


70.893/SZE

BONUM

KIVONAT

OSTEOIMPLANTUM ÉS AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA SZOLGÁLÓ MÓDSZER

A jelen találmány csont-eredetű elemek szilárd aggregátumából gyártott osteoimplantummal kapcsolatos, melyen kémiai kötést biztosítunk a szomszédos felületen található kollagének között. Leírásra kerültek olyan alkotórészek is, melyek beépíthetők a csont implantumba, mint például csont-növekedést indukáló anyagok, valamint leírásra került az implantum előállítására szolgáló módszer.



2001.09.19.

70.893/SZE

PO 102991

OSTEOIMPLANTUM ÉS AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA SZOLGÁLÓ MÓDSZER

A jelen találmány az állati vagy humán csontváz rendszer különböző részeinek korrigálására, helyettesítésére és/vagy augmentációjára szolgáló osteoimplantummal, valamint az osteoimplantum előállítására szolgáló módszerrel kapcsolatos. Részletesebben, a jelen találmány egy olyan osteoimplantummal kapcsolatos, melyet olyan csont-eredetű elemek szilárd aggregátumából állítunk össze, melyek a felületükön található kollagének között létrejött kémiai kötéseken keresztül kapcsolódnak egymáshoz.

Az autográf csont, az allográf csont vagy a xenográf csont alkalmazása jól ismert a humán és állatorvosi gyógyászat területén. Lásd Stevenson et al., *Clinical Orthopedics and Related Research* 323, pp. 66-74 (1996). Részletesebben, a transzplantált csontról ismert, hogy támasztékot biztosít, elősegíti a gyógyulást, betölti a csontos üregeket, elválasztja a csontos elemeket, mint például a csigolyatesteket, elősegíti a fúziót és stabilizálja a törési helyeket. Nemrégiben formázott, feldolgozott csontot fejlesztettek ki az új sebészeti alkalmazásokhoz vagy az

implantatumokhoz való új anyagokként, melyeket történelmileg nem biológiai eredetű anyagokból készítettek.

A 4.678.470 számú US szabadalmi alkalmazás egy nem-rétegelt csont beültetési anyagot ír le, melyet csontból állítottak elő egy olyan eljárással, melynek során cserzést és glutáraldehidet használnak. A csont porítható, nagy blokkokként használható vagy pontos formákká alakítható. A cserzés stabilizálja az anyagot és nem-antigén tulajdonságúvá teszi. A csontos anyag ezenkívül demineralizálható.

A kollagén természetesen előforduló szerkezeti biológiai anyag, mely a kötőszövetek, ideértve a csontot, alkotórésze az összes gerinces fajban. A natív kollagén glicinben gazdag aminosav lánc, mely háromszoros hélix szerkezetbe rendeződik és számos eljárással keresztköthető.

A szövet transzglutaminázt a porc-porc felszínek adhéziós erejének növelésében hatékony anyagként került leírásra. Lásd Jurgensen, K., et al., *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 79-A (2), 185-193 (1997).

Az 5.507.813 számú US szabadalmi alkalmazás egy sebészetileg beültethető lemezt ír le, melyet hosszú csontok olyan részecskéiből hoztak létre, melyeket tetszés szerint demineralizáltak, melyek biokompatibilis alkotórészeket tartalmaznak, adhézivek, fillerek, plaszticizálók stb.

A 4.932.973 számú US szabadalmi alkalmazás egy mesterséges szerves csont mátrixot ír le, melyben lyukak vagy perforációk találhatóak, melyek kilógnak a szerves csont mátrixba. A lyukak vagy perforációk a javaslat szerint porc és csont indukciós központok a csont mátrix implantációja után.

A 4.394.370 számú US szabadalmi alkalmazás egy egyedüli darabból álló szivacs-szerű csont beültetett szövetet ír le, melyet teljesen demineralizált csont porból vagy mikrorészecskés csontból és helyreállított kollagénból készítettek. A szivacs-szerű átültetett szövet tetszés szerint glutáraldehiddel keresztköthető.

Egy másik, egy darabból álló porózusos implantum került leírásra az 5.683.459 számú US szabadalmi alkalmazásban. Az implantumot biológiailag lebontható polimer makroszerkezetből állítják elő, melyet úgy strukturálnak, mint egy összekapcsolt nyílt sejtes pépet és a biológiailag lebontható polimer makroszerkezet kemotaktikus örölt anyagokból áll, mint például hialuronsavból.

A jelen találmány egy olyan osteoimplantumot biztosít, mely a szomszédos részlegesen demineralizált csont elemek - melyekből az osteoimplantumot gyártottuk - kollagénnel borított felszínei között létrejött kémiai kötéseknek köszönhetően jó mechanikai szilárdsággal rendelkezik, biológiailag kompatibilis, és egy előnyben részesített megvalósulásban a csont gyógyítási tulajdonságának köszönhetően, valamint azon képességének köszönhetően, hogy csont növekedést indukáló anyagokat tartalmaz, elősegítheti és/vagy felgyorsíthatja az új csont növekedését.

A jelen találmány célja ezért az, hogy olyan osteoimplantumot biztosítsunk, mely csont-eredetű elemek szilárd aggregátumából áll, a szomszédos csont-eredetű elemeket a kollagénnel borított felületük közötti kémiai kötésekkel kapcsolunk össze és melyek jó mechanikai szilárdsággal és biokompatibilitással rendelkeznek.

A jelen találmány egy további célja, olyan osteoimplantum biztosítása, mely tetszés szerint magába foglal más alkotórészeket, mint például egy erősítő részecskét vagy rostot, fillereket, csont növekedést indukáló anyagokat, mint például gyógyszerészteileg vagy sebészetiileg hasznos anyagokat és ezek kombinációit.

A jelen találmány egy további célja olyan osteoimplantum biztosítása, mely pórus vagy perforáció, apertura, csatorna vagy üreg hálózatot tartalmaz, mely lehetővé teszi és elősegíti az endogén és exogén csontgyógyító anyagok behatolását és a vérellátást és ezzel egyidőben lehetőséget biztosít egy vagy több csont-gyógyító anyag bejuttatására.

A jelen találmány megint más, további célja, olyan osteoimplantum biztosítása, mely számos különböző formában és méretben biztosítható, melyek nem korlátozódnak a donor csontjának mérete és/vagy típusa miatt, és melyek rendelkezésre állnak az osteoimplantum megszerkesztéséhez.

A jelen találmány egy további célja olyan előállítási módszer biztosítása, mely erős, biokompatibilis, bármilyen méretű és/vagy alakú osteoimplantumot biztosít az implantációhoz.

A jelen találmány ezen és más céljaival összhangban olyan osteoimplantumot biztosítunk, mely csont-eredetű elemek szilárd aggregátumát tartalmazza, ahol a szomszédos csont-eredetű elemeket a kollagénnel borított felületek közötti kémiai kötésekkel kapcsoljuk össze.

A jelen találmánnyal további összhangban, egy az osteoimplantum előállítására szolgáló módszert biztosítunk, melyben a csont-eredetű elemeket tömegben biztosítjuk, mely elemek kollagénnel rendelkeznek a felületükön és a kollagénnel borított felületek között kémiai kötés jön létre egy szilárd aggregátum létrehozása céljából.

A jelen találmány osteoimplantuma azzal a szignifikáns előnnyel rendelkezik a korábbi implantumokkal szemben, hogy biokompatibilis, nem antigén és jó mechanikai szilárdsággal rendelkezik.

A jelen találmány osteoimplantumának egy másik fontos előnye a korábbi implantumokkal szemben az, hogy hordozóként funkcionálhat és hatékonyan diffundál egy vagy több csont növekedést indukáló anyagot, melyek elősegítik az új csont növekedését és/vagy felgyorsítják a gyógyulást.

Az "osteogén" kifejezés a találmány szerinti használatban egy anyag azon képessége utal, hogy indukálni tudja az új csont képződését az anyagon belüli élő sejtek részvételén keresztül.

Az "osteokonduktív" kifejezés a találmány szerinti használatban egy anyag vagy szubsztancia azon képességére utal, hogy biológiai szem-

pontból inert felületeket biztosít, melyek fogékonyak az új gazda csontjának növekedésével szemben.

