



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 71944
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent publicerat 09 03 1987

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 08 H 1/00, A 61 L 15/04

(21) Patentihakemus — Patentansökning 830838

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 14.03.83

(23) Alkupaivä — Giltighetsdag 14.03.83

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 18.09.83

(44) Nähtäväksi pannon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 28.11.86

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 17.03.82

USA(US) 358994 Toteennäytetty-Styrkt

(71) University of Illinois Foundation, P.O. Box 4348, Chicago, Illinois, USA(US)

(72) Abe Widra, River Forest, Illinois, USA(US)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Hydrofiiliset biopolymeeriset kopolyelektrolyytit, ja näitä sisältävät biohajoavat haavapeitteet - Hydrofila biopolymera kopolyelektrolyter, och dessa innehållande biodegraderbara sårförband

(57) Tiivistelmä

Hydrofiilisiä biopolymeerisiä sekapolyelektrolyyttejä valmistetaan (a) vesiliukoisesta, lineaarisesta, anionisesta proteiinipolyelektrolyttikomponentista, joka on johdettu keratiinista, kuten ammoniumkeratinaatista, ja (b) vesiliukoisesta, lineaarisesta, kationisesta biopolymeeripolyelektrolyttikomponentista, joka on johdettu glukosaminoglykaanista ja/tai kollageenista, kuten kitosaaniasetaatista ja/tai kollageeniasetaatista. Näistä sekapolyelektrolyyteistä muodostetut hydrogeelikalvot ovat käyttökelpoisia biologisesti hajoavina palohaavojen ja muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen peitteinä.

(57) Sammandrag

Hydrofila biopolymera kopolyelektrolyter framställs från (a) en vattenlöslig, lineär, anjonisk proteinpolyelektrolytkomponent härledd från keratin, såsom ammoniumkeratinat, och (b) en vattenlöslig, lineär, katjonisk biopolymerpolyelektrolytkomponent härledd från en glukosaminglykan och/eller kollagen, såsom kitosanacetat och/eller kollagenacetat. Hydrogel-membran bildade av dessa kopolyelektrolyter är användbara såsom biodegraderbara omslag för brännsår och andra sår med blottad vävnad.

Hydrofiiliset biopolymeeriset kopolyelektrolyytit, ja näitä sisältävät biohajoavat haavapeitteet - Hydrofila biopolymera kopolyelektrolyter, och dess innehållande biodegraderbara sårförband

Keksintö koskee uusia hydrofiilisiä biopolymeerisiä materiaaleja ja erityisesti näiden materiaalien käyttöä hydrogeeli- eli vettäimevien kalvojen muodossa biologisesti hajoavina palohaavojen tai muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen peitteinä.

Hoidettaessa pahoin palanutta potilasta poistetaan kuollut kudos palaneesta kohdasta ja avoimet alueet peitetään väliaikaisesti palohaavapeitteellä, ennenkuin suoritetaan lopullinen omakudossiirto. Väliaikaisella palohaa-vasiteella on ihannetapauksessa useita tärkeitä hoidollisia ominaisuuksia. Ensimmäkin se toimii vallina, joka estää veden, suolojen ja proteiinien hävikit sisäpuolelta ja samalla torjuu ympäristöstä kulkeutuvien mikrobi-infektioiden vaaran. Toiseksi se parantaa haavapohjaa ja edesauttaa haavan umpeutumista näin vähentäen tartuntaherkkyyttä ja edesauttaen haava-alueen regeneroitumista. Kolmanneksi se auttaa kivun lievittämisessä.

Paras haavapeitemateriaali on iho itse, koska se on biologinen peite, jossa on kollageenikomponentti, joka tekee sen endogeeniseen fibriiniin tarttuvaksi, ja koska siinä on keratinoitunut vedenpitävä pinta. Tällä hetkellä käytössä olevia biologisia peitteitä ovat mm. kaupallisesti saatavissa oleva siannahkaheterosiirrännäinen ja elävältä ihmiseltä (luovuttajalta) tai kuolleelta ihmiseltä saatu homosiirrännäinen. Vaikka ihmisen iho onkin siannahkaan verrattuna monessa suhteessa edullinen tässä tarkoituksessa, liittyy ihmisen ihon saantiin, varas-

tointiin ja käyttöön jäädytyksen ja lyofilisoinnin jälkeen monia ongelmia. Ihopankit tarvitsevat vähintään 200 ruumista vuosittain voidakseen palvella olemassaolevia palohaavakeskuksia. Mutta joka tapauksessa kumpikin näistä biologisista peitteistä aiheuttaa torjuntailmiöitä, joiden vuoksi ne pitää poistaa ja korvata uusilla peitteillä 2-5 vuorokauden välein. 5 vuorokauden kuluttua tapahtuva kiinnittyneen peitteen irroittaminen johtaa usein verenvuotoon ja siirroskohjan uuteen rikkoutumiseen.

Kehon vieraita biologisia peitteitä torjuva vaikutus on antanut aiheen etsiä uusia ihokorvikkeita, jotka ovat joko täysin synteettisiä tai kudskomponenteista johdettuja tai joitakin näiden yhdistelmiä. Etsintä ei kuitenkaan tähän mennessä ole tuottanut merkittäviä tuloksia, koska on vaikeata löytää materiaali, jolla on ihanteellisen ihokorvikkeen yhdistetyt ominaisuudet. Näihin ominaisuuksiin kuuluvat mm. nopea, tasalaatuinen ja voimakas kiinnittyminen allaolevaan kudokseen; sellaiset vesihöyrynsiirto-ominaisuudet, että ne riittävät pitämään allaolevan kudoksen kosteana, mutta eivät aiheuta kosteuden kertymistä pisaroiksi; elastisuus; kestävyys; täydelliset bakteerien läpäisyn estävät ominaisuudet; antigeenivaikutusettomuus ja myrkyttömyys; suuri hapenläpipäästökyky; helppo levitettävyyys ja poistettavuus; helppo varastoitavuus; ja suhteellisen edullinen hinta.

