



(51) МПК

A61L 31/04 (2006.01)*A61L 31/14* (2006.01)*A61L 27/24* (2006.01)*A61L 27/54* (2006.01)*A61L 27/56* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011133948/15, 18.01.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.01.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.01.2009 US 61/145,334

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2013 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 10.11.2014 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2288001 C2, 27.11.2006. US 2008/
107710 A1, 08.05.2008. US 2004/0234577 A1,
25.11.2004.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.08.2011(86) Заявка РСТ:
IV 2010/000200 (18.01.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/082138 (22.07.2010)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

Петер ГАЙСТЛИХ (CH),
Лотар ШЛЁССЕР (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ГАЙСТЛИХ ФАРМА АГ (CH)

(54) СПОСОБ И МЕМБРАНА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Регенерация или приживление ткани стимулируется при использовании структуры, включающей многослойную пластину коллагенового мембранного материала, который включает пластинчатый барьерный материал из очищенного коллагена, полученного из природной содержащей коллаген ткани, барьерный пластинчатый материал, включающий барьерный слой с внешней гладкой барьерной

поверхностью и волокнистую поверхность, которая находится напротив гладкой барьерной поверхности. Структура дополнительно включает матриксный слой коллагенового губчатого материала, примыкающий к волокнистой поверхности. Матриксный слой коллагенового губчатого материала рассасывается организмом субъекта при более высокой скорости, чем барьерный пластинчатый материал. 19 з.п. ф-лы, 3 ил., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61L 31/04 (2006.01)*A61L 31/14* (2006.01)*A61L 27/24* (2006.01)*A61L 27/54* (2006.01)*A61L 27/56* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011133948/15, 18.01.2010**(24) Effective date for property rights:
18.01.2010

Priority:

(30) Convention priority:
16.01.2009 US 61/145,334(43) Application published: **27.02.2013** Bull. № 6(45) Date of publication: **10.11.2014** Bull. № 31(85) Commencement of national phase: **16.08.2011**(86) PCT application:
IB 2010/000200 (18.01.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/082138 (22.07.2010)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**Peter GAJSTLIK^h (CH),
Lotar ShLESSER (DE)**

(73) Proprietor(s):

GAJSTLIK^h FARMA AG (CH)**(54) TISSUE REGENERATION METHOD AND MEMBRANE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: tissue regeneration or healing is stimulated when using a structure comprising a multilayer plate of a collagen membrane material, which contains a lamellated barrier material of pure collagen prepared of a natural collagen tissue; the lamellated barrier material containing a barrier layer with an outer smooth barrier surface and a fibre surface, which is

opposite the outer smooth barrier surface. The structure additionally contains a matrix layer of a collagen sponge material adjoining the fibre surface.

EFFECT: matrix layer of the collagen sponge material is absorbed by an individual's body at a higher rate, than the lamellated barrier material.

20 cl, 3 dwg, 5 ex

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Эта заявка заявляет приоритет временной заявки США №61/145,334, поданной 16 января 2009 года, которая является введенной в данную заявку в качестве ссылки в своей целостности для всех целей.

5 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в общем случае относится к способам регенерации, восстановления или трансплантации ткани.

Обсуждение уровня техники

10 Различные типы мембран использовались для восстановления и регенерации ряда типов тканей, включая кожу, слизистую оболочку, мениск, хрящ, позвоночные диски, связки и кости.

Трансплантация кожи для восстановления поврежденной кожной ткани представляла собой признанную процедуру в течение некоторого времени. Применение кожных трансплантатов с расщепленной толщиной и свободных от слизистой оболочки трансплантатов кожи в вестибулярных углублениях и других типах родственной хирургии в ротовой полости представляло собой признанную процедуру в течение некоторого времени. В дополнение к этому применение свободных трансплантатов слизистой оболочки, взятых из щечной слизистой оболочки, использовалось для 15 восстановления присоединенных поверхностей слизистой оболочки в областях лишенных зубов альвеолярных отростков челюсти, в частности, в сочетании с применением образующих корень имплантатов.

Несмотря на то что такие процедуры трансплантации являются хорошо зарекомендовавшими себя, разработка эффективного аллопластического или 25 ксеногенного замещающего материала для трансплантации с целью восстановления и регенерации нормальной кожи и слизистой оболочки будут обеспечивать значительно более широкое применение вестибулопластики или других хирургических процедур.