Az "osteoinduktív" kifejezés a találmány szerinti használatban egy anyag azon képességére utal, hogy olyan sejteket toboroz a gazdából, melyek képesek a csont szövet kijavításában.

A "csont-eredetű elemek" kifejezés olyan tetszőleges méretű, vastagságú és konfigurációjú csont darabokra - ideértve a részecskéket, a rostokat, a csíkokat, a vékony, vastag lemezeket, stb. - utal, melyeknek őrléssel, szeleteléssel, vágással vagy az üreges csont megmunkálásával állíthatók elő.

A "kollagénnel borított felszín" kifejezés a korábban említett csont-eredetű elemek demineralizációjával nyert eredményre utal, a demineralizálás a lényegében teljes demineralizálástól (mely esetben a csont-eredetű elemek elsősorban kollagének) a részleges vagy felületes demineralizálásig (mely esetben a csont-eredetű elemeknek csak a felszínén találunk kollagént) terjed. A részleges vagy felületi demineralizálás olyan csont-eredetű elemeket eredményez, melyek felületi kötő régióval, nevezetesen a burkoló kollagénnel rendelkeznek, miközben megtartják a szilárdító régiót, nevezetesen a csont-eredetű elemek természetes mineralizált régióit.

Különböző megvalósulásokat írtunk le az alábbiakban, melyekben az alábbi rajzokra hivatkozunk.

Az 1. ábra a diafizis régióból származó csont keresztmetszeti képét mutatja, melyet hosszanti irányban metszettünk számos kortikális csont lemezre;

A 2. ábra a jelen találmány egy osteoimplantumának nagyított perspektívikus nézetét mutatja, mely részlegesen demineralizált csont lemezeket tartalmaz a felszínen és egy olyan belsőt, mely mineralizált vagy részlegesen mineralizált csontból épül fel;

A 3. ábra egy humán femur képét mutatja, mely a jelen találmány egy osteoimplantumával rendelkezik, melyet a 3A. ábrán mutatunk be, melyet femorális csont helyettesítésként használunk;

A 4. ábra a humán gerincoszlop egy részletét mutatja, melyen a jelen találmány egy intervertebrális helyre illesztett, korong alakú osteoimplantuma látható;

Az 5. ábra és 5A. ábra a humán koponya képeit mutatja a jelen találmány egy koponyafalcsonti helyettesítésként használt osteoimplantumával;

A 6. ábra a jelen találmány egy osteoimplantumának nagyított perspektívikus képe, mely váltakozó csont lemez rétegekből és kockákból, illetve a kockák közötti csatornákból áll;

A 7. ábra a humán gerincoszlop egy részletét mutatja a 7. ábra osteoimplantumával a posterolaterális intertransverse feldolgozási fúziós helynél; és

A 8A. ábra a jelen találmány egy osteoimplantumának nagyított perspektívikus képét mutatja, mely a szövet transzglutamináz katalízisével létrehozott kémiai kötésekkel egymáshoz kapcsolt csont lemezekből áll, ahogy azt a 8. ábra mutatja.

A jelen találmány osteoimplantuma csont-eredetű elemek szilárd aggregátumából áll, melyek kémiai kötéssel kapcsolódnak a felületükön található kollagén molekulák kapcsolásának köszönhetően, így az egyes szomszédos csont elemek egymáshoz kapcsolódnak. A csont külső felületén elhelyezkedő kollagén exponálásához a csont elemeket legalább részben demineralizálni kell. A demineralizációs módszerek eltávolítják a csont ásványi anyagát savas oldatok alkalmazásával. Az ilyen módszerek, melyeket a jelen találmányban is alkalmazunk, jól ismertek a tudomány e területén, lásd például Reddi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, pp1601-1605 (1972), mely a hivatkozás révén részét képezi a találmány-

nak. A savas oldat erőssége, a csont alakja és a demineralizációs kezelés időtartama határozza meg a demineralizáció mértékét. Ebből a szempontból hivatkozhatunk Lewandrowskira és munkatársaira, J. Biomed Materials Res., 31, pp365-372 (1996), mely a hivatkozás révén szintén részét képezi a találmánynak. A csont-eredetű elemek forrása a jelen találmányban magába foglalja a kortikális és a szivacsos csontot és előnyösen allogének, azonban a xenogén források is beletartoznak, mint például a szarvasmarha és setés csontok.

Amikor a jelen találmány osteoimplantumát csak felületesen demineralizált csont-eredetű elemekből készítjük, az osteoimplantum hajlamos arra, hogy meglehetősen nagy kompressziós szilárdsággal rendelkezzen, például olyannal, mely közelít a természetes csont szilárdságához. Ennek megfelelően, amikor arra van szükség, hogy az osteoimplantum viszonylag magas kompressziós szilárdsággal rendelkezzen, például körülbelül 10 - körülbelül 200 MPa, és előnyösebben körülbelül 20 - körülbelül 100 MPa, akkor olyan csont-eredetű elemek alkalmazása válik szükségessé, melyek nagy arányban megtartják eredeti ásványi anyag tartalmukat, vagy másként fogalmazva, melyeket csak felületesen demineralizáltunk.

Azonkívül, hogy a jelen találmány osteoimplantuma csont-eredetű elemeket tartalmaz, tetszés szerint tartalmazhat még egy vagy több egyéb alkotórészt is, mint például erősítő részecskéket, rostokat, fillereket, csont növekedést indukáló anyagokat, adhéziós anyagokat, plaszticizáló anyagokat, rugalmasságot biztosító anyagokat, hidratációt elősegítő anyagokat, biosztatikus/biocid anyagokat, a radiopacitásban részt vevő anyagokat, fém pépet és más hasonló anyagokat. Az erősítő részecskék közé tartoznak a teljesen mineralizált kortikális és szivacsos csontok és a részlegesen demineralizált kortikális és szivacsos csontok bármilyen formában, ideértve a részecskéket, a lemezeket és a formázott alakú darabokat; a grafitot vagy pirolitikus szenet. A fillerekre példaként az

ásványi anyagok, mint például a hidroxipatit, trikálcium-foszfát és más kálcium sók, csont por, teljesen mineralizált és részlegesen vagy teljesen demineralizált kortikális és szivacsos csont bármilyen formában, ideértve a részecskéket, mint például a demineralizált csont port (vagy "demineralizált csont mátrixot", ahogy másként nevezhetjük), lemezeket és formázott csont darabokat, grafitot vagy pirolitikus szenet, bioüveg vagy más biokerámia, vagy természetes vagy szintetikus polimerek, például bioabszorbeálható polimerek, mint például a poliglikolid, polilaktid, glikolid-laktid kopolimer és más hasonló, és nem bioabszorbeálható anyagok, mint a keményítők, polimetil-metakrilát, politetrafluór-etilén, poliuretán, polietilén és nylon szolgálhatnak. Az alkalmas plaszticizáló, rugalmasságot adó anyagok és a hidratációt elősegítő anyagok magukba foglalják a folyékony polihidroxi vegyületeket, mint például a glicerolt, a monacetint, diacetint és ezek kombinációit. A megfelelő biosztatikus/biocid anyagok közé tartoznak az antibiotikumok, a povidon, a cukrok, és ezek keverékei; a megfelelő felületi anyagok közé tartoznak a biokompatibilis nem-ionos, kationos, anionos és amfoter felületaktív anyagok és ezek keverékei. Az osteoimplantum tartalmazhat csontnövekedést indukáló anyagokat, melyek egy sor gyógyszerészetileg és/vagy sebészetileg hasznos bármilyen anyagot magába foglalhat, melyeket az alábbiakban írunk le.