Ennestään tunnettujen ihokorvikemateriaalien on havaittu olevan puutteellisia yhden tai useampien edellämainittujen ominaisuuksien suhteen. Näistä tyydyttävimmät ovat muodostuneet kerroksellisistä yhdistelmäkalvoista, joiden ulomman kerroksen, silikonikalvo tai muu synteettinen polymeerikalvo tms., on tarkoitus antaa kestävyyttä tai elastisuutta ja sisempi kerros, kuten kollageeni, puuvillaharso tai Dacron-nöyhtä, on tarkoitettu antamaan mahdollisimman suuren kiinnittyvyyden. Näihin liittyvät rakenneongelmat ovat kuitenkin erittäin vaikeita, koska yhdistelmäkalvoista muodostuneet peitteet

pitää poistaa palohaavan päältä ennen lopullista omakudossiirtoa. Koska näissä peitteissä haavaan kiinnittyminen tavallisesti riippuu kudoksen kasvusta niiden sisemmän kerroksen sisään, on peitteen täydellinen poistaminen vaikeata ja saattaa vaatia haavan uudelleenavaamisen ennen kudossiirtoa. Vaikka tämä ongelma voidaankin voittaa tekemällä sisempi kerros biologisesti hajoavasta materiaalista, on tämän lähestymistavan havaittu johtavan joko siihen, että peite irtoaa ja menettää tehonsa ennenkuin haava on täysin parantunut, tai siihen, että muodostuu huomattava määrä arpikudosta, ellei sisemmän kerroksen biologinen hajoamisnopeus ole tarkkaan säädetty sopimaan yhteen haavan parantumisenopeuden kanssa.

Palohaavojen peitteenä käytettäväksi ihokorvikkeiksi on myös ehdotettu homogeenisia, vettäimeviä kalvoja, jotka ovat muodostuneet hydrofiilisestä, synteettisestä polymeerimateriaalista nimeltä Hydron. Tämä materiaali kiinnittyy kuivaan ja kosteaan kudokseen ja lisäksi se on tavallisiin ääriivoihin muotoutuva, elastista, antigeenivaikutuksetonta, inerttiä ja tarjoaa tehokkaan bakteerien läpäisyä estävän vallin. Sen päähaittapuolia haavapeitemateriaalina ovat suuri vedenläpäisevyys ja huono kestävyys vedellä pestäessä tai kohtalaisen tihkumisen tai vuodon esiintyessä. Lisäksi sen elastisuus häipyy liian nopeasti kuivuessa. Näistä syistä sen ei ole havaittu olevan käytännöllinen suhteellisen pitkäaikaista peittämistä tarvitsevilla palohaavoissa.

Näin ollen tämän keksinnön päätarkoituksena on tarjota uusi materiaali, jonka ominaisuusyhdistelmä on sellainen, että se sopii käytettäväksi palohaavojen ja muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen peitteenä.

Toinen tämän keksinnön tarkoitus on tarjota uusi haavapeitemateriaali, joka tarttuu kudokseen, on elastinen, kestävä ja täysin biologisesti hajoava niin, ettei sitä tarvitse repiä irti haavakohdasta.

Vielä eräs tämän keksinnön tarkoitus on tarjota uusi

edelläolevien tunnusmerkkien mukainen haavapeitemateriaali, joka imee itseensä tihkunestettä silti menettämättä kestävyyttään, ja jolla on sellaiset vedenläpäistävyysominaisuudet, että ne riittävät pitämään allaolevan kudoksen kosteana ilman kosteuspisaroiden muodostusta.

Vielä eräs tämän keksinnön kohde on tarjota edelläolevien tunnusmerkkien mukainen homogeeninen materiaali.

Vielä eräs tämän keksinnön kohde on tarjota edelläolevien tunnusmerkkien mukainen materiaali, joka voidaan helposti ja käytännöllisesti levittää palohaavojen tai muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen päälle.

Nämä ja muut keksinnön kohteena olevat seikat saavutetaan keksinnön mukaisesti siten, että tarjotaan uusia hydrofiilisiä biopolymeerisiä sekapolyelektrolyyttejä, joissa on (a) vesiliukoinen, lineaarinen, anioninen proteiinipolyelektrolyyttikomponentti, joka on johdettu keratiinista, ja (b) vesiliukoinen, lineaarinen, kationinen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentti, joka on johdettu vähintään yhdestä biopolymeeristä, jotka kuuluvat glukosaminoglykaanin ja kollageenin muodostamaan joukkoon.

Tämän keksinnön mukaisista sekapolyelektrolyyteistä muodostuneilla vettäimevillä kalvoilla on sellainen ominaisuusyhdistelmä, että se tekee ne käyttökelpoisiksi biologisesti hajoaviksi palohaavojen ja muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen peitteiksi. Nämä kalvot kiinnittyvät voimakkaasti alapuolella olevaan kudokseen, ovat elastisia, kestäviä, happea hyvin läpäistäviä, adsorboivat haavasta tihkuvia nesteitä menettämättä kestävyyttään, päästävät läpi vesihöyryä siinä määrin, että alapuolella oleva kudos pysyy kosteana ilman kosteuspisaroiden muodostusta ja muodostavat yhtenäisen, bakteerien läpäisyä estävän vallin. Niiden avulla haavakohta voidaan peittää nopeasti ja helposti useilla vaihtoehdoilla tavoilla. Biologisen hajoamisensa vuoksi niitä ei tarvitse erottaa irti. Haavan paranemisen myöhemmässä vaiheessa, kun

haava-alueesta erittyvä kosteus on huomattavasti vähentynyt, mahdollinen jäljelläoleva sekapolyelektrolyyttimateriaali kuivuu ja kovettuu muodostaen suojaavan kuoren, joka irtoaa luonnollisella tavalla jättämättä jälkeensä mitään arpeutumaa.

Tämän keksinnön mukaiset biopolymeeriset sekapolyelektrolyytit ovat veteenliukenemattomia, veden vaikutuksesta turpoavia materiaaleja, jotka on valmistettu vesiliukoisista keratiiniproteiinin johdannaisista ja vähintään yhdestä muusta vesiliukoisesta biopolymeeristä, joka kuuluu glukosaminoglykaanijohdannaisten, kuten kitosaani, ja kollageeniproteiinijohdannaisten muodostamaan joukkoon. Keratiini on proteiini, jonka lähteitä ovat mm. nahka, turkis, tukka, villa, sarvet, kynnet, ravun sakset, linnunokot ja suomut. Se voidaan helposti eristää raaka-ainestaan ja erottaa alfa-keratoosi- ja gamma-keratoosijakeeksi alaan perehtyneiden hyvin tuntemilla menetelmillä, joihin on kuvattu esim. seuraavissa julkaisuissa: Widra, *Mycopathologica et Mycologia Applicata*, Volume 30, ss. 141-144 (1966) ja Rhodes et al., *Mycopathologica et Mycologia Applicata*, Volume 33, ss. 345-348 (1967). Kitosaani on kitiinin deasyloitunut muoto, ja kitiini on glukosaminoglykaani, joka on pääaineosna katkarapujen, rapujen ja hummerien kuorissa ja rihmasienten solunseinissä ja hyönteisten ulkoisissa tuki- ja suojarangoissa. Kitosaania on saatavissa kuidun muodossa esim. firmasta Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri. Kollageeni on kuitumainen proteiini, joka muodostaa pääosan eläimen sidekudoksen, erityisesti nahan, luiden ja jänteiden, valkoisesta kuidusta. Sitä on saatavissa kuidun muodossa esim. firmasta Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri.

