

①



CONFÉDÉRATION SUISSE

INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 691 583 A5

⑤① Int. Cl. 7: B 32 B 009/02

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 03046/95

②② Date de dépôt: 27.10.1995

③⑩ Priorité: 31.10.1994 JP 6-288692

②④ Brevet délivré le: 31.08.2001

④⑤ Fascicule du brevet
publiée le: 31.08.2001⑦③ Titulaire(s):
GC Corporation, 76-1, Hasunuma-cho,
Itabashi-ku/Tokyo (JP)
Biomaterials Universe Inc.,
43-1, Minami Matsunokicho Higashi Kyujo,
Minami-ku, Kyoto-shi/Kyoto-fu (JP)⑦② Inventeur(s):
Yoshito Ikada, 2-182, Gokasyou Hirookadani,
Uji-shi/Kyoto-fu (JP)
Shokyu Gen, 2-182, Uji Gobyo,
Uji-shi/Kyoto-fu (JP)
Takao Kubota, 1330-22, Koshigoe,
Kamakura-shi/Kanagawa-ken (JP)
Ikuo Kyotani, Sky Heights 809,
6-127, Fukai, Kitamoto-shi/Saitama-ken (JP)⑦④ Mandataire:
Ardin & Cie S.A., 122, rue de Genève, C.P. 56,
1226 Thônex (CH)

⑤④ Membrane barrière biodégradable et/ou bioabsorbable.

⑤⑦ Une membrane barrière biodégradable et/ou bioabsorbable reçoit un revêtement d'un ester de saccharose et d'acides gras. L'ester de saccharose et d'acides gras est un ou plusieurs composés choisis dans le groupe constitué par les monoesters, les diesters et les polyesters. L'acide gras est un ou plusieurs composés choisis dans le groupe constitué par l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide laurique et l'acide myristique. Ces acides gras supérieurs peuvent être mélangés avec un acide gras inférieur.



Description

La présente invention concerne une membrane barrière biodégradable et/ou bioabsorbable pour la régénération de tissus, qui peut être utilisée avec profit pour guider le tissu ou pour d'autres applications dans d'autres domaines médicaux, tel que l'art dentaire et la chirurgie bucco-dentaire.

Les techniques de régénération guidée de tissus (RGT) sont largement utilisées dans l'art dentaire, pour la régénération du ligament périodontique, comme membrane barrière qui bloque d'autres tissus qui inhibent la croissance du ligament périodontique et pour s'assurer de ce que l'espace permettant la croissance du ligament périodontique est disponible. Egalement, on a introduit récemment des techniques de régénération guidée des os (RGO) dans les opérations d'implantation. On a utilisé des membranes en téflon comme membranes barrières avec comme résultat qu'elles doivent être enlevées par une seconde opération suivant l'insertion de la première opération, parce qu'il s'agit d'un corps étranger au corps vivant, et le corps vivant réagit à ce corps étranger. Ceci constitue une contrainte lourde aussi bien pour les chirurgiens que pour les patients.

Au cours des dernières années, on a utilisé le collagène ou des matériaux polymères synthétiques biodégradables/absorbables pour réaliser des membranes barrières biodégradables/absorbables, à la place de ces membranes non absorbables en téflon. Parmi ces polymères synthétiques biodégradables/absorbables, on peut citer à titre d'exemple les copolymères acide lactique/acide glycolique, les homopolymères de l'acide lactique et les copolymères acide lactique/ ϵ -caprolactone.

Une membrane barrière biodégradable/absorbable doit avoir les propriétés suivantes:

elle doit venir en contact étroit avec la surface de la dent et s'adapter à cette surface, pour inhiber la pénétration de l'épithélium,

elle doit avoir une certaine solidité et un module d'élasticité qui reste constant, pour avoir assez de place pour une nouvelle fixation,

elle doit avoir une structure poreuse pour permettre le passage des fluides du corps et en particulier des éléments nutritifs, et pour lui conférer également une certaine flexibilité et

elle doit pouvoir permettre de distinguer le sang du tissu buccal, lorsqu'elle est placée sur ce dernier.

La membrane barrière biodégradable/absorbable doit également conserver sa forme jusqu'à ce que le ligament périodontique soit régénéré. En plus, juste après la régénération du ligament périodontique, elle doit se dégrader et être absorbée par le corps vivant, pour disparaître sans laisser de trace dans ce corps vivant.

Toutefois, dans le cas de membranes barrières biodégradables/absorbables traditionnelles, il est très difficile de contrôler les propriétés physiques telles que la résistance mécanique et l'aptitude à l'hydrolyse in vivo, c'est-à-dire la vitesse de biodégradation/absorption. Egalement, ces membranes barrières présentent de sérieux problèmes, par exemple la déchirure de la membrane durant la suture, qui est provoquée par une diminution de la résistance mécanique due au fait que le sang peut la traverser, la difficulté à distinguer la membrane du tissu buccal lorsqu'elle est colorée par le sang qui l'a pénétrée et la perméabilité aux cellules qui passent par les pores fins lorsqu'ils sont suffisamment élargis par la dégradation biologique et l'absorption. Jusqu'à présent, on n'avait trouvé aucun matériau satisfaisant.

