamaisesti orientoidussa kalvossa esiintyviä rakenteellisia yksiköjä: kideblokkeja, joiden välinen materiaali muodostuu amorfisesta materiaalista (esim. irralliset polymeeriketjut, ketjun päät ja molekyyli-laskokset), sidosmolekyylejä, jotka liittävät kideblokit toisiinsa (näiden lukumäärä ja tiukkuus kasvaa vetosuhteen λ kasvaessa) sekä kideblokkien välinen kiteinen silta. Siltoja voi muodostua vedon aikana sidosmolekyylien orientoituessa ja ryhmittyessä silloiksi (C.L. Chou et al. J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed., 19, 1981, 335). Koska orientoituneessa rakenteessa on orientaatio-suunnassa suuri joukko vahvoja kovalenssisidoksia polymeeriketjujen atomien välillä, on tällaisella materiaalilla huomattavasti korkeammat lujuusarvot orientaatio-suunnassa kuin orientoitumattomalla materiaalilla.

Kuvien 1 ja 2 mukainen orientoitunut rakenne kehittyy jo ns. "luonnollisilla" vetosuhteilla $\lambda < 8$. Kun vetoa tämän jälkeen jatketaan ultraorientaationa korkeassa lämpötilassa, niin kiteisten siltojen osuus voi nousta hyvinkin suureksi, jolloin ääritapauksessa sillat ja kideblokit muodostavat jatkuvan kiderakenteen. Sidosmolekyylien ja siltojen vaikutukset ovat kuitenkin usein samanlaiset ja niiden tarkka erottaminen toisistaan ei aina ole siten mahdollista.

Orientaatiota ja fibrilloitumista voidaan kokeellisesti karakterisoida useilla eri menetelmillä. Orientaatio-funktio f_c , joka voidaan määrittää röntgendiffraktiomittauksilla, karakterisoi kiteisen faasin molekyyli-ketjujen orientaatiota. f_c saavuttaa yleensä jo

luonnollisilla vetosuhteilla ($\lambda < 6$) maksimiarvon 1. Sferuliittirakenteisille polymeerimateriaaleille $f_c \ll 1$.

5 Polarisaatiomikroskoopilla mitattava kahtaistaittavuus (Δ) on myös suure, joka kuvaa molekyyliketjujen orientaatiota. Se kasvaa yleensä luonnollisilla vetosuhteilla ($\lambda < 6$) voimakkaasti ja sen jälkeen ultraorientaatiossa hitaammin, mikä osoittaa, että
10 kidefaasin molekyyliketjut orientoituvat voimakkaasti vetosuuntaan luonnollisilla vetosuhteilla ja amorfisen faasin molekyylien orientaatio jatkuu edelleen suuremmilla vetosuhteilla (C.L. Chou et al. Polym. Eng. Sci., 23 1983, 910).

15 Yhdessä suunnassa orientoituneelle kalvolle on tyypillistä, että kalvon lujuusominaisuudet ovat orientaatio-suuntaa vastaan kohtisuorassa suunnassa huomattavasti heikommät kuin orientaatio-suunnassa. Siksi
20 tämän keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaan kalvon orientaatio suoritetaan kaksiakσιαalisesti kalvon tason suunnassa joko (a) valssaamalla paksua kalvoa ohuemmaksi telojen välissä puristamalla tai (b) suorittamalla kalvon veto samanaikaisesti kahdessa
25 eri suunnassa (tavallisesti toisiaan vastaan kohtisuorassa olevissa suunnissa). Kaksiakσιαalinen orientaatio luo orientoituneita, lujittavia rakenne-elementtejä kalvon tasossa eri suuntiin, jolloin myös kalvon lujuusominaisuudet poikittaisuunnassa paranevat.

30 Myös muilla orientaatiomenetelmillä voidaan valmistaa keksinnön mukaisia kalvoja. Polymeerisulate voidaan esim. kiteyttää nopeasti virtaavassa tilassa, jolloin virtausorientaatio jää kiinteään kalvoon lujittamaan
35 sitä.