Tämän keksinnön mukaisten sekapolyelektrolyyttien valmistuksessa käytetty vesiliukoinen keratiinijohdannainen on lineaarinen polyelektrolyytti, jossa keratiiniryhmä on anionisessa muodossa. Erittäin sopiva anioninen keratiinipolyelektrolyytti on ammoniumkeratinaatti,

joka on saatu peretikkahapolla hapetettujen ihmisen hiusten ammoniumhydroksidiin liukenevana kokonaisjakeena, tai tämän jakeen alfa-keratoosikomponentti, kun valmistuksessa käytetään edellämainittua Rhodes et al:n artikkelissa kuvattua menetelmää. Koska on havaittu viitteitä siihen suuntaan, että ammoniumkeratinaatin alfa-keratoosimuoto olisi vaikutukseltaan vähemmän antigeeninen, asetetaan tämä muoto etusijalle.

Vesiliukoiset glukosaminoglykaani- ja kollageeni johdannaiset, joita käytetään tämän keksinnön mukaisten sekapolyelektrolyyttien valmistuksessa, ovat lineaarisia polyelektrolyyttejä, joissa biopolymeeriryhmä on kationisessa muodossa. Erittäin sopivia kationisia glukosaminoglykaani- ja kollageenipolyelektrolyyttejä ovat näiden biopolymeerien karboksylaattit, kuten niiden asetaatit ja sitraatit, jotka on saatu liuottamalla biopolymeeri vastaavan karboksyylihapon vesiliuokseen.

Anionisen keratiinipolyelektrolyyttikomponentin suhde kationiseen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponenttiin suhde painon mukaan laskettuna voi tämän keksinnön mukaisissa sekapolyelektrolyyteissä vaihdella melko laajoissa rajoissa, mutta edullinen vaihteluväli on noin 1:1 - noin 10:1 ja vielä edullisempi noin 2:1 - noin 5:1. Kun kationisen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentin biopolymeeriosa on glukosaminoglykaanin ja kollageenin seos, on glukosaminoglykaanin suhde kollageeniin painon mukaan laskettuna alueella noin 0,5:1 - noin 2:1.

Kun vesiliukoinen anioninen keratiinipolyelektrolyyttikomponentti saatetaan veden läsnäollessa kosketukseen vesiliukoisen kationisen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentin (so. kationinen glukosaminoglykaani, kationinen kollageeni tai näiden seos) kanssa, järjestyvät polyelektrolyyttikomponentit spontaanisti veteenliukenevammaksi, veden vaikutuksesta turpoavaksi kiinteäksi koherentiksi massaksi. Vaikka ei tarkoin tunnetaakaan sitä reaktiomekanismia, joka johtaa näiden biopolymeeri-

risten, veden vaikutuksesta turpoavien sekapolyelektrolyyttien muodostumiseen, uskotaan, että näiden kahden polyelektrolyytin alkuperäinen toinen toistaan kohtaan osoittama vetovoima johtuu niiden vastakkaisesta nettovauruksesta, ja että biopolymeerimolekyylien lähempi toistensa suhteen vastakkainasettuminen tuo mukanaan monenlaisista steeristä ja kemiallista asettumista ja sitoutumista ja ristikytkymekanismeja eri kohdissa pitkin molekyyliä niin, että muodostuu lomittaisia sekabiopolymeerejä. Joka tapauksessa niiden ominaisuudet eroavat täysin alkuperäisten yksittäisten komponenttien ominaisuuksista.

Vettäimeneessä muodossaan tämän keksinnön mukaiset biopolymeeriset sekapolyelektrolyytit ovat muodonmuutoksia kestäviä hydrogeelejä, joita voidaan käsitellä kuten itsesitkistyvää pastaa tai tahnaa ja näin muovata niistä levymäisiä kalvoja, tasoittaa halkeamiin tai muovata muodonmukaisiksi säiliöiksi tai lasin tai metallin ympärille tai reikien läpi. Niin kauan kuin kosteutta on läsnä, ne pysyvät joustavina ja taipuisina. Kuivussa ne kutistuvat, kiinnittyvät tasaisiin pintoihin, sitkistyvät itsestään ja kovettuvat pakkautuneiden mikrosäikeiden muodostamaan kidemuotoon. Koska sekapolyelektrolyytit päästävät läpi vettä ja laajenevat veden vaikutuksesta, ne voidaan regeneroida vettä lisäämällä dehydratointuneesta muodostaan veden turvottaman geelin muotoon ja sen jälkeen muotoilla uudelleen.

Tämän keksinnön mukaiset biopolymeeriset sekapolyelektrolyytit voidaan valmistaa siten, että sekoitetaan keskenään anionisen keratiinipolyelektrolyyttikomponentin vesiliuosta ja kationisen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentin vesiliuosta saostumisen päätepisteeseen asti ja annetaan sakan kuivua kohesiiviseksi kalvoksi. Kalvo voidaan sitten poistaa tukialustaltaan murtamalla se dehydratointuneessa muodossa ja muodostamalla siitä jauhetta tai kelluttamalla se irti vedessä taipuisan hydrogeelikalvon muodossa.

71944

Vaihtoehtoisessa valmistustavassa voidaan toinen, kiinteässä muodossa oleva polyelektrolyyttikomponentti saattaa kosketukseen toisen polyelektrolyyttikomponentin vesiliuoksen kanssa. Esimerkiksi pelkkä kitosaaniasetaattiliuos voidaan kuivata kiteiseksi kompleksiksi, joka muistuttaa sellofaanilevyä, ja jonka paksuus ja lujuus vaihtelee sen mukaan, miten paljon liuosta on käytetty tietyn alan peittämiseen ennen kuivausta. Kun kitosaaniasetaattilevy saatetaan kosketukseen ammoniumkeratinaatin vesiliuoksen kanssa, muodostuu kitosaanikeratinaattisekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo. Tämä voitaisiin saada aikaan esimerkiksi sivelemällä tai suihkuttamalla ammoniumkeratinaattiliuosta ensimmäiselle kitosaaniasetaattilevylle ja sen jälkeen asettamalla kostutetulle levylle toinen kitosaaniasetaattilevy.