Az osteoimplantum rendelkezhet egy vagy több üreggel, melyek tetszés szerint kapcsolatban állhatnak az implantum felszínével a pórusok, apertúrák, perforációk vagy csatornák révén, melyeket éppen ebből a célból biztosítunk, és átlagos átmérőjük néhány mikrontól a több mm-ig terjedhet. Az ilyen üregek és a hozzájuk kapcsolódó pórusok, apertúrák és perforációk és csatornák részlegesen vagy teljesen megtölthetők egy vagy több gyógyszerészeti vagy sebészeti szempontból hasznos anyaggal, melyek elősegítik vagy felgyorsítják az új csont növekedését vagy a csont gyógyulását, például néhány osteogén, osteoinduktív és/vagy

osteoconductív hatásnak köszönhetően. Az ilyen típusú hasznos anyagok beépíthetők a jelen találmány osteoimplantumába, és magába foglalja például a kollagént, az oldhatatlan kollagén származékokat, stb., és az ezekben feloldott, oldható szilárd és/vagy folyékony anyagokat, például az antivirális anyagokat, különösen azokat, melyek hatékonyak a HIV-vel és a hepatitisz-szel szemben; mikroba-ellenes anyagokat és/vagy antibiotikumokat, mint például az eritromicint, bacitracint, neomicint, penicillint, polimixin B-t, tetraciklineket, viomicint, kloromicetint és sztreptomicineket, cefazolint, ampicillint, azactamot, tobramicint, clindamicint és gentamicint, stb.; biocid/biosztatikus cukorkat, mint például a dextrózt, a glükózt, stb.; aminosavakat, peptideket, vitamainokat, szervetlen elemeket, a protein szintézishez való kofaktorokat; hormonokat; endokrin szövetet vagy szövet fragmenteket; szintézises anyagokat; enzimeket, mint például a kollagenázt, peptidázokat, oxidázokat, stb.; polimer sejt tartórendszert parenchima sejtekkel; angiogén szereket és az ilyen szereket tartalmazó polimer hordozókat; kollagén rácsszerkezetet; antigén anyagokat; citoskeletonális anyagokat; porc fragmenteket; élő sejteket, például chondrocitákat, csontvelő sejteket, mesenchima törzs sejteket, természetes kivonatokat, szövet transzplantumokat, csontot, demineralizált csontot, autogén szöveteket, például vért, szérumot, lágy szövetet, csontvelőt, stb.; bioadhéziós anyagokat, csont morfogén proteineket (BMPs), transzformáló növekedési faktort (TGF-beta), inzulin-szerű növekedési faktort (IGF-1); növekedési hormonokat, mint például szomatotropint; csont falókat; tumor-ellenes anyagokat; immunrendszer gátló anyagokat; angiogén anyagokat, mint például a bázikus fibroblaszt növekedési faktort (bFGF); permeáció fokozó anyagokat, például zsírsav észtereket, mint például a leureátot, a polietilén glikol mirisztát és sztearát monoésztereit, enamin származékokat, alfa-keto aldehideket, stb.; és nukleinsavakat. Ezen és más hasonló gyógyszerészeti és/vagy sebészeti szempontból hasznos anyagok beépíthetők a jelen találmány osteoimplantumába vagy

bármely lényeges csont-eredetű elemeibe vagy más alkotórészekbe az implantum összeállításának bármely állapotában. A beépítés megfelelő módszerei közé tartoznak a burkolás, az immerziós telítés, a csomagolás, stb. A használt gyógyszerészeti és/vagy sebészeti szempontból hasznos anyagok mennyisége széles körűen változhat, az optimális szintek könnyen meghatározhatók a speciális esetekben rutin kísérletezéssel.

A tetszőleges méretű és/vagy konfigurációjú osteoimplantumok előállíthatók megmunkálással vagy más mechanikai formázási eljárással, például préseléses öntéssel. Egy specifikus implantum kompjúteres modellezése alkalmazható melyet az implantum megformázásának kompjúteres szabályozása követ egy bonyolult alakú osteoimplantumot biztosíthat, mely az alkalmazás célzott helyére nagy pontossággal illeszkedik.

Amikor a jelen találmány hosszúkás csont-eredetű elemek aggregációját foglalja magába, melyek filamentumokként, rostokként, fonalakként, vékony vagy keskeny csíkokként írhatók le, az osteoimplantum ezen elemekből számos módszer segítségével állítható elő. Például, létrehozunk egy oldatot vagy iszapot egy megfelelő tápközegben, mely tartalmazhatja a kereszt kötő anyagokat, és a részleges vagy teljesen demineralizált és teljesen demineralizált hosszúkás csont-eredetű elemeket. Ez az oldat bármilyen formájú osteoimplantummá alakítható azon öntőforma alakjának megfelelően, melybe az oldatot öntik. Az öntőformát előnyösen egy csont alakra vagy a csont egy részének alakjára formázzák vagy a beültetéshez való implantum alakjára. Amikor az öntőformában van, a csont-eredetű elemek oldata szilárd osteoimplantummá szilárdítható ismert technikák segítségével.

A jelen találmány körébe tartozik az osteoimplantum alakot megtartó és/vagy mechanikai szilárdságának kiegészítése vagy növelése, például mechanikai rögzítők, mint például tűk, csavarok, csapok stb, hozzáadásával, melyek természetes vagy szintetikus anyagokból és

bioabszorbeálható, valamint nem bioabszorbeálható anyagokból készülhetnek, például lézes szövet hegesztéssel vagy ultrahangos kötéssel és így tovább. Az osteoimplantum azon megvalósulásaiban, amikor az osteoimplantum viszonylag nagy csont-eredetű elemekből áll össze, például lemezekből, az ilyen elemek, kölcsönösen kapcsolódó mechanikai jellegzetességekkel rendelkezhetnek, például nyelv-és-horony vagy furat-és-csap jellegzetességgel, ami sokkal biztosabb módon segíti elő a végső terméké váló összeállításukat és/vagy az elemek egymáshoz való rögzítését.

A jelen találmány osteoimplantumát csont defektes helyen szándékozzuk alkalmazni, például sérülésből adódó defekt esetében, sebészeti beavatkozásból, fertőzésből, rosszindulatú daganatból vagy deformálódásból adódó defekt esetében. Az igénynek megfelelő méretű és alakú osteoimplantum beültetendő anyagként használható széles körű ortopédiai, idegsebészeti és orális és maxillofaciális sebészeti eljárásokban, például egyszerű és összetett törések korrigálásánál és nem egyesülésénél, külső és belső rögzítéseknél, ízület rekonstrukciónál, például arthrodesis esetében, általános arthroplastikánál, a csípő "cup" arthroplastikájánál, femorális és humerális fej helyettesítésnél, femorális fej felületi helyettesítésnél és teljes ízület helyettesítésnél, a gerincoszlop gyógyításában, ideértve a gerinc fúziót és a belső rögzítést, a tumor sebészetet, például a hiány pótlást, a discectomiát, laminectomiát, a gerincvelő daganatok kimetészesét, anterior cervikális és mellkasi operációkat, a gerincsérülések javítását, scoliosis, lordosis és kyphosis kezeléseit, a törések felső állcsontok közötti rögzítését, mentoplastikát, temporomandibuláris ízületi helyettesítést, az alveoláris taraj hangsúlyozását és rekonstrukcióját, "onlay" csont beültetést, implantum behelyezést és módosítást, sinus emeléseket stb. A jelen találmány osteoimplantumával helyrehozható és helyettesíthető specifikus csontok közé tartoznak a rostacsont, a homlokcsont, az orrcsont, a nyakszirtcsont,

a koponyafal csont, a halántékcsont, az állkapocscsont, a felső állkapocscsont, a járomcsont, a nyakcsigolya, a hátcsigolyák, a derék csigolyák, a keresztcsont, a kulcscsont, a lapockacsont, a felkarcsont, az orsócsont, a singcsont, a kéztőcsontok, a kézközépcsontok, az ujjizületek, a csípőcsont, az ülőcsont, a szeméremcsont, a combcsont, a sípcsont, a szárkapocscsont, a térdkalács, a sarokcsont, a lábtőcsont, és a lábközépcsontok.

A jelen találmány osteoimplantumának előállítására szolgáló módszer abból áll, hogy a csont-eredetű elemek tömegét biztosítjuk, melyek kezdetben kollagénnel borított felületűek, majd ezt követően kémiai kötéseket hozunk létre a szomszédos csont-eredetű elemek kollagénnel borított felszínei között oly módon, hogy az elemeket szilárd aggregátummá kötjük össze. Ezek a kémiai kötések különböző ismert módszerek alkalmazásával hozhatók létre, közéjük tartoznak a kémiai reakciók, az energia, mint például a sugárzásos energia alkalmazása, mely magába foglalja az UV fényel vagy mikrohullámú energiával való besugárzást, a szárítást és/vagy melegítést és a festék által közvetített foto-oxidációt, a dehidrotermális kezelést, melynek során a vizet lassan eltávolítjuk, miközben a csont szövetet vákuumnak vetjük alá, és a bármilyen kollagén-kollagén felület közötti kémiai kötések létrehozására szolgáló enzimátikus kezelést. A kémiai kötések létrehozására szolgáló előnyben részesített módszer a kémiai reakció.