Edellä kuvatun toimintaperiaatteen lisäksi, jossa lujittavat rakenne-elementit luodaan polymeerimatriisiin sen muokkauksen avulla, voidaan myös edeltäkäsinkin lujitettuja rakenne-elementtejä käyttää keksinnön mukaisten kalvojen lujittamiseen. Tällaisia sopivia rakenne-elementtejä ovat myös biodegradoituvat ja/tai liukenevat kuidut, filamentit, kalvokuidut, langat, punokset, non-woven rakenteet, verkot, neulokset, kudotut rakenteet tai vastaavat. Tällöin biodegradoituva ja/tai liukeneva kalvo voidaan valmistaa useilla eri menetelmillä. Lujitekuidut tai vastaava ja kalvon matriisin muodostava polymeeri voidaan puristaa yhteen lämmön ja paineen avulla, jolloin muodostuu kuiduilla tms. rakenteella lujitettu kalvo. Kuidut voidaan imeyttää polymeerin liuoksella, haihduttaa liuotin ainakin osittain ja puristaa kalvo paineen ja mahdollisesti myös lämmön avulla kuitulujitetuksi kalvoksi. Kuitukonstruktio voidaan myös osittain sulattaa ja puristaa ainakin osittain itselujittuneeksi kalvoksi. Kaikille tällaisille kalvoille on tyypillistä, että lujien, orientoituneiden rakenne-elementtien ansiosta niillä on orientoitumattomiin kalvoihin verrattuna huomattavasti paremmat sitkeys- ja lujuusominaisuudet.

Amorfisten biodegradoituvien ja/tai liukenevien polymeerien orientaatio ei johda yhtä voimakkaaseen lujuuden kasvuun kuin osittain kiteisten kalvojen orientaatio. Kuitenkin myös amorfisten kalvojen mekaaninen muokkaus johtaa niiden lujuuden kasvuun, koska molekyyliketjut myös tällöin suuntautuvat. Erityisen voimakas lujittava efekti saadaan amorfisiin kalvoihin kuitenkin vasta lujittamalla niitä kuiduilla tai vastaavilla rakenteilla kuten esimerkeistä ilmenee.

Taulukossa 1 on esitetty eräitä biodegradoituvia ja/tai liukenevia polymeereja, joita voidaan käyttää

keksinnön mukaisten kalvojen raaka-aineina (sekä orientoituina rakenne-elementteinä että kalvon matriisina).

- 5 Kalvot voivat olla tiiviitä tai niissä voi olla huokosia, joita kalvoon saadaan (a) polymeeriteknologiassa tunnetuilla menetelmillä kuten esim. erilaisilla huokoisuuden aiheuttavilla lisäaineilla kuten kaasuil-
la, haihtuvilla liuottimilla jne, (b) konstruoimalla
10 kalvo pääasiassa kuitumaisista rakenneyksiköistä tai
(c) rei'ittämällä kalvo.

Taulukko 1 Biodegradoituvia ja/tai liukenevia poly-
meereja

5

Polymeeri

Polyglykolidi (PGA)

Glykolidin sekapolymeereja:

Glykolidi/L-laktidi sekapolymeerit (PGA/PLLA)

Glykolidi/trimetyleenin karbonaatti sekapolymeerit
(PGA/TMC)

Polylaktidit (PLA)

PLA:n stereosekapolymeereja:

Poly-L-laktidi (PLLA)

Poly-DL-laktidi (PDLLA)

L-laktidi/DL-laktidi sekapolymeerit

PLA:n sekapolymeerit

Laktidi/tetrametyylyglykolidi sekapolymeerit

Laktidi/trimetyleenikarbonaatti sekapolymeerit

Laktidi/ δ -valerolaktoni sekapolymeeri

Laktidi/ ϵ -kaprolaktoni sekapolymeeri

Polydepsipeptidit

PLA/polyetyleenioksidi sekapolymeerit

Epäsymmetrisesti 3,6-substituoidut poly-1,4-dioksaani-
2,5-dionit

Poly- β -hydroksibutyratti (PHBA)

PHBA/ β -hydroksivaleraatti sekapolymeerit (PHBA/HVA)

Poly- β -hydroksipropionaatti (PHPA)

Poly-p-dioksanoni (PDS)

Poly- δ -valerolaktoni

Poly- ϵ -kaprolaktoni

Metyylietakrylaatti-N-vinyylipyrrolidoni sekapolymeeri-
rit

Polyesteriamidit

Oksaaliapon polyesterit

Polydihydropyranit

Polyalkyyli-2-syanoakrylaatit

Polyuretaanit (PU)

Polyvinyylialkoholi (PVA)

Polypeptidit

Poly- β -maleiinihappo (PMLA)

Poly- β -alkanoiinihapot

Polyetyleenioksidi (PEO)

Kitiinipolymeerit

Viite: S. Vainionpää, P. Rokkanen ja P. Törmälä,
Progr. Polym. Sci., painossa.