Патент США №.6,713,085 раскрывает мембрану для регенерации кожи и слизистой оболочки, включающую барьерный слой, содержащий внешнее барьерное покрытие 30 гладкого коллагена и противоположно расположенное волокнистое покрытие, где матриксный слой может прилегать к покрытию волокнистого коллагена в виде жидкой суспензии.

Все еще остается потребность в области техники в усовершенствовании стимуляции регенерации ткани, например, после хирургических процедур.

35 КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с настоящим изобретением регенерация ткани, восстановление или трансплантация могут осуществляться при использовании способной к рассасыванию многослойной структуры, которая включает пластинчатый барьерный материал из очищенного коллагена, полученного из природной содержащей коллаген ткани, и 40 дополнительный слой губчатого коллагена. Барьерный пластинчатый материал включает барьерный слой, содержащий внешнюю гладкую барьерную поверхность и волокнистое покрытие с противоположной стороны указанного гладкого барьерного покрытия. Многослойная структура дополнительно включает матриксный слой коллагенового губчатого материала, примыкающий к волокнистому покрытию.

45 Матриксный слой коллагенового губчатого материала рассасывается организмом при более высокой скорости, чем коллагеновый пластинчатый материал.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

ФИГ.1 представляет собой вид сверху, который демонстрирует пластырь

коллагенового материала, покрывающий участок ткани, который подвергается обработке в соответствии с настоящим изобретением.

ФИГ.2 представляет собой вид сбоку в разрезе, который демонстрирует коллагеновый барьерный пластырь, используемый для получения рассасываемой многослойной структуры ФИГ.3.

ФИГ.3 представляет собой вид сбоку в разрезе, который демонстрирует рассасываемую многослойную структуру в соответствии с настоящим изобретением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

В соответствии с некоторыми воплощениями настоящее изобретение обеспечивает композицию и способ для стимуляции регенерации или восстановления ткани, такой как слизистая оболочка (оральная, урогенитальная), кожа, мениск, хрящ, позвоночный диск, кость или связка.

В некоторых воплощениях изобретение обеспечивает композицию и способ для стимуляции регенерации или восстановления слизистой оболочки. В связи с лечением слизистой оболочки, несмотря на то что способ иногда описывается в связи со стимуляцией регенерации или восстановления слизистой оболочки в ротовой полости после специфических типов оральной хирургии, будет понятным, что способ может использоваться для стимуляции регенерации или восстановления слизистой оболочки в любой части тела организма, которая имеет поврежденную ткань слизистой оболочки.

Несмотря на то что изобретение иногда описывается в связи с восстановлением и регенерацией ткани слизистой оболочки в лечении повреждений слизистой оболочки, будет понятным, что изобретение также является применимым к регенерации и восстановлению других типов тканей, таких как кожа, мениск, хрящ, позвоночный диск, связка или кость.

В некоторых воплощениях изобретение обеспечивает композицию и способ для стимуляции регенерации поврежденной, травмированной, больной, раненой, удаленной или отсутствующей ткани, стимуляции или облегчения приживления ткани в организме субъекта.

В некоторых воплощениях способ стимуляции регенерации ткани, стимуляции восстановления ткани, стимуляции или облегчения приживления ткани или их комбинации включает покрытие площади поврежденной, травмированной, больной, раненой, удаленной или отсутствующей ткани в организме субъекта с помощью способной к рассасыванию многослойной структуры, стимулирующей регенерацию ткани или стимулирующей приживление, которая включает тонкослойный барьерный материал из очищенного коллагена, полученный из природной содержащей коллаген ткани, где указанный тонкослойный барьерный материал включает внешнюю гладкую барьерную поверхность и дополнительно включает волокнистую поверхность, находящуюся напротив указанной гладкой барьерной поверхности, где указанная многослойная структура дополнительно включает матриксный слой, включающий коллагеновый губчатый материал. Способ дополнительно включает, по крайней мере, один приспособляющийся, прикрепляющийся и фиксирующий коллагеновый барьерный пластинчатый материал поверх указанной поверхности, при этом указанный матриксный слой размещается между указанной поверхностью и указанной волокнистой поверхностью и позволяет указанной поверхности лечить или восстанавливать ткань, где указанный матриксный слой коллагенового губчатого материала рассасывается организмом субъекта при существенно более высокой скорости, чем указанный пластинчатый материал коллагенового барьера.

Пластырь может фиксироваться сверху на поверхности ткани, которую подвергают

лечению, например, с помощью швов или фибринового клея, и ткань, таким образом, получает возможность излечиваться и регенерировать.

В некоторых воплощениях указанная многослойная структура имеет толщину приблизительно 0,5-8 мм.