A kémiai keresztkötő anyagok közé tartoznak azok, melyek bifunkcionális vagy multifunkcionális reakciócsoportokat tartalmaznak, és melyek az aminosavak funkciós csoportjával, például a lizin vagy a hidroxilizin-epszilon-amin funkciós csoportjával, vagy az aszparaginsav vagy glutaminsav karboxil funkciós csoportjával reagálnak. Ugyanazon vagy különböző kollagén molekulák többszörös funkciós csoportjaival való reakcióval a reagáló kémiai keresztkötő anyag erősítő keresztkötéseket hoz létre.

A megfelelő kémiai keresztkötő anyagok közé tartoznak a mono- és dialdehidek, ideértve a glutáraldehidet és a formaldehidet; a poliepoxi vegyületek, mint a glicerol poliglicid-észterek, polietilén glikol diglicid-éterek és más poliepoxi és diepoxi glicid-éterek; a cserző anyagok, ideértve a polivalens fém-oxidokat, mint például a titán-dioxid, a króm-dioxid, az alumínium-dioxid, a cirkónium só, valamint a szerves tanninok és más, növényekből származó fenolos oxidok; a karboxil csoportok észteresítéséhez való kémiai anyagok, melyet a hidraziddal való reakció követ a kollagénben levő acil-azid funkcióscsoportok aktiválása céljából; diciklohexil-karbodiimid és származékai, valamint más heterobifunkcionális keresztkötő anyagok; hexametilén-diizocianát; cukrok, ideértve a glükózt, szintén keresztkötik a kollagént.

A glutáraldehid keresztkötött bioanyagok a testben túlmeszesedésre hajlamosak. Ebben az esetben úgy véljük, hogy meszesedést szabályozó anyagokat kell használni az aldehid keresztkötő anyagokkal. Ezen meszesedést szabályozó anyagok közé tartoznak a dimetil-szulfoxid (DMSO), a felületaktív anyagok, difoszfónátok, amino-oleinsav, és fémionok, például a vas és az alumínium ionjai. Ezen meszesedést szabályozó anyagok koncentrációját a tudomány e területén átlagosan képzett szakember rutin kísérletezéssel határozhatja meg.

A kémiai keresztkötés magába foglalja a kollagénnel burkolt csonteredetű elemek keresztkötő anyagnak való kitevését, vagy úgy, hogy az elemeket a kémiai keresztkötő anyag oldatába helyezzük, vagy úgy, hogy ezeket a kémiai keresztkötő anyag gőzébe helyezzük olyan körülmények között, mely megfelelő a keresztkötődési reakció adott típusának. Az ilyen körülmények a következőket jelentik: megfelelő pH értéket és hőmérsékletet és az időtartam perctől - napokig tarthat, a kívánt keresztkötődés szintjétől, valamint a kémiai keresztkötő anyag aktivitásától függően. Az osteoimplantumot ezután mossuk, hogy eltávolítsuk a kémiai anyag ki-mosható nyomait.

Amikor enzimátikus kezelést alkalmazunk, a hasznos enzimek közé tartoznak a tudomány e területén ismert olyan enzimek, melyek katalizálni képesek a keresztkötő reakciókat a proteineken vagy peptideken, előnyösen a kollagén molekulákon, például ilyen enzim a transzglutamináz, ahogy Jurgensen és munkatársai leírták (The Journal of Bone and Joint Surgery, 79-A (2) 185-193 (1997)), mely a hivatkozás révén részét képezi a találmánynak.

A kémiai kötések létrehozása megvalósítható energia alkalmazásával is. Az energiával történő kémiai kötések létrehozásának egyik módja olyan módszerek alkalmazása, melyek erősen reakcióképes oxigén ionokat eredményeznek a légköri gázból, mely viszont elősegíti az oxigén keresztkötések létrejöttét a felületet borító kollagén molekulák között. Az ilyen módszerek magukba foglalják az ultraibolya fény formájában levő energia, mikrohullámú energia és más hasonló energiák használatát. Egy másik az energia alkalmazását ahasznosító módszer a festék-által közvetített foto-oxidációként ismert eljárás, melyben egy kémiai festéket használunk, a látható fényt alkalmazva, a felületen található kollagén keresztkötésére.

A kémiai keresztkötések létrehozásához használt más módszer a dehidrotermális kezelés, melynek során kombinálva használunk hőt és lassú vízlevonást, előnyösen vákuum alatt, a csont-eredetű elemek keresztkötődésének eléréséhez. A módszer a következőket foglalja magába: egy kollagén molekula funkciós csoportjából származó hidroxilcsoportot és egy másik kollagén molekula funkciós csoportjából származó hidrogén iont kombinálunk, mely molekulák vizet hoznak létre, melyet azután eltávolítunk, és így kötődést hozunk létre a kollagén molekulák között.

A rajzokra hivatkozva, ahogy az 1. ábrán bemutatjuk, a diafízis régióból származó 10 csont kortikális részét különböző szélességű 11 kortikális csont lemezekre vágjuk a csont hosszanti irányú szeletelésével.

Ha kívánatos, a **11** kortikális csont lemezek tovább vágthatók egységes méretűre és alakúra, mint a 2. ábrán bemutatott **20** osteoimplantum **21** csont-eredetű lemezei.

A 2. ábra egy olyan **20** osteoimplantumot mutat be, mely **21** kortikális csont-eredetű lemezekből áll, melyek kollagénnel borított, teljesen vagy részlegesen demineralizált külső felszínnel, és nem-demineralizált vagy részlegesen demineralizált **22** maggal rendelkeznek. Másik lehetőségként, egy vagy több csont-eredetű lemez hozható létre lényegében teljesen demineralizált csontból. Egy másik alkotórészszel, mint például a demineralizált csont porral szintén burkolhatók a csont-eredetű lemezek. A teljes szerkezet keresztkötéses kollagénnel rendelkezik a szomszédos csont-eredetű lemezekben, hogy fokozott adhéziót biztosítson közöttük. Az osteoimplantum teljes vastagsága általában legalább körülbelül 2 - körülbelül 20 mm. Az osteoimplantum (**20**) vágható, megmunkálható és/vagy másként formázható bármilyen másféle kívánt formájúvá vagy dimenziójúvá a testbe való implantációhoz. Így, ahogy a 3A. ábrán bemutatjuk, a lényegében henger alakú **30** osteoimplantum előállítható egy hosszú **31** csont szegmens helyettesítéséhez való alkalmazáshoz a 3. ábra **32** combcsontjához. Egy henger létrehozásához egy lényegében négyzet vagy háromszög alakú osteoimplantum is megformázható egy esztergapadon a szükséges átmérőjűre. Egy üreg hozható létre úgy, hogy eltávolítjuk a csont anyagot, például fúróval, vagy másik lehetőségként egy üreg hozható létre megfelelő konfigurációjú csont-eredetű elemek összeillesztésével.

Amint azt a 4. ábrán bemutatjuk, a korong alakú **40** osteoimplantumot a **42** gerincoszlop anterior (elülső) oldalán levő intervertebrális rostos **41** porcába inzertáltuk.

Az 5. ábrán a koponyafalcsonti **50** osteoimplantumot úgy méreteztük és formáztuk, hogy az 5A. ábrán levő **51** koponya koponyafalcsont részét képezze.