Keksinnön mukaisissa kalvoissa tai niihin yhdistetyissä rakenteissa voi olla myös lisäksi erilaisia bioaktiivisia lisäaineita, kuten antibiootteja, kasvuhormoneja, lääkeaineita, verenvuodon tyrehtyttämisaineita ym. terapeuttisia aineita, joilla on edullisia vaikutuksia kudosten paranemiselle.

Keksinnön mukaisiin kalvoihin voidaan yhdistää ja/tai liittää myös muita materiaaleja, kuten biostabiileja kuituja, kuitukonstruktioita, kalvoja jne. haluttujen tarkoitusten saavuttamiseksi erilaisissa kirurgisissa operaatioissa.

Erään edullisen suoritusmuodon mukaan keksinnön mukainen kalvo muodostuu tiiviistä ulkopinnoista ja niiden välissä olevasta, ainakin osittain suljettua huokoisuutta sisältävästä kerroksesta (kuva 3). Tällainen kalvo on rakenteeltaan joustava ja mekaanisia rasituksia kestävä ja kalvon sisäiseen huokoisuuteen voidaan kalvon valmistusprosessin aikana imeyttää bioaktiivisia aineita, kuten antibiootteja, lääkeaineita, kasvuhormoneja, verenvuodon tyrehtyttämisaineita, kemoterapeuttisia aineita jne, jotka diffundoituvat kalvosta hallitulla tavalla ympäröiviin kudoksiin.

Keksintöä ja sen toimivuutta on havainnollistettu seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Valmistettiin yksiruuvi-ekstruuderilla (ruuvin halkaisija 25 mm) tasokalvoja biodegradoituvista ja liukenevista polymeereista ja polymeeriseoksista käyttäen rakosuutinta (leveys 20 mm, korkeus 0.4 mm). Kalvot jäähdytettiin typpipuhalluksella ja ne orientoitiin biaksiaalisesti joko (a) valssaamalla niitä lämmitettävien valssien välissä paksuuteen 2 μm - 40 μm tai

(b) vetämällä kalvoja samanaikaisesti kalvon valmistussuunnassa ja sitä vastaan kohtisuorassa suunnassa. Valssauslämpötilat ja vetolämpötilat olivat ko. materiaalien ja materiaaliseosten lasisiirtymälämpötilan yläpuolella ja sulamispisteen alapuolella. Muokkausasteet vaihtelivat vetosuhteilla 1.5 - 4. Valmistettiin orientoituja kalvoja taulukossa 2 luetelluista biodegradoituvista ja/tai liukenevista materiaaleista. Verrattiin orientoitujen ja orientoimattomien kalvojen vetolujuuksia toisiinsa, minkä perusteella määritettiin orientoitujen kalvojen suhteellinen vetolujuus $S.V. = \text{orientoidun kalvon vetolujuus} / \text{orientoimattoman kalvon vetolujuus}$.

15 Taulukko 2. Orientoitujen kalvojen suhteelliset vetolujuudet (S.V.) ja suhteelliset repäisylujuudet (S.R.).

20	Orientoitu kalvo	Orientoidun kalvon paksuus (μm)	S.V.	S.R.
	PGA	4	6	3
	PGA/PLLA	20	5.4	3
25	PGA/TMC	40	3	2
	PLLA	20	6	4
	PDLLA	60	2	1.5
	PHBA	50	3	2
	PHBA/HVA	50	2	1.6
30	PDS	60	3	2
	PVA	40	2	1.5

35 Tutkittiin multifilamenttihaavaompeleen (Dexon^R, koko 0, valmistaja Davis & Geck, Gosport, Englanti) leikkaavaa vaikutusta kalvoihin tekemällä neulalla reikä kalvoon 10 mm päähän kalvon reunasta, vetämällä lanka reiän läpi, solmimalla se lenkiksi ja repäisemällä vetämällä lankalenkki kalvon läpi (vrt. kuva 4).

40 Määritettiin orientoitujen kalvojen suhteellinen repäisylujuus S.R.

Orientoidun kalvon repäisyvoima/kalvon paksuus

S.R. = Orientoimattoman kalvon repäisyvoima/kalvon paksuus

5

Taulukossa 2 on esitetty tutkitut materiaalit, orientoidun kalvon paksuudet, niiden suhteelliset vetolujuudet (S.V.) ja suhteelliset repäisylujuudet (S.R.).