Biopolymeerisiin sekapolyelektrolyytteihin voidaan parempien ominaisuuksien saavuttamiseksi kulloinkin kyseessä olevaa käyttötarkoitusta varten sisällyttää erilaisia lisäaineita, kuten pehmittimiä, antibiootteja, sienten kasvua hillitseviä aineita tai muita farmaseuttisia aineita, soluja, entsyymejä, vasta-aineita, pigmenttejä tms.. Tällaiset lisäaineet voidaan sisällyttää sekapolyelektrolyytteihin joko niiden muodostamisen jälkeen tai yhdessä yhden tai useamman polyelektrolyyttikomponentin kanssa muodostamisen aikana. Esimerkiksi haavapeitteinä käytettäessä sekoitetaan biopolymeerisiin sekapolyelektrolyytteihin mielellään myrkkyyvaikutuksetonta pehmitintä, kuten glyserolia, sellainen määrä, joka riittää parantamaan peitteen taipuisuutta ja/tai tarttumista. Kun käytetään kitosaaniasetaattilevyä yhtenä polyelektrolyyttikomponenttina biopolymeerisiä sekapolyelektrolyyttejä formuloitaessa, on pehmitin edullista sisällyttää kitosaaniasetaattilevyyn esim. siten, että pehmittimen suhde kitosaaniasetaattiin painon mukaan laskettuna on alueella noin 0,5:1 - noin 3:1.

Tämän keksinnön mukaiset veden vaikutuksesta turpoavat kalvot voidaan tehdä hyvin eri paksuisiksi, jolloin

optimaalinen paksuus riippuu käyttötarkoituksesta. Useimpia käyttötarkoituksia ajatellen antaa vähintään noin $2,54 \times 10^{-5}$ m (1 mil) paksuus riittävän vahvuuden ja kestävyiden. Haavapeitteinä käytettävien kalvojen edullisen paksuuden on havaittu olevan noin $2,54 \times 10^{-5}$ - noin $17,78 \times 10^{-5}$ m (noin 1 - 7 mil). Kalvon paksuutta voidaan säätää monilla tavoilla. Esimerkiksi vaihtelemalla sekapolyelektrolyyttien valmistuksessa käytettyjen varastoliuosten sisältämiä polyelektrolyttikomponenttien väkyyksiä, saadaan aikaan paksuudeltaan erilaisia kalvoja. Vaihtoehtoisesti voidaan erikseen muodostetut hydrogeelilevyt laminoida yhteen esim. käyttämällä apuna sopivan pehmittimen (esim. glyseroli-vesiseos) muodostamaa välipäällystettä niin, että saadaan aikaan komposiittihydrogeelikalvo. Tällaisia komposiittikalvoja voidaan valmistaa joko koostumukseltaan samoista tai erilaisista hydrogeelikerroksista. Esimerkiksi sekapolyelektrolyttin kationinen biopolymeeripolyelektrolyttikomponentti voi yhdessä kerroksessa olla kationinen kitosaani ja toisessa kerroksessa kationinen kollageeni.

Tämän keksinnön mukaisten vettäimevien biopolymeeristen sekapolyelektrolyttikalvojen ominaisuusyhdistelmät tekevät niistä erittäin sopivia palohaavojen ja muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen peitteiksi. Nämä kalvot kiinnittyvät nopeasti, tasalaatuisesti ja tiukasti allaoleviin kudoksiin johtuen täysin hydratoituneen tilan jälkeisestä kutistumisesta ja/tai niiden sisältämästä kollageenista, joka aiheuttaa sitoutumisen haavapohjan fibriiniin. Ne kestävät fysikaalista rasitusta ja niitä voidaan paksuntaa kestävyiden parantamistarkoituksessa. Ne imevät suuressa määrin sisäänsä tihkunutta seerumia tai verta ja pysyvät taipuisina ja joustavina niin kauan, kuin kosteutta on läsnä. Niiden vesihöyrynkuljetusominaisuudet ovat sellaiset, että ne päästävät veden haihtumaan sellaisella nopeudella, joka riittää estämään kosteuspisaroiden muodostumisen peitteen alle, mutta nopeus on kuitenkin niin alhainen, että haavan pinnalla säilyy riittävä kos-

71944

teus, joka mahdollistaa haavaa parantavan solujen kulkeutumisen, ja kalvon sisällä säilyy riittävä kosteus ylläpitämässä taipuisuutta ja joustavuutta. Hydrogeelikalvot päästävät läpi happea erittäin hyvin, ja näin ollen siis ilma pääsee sisään, mutta bakteerit jäävät kalvon ulkopuolelle. Kalvojen toimintaa mikrobien ulkopuolelle-sulkijoina voidaan edelleen parantaa sisällyttämällä peitteeseen antimikrobiaineita esim. hydrogeelin valmistuksen yhteydessä, eri hydrogeelikerrosten väliin tai suihkuttamalla tai hieromalla haavapeitteeseen kliinisen tilanteen vaatimusten mukaisesti.

Sekapolyelektrolyyttien ja niiden muodostamien vettäimevien kalvojen valmistuksessa käytetyt materiaalit ovat antigeenivaikutuksettomia ja myrkkyyvaikutuksettomia ja helposti saatavissa olevia. Lisäksi sekapolyelektrolyytit ovat sekä dehydratoituneessa tai hydratoituneessa muodossa helposti varastoitavia huoneenlämpötilassa polyetyleenipusseissa tai alumiinikalvopakkausissa tai muovirasioissa, kunhan ensin on suoritettu sterilointi autoklaavissa, kaasun avulla, alkoholin avulla tai säteilyn avulla.

Vettäimevien sekapolyelektrolyyttikalvojen muodostamat haavapeitteet voidaan helposti ja vaivattomasti levittää haavakohtaan useilla erilaisilla tavoilla. Esimerkiksi hydrogeeli voidaan tehdä etukäteen ja sen jälkeen asettaa haavakohtaan joko etukäteen muodostettuna kalvona tai itsesitkistyvänä tahnana. Vaihtoehtoisesti voidaan sekapolyelektrolyytti valmistaa etukäteen ja levittää haavakohtaan dehydratoituneessa muodossa joko kuivattuna kalvona tai jauheena ja antaa sen sitten imeä itseensä vettä niin, että muodostuu hydrogeelikalvo haavakohtaan in situ. Vielä eräs toteutustapa on se, että haavakohtaan levitetään erikseen anioninen keratiinipolyelektrolyyttikomponentti ja kationinen biopolymeeri-elektrolyyttikomponentti niin, että haavakohtaan muodostuu sekapolyelektrolyytti hydrogeelikalvona in situ. Täs-

sä viimeksimainitussa toteutustavassa voidaan molemmat polyelektrolyyttikomponentit levittää vesiliuoksina tai toinen voidaan levittää vesiliuoksena ja toinen kiinteässä muodossa. Esimerkiksi haavakohtaan voidaan ensin suihkuttaa tai sivellä ammoniumkeratinaatin vesiliuosta, joka sen jälkeen voidaan peittää kuivatulla kitosaaniasetaattikalvolla, joka mielellään sisältää taipuisuutta ja/tai kiinnittymistä edistävän määrän myrkyvaikutuksetonta pehmitintä, kuten glyserolia.