A 6. ábrán, az **60** osteoimplantum a felületén demineralizált kortikális csontból készült **61** csont-eredetű lemez szekciókból és a felületén demineralizált szivacsos csont, egységes, négyzet alakú kereszt-szekcióiból készült **62** csont-eredetű kocka alakú szekciókból épül fel. Ezeket a lemezeket és kocka alakú alkotórészeket úgy rendezzük el, hogy váltakozó rétegeket hozzanak létre, ahogy az ábrán bemutatjuk. Az összeállítás után a szerkezetet kezeljük a keresztkötődés megvalósításához. Az **60** osteoimplantum nyitott szerkezete miatt, ami a **63** csatornák mintázatából adódik, az osteoimplantum lehetőséget biztosít a vasculáris penetrációra, vagy a gazda csont lyukakba való benövésére és/vagy az ezen lyukakban elhelyezett gyógyszerészeti/sebészeti szempontból hasznos anyagok lyukakból történő diffúziójára. A **60** osteoimplantumot egy gerinc "onlay" beültetett szövetként behelyezve mutatjuk be, mely a **71** átlós nyúlványok inzertációján keresztül illeszkedik a **63** csatornába a posterolaterális intertransverzális nyúlvány fúzióhoz a 7. ábra **70** gerincoszlopán.

A 8A ábrán az **80** osteoimplantum csont-eredetű **81** lemezekből áll, melyek teljesen vagy részlegesen demineralizált külső felszínnel rendelkeznek. Amint azt a 8. ábrán bemutatjuk, egy csont-eredetű lemeznek az egyik oldalát **83** szövet transzglutaminázzal és a szomszédos lemez illeszkedő oldali felületét **82** CaCl_2 oldattal burkoltuk. Ahogy a **80** osteoimplantumot összeállítottuk, a csont-eredetű lemezek két komplementer oldala közötti kapcsolat a szomszédos **81** csont-eredetű lemezek felszínei között létrejött **83** szövet transzglutamináz katalizáló kollagén keresztkötődésnek köszönhető.

Az alábbi példák a jelen találmány osteoimplantumának további illusztrálására szolgálnak.

1. példa

Egy a diafizis régióból származó kortikális csont szekciót gyémánt hegyű vágóval, megközelítően 1,5 mm vastagságú lemezekre vágunk hosszanti irányban, miközben vízzel folyamatosan nedvesen tartjuk. A kortikális csont-eredetű lemezeket $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten fagyasztjuk és 48 órán keresztül fagyasztva szárítjuk, ezt követően feleslegben levő 0,6 N HCl oldatba helyezzük másfél órára, folyamatos rázás mellett, 5 percig vízzel mossuk és másfél órára BupH foszfát pufferelt sóoldatba merítjük. A csont-eredetű lemezeket rétegelt szerkezetté állítjuk össze és egy kapoccsal összetartjuk. Az összekapcsolt szerkezetet ezután 10 % semleges, pufferelt formalin oldatba helyezzük 48 órára, hogy a felületen elhelyezkedő kollagént keresztkössük. A keresztkötés után a kapcsot eltávolítjuk és a szerkezetet egy tárolóba helyezzük és folyó víz alatt több órán keresztül öblítjük. Az osteoimplantumot alakra vágjuk szalagos fűrészszel, majd feleslegben levő vizes glicerol oldatba helyezzük. Hét óra múlva a felesleges oldatot eltávolítjuk és az osteoimplantumot fagyasztva szárítjuk.

2. példa

A hosszúkás csont-eredetű rostokat kortikális csontból őröljük és teljes mértékben demineralizáljuk feleslegben levő 0,6 N sósav oldatban. Ezeket a rostokat vízzel mossuk és glicerol vizes oldatába merítjük. Ezenkívül, teljes mértékben mineralizált csont-eredetű rostokat adunk az oldathoz, melyet keverünk és 12 órán keresztül szobahőmérsékleten hagyunk. A merített mineralizált és demineralizált csont-eredetű rostokat tartalmazó oldatot egy 106 mikronos szitára öntjük a rostok feltárása céljából. A mineralizált és demineralizált rostok keverékét ezután hengeres alakozóba tesszük és egy préselőben 15 percen keresztül nyomással kezeljük

(10000 - 50000 psi), majd hőkezeljük 2 - 12 órán keresztül 37 - 55 °C hőmérsékleten. A kapott osteoimplantum pelletet fagyasztva szárítjuk és szobahőmérsékleten 12 órára polietilén glikol diglicid-éterbe helyezzük.

3. példa

A humán kortikális csontból származó, megközelítően 1 mm vastag, 7 mm széles és 50 mm hosszú csont-eredetű lemezeket 10 percig 0,6 N sósavban kezeljük a felületi kollagén kezeléséhez. A humán szivacsos csontból származó csont-eredetű kockákat (10 mm x 10 mm) kezeljük, a kockák külső oldalain levő felületi kollagén exponálása céljából. Az összes csont-eredetű lemezt és kockát vízzel mossuk. A darabokat úgy illesztjük össze, hogy csont-eredetű lemezek határolják a kockákat, és kapoccsal rögzítjük a helyükre. A szerkezetet ezután 10 % semleges puffert formalin oldatba helyezzük 3 órára a felületen levő kollagén kereszt kötése céljából. A kapott osteoimplantumot ezután vízzel mossuk és egy szalagos fűrészszel méretre vágjuk. Lásd a 6. ábrát.

4. példa

A körülbelül 1 mm vastag humán kortikális csont-eredetű lemezeket felület demineralizáljuk 15 percig 0,6 N sósav oldatban, majd folyó vízben mossuk. Szövet transzglutaminázt adunk hozzá olyan mennyiségben, hogy 1 mg/ml oldatot kapjunk. A szerkezetben minden egyes demineralizált csont-eredetű lemezhez a felszínt szárazra töröljük, majd $40 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ terület koncentrációban szövet transzglutaminázt adunk az egyik oldalra és azonos térfogatú 0,1 M CaCl_2 oldatot adunk a következő demineralizált csont-eredetű lemez illeszkedő oldalára. Ezt egymás után megismételjük. A kapott osteoimplantumot összekapcsoljuk és nedves

kamrába helyezzük a keresztkötés elősegítése céljából körülbelül 30 per-
cig, majd vízben mossuk.

5. példa

A kortikális csont-eredetű lemezeket (megközelítően 2 mm vastag) felület demineralizáljuk 0,6 N sósav oldatban, 1 órán keresztül, folyamatos keverés mellett. A csont-eredetű lemezeket beburkoljuk száraz, demineralizált csont porral, melynek részecske mérete 300 mikron vagy még kisebb, és réteggé állítjuk össze. A szerkezetet ebben a pozícióban rögzítjük és 10 % semleges pufferelt formalin oldatba helyezzük 12 órára, hogy a kollagén keresztkötődését megvalósítsuk. A kapott osteoimplantumot vízzel mossuk, a feleslegben levő kémiai anyagok eltávolítása céljából.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy osteoimplantum azzal jellemezve, hogy csont eredetű elemek szilárd aggregátumából áll, a szomszédos csont eredetű elemeket a kollagénnel burkolt felszínek közötti kémiai kötés egymáshoz kapcsolja.

2. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az osteoimplantumban a csont-eredetű elemek felületesen demineralizált részecskéket, allogén, xenogén kortikális és/vagy szivacsos csont csíkjait vagy lapjait jelenti.

3. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az osteoimplantumban a csont-eredetű elemek lényegében teljesen demineralizált részecskéket, allogén, xenogén kortikális és/vagy szivacsos csont csíkjait vagy lapjait jelenti.

4. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy legalább egy másmilyen elemet tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az alkotórészt erősítő részecskéket, vagy rostokat, fillereket, csont-növekedést indukáló anyagokat, növekedési faktorokat, teljesen mineralizált allogén vagy xenogén csontot, celluláris anyagot, genetikai anyagot, csontosodást szabályozó anyagot, hidratációs anyagot, szervetlen vegyületeket és polimereket magába foglaló csoportból választjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy egy kereszt szekcióval rendelkezik hosszúsága legalább egy részén, mely, megközelítően, egy kör, egy ovális vagy poligon, és az implantum tetszés szerint legalább hosszúságának egy részén egy üreggel rendelkezik.

7. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az implantumot átültetett szövetként alakítjuk.

8. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az implantumot csont vagy egy csont szekció helyettesítésére alakítjuk.

9. A 8. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az implantumot intervertebrális inzerként, egy hosszú csontként, koponya-csontként, medence csontként vagy a kéz vagy a láb, vagy ezek egy részének csontjaként alakítjuk ki.

10. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy a kémiai kötések kémiai keresztkötések, energia alkalmazása, dehidrotermális kezelés vagy enzimikus kezelés hozzák létre.

11. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az összepréselési erő körülbelül 10 - körülbelül 200 Mpa értékek közé esik.

12. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az összepréselési erő körülbelül 20 - körülbelül 100 Mpa értékek közé esik.

13. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy az implantum hidratációt elősegítő anyaggal rendelkezik.

14. Az 1. igénypont szerinti osteoimplantum azzal jellemezve, hogy a hidratációt elősegítő anyag a glicerolt jelenti.

15. Módszer az osteoimplantum előállítására azzal jellemezve, hogy

a) csont eredetű elemeket biztosítunk, melyek kezdetben felszíni kollagénnel rendelkeznek, és

b) a szomszédos csont-eredetű elemek felszíni kollagénei között kémiai kötést hozunk létre, hogy az említett elemeket szilárd aggregátummá kössük.

16. A 15. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a csont-eredetű elemek lényegében teljesen demineralizált részecskék, allogén és/vagy xenogén kortikális csontok csíkjait vagy lapjait jelentik.

17. A 15. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a kémiai kötést kémiai keresztkötésekkel, energia alkalmazásával, dehidrotermális kezeléssel, enzimátikus kezeléssel vagy az előbbiek kombinálásával hozzuk létre.

18. A 15. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a módszert egy öntőformában alkalmazzuk.

19. A 18. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy az öntőforma formázó felszínét úgy képezzük ki, hogy egy csontként vagy annak részeként alakított osteoimplantumot biztosítson.

20. A 18. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy az öntőforma formázó felszínét úgy képezzük ki, hogy egy intervertebrális inzerként, hosszú csontként, kraniális csontként, medence csontként vagy a kéz vagy a láb, vagy ezek részeinek csontjaként kialakított osteoimplantumot biztosítson.

21. A 17. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a kémiai kötések úgy hozzuk létre, hogy a csont-eredetű elemeket kapcsolatba hozzuk egy kémiai keresztkötő anyaggal, hogy kémiai kötést hozunk létre a szomszédos csont-eredetű elemek felszínén található kollagénjei között.

22. A 21. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a kémiai keresztkötő anyagokat az aldehideket, dialdehideket, poliepoxi vegyületeket, polivalens fénoxidokat, szerves tanninokat, fenol-oxidokat, cukrokat, diciklohexil-karbodiimidet és hexametilén-diizocianátot magába foglaló csoportból szelektáljuk.

23. A 17. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a kémiai kötések a csont-eredetű elemek gáz közegben való besugárzásával hozzuk létre, hogy oxigén ionokat biztosítsunk, melyek azután reagálnak a szomszédos csont-eredetű elemek felületén található kollagénnel és közöttük kémiai kötések hoz létre.

24. A 17. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a kötések festék által közvetített foto-oxidációval valósítjuk meg.

25. A 17. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a dehidrotermális kezelés a csont-eredetű elemek melegítését jelenti, melynek során a vizet a csont-eredetű elemekből eltávolítjuk, majd eltávolítjuk a vizet.

26. A 17. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a kémiai kötések úgy hozzuk létre, hogy a csont-eredetű elemeket egy olyan enzimmel kezeljük, mely a szomszédos csont-eredetű elemek felületén

található kollagén aminosav funkcionális csoportjai közötti kémiai kötések létrejöttét katalizálja.

27. A 26. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy az enzim szövet transzglutamináz enzimet jelent.

A meghatalmazott

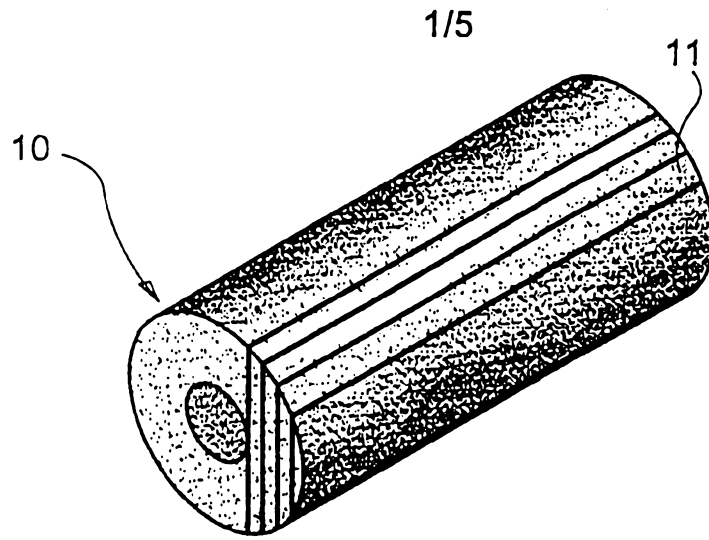
Dr. Szentpéteri Ádám
székhelyi
H-1067 Budapest, József u. 113.
Telefon: 34-24-350, Fax: 34-24-323

2415-19 ddd

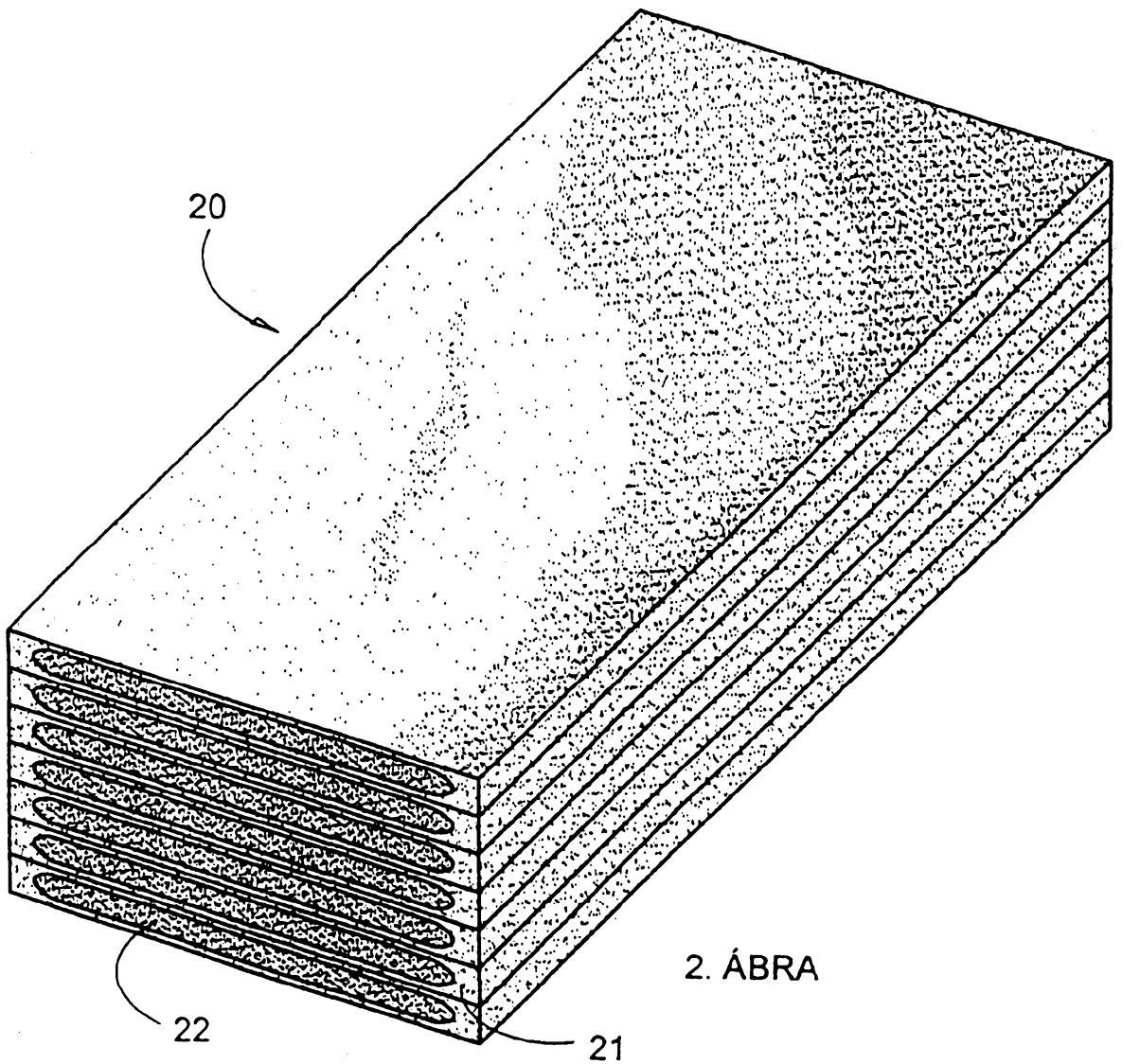
AB B

2001. 08. 14.