- 10 Taulukosta 2 voidaan havaita, että orientoidut kalvot ovat veto- ja repäisylujuudeltaan ylivertaisia orientoimattomiin kalvoihin nähden.

Esimerkki 2

15

- Valmistettiin taulukon 2 polymeereista PGA, PGA/PLLA, PGA/TMC, PLLA ja PDS ns. puhalluskalvotekniikalla orientoituja biodegradoituvia ja/tai liukenevia kalvoja sulattamalla materiaalit yksiruuviextruuderilla, 20 ajamalla sulate paineen avulla rengasmaisen suuttimen läpi putkimaiseksi aihiksi (halkaisija 60 mm, seinämän paksuus 0.4 mm) ja orientoimalla materiaali biak-siaalisesti sisäisen ylipaineen avulla sen jähmettyessä (orientoidun kalvon paksuudet olivat välillä 40 µm- 25 80 µm). Orientoitujen kalvojen suhteelliset repäisylujuudet olivat keskimäärin 3-kertaisia orientoimattomiin vastaaviin kalvoihin verrattuna.

Esimerkki 3

30

- Kudottiin biodegradoituvista kuiduista tai niistä punotuista haavaompeleista (paksuudet 20 µm - 400 µm) palttinasadoksellisia löysiä kankaita. Kankaasta leikattuja paloja (20 mm x 80 mm) puristettiin yhteen 35 biodegradoiduista materiaaleista sulattamalla tai liuoksesta haihduttamalla valmistettujen biodegradoituvien ja/tai liukenevien kalvojen (matriisipolymeeri) kanssa ylipainetta (80 MPa) ja tarvittaessa lämpöä

hyväksikäyttäen. Näin saaduille kuitulujitetuille kalvoille (paksuudet 30 - 2000 μm) määritettiin suhteelliset vetolujuudet esimerkin 1 mukaisesti. Taulukossa 3 on esitetty käytetyt matriisipolymeerit, 5 lujitekuidut sekä kuitulujitettujen kalvojen suhteelliset vetolujuudet (S.V.) matriisikalvosta tehtyyn vastaavaan orientoimattomaan kalvoon verrattuna.

Lujitettujen ja vastaavien lujittamattomien kalvojen 10 repäisylujuuksia (S.R.) tutkittiin esimerkin 1 menetelmällä. Käytettäessä kuitulujitteena PHBA ja PHBA/HVA kuituja saatiin kuitulujitetuille kalvoille S.R. arvoja välillä 8 - 20 verrattuna lujittamattomiin kalvoihin. PGA, PGA/TMC, PGA/PLLA, PLLA ja PDS kuiduil- 15 la lujitettujen kalvojen tapauksessa repäisylanka katkesi ennen kalvon repeämistä.

Esimerkin 3 mittaukset osoittivat, että lujitetut kalvot ovat ylivertaisia lujittamattomiin nähden 20 repäisy- ja vetolujuudeltaan.

Taulukko 3. Kuitulujitettujen biodegradoituvien ja/tai liukenevien kalvojen rakennekomponentit ja suhteelliset vetolujuudet (S.V.)

Matriisipolymeeri	Kuitulujite	S.V.
PDS	PGA	8
PDS	PGA/TMC	6
PDS	PGA/PLLA	8
PDS	PLLA	4
PDS	PHBA	2
PDS	PHBA/HVA	1.5
PDS	Kitiinikuitu	6
PDLLA	PGA	12
PDLLA	PGA/TMC	8
PDLLA	PGA/PLLA	10
PDLLA	PLLA	6
PDLLA	PHBA	4
PDLLA	PHBA/HVA	3
PDLLA	PDS	1.5
PLLA	PGA	14
PLLA	PGA/TMC	6
PVA	PGA	20
PVA	PGA/TMC	14
PVA	PGA/PLLA	15
PVA	PLLA	10
PVA	PHBA	8
PVA	PHBA/HVA	6
PVA	PDS	8
PVA	Kitiinikuidut	6
PGA/TMC	PGA	4

Esimerkki 4

Valmistettiin biodegradoiduista kuiduista punotuista haavaompeleista tai monofilamenteista neulomalla trikoottyypistä tiivistä neulosta. Neulos sulatettiin toiselta pinnaltaan kuumalla levyllä niin, että toisella pinnalla neulosrakenne jäi sulamattomaksi. Määritettiin näin valmistettujen itselujittuneiden kalvojen suhteelliset veto- ja repäisylujuudet esimerkiksi 1 mukaisesti vertaamalla niiden veto- ja repäisylujuuksia vastaavien orientoimattomien kalvojen lujuuksiin. Nämä kalvot valmistettiin sulattamalla neulos kahden kuuman levyn välissä kokonaan. Tutkitut materiaalit on ilmoitettu taulukossa 4. Samoin ko. taulukossa on ilmoitettu itselujittuneiden kalvojen suhteelliset veto- ja repäisylujuudet.