Vettäimevä sekapolyelektrolyyttikalvo voi olla paikoillaan käytännöllisesti katsoen koko haavan paranemisaian, jona aikana se absorboi haavasta tihkuvaa nestettä ja valkoiset verisolut ja makrofagit kulkeutuvat hydrogeelin sisään ja lopuksi kuivuvat ilmaa vasten olevassa pinnassa muodostaen suojaavan kuoren, kun taas kollageenikuiduiksi kehittyvät fibroblastit kiinnittyvät kalvon alapintaan. Orvaskesisolut liikkuvat haavan reunoista keskellepäin näiden kollageenikuitujen läpi kasvaakseen haavan yli ja sulkeakseen sen käyttämällä hyväksi sitä kosteaa tilaa, joka on fibroblastien ja valkosolujen läpätunkeman kalvon välissä. Kosteaa kalvo hajoaa biologisesti ihosolujen, valkosolujen ja makrofagien vaikutuksesta. Haavan paranemisen loppuvaiheessa, kun haava-alueen kosteus on paljolti vähentynyt, jäljelläoleva kalvo kuivuu ja kovettuu suojaavaksi kuoreksi, joka irtoaa pois luonnollisesti jättämättä jälkeensä mitään arpeutumista. Kuivunut kuori voidaan haluttaessa pehmittää ja poistaa käyttämällä apuna glyseriini-vesiseosta.

Vaikka tämän keksinnön mukaisia hydrofiilisiä biopolymeerisiä sekapolyelektrolyyttejä onkin edellä kuvattu viittaamalla pääasiassa niiden käyttökelpoisuuteen haavapeitteeksi sopivina vettäimevinä kalvoina, on selvää, että näillä uusilla materiaaleilla on lukuisia erilaisia tärkeitä käyttömahdollisuuksia. Niitä voidaan käyttää esim. prosteettisissa laitesiiirrännäisissä, arpikudosten peitteinä, ompeleissa, teipeissä, pitkitetyn vaikutuksen omaavissa lääkkeissä ja putkenvuorauksessa ohi-

tusleikkauksissa.

Keksintöä valaistaan tarkemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Varastoliuokset tämän keksinnön mukaisten hydrofiilisten biopolymeeristen sekapolyelektrolyyttien valmistamiseksi tehtiin seuraavalla tavalla.

Kitosaaniasetaattiliuos valmistettiin lisäämällä jatkuvan sekoituksen alaisena 50 mg käytännön laatutuso-olevia katkaravun kitosaanikuituja (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri) 100 ml:aan kylmää 0,25-prosenttista (tilavuus/tilavuus) etikkahappoa. Liuoksesta poistettiin suurikokoiset hiukkaset suodattamalla se Buchner-suppilossa 12-kerroksisen sideharsotyynyn läpi.

Kollageeniasetaattiliuos valmistettiin sekoittamalla 200 mg naudan kollageenikuituja (happoon liukeneva Type III, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri) 100 ml:aan kylmää 0,25-prosenttista (tilavuus/tilavuus) etikkahappoa.

Alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuos valmistettiin seuraavalla tavalla. 12 g puhdasta, kuivaa, vaaleata ihmisen hiusta, josta oli poistettu rasva, ja joka oli pesty, laitettiin 1 litran Erlenmayer-kolviin, jossa oli 320 ml vettä. Lisättiin 80 ml väkevää peretikkahappoa ja kolvi suljettiin tulpalla. Kolvin sisältöä sekoitettiin pyörittämällä ja sen jälkeen se laitettiin jääkaappiin 24 tunnin ajaksi ja sekoitettiin välillä pyörittämällä. Valkaistunut, helposti venyvä ja revitty ("lionnut") hius vapautettiin etikkahaposta dekantamalla ja huuhtelemalla useaan kertaan vedellä. Sitten Sitten tämä pesty, lionnut hius peitettiin 800 ml:lla 3N ammoniumhydroksidia ja sekoitettiin 24 tuntia kylmässä hiuskeratiinin liuottamiseksi. Liuonneen proteiinin

kokonaisjäte (TP, total protein) erotettiin kiinteästä aineesta sentrifugoimalla ja liukenematon ja muuta kuin proteiinia sisältävä jäännös heitettiin pois. Sitten TP-jäte kirkastettiin edelleen Whatman No. 1 suodatinpaperin avulla, dialysoitiin vettä vasten, kunnes dialyssaattissa oli jäljellä vain hyvin vähän ammoniakkia Nesslerin reagenssilla mitattuna, ja sen jälkeen suoritettiin Seitz-mikrosuodatus. Alfa-keratoosi saostettiin TP-jäkeestä lisäämällä erissä 0,1 N suolahappoa samalla sekoittaen. Sakka sentrifugoitiin talteen ja emäliuoksen sisältämä gamma-keratoosi, joka oli antigeeninen kaneille, heitettiin pois. Alfa-keratoosisakka pestiin vedessä, sentrifugoitiin uudelleen ja liuotettiin sen jälkeen 0,1 N ammoniumhydroksidiin. Sitten alfa-keratoosi saostettiin toisen kerran, pestiin ja liuotettiin, ennenkuin se lopullisesti dialysoitiin vettä vasten, mikrosuodatettiin ja varastoitiin steriiliin astiaan. Näin saatu liuos sisälsi noin 7,5 mg alfakeratoosi-ammoniumkeratinaattia per ml.