L'objectif de la présente invention est donc d'éliminer les défauts de la membrane barrière biodégradable/absorbable traditionnelle et de fournir une membrane barrière biodégradable/absorbable qui soit sensiblement exempte de tous les problèmes susmentionnés: déchirure de la membrane durant la suture qui est due à une diminution de la résistance mécanique consécutive à la pénétration du sang dans la membrane, difficulté à distinguer la membrane du tissu buccal lorsqu'elle est colorée par le sang qui l'a pénétrée et perméabilité aux cellules qui passent par les pores fins élargis par la dégradation biologique et l'absorption.

Selon la présente invention, qui est l'aboutissement de nombreuses recherches faites pour atteindre l'objectif ci-dessus, on a trouvé que si on applique sur la membrane barrière dégradabile/absorbable telle que celle décrite ci-dessus, un revêtement de surface constitué d'esters de saccharose et d'acides gras pour modifier ses propriétés dynamiques et sa vitesse de biodégradation/absorption, sa dégradation in vivo est retardée et la pénétration du sang dans la membrane est suffisamment inhibée pour éviter qu'elle ne soit déchirée durant la suture et pour qu'on puisse bien la distinguer du tissu buccal.

EXPLICATION DETAILLÉE DE L'INVENTION

Les esters de saccharose et d'acides gras utilisés ici sont des esters de saccharose et d'au moins un acide gras, et ils peuvent être utilisés sous la forme de monoesters et/ou de diesters et/ou de polyesters, et un quelconque de ces esters peut être utilisé seul ou dans une combinaison. L'acide gras utilisé ici est choisi de préférence dans le groupe constitué par l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide laurique et l'acide myristique. On peut utiliser un seul de ces acides ou une combinaison de deux ou davantage. Ces acides gras supérieurs peuvent être mélangés avec des acides gras inférieurs, tels que l'acide butyrique. De tels esters de saccharose et d'acides gras sont largement utilisés à l'heure actuelle en tant qu'additifs alimentaires, par exemple comme émulsifiants, agents moussants et dispersants et il a été trouvé que ces esters sont très sûrs,

Dans la présente invention, on utilise une membrane barrière biodégradable/absorbable poreuse. Cet-

te membrane barrière reçoit un revêtement de surface constitué par les esters de saccharose et d'acides gras en la trempant dans une solution d'ester de saccharose et d'acides gras dans de l'hexane et ensuite en évaporant le solvant. On peut également utiliser un autre solvant, comme par exemple l'alcool ou l'heptane, à condition que ce soit l'ester de saccharose et d'acides gras qui se dissolvent dans le solvant, et non pas la membrane. La quantité d'ester de saccharose et d'acides gras peut être modifiée en modifiant la concentration en ester de saccharose et d'acides gras dans le solvant. Toutefois, lorsque la concentration est basse, le revêtement peut être appliqué en deux ou trois fois. De préférence, on va appliquer à la membrane barrière la quantité minimale d'ester de saccharose et d'acides gras nécessaire pour lui conférer les propriétés souhaitées. Cette quantité peut aisément être déterminée par des essais.

EXEMPLES

Exemple 1

La membrane barrière biodégradable/absorbable utilisée ici était constituée d'un copolymère acide lactique/acide glycolique et ses pores avaient une taille moyenne de 23 μm . Dans l'ester de saccharose et d'acides gras utilisé ici, la partie acide gras était constituée d'acide stéarique et d'acide palmitique. Un revêtement d'ester de saccharose et d'acides gras était appliqué à la membrane barrière en la trempant dans une solution d'hexane contenant 10% en poids de l'ester de saccharose et d'acides gras. Ensuite, on a évaporé le solvant. On a obtenu ainsi une membrane barrière ayant des pores dont la taille (moyenne) était de 20 μm .

Exemple 2

La membrane barrière utilisée ici était la même que celle utilisée dans l'exemple 1 et l'ester de saccharose et d'acides gras utilisé ici était constitué d'acide stéarique, d'acide palmitique et d'acide acétique. Comme mentionné dans l'exemple 1, la membrane barrière ayant reçu le revêtement avait des pores avec une taille (moyenne) de 20 μm .

Exemple de référence 1

On a préparé une membrane barrière biodégradable/absorbable constituée du même copolymère acide lactique/acide glycolique que celui mentionné dans l'exemple 1, et ayant des pores d'une taille moyenne de 20 μm . Toutefois, cette membrane n'a pas reçu de revêtement d'ester de saccharose et d'acides gras.

On a utilisé les membranes barrières préparées selon les exemples 1 et 2, et également selon l'exemple de référence 1, pour déterminer leur aspect, leur résistance à la rupture en traction et leur perméabilité aux cellules. Les résultats sont donnés dans le tableau 1.