Taulukko 4. Itselujittuneiden kalvojen ominaisuuksia

20	Kuitumateriaali	Langan paksuus (USB)	Kalvon S.V.	Kalvon S.R.
	PGA (Dexon)	3-0	6	*
25	PGA/TMC (Maxon)	1	4	20
	PGA/PLLA (Vicryl)	0	5	*
	PLLA	1	3	12
	PDS	1	3	8

30 *Kalvo ei revennyt ennen repäisylangan katkeamista.

Esimerkki 5

Valmistettiin PGA-, PGA/PLLA-, PLLA- ja PDLLA-kuitumateriaaleista (paksuudet 10 μm - 80 μm) katkokuituja pilkkomalla kuidut, punokset tai langat 20 mm pitkiksi pätkiksi. Näitä kerättiin huokoiselle alustalle imun avulla n. 200 μm paksuiksi non-woven huoviksi. Huovat puristettiin mekaanisesti (80 MPa paineella) tiiviiksi,

- n. 100 μm paksuiksi levyiksi ja sulatettiin puoliksi (toiselta puoleltaan) kuumalla levyllä. Lujitettujen kalvojen suhteelliset vetolujuudet olivat välillä 1.5 - 3 ja suhteelliset repäisylujuudet välillä 4 - 7
- 5 vastaaviin kokonaan sulatettuihin orientoimattomiin kalvoihin verrattuna.

Esimerkki 6

- 10 Esimerkin 5 mukaisia PGA-, PGA/PLLA- ja PLLA-kuituja sidottiin toisiinsa sekoittamalla kuhunkin kuitumassaan 10 paino-% hienoksi jauhettua (keskimäär. hiukkaskoko n. 1 μm) PDLLA-jauhetta ja puristamalla kuitu-jauhe seokset 150°C:ssa huokoisiksi non-woven kalvoiksi,
- 15 joissa PDLLA toimi kuitujen sideaineena. Kalvojen suhteelliset veto- ja repäisylujuudet olivat 2-8 verrattuna kokonaan sulatettuihin vastaaviin kalvoihin.

Patenttivaatimukset:

1. Biodegradoituva ja/tai liukeneva polymeerikalvo,
5 joka on ainakin osittain lujitettu biodegradoituvilla
ja/tai liukenevilla, orientoiduilla rakenne-elemen-
teillä, **tunnettu** siitä, että rakenne-elementit
ovat polymeerimateriaalia ja että ne suuntautuvat
polymeerikalvon tasossa eri suuntiin.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kalvo, **tunnettu**
siitä, että orientoidut rakenne-elementit ovat suun-
nattuja molekyyliketjuja tai niiden osia, suunnattuja
kidelamelleja, sferuliitteja, fibrillejä tai niiden
15 osia tai vastaavan tyyppisiä morfologisia rakenne-
elementtejä.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kalvo,
tunnettu siitä, että orientoidut rakenne-elementit
20 ovat kuituja, filamentteja, kalvokuituja, lankoja,
punoksia, non-woven rakenteita, verkkoja, neuloksia
tai kudottuja rakenteita tai vastaavia.
4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen patenttivaati-
25 muksista 1-3 mukainen kalvo, **tunnettu** siitä, että
se on ainakin osittain huokoinen.
5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen patenttivaati-
muksista 1-4 mukainen kalvo, **tunnettu** siitä, että
30 sen maksimipaksuus on 4 μm .
6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen patenttivaati-
muksista 1-4 mukainen kalvo, **tunnettu** siitä, että
sen maksimipaksuus on 2000 μm .
- 35 7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen patenttivaati-
muksista 1-6 mukainen kalvo, **tunnettu** siitä, että
se on valmistettu ainakin osittain ainakin yhdestä