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 valmistettuja kollageeniasetaatti- ja alfa-keratoosiammoniumkeratinaattivarastoliuosta käytettiin kollageenikeratinaattisekapolyelektrolyytin valmistuksessa. 10 ml kollageeniasetaattiliuosta (sisälsi 20 mg kollageeniasetaattia) ja 10 ml ammoniumkeratinaattiliuosta (sisälsi 75 mg alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuosta) sekoitettiin keskenään muovisessa Petri-maljassa saostumisen päätepisteeseen asti. Kun emäliuos haihdutettiin pois, kuivui sakka kuivaksi, kiteistä muistuttavaksi levyksi. Kun kuivattuun sakaan lisättiin vettä, saatiin itsesitkistynyt, taipuisa, läpikuultava, kohesiivinen kollageenikeratinaattisekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo, joka irroitettiin veden avulla kelluttamalla maljan pohjasta.

71944

Esimerkki 3

Kitosaanikeratinaattisekapolyelektrolyytin valmistuksessa käytettiin esimerkissä 1 valmistettuja kitosaaniasetaatti- ja alfa-keratoosiammoniumkeratinaattivarastoliuosta. 50 ml kitosaaniasetaattiliuosta (sisälsi 25 mg kitosaaniasetaattia) ja 15 ml ammoniumkeratinaattiliuosta (sisälsi 112,5 mg alfa-keratoosiammoniumkeratinaattia) sekoitettiin keskenään muovisessa Petri-maljassa saostumisen päätepisteeseen saakka, jolloin saatiin samea, lähes valkoinen, tarttuva, kelluva sakka. Kun emälius haihdutettiin kuiviin, saatiin kova, hauras, puoliksi läpinäkyvä levy, joka kohosi tai halkeili ylös maljan pohjasta. Kun kuivaan materiaaliin lisättiin vettä, muodostui itsesitkistynyt, sitkeä, venytettävä, leikattava, kohesiivinen kitosaanikeratinaattisekapolyelektrolyytti-hydrogeelikalvo.

Esimerkki 4

Kaikkia kolmea esimerkissä 1 valmistettua varastoliuosta käytettiin kitosaani-kollageenikeratinaattisekapolyelektrolyytin valmistukseen. 30 ml kitosaaniasetaattiliuosta (sisälsi 15 mg kitosaaniasetaattia), 10 ml kollageeniasetaattiliuosta (sisälsi 20 mg kollageeniasetaattia) ja 10 ml ammoniumkeratinaattiliuosta (sisälsi 75 mg alfa-keratoosiammoniumkeratinaattia) sekoitettiin keskenään muovisessa Petri-maljassa saostumisen päätepisteeseen. Kun emälius haihdutettiin, sakka kuivui kiteistä muistuttavaksi levyksi. Kun kuivuneeseen sakkaan lisättiin vettä, muodostui itsesitkistynyt, taipuisa, kohesiivinen kitosaani-kollageenikeratinaattisekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo, joka irroitettiin ja kellutettiin pois maljan pohjasta.

Esimerkki 5

Tämä esimerkki edustaa kitosaanikeratinaattisekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvon valmistusta käyttämällä kiinteätä kitosaaniasetaattikalvoa kationisena kitosaanipolyelektrolyyttikomponenttina.

Kitosaaniasetaattilevy valmistettiin sekoittamalla keskenään 2 ml jääetikkaa, 4 ml glyserolia, 794 ml vettä ja 4 g käyttölaatua olevaa kitosaanikuitua (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri). Seosta sekoitettiin niin kauan, että muodostui liuos. Liuos suodatettiin viiden juustokangaskerroksen läpi, kaadettiin tasaiselle pannulle ja annettiin kuivua taipuisaksi, tarttuvaksi, kohesiiviseksi kitosaaniasetaattilevyksi.

Kun kitosaaniasetaattilevy saatettiin kosketukseen alfa-keratoosiammoniumkeratinaattivarastoliuoksen kanssa, joka oli valmistettu esimerkissä 1, kiinteä levy turposi ja muodostui itsesitkistynyt, taipuisa, kohesiivinen kitosaanikeratinaattisekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo.

Esimerkki 6

4,5 kg painoisen, ketamiinilla nukutetun, koiraspuolisen, valkoisen New Zealand-kanin korvista ajeltiin karva ja se valmisteltiin leikkausta varten. Toisen korvan selkäpuolelta poistettiin täydeltä nahan paksuudelta halkaisijaltaan 2,5 cm suuruinen ympyränmuotoinen pala ja haava kuivattiin haavatupolla. Steriiliä alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuosta tiputettiin haava-alueelle ja sitä ympäröivälle ajellulle nahalle. Ympyränmuotoinen pala ohutta kitosaaniasetaattilevyä (2,4 mg kitosaania per cm^2) asetettiin haava-alueen ja sitä ympäröivän nahan päälle, jolloin muodostui kitosaanikeratinaattisekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvohaavapeite, joka kiinnittyi tiukasti kaikkiin pintoihin muutaman minuutin kuivumisen kuluessa. Alue peitettiin steriilillä vaseliinisideharsolla, sidottiin ja teipattiin. Valmistettiin myös vertailukorva, jossa oleva haava peitettiin vain steriilillä vaseliinisideharsolla, sidottiin ja teipattiin.

Kun koekorva tarkastettiin 10 vuorokauden kuluttua leikkauksesta, siinä havaittiin tasainen, normaalisti parantunut rupi, ja sekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo oli absorboitunut ja häipynyt. Vertailukorva oli paran-

tunut normaalisti, mutta siinä oleva rupi oli keskeltä koholla. 14 vuorokauden kuluttua leikkauksesta oli kummassakin korvassa jäljellä vain pieni jäännösarpi. Aika ajoin tapahtuvassa tarkistuksessa voitiin sekapolyelektrolyyttihydrogeeliin kiinnittynyt sideharsopeite poistaa helposti pelkällä suolaliuospesulla.

Esimerkki 7

Naaraspuolinen, 4,5 kg painava kani valmisteltiin leikkaukseen ja sen vasemmasta kyljestä poistettiin koko nahan paksuudelta ympyränmuotoinen pala, jonka halkaisija oli 3,5 cm. Sitten kohtaan suihkutettiin steriiliä alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuosta, peitettiin keskipainoisella kitosaaniasetaattilevyllä (3,6 mg kitosaania per cm^2), peitettiin vaseliinisideharsolla, sidottiin ja teipattiin.