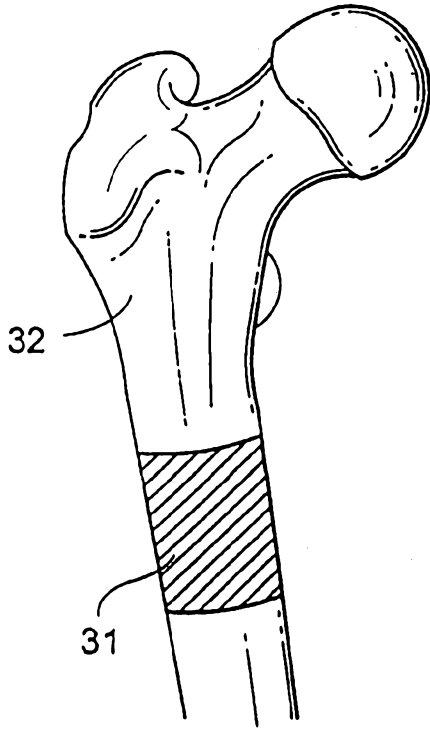
PO102281



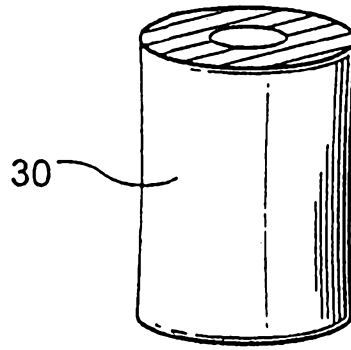
1. ÁBRA



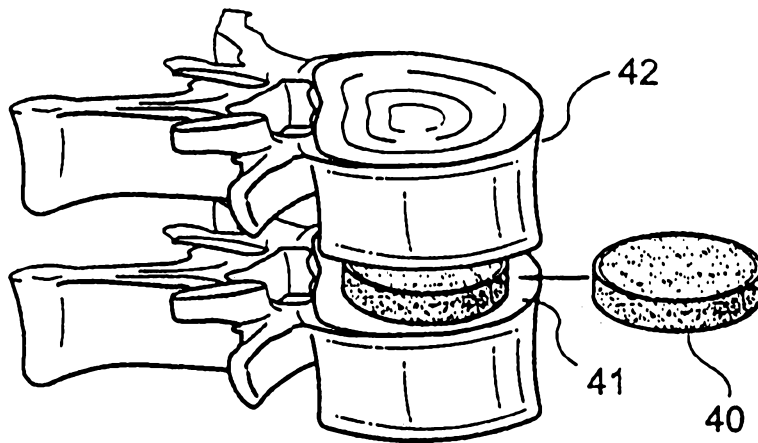
2. ÁBRA



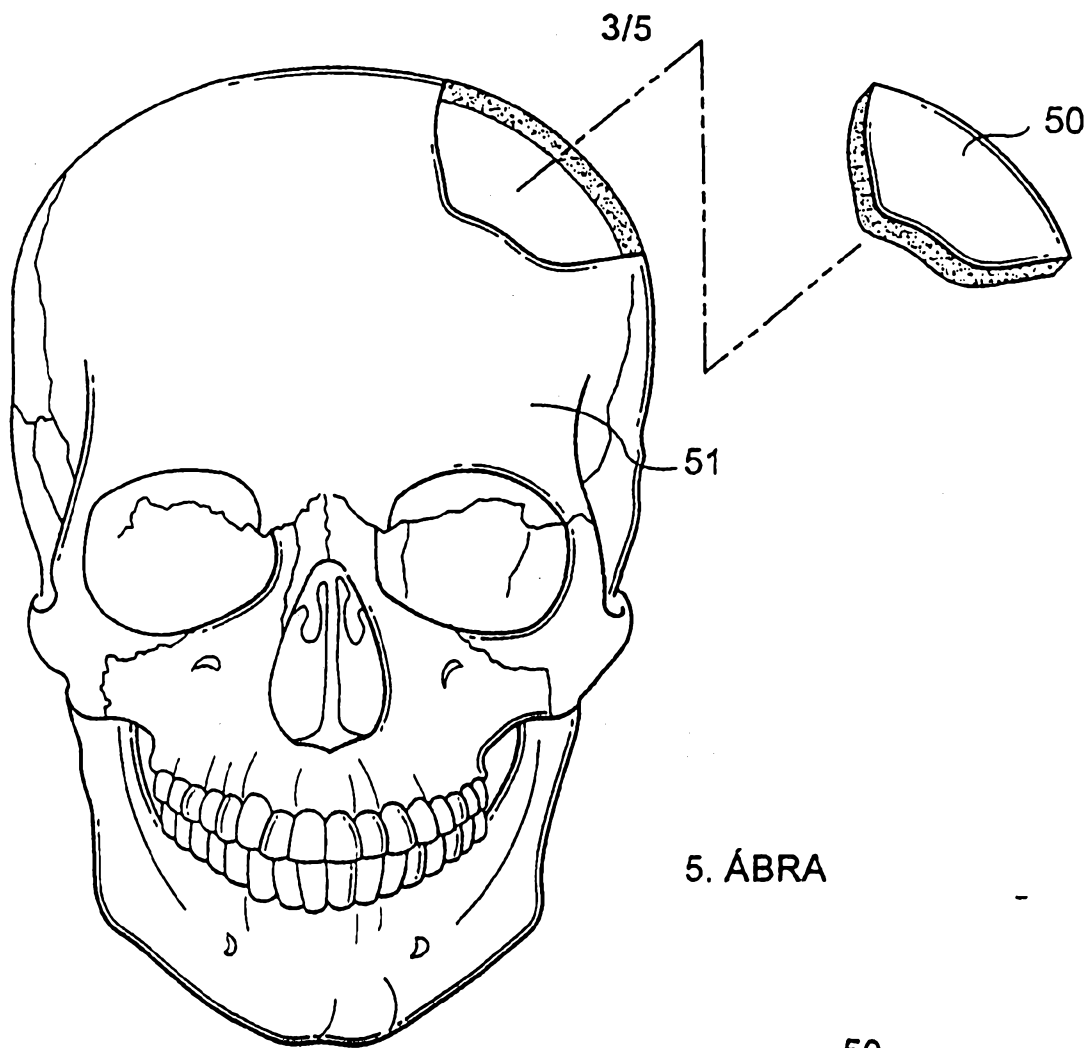
3. ÁBRA



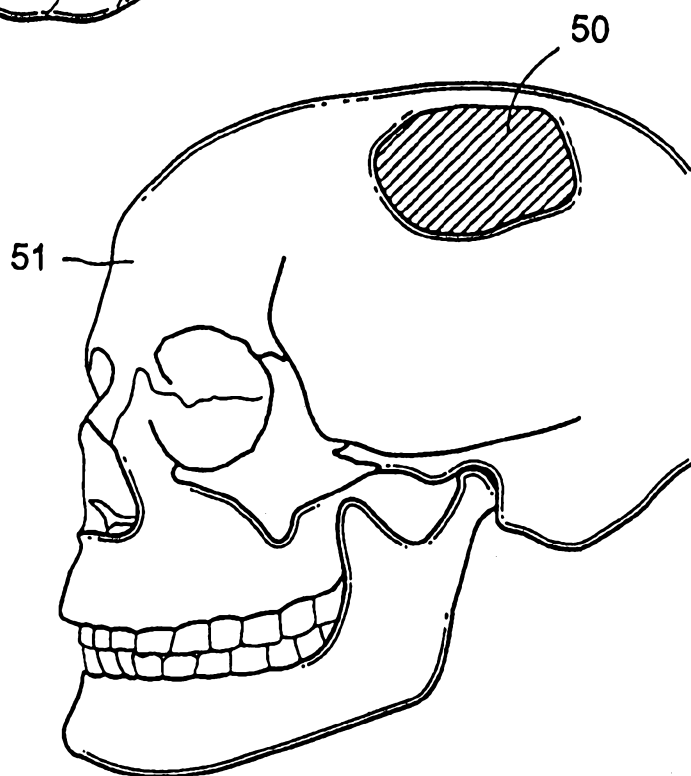