La résistance à la rupture en traction a été mesurée avec une vitesse de la tête égale à 100 mm/min, une température de 25°C et une humidité relative de 65%, en utilisant une machine d'essai universelle (Tensilon/UTM-4-100 fabriquée par Toyo Baldwin Co., Ltd.).

Les échantillons avaient 5 cm de longueur, 1 cm de largeur et 200 μm d'épaisseur. Les échantillons étaient mesurés avant et après 5 minutes d'immersion dans le sang d'un chien. Pour l'aspect, on a noté visuellement la pénétration du sang dans les échantillons destinés aux mesures de résistance à la rupture en traction, après cinq minutes d'immersion dans le sang.

Pour déterminer le changement de la taille des pores (élargissement), dû à la biodégradation/absorption, on a effectué une mesure de la perméabilité aux cellules selon la procédure suivante. On a préparé des échantillons en découpant la membrane barrière biodégradable/absorbable pour avoir des morceaux ayant une longueur de 2 cm, une largeur de 2 cm et une épaisseur de 200 μm et on les a immergés dans du DMEM (= «Dulbecco's Modified Eagle Medium») contenant 10% de sérum de fœtus bovin, pendant, respectivement 3, 7, 15 et 21 jours. Ensuite, des cellules de culture, par exemple des cellules fibroblastes de la muqueuse gingivale obtenues cliniquement à partir d'une gencive saine ($5,2 \times 10^3$ unités) ont étéensemencées et cultivées dans le DMEM contenant 10% de sérum de fœtus bovin pendant une semaine, avec l'échantillon immergé, en utilisant une cellule de mesure de la perméabilité (Appareil dénommé «Chambre de chimiotaxie à dix trous», fabriqué par Neuro Probe Co., Ltd. et vendu par Teda Boeki Co., Ltd.). Ensuite, les cellules ont été immobilisées avec du paraformaldéhyde 2% et colorées avec de l'hématoxyline, pour observer les cellules déposées sur la face arrière de la membrane en copolymère acide lactique/acide glycolique, avec un microscope inversé. Le nombre de cellules a été déterminé au moyen d'une grille ($1 \times 1 \text{ mm}^2$) et on a calculé la proportion de cellules ayant traversé la membrane [(nombre de cellules déposées sur la surface de l'échantillon)/(nombre de cellules utilisées dans l'ensemencement)] $\times 100$.

Tableau 1

5	Résistance à la rupture MPa		Aspect	Perméabilité aux cellules (%)				
	Avant immersion dans le sang	Après 5 minutes d'immers. sang	Après 5 minutes d'immers. sang	Après 3 j	Après 7 j	Après 15 j	Après 21 j	
10	Ex. 1	36,3	35,3	Pas de coloration	0	0	0	5
	Ex. 2	37,2	36,3	Pas de coloration	0	0	1	6
	Exemple référ.	26,5	18,6	Rougeâtre	0	8	15	34

Comme on peut le voir sur le tableau 1, la membrane barrière biodégradable/absorbable selon la présente invention ne présente pas de diminution importante de la résistance à la rupture en traction après immersion dans le sang ou de coloration importante par suite de la pénétration de sang dans la membrane. En outre, le passage de cellules à travers la membrane est fortement retardé. Ainsi, la membrane barrière biodégradable/absorbable selon la présente invention est nettement meilleure que celle examinée dans les essais de référence (membrane non traitée).

La membrane barrière biodégradable/absorbable selon la présente invention portant, comme expliqué en détail ci-dessus, un revêtement d'un ester de saccharose et d'acides gras, ne subit aucune diminution de la résistance à la rupture en traction après immersion dans le sang. Dans ces conditions, il n'y a aucun risque de voir la membrane se déchirer durant la suture. En outre, la membrane barrière de la présente invention ne se colore pas par suite de la pénétration du sang, sa vitesse de dégradation et d'absorption dans un corps vivant est bien contrôlée, et l'élargissement des pores fins par suite de la biodégradation/absorption est empêché pendant un certain temps, si bien que la membrane est donc efficace pour bloquer les cellules. Par conséquent, la présente membrane barrière peut être utilisée avec profit pour la régénération de tissus, pour guider des tissus ou pour d'autres applications dans le domaine médical, en particulier en art dentaire et en chirurgie dentaire et cette membrane constitue une avancée importante pour le développement de ces domaines.

Revendications

1. Membrane barrière biodégradable et/ou bioabsorbable qui porte un revêtement d'un ester de saccharose et d'au moins un acide gras.

2. Membrane barrière selon la revendication 1, où les esters de saccharose et d'acides gras sont un mélange d'un ou de plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par un monoester, un diester et un polyester.

3. Membrane barrière selon la revendication 2, où l'acide gras de l'ester de saccharose et d'acides gras est un ou plusieurs composés choisis dans le groupe constitué par l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide laurique et l'acide myristique.

4. Membrane barrière selon la revendication 2, où l'acide gras de l'ester de saccharose et d'acides gras est un mélange d'un ou de plusieurs composés choisis dans le groupe constitué par l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide laurique et l'acide myristique, avec un acide gras inférieur.