Kun tarkastettiin 3, 7 ja 10 vuorokauden kuluttua leikkauksesta, ei havaittu mitään merkittäviä muutoksia normaaliin paranemisprosessiin verrattuna. "Sekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvoikkunan" läpi voitiin havaita kapillaarisen verkon muodostuminen ja uuden koduksen perifeeraalinen kasvu kohti keskustaa. Ympäröivälle normaalille nahalle ulottuva hydrogeelikalvo pysyi myös notkeana ja kiinnittyneenä. 10 ja 17 vuorokauden välisenä aikana leikkauksen jälkeen oli vamma kutistunut 1,9 cm:iin halkaisijaltaan ja hydrogeelikalvo oli absorboitunut ja näkyi vain reunassa kerrostuneena alla olevan haava-alueen uuden kudoksen ja päällä olevan kuivan ruven väliin. 20. päivänä leikkauksen jälkeen oli vamma pienentynyt halkaisijaltaan 1,7 cm:iin ja tässä vaiheessa koe keskeytettiin, jotta voitiin tutkia haavakohta histologisesti ja sytokemiallisesti, ennenkuin sekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo oli täysin absorboitunut.

71944

Esimerkki 8

Naaraspuolinen, 4,5 kg painava kani valmisteltiin leikkaukseen ja siitä poistettiin koko nahan paksuudelta $2,5 \times 3,5 \text{ cm}^2$ suorakaiteen muotoinen pala. Haava-alueelle suihkutettiin steriiliä alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuosta ja sen jälkeen asetettiin kaksikerroksinen kitosaaniasetaattilevy (kaksi kerrosta, jotka oli kiinnitetty yhteen alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuoksella, ja levy sisälsi kaikkiaan $6,4 \text{ mg}$ kitosaania/ cm^2) haavan ja sitä ympäröivän nahan päälle. Sitten alue peitettiin steriilillä vaseliinisideharsolla, sidottiin ja teipattiin.

Sekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvo pysyi taipuisana kostean haavakohdan päällä yli 14 vuorokautta. Kuivuuksaan ja vetäytyessään ympäröivän nahan yli aiheutti kalvo rypistymistä, joka helpottui levittämällä glyseriini-vesiliuosta (1:1). Kiihtynyt haavan umpeutuminen ja karvan takaisinkasvu tapahtui 17. ja 27. vuorokauden välisenä aikana leikkauksen jälkeen parantuvan alueen sulkeutuessa kokoon $2 \times 3 \text{ cm}$. Jäljelläoleva tasainen kalvopinta muistutti kovakuorista tarttunutta rupea, jonka alla paraneminen edistyi. Kohdan hoidon kannalta ei enää tarvittu sidettä eikä teippausta ja paraneminen oli tapahtunut täydellisesti 30 vuorokauden kuluttua leikkauksesta.

Esimerkki 9

Kani valmisteltiin leikkaukseen ja nahan täydeltä paksuudelta poistettiin neliömäinen alue, jonka koko oli n. $10 \times 10 \text{ cm}$. Alueelle suihkutettiin alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuosta ja haava-alueen ja ympäröivän nahan päälle levitettiin esimerkin 8 mukainen kaksikerroksinen kitosaaniasetaattilevy. Sitten alue peitettiin steriilillä vaseliinisideharsolla, sidottiin ja teipattiin. Suunnilleen samankokoinen vertailuhaava valmistettiin myös ja peitettiin vain steriilillä

vaseliinisidoharsolla, sidottiin ja teipattiin. Haavakohdat tutkittiin aika ajoin haavan sulkeutumisen suhteen. Kolmen ensimmäisen viikon kuluessa leikkauksen jälkeen haavan umpeutuminen eteni sekapolyelektrolyytti-hydrogeelikalvolla peitettyssä haavassa 50 % suuremmalla nopeudella kuin vertailuhaavassa.

Esimerkki 10

Vuohi valmisteltiin leikkaukseen ja sen toisesta kyljestä poistettiin suorakaiteenmuotoinen alue, jonka koko oli n. 20 x 23 cm, ja toisesta kyljestä poistettiin suorakaiteen muotoinen alue, jonka koko oli n. 18 x 20 cm. Pienempikokoista haavaa käytettiin vertailuhaavana, joka peitettiin vain vaseliiniharsolla, sidottiin ja teipattiin. Suurempikokoinen haava suihkutettiin steriilillä alfa-keratoosiammoniumkeratinaattiliuoksella ja peitettiin esimerkin 8 mukaisella kaksikerroksisella kitosaaniase-taattilevyllä, peitettiin steriilillä vaseliiniharsolla, sidottiin ja teipattiin. Molemmat haavat tutkittiin aika ajoin paranemisen suhteen. Neljän vuorokauden kuluttua leikkauksesta oli sekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvolla peitetty haava täysin peittynyt fibroblasteilla, kun taas vertailuhaavassa ei näkynyt mitään merkkejä paranemisesta. 14 vuorokauden kuluttua leikkauksesta oli sekapolyelektrolyyttihydrogeelikalvolla peitetty haava umpeutunut 5 cm, kun taas vertailuhaava oli umpeutunut alle 2,5 cm. 66 vuorokauden kuluttua leikkauksesta oli hydrogeelikalvolla peitetty haava umpeutunut kokoon 2,5 x 7,6 cm, kun taas vertailuhaava oli 78 vuorokauden kuluttua leikkauksesta umpeutunut vain kokoon 5 x 10 cm.

Patenttivaatimukset:

1. Hydrofiilinen biopolymeerinen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että se muodostuu (a) vesiliukoisesta, lineaarisesta, anionisesta proteiinipolyelektrolyyttikomponentista, joka on johdettu keratiinista, ja (b) vesiliukoisesta, lineaarisesta, kationisesta biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentista, joka on johdettu vähintään yhdestä biopolymeeristä, jotka kuuluvat glukosaminoglykaanin ja kollageenin muodostamaan joukkoon.

2. Vaatimuksen 1 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainittu anioninen proteiinipolyelektrolyyttikomponentti on ammoniumkeratinaatti.

3. Vaatimuksen 2 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainitun ammoniumkeratinaatin keratiiniryhmä on alfa-keratoosi.

4. Minkä tahansa edelläolevan vaatimuksen mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainittu glukosaminoglykaani on kitosaani.

5. Minkä tahansa edelläolevan vaatimuksen mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainittu kationinen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentti on biopolymeerikarboksylaatti.

6. Vaatimuksen 5 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainittu biopolymeerikarboksylaatti on biopolymeeriasetaatti.

7. Vaatimuksen 1 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainitun anionisen proteiinipolyelektrolyyttikomponentin suhde mainittuun kationiseen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponenttiin painon mukaan laskettuna on alueella noin 1:1 - noin 10:1.

8. Vaatimuksen 7 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainitun anionisen proteiinipolyelektrolyyttikomponentin suhde mainittuun kationiseen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponenttiin painon mukaan laskettuna on alueella noin 2:1 - noin 5:1.