seuraavista biodegradoituvista ja/tai liukenevista polymeereista: polyglykolidit (PGA), polylaktidit (kuten PLLA, PDLLA), glykolidi/laktidi sekapolymeerit (PGA/PLLA), glykolidi/trimetyleenikarbonaatti sekapolymeerit (PGA/TMC), poly- β -hydroksivoihappo (PHBA), poly- β -hydroksipropionihappo (PHPA), poly- β -hydroksi-valeriaanahappo (PHVA), PHBA/PHVA sekapolymeerit, poly-p-dioksanoni (PDS), poly-1,4-dioksanoni-2,5-dionit, polyesteriamidit (PEA), poly- ϵ -kaprolaktoni, poly- δ -valerolaktoni, oksaalihapon polyesterit, glykoliesterit, dihydropyraanipolymeerit, syanoakrylaatit tai kitiinipolymeerit.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen patenttivaatimuksista 1-7 mukainen kalvo, **tunnettu** siitä, että se on lujitettu ainakin osittain orientoiduilla rakenne-elementeillä, jotka koostuvat ainakin yhdestä patenttivaatimuksessa 7 esitetyistä polymeereista.

9. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksen patenttivaatimuksista 1-8 mukaisen polymeerikalvon valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että ainakin osa materiaalin polymeerimateriaalia olevista rakenne-elementeistä orientoidaan materiaalin virtauksen ja/tai mekaanisen muodonmuutoksen avulla suuntautumaan polymeerikalvon tasossa eri suuntiin tai lujitetaan jatkuva tai epäjatkuva kalvomatriisi biodegradoituvilla ja/tai liukenevilla, polymeerikalvon tasossa eri suuntiin suuntautuvilla kuiduilla, kalvokuiduilla tai niistä konstruoiduilla rakenteilla.

Patentkrav:

1. Biodegraderbar och/eller löslig polymermembran,
5 vilken åtminstone delvis är förstärkt med biodegrader-
bara och/eller lösliga, orienterade byggelement,
kännetecknad av, att byggelement består av polymer-
material och att de är inriktade i olika riktningar i
polymermembranens plan.
- 10 2. Membran i enlighet med patentkrav 1, **kännetecknad**
av att de orienterade byggelementen är riktade mole-
kylkedjor eller delar av dessa, riktade kristallamel-
ler, sferuliter, fibriller eller delar av dessa eller
15 byggelement av motsvarande morfologisk typ.
3. Membran i enlighet med patentkrav 1 eller 2,
kännetecknad av att de orienterade byggelementen är
fibrer, filament, membranfibrer, trådar, snören, non-
20 woven material, nät, vävnader eller vävt material
eller motsvarande.
4. Membran i enlighet med något av patentkraven 1-
3, **kännetecknad** av att den är åtminstone delvis
25 porös.
5. Membran i enlighet med något av patentkraven 1-
4, **kännetecknad** av att dess maximala tjocklek är
4 μm .
- 30 6. Membran i enlighet med något av patentkraven 1-
4, **kännetecknad** av att dess maximala tjocklek är
2000 μm .
- 35 7. Membran i enlighet med något av patentkraven 1-
6, **kännetecknad** av att den tillverkats åtminstone
delvis åtminstone av ett av följande biodegraderande
och/eller lösliga polymerer: polyglykolider (PGA),

polyaktider (såsom PLLA, PDLLA), glykolid/laktid blandpolymerer (PGA/PLLA), glykolid/trimetylenkarbonat blandpolymerer (PGA/TMC), poly- β -hydroxismörsyra (PHBA), poly- β -hydroxipropionsyra (PHBA), poly- β -hydroxivale-
5 riansyra (PHVA), PHBA/PHVA blandpolymerer, poly-p-dioxanon (PDS), poly-1,4-dioxanon-2,5-dioner, polyesteramider (PEA), poly- ϵ -kaprolakton, poly- δ -valerolakton, oxalsyrans polyestrar, glykolestrar, dihydropyranpolymerer, cyanoakrylat eller kitinpolymerer.

10

8. Membran i enlighet med något av patentkraven 1-7, **kännetecknad** av att den härdats åtminstone delvis med orienterade byggelement, vilka består av åtminstone ev av polymeren i patentkrav 7.