3A. ÁBRA



4. ÁBRA

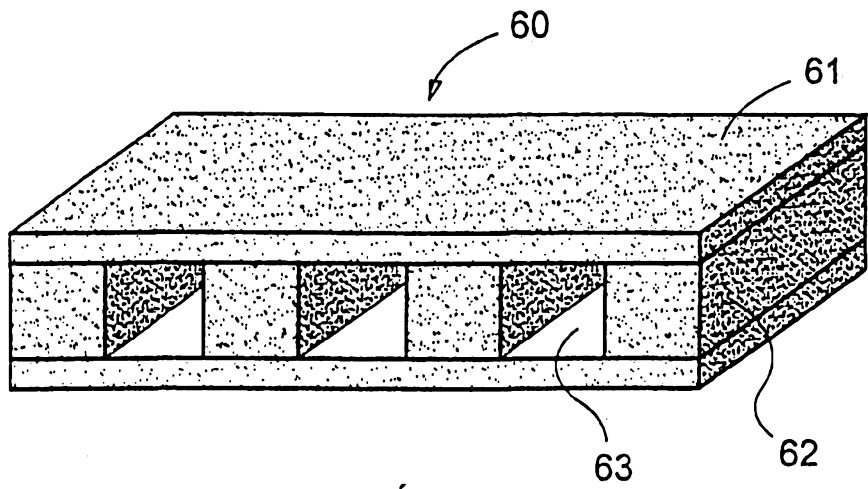


5. ÁBRA

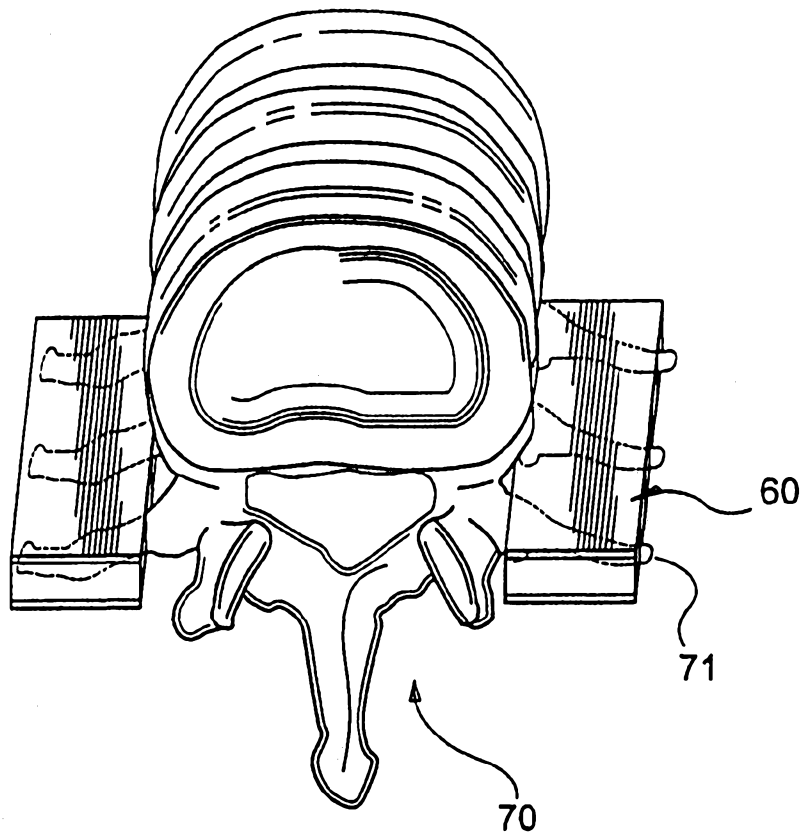


5A. ÁBRA

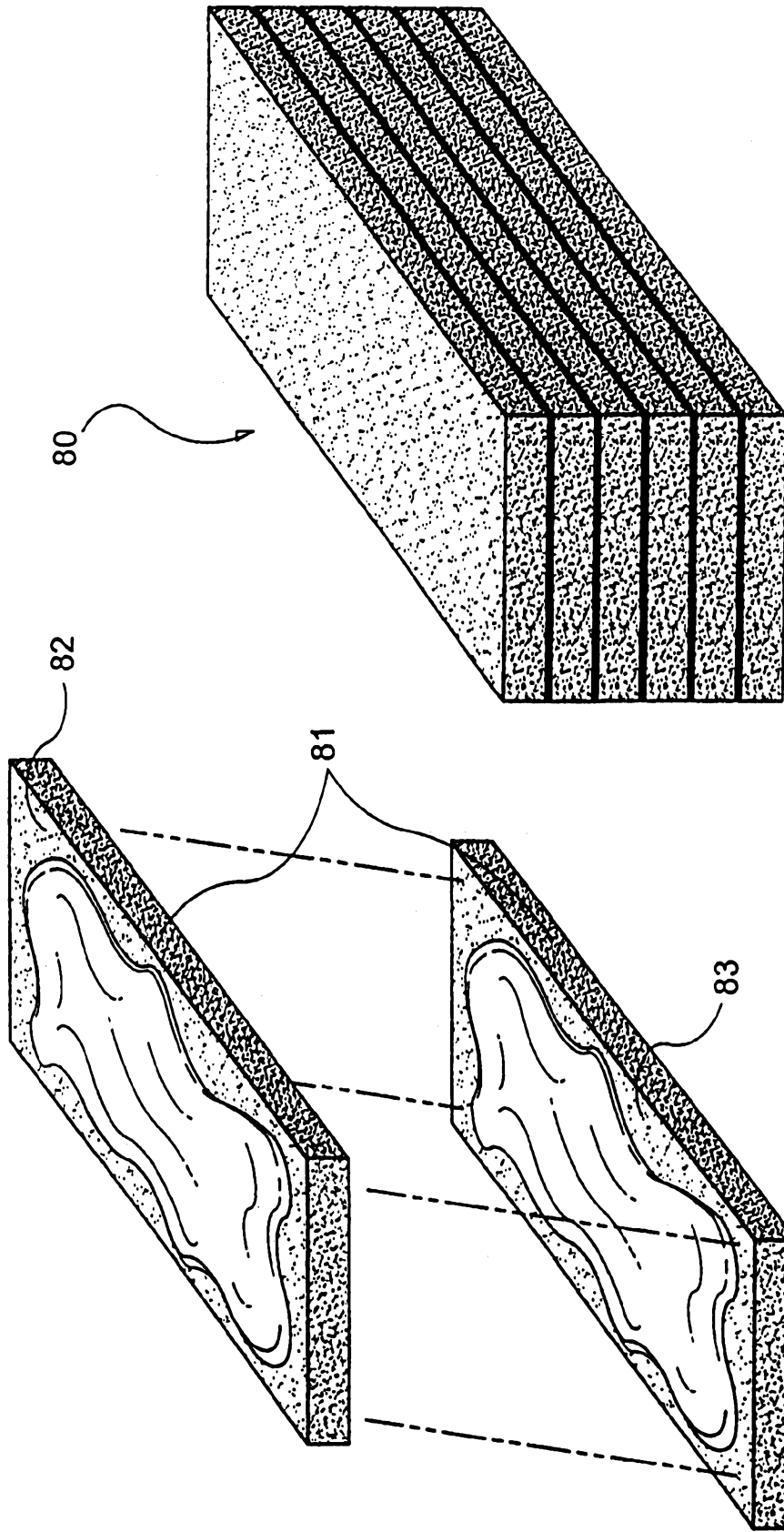
4/5



6. ÁBRA



7. ÁBRA



8A. ÁBRA

8. ÁBRA