9. Vaatimuksen 8 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainitun kationisen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentin biopolymeeriryhmä on kitosaanin ja kollageenin seos, jossa kitosaanin suhde kollageeniin painon mukaan laskettuna on välillä noin 0,5:1 - noin 2:1.

10. Vaatimuksen 9 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainittu anioninen proteiinipolyelektrolyyttikomponentti on ammoniumkeratinaatti ja mainittu kationinen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentti on kitosaniasetaatin ja kollageeniasetaatin seos.

11. Vaatimuksen 8 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainittu anioninen proteiinipolyelektrolyyttikomponentti on ammoniumkeratinaatti ja mainittu kationinen biopolymeeripolyelektrolyyttikomponentti joko kitosaniasetaatti tai kollageeniasetaatti.

12. Vaatimuksen 10 tai 11 mukainen sekapolyelektrolyytti, t u n n e t t u siitä, että mainitun ammoniumkeratinaatin keratiiniryhmä on alfa-keratoosi.

13. Haavapeitteeksi tarkoitettu seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää minkä tahansa edelläolevan vaatimuksen mukaista sekapolyelektrolyyttiä ja taipuisuutta ja/tai tarttumista parantavan määrän myrkkyyvaikutuksetonta pehmitintä.

14. Vaatimuksen 13 mukainen seos, t u n n e t t u siitä, että mainittu pehmitin on glyseroli.

15. Hydrogeeli, t u n n e t t u siitä, että se sisältää minkä tahansa edelläolevan vaatimuksen 1-12 mukaista sekapolyelektrolyyttiä vettä imeneessä muodossa.

16. Kalvo, t u n n e t t u siitä, että se koostuu vähintään yhdestä vaatimuksen 15 mukaisesta hydrogeelistä ja mainitun kalvon paksuus on vähintään noin $2,54 \times 10^{-5}$ m (1 mil).

17. Vaatimuksen 16 mukainen kalvo, t u n n e t t u siitä, että kationinen kitosaani ja kationinen kollageeni ovat läsnä samassa hydrogeelikerroksessa tai toinen toisessa ja toinen toisessa kahdesta erillisestä kerroksesta.

18. Biologisesti hajoava palohaavojen ja muiden paljaassa kudoksessa olevien haavojen peite, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaatimuksen 16 tai vaatimuksen 17 mukaisen kalvon.

19. Vaatimuksen 18 mukainen peite, t u n n e t t u siitä, että mainittu kalvo sisältää taipuisuutta ja/tai tarttuvuutta parantavaa pehmitintä.

Patentkrav:

1. Hydrofil biopolymer kopolyelektrolyt, k ä n n e t t e c k n a d därav, att den är bildad av (a) en vattenlöslig, lineär anjonisk proteinpolyelektrolytkomponent härledd från keratin, och (b) en vattenlöslig, lineär, katjonisk biopolymerpolyelektrolytkomponent härledd från minst en biopolymer vald ur gruppen bildad av glukosaminoglykan och kollagen.

2. Kopolyelektrolyt enligt kravet 1, k ä n n e t t e c k n a d därav, att nämnda anjoniska proteinpolyelektrolytkomponent är ammoniumkeratinat.

3. Kopolyelektrolyt enligt kravet 2, k ä n n e t t e c k n a d därav, att keratingruppen av nämnda ammoniumkeratinat är alfa-keratos.

4. Kopolyelektrolyt enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t t e c k n a d därav, att nämnda glukosaminoglykan är kitosan.

5. Kopolyelektrolyt enligt något av de föregående kraven, k ä n n e t t e c k n a d därav, att den nämnda katjoniska biopolymerpolyelektrolytkomponenten är ett biopolymerkarboxylat.

6. Kopolyelektrolyt enligt kravet 5, k ä n n e t t e c k n a d därav, att nämnda biopolymerkarboxylat är ett biopolymeracetat.

7. Kopolyelektrolyt enligt kravet 1, k ä n n e t t e c k n a d därav, att förhållandet mellan nämnda anjoniska pro-

teinpolyelektrolytkomponent till nämnda katjoniska biopolymerpolyelektrolytkomponent beräknat på vikten är inom området cirka 1:1 - cirka 10:1.

8. Kopolyelektrolyt enligt kravet 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att förhållandet mellan nämnda anjoniska proteinpolyelektrolytkomponent till nämnda katjoniska biopolymerpolyelektrolytkomponent beräknat på vikten är inom området cirka 2:1 - cirka 5:1.

9. Kopolyelektrolyt enligt kravet 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att biopolymergruppen av nämnda katjoniska biopolymerpolyelektrolytkomponent är en blandning av kitosan och kollagen med ett förhållande mellan kitosan och kollagen beräknat på vikten av mellan cirka 0,5 : 1 - cirka 2:1.

10. Kopolyelektrolyt enligt kravet 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda anjoniska proteinpolyelektrolytkomponent är ammoniumkeratinat, och nämnda katjoniska biopolymerpolyelektrolytkomponent är en blandning av kitosanacetat och kollagenacetat.

11. Kopolyelektrolyt enligt kravet 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda anjoniska proteinpolyelektrolytkomponent är ammoniumkeratinat, och nämnda katjoniska biopolymerpolyelektrolytkomponent är antingen kitosanacetat eller kollagenacetat.

12. Kopolyelektrolyt enligt kravet 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att keratingruppen av nämnda ammoniumkeratinat är alfa-keratos.

13. Såsom sårförband avsedd komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en kopolyelektrolyt enligt något av de föregående kraven och en elasticitets- och/eller adhesionsförbättrande mängd av ett icke-toxiskt plasticitets- eller mjukmedel.

14. Komposition enligt kravet 13, k ä n n e t e c k n a d därav, att plasticitets- eller mjukmedlet är glycerol.

15. Hydrogel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en kopolyelektrolyt enligt något av de föregående kraven 1-12 i hydraterad form.

16. Membran, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar minst ett skikt av hydrogel enligt kravet 15, vilket membran har en tjocklek av minst cirka $2,54 \times 10^{-5}$ m (1 mil).

17. Membran enligt kravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att både katjonisk kitosan och katjoniskt kollagen är närvarande antingen i samma hydrogelskikt eller i två skilda hydrogelskikt.

18. Biodegraderbart förband för brännsår och andra sår med blottad vävnad, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar ett membran enligt kravet 16 eller kravet 17.

19. Förband enligt kravet 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda membran innehåller en elasticitets- och/eller adhesionsförbättrande mängd av ett icke-toxiskt plasticitets- eller mjukmedel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 060 081 (A 61 L 15/00),
4 074 366 (A 61 F 1/00).