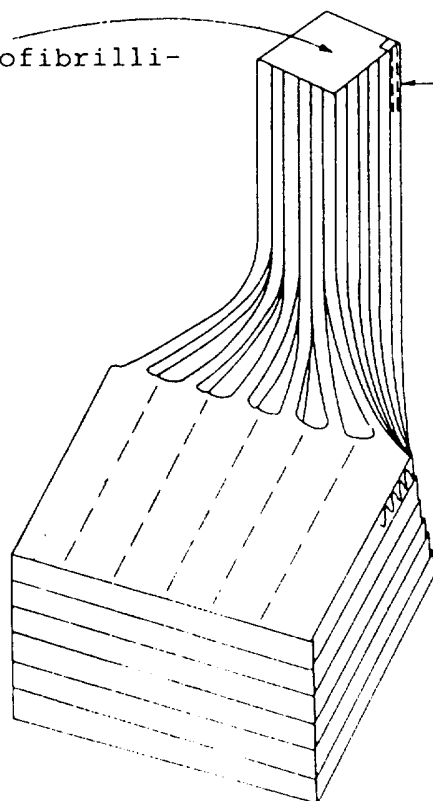
15

9. Förfarande för att tillverka polymermembranen enligt något av patentkraven 1-8, **kännetecknad** av att åtminstone en del av materialets polymerbyggelement orienteras medelst materialets strömning och/eller, mekaniska formförändring att inriktas i olika riktning-
20 gar i polymermembranens plan eller genom att härda en kontinuerlig eller diskontinuerlig membranmatris med i polymermembranens plan i olika riktningar inriktade biodegraderbara och/eller lösliga fibrer, membranfibrer
25 eller material som är uppbyggda av dessa.

84137

fibrilli (mikrofibrilli-
kimppu)

kideblokkeja

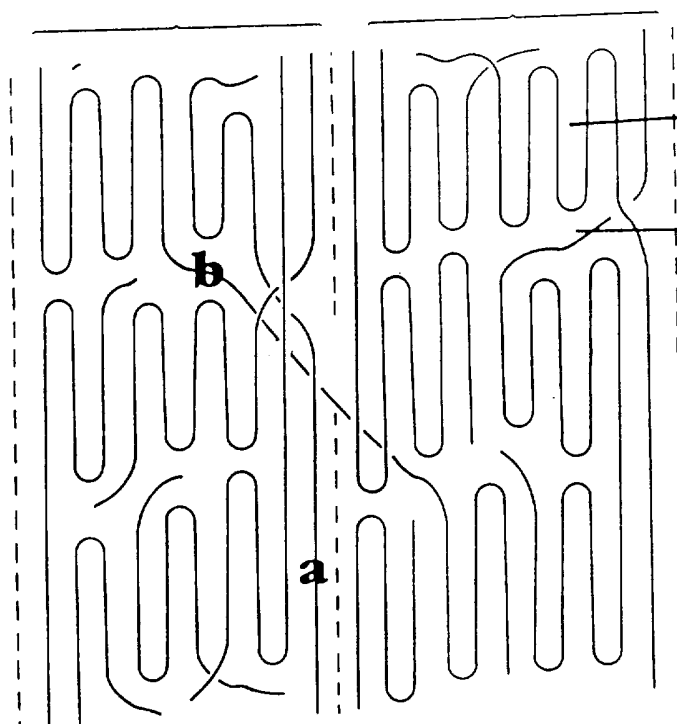


lamelliryhmä

Kuva 1a

Lamellirakenteen muuttuminen fibrillirakenteeksi

mikrofibrillejä



kideblokki

amorfinen alue

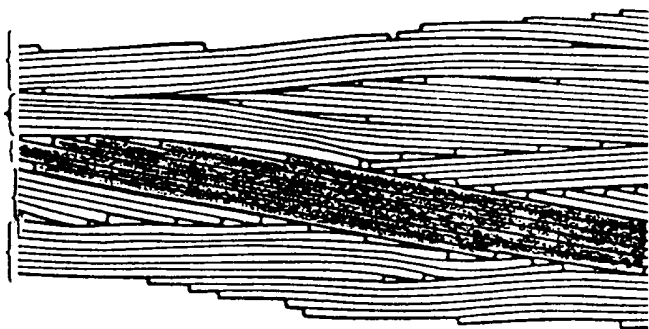
a = intrafibrillaarinen sidosmolekyyli

b = interfibrillaarinen sidosmolekyyli

Kuva 1b

Mikrofibrillirakenne

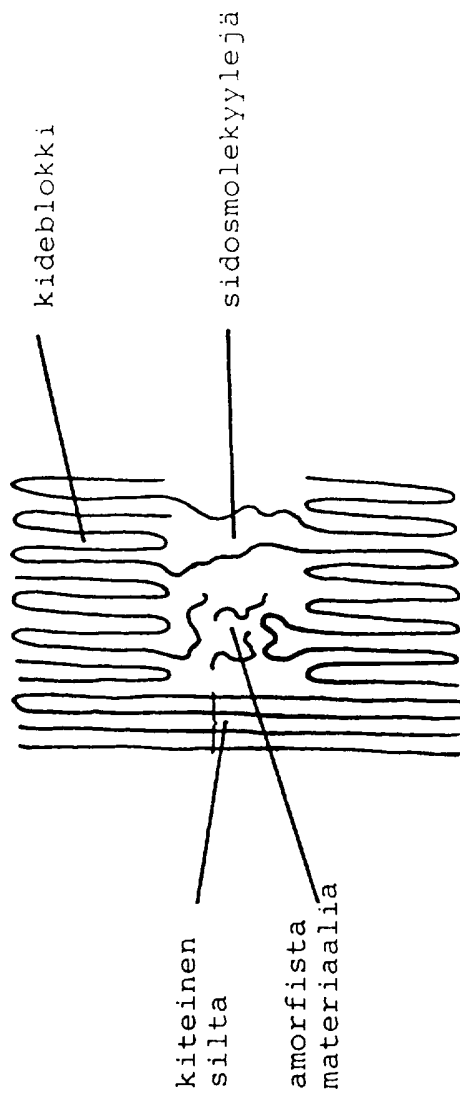
f i b r i l l e j ä



1 μ

Kuva 1c

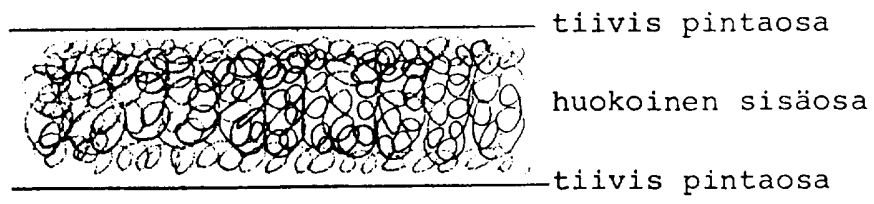
vetosuunta
↑



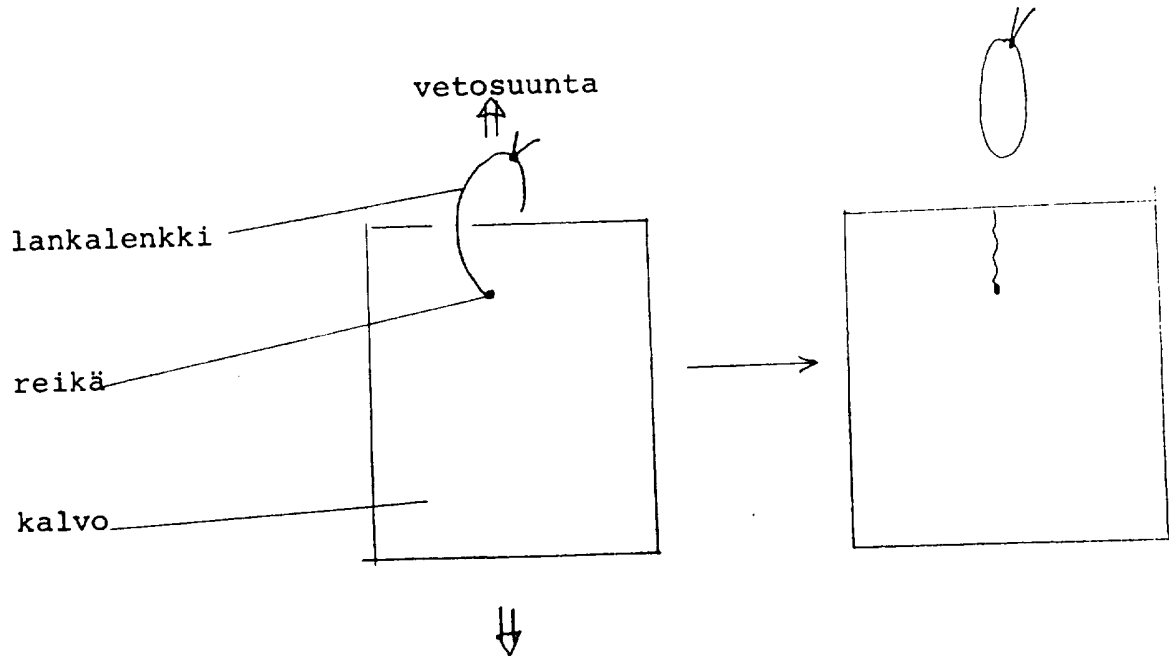
84137

Kuva 2

84137



Kuva 3



Kuva 4