5 В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса включает свиной коллаген S, коровий коллаген I/III, рекомбинантный коллаген I или III, рекомбинантный коллаген I/III или их смесь. В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса также включает хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту, обычно в соотношении от 0 до 30% по весу.

10 В некоторых воплощениях способ в соответствии с изобретением включает покрытия поверхности поврежденной, травмированной, больной, раненой, удаленной или отсутствующей ткани в организме субъекта с помощью коллагенового губчатого матриксного материала. Коллагеновый губчатый материал потом покрывается с помощью коллагенового пластинчатого материала, полученного из природной
15 содержащей коллаген ткани, где пластинчатый материал включает барьерный слой, содержащий внешнюю гладкую барьерную поверхность, и дополнительно включает волокнистую поверхность, находящуюся напротив указанной гладкой барьерной поверхности. Губчатый материал примыкает к пластинчатому материалу очищенного коллагена, где матриксный слой находится между поверхностью, которая подвергается
20 обработке, и волокнистой лицевой частью.

В некоторых воплощениях изобретение представляет собой структуру, которая стимулирует регенерацию/восстановление или приживление для стимуляции регенерации ткани или для стимуляции или облегчения приживления ткани путем покрытия
25 поверхности поврежденной, травмированной, больной, раненой, удаленной или отсутствующей ткани в организме субъекта, включающую рассасываемую многослойную структуру, которая включает пластинчатый барьерный материал из очищенного коллагена, полученного из природной содержащей коллаген ткани, где барьерный пластинчатый материал включает барьерный слой, включающий внешнюю
30 гладкую барьерную поверхность и дополнительно включает волокнистую поверхность, находящуюся напротив указанной гладкой барьерной поверхности, где указанная многослойная структура дополнительно включает матриксный слой, включающий коллагеновый губчатый материал, примыкающий к указанной волокнистой поверхности, где указанный матриксный слой коллагенового губчатого материала приспособляется так, чтобы примыкать к указанной поверхности, а указанная многослойная структура
35 приспособляется так, что указанный матриксный слой рассасывается организмом субъекта при существенно более высокой скорости, чем указанный пластинчатый материал коллагенового барьера.

В некоторых воплощениях матриксный слой приклеивается или прикрепляется к указанной волокнистой лицевой части. В некоторых воплощениях многослойная
40 структура имеет толщину приблизительно 0,5-8 мм. В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса включает коллаген животного или человеческого происхождения, а также из рекомбинантного источника, такого как свиной коллаген S, коровий коллаген I/III, рекомбинантный коллаген I или III, рекомбинантный коллаген I/III или их смесь. В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса также включает хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту, обычно в соотношении
45 от 0 до 30% по весу. В некоторых воплощениях многослойная структура несет, по крайней мере, один ростовой фактор. В некоторых воплощениях, по крайней мере, один ростовой фактор представляет собой выбранный из группы, которая состоит из

эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), члена семейства фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста кератиноцитов (KGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF- β), C1F (фактора, индуцирующего образование хряща), по крайней мере, одного из BMP 1-14 (морфогенетических белков костей), колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) или их смеси. В некоторых воплощениях фактор роста представляет собой PDGF.

В некоторых воплощениях матриксный слой приспособливается для того, чтобы рассасываться организмом субъекта при приблизительно той же скорости, которая характерна для роста клеток ткани, в частности клеток мезенхимального и эктодермального происхождения, расположенных снизу от указанного слоя мембранного матрикса на указанном участке. Эта скорость модифицируется в случае включения ростового(ых) фактора(ов). В некоторых воплощениях указанный матриксный слой приспособливается для того, чтобы рассасываться организмом субъекта при приблизительно той же скорости, которая характерна для роста клеток ткани, примыкающих к указанному мембранному матриксному слою на указанном участке, где указанные клетки представляют собой эпителиальные клетки. Эта скорость модифицируется в случае включения ростового(ых) фактора(ов). В некоторых воплощениях матриксный слой приспособливается для того, чтобы полностью рассасываться указанным организмом в пределах приблизительно 2-5 недель после указанного покрытия. В некоторых воплощениях коллагеновый барьерный пластинчатый материал приспособливается для того, чтобы полностью рассасываться в пределах приблизительно 6-11 недель после указанного покрытия. В некоторых воплощениях структура приспособливается так, что указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал покрывает указанную поверхность без полного рассасывания, по крайней мере, приблизительно на 50% дольше, чем существенно полное рассасывание матриксного губчатого слоя организмом. В некоторых воплощениях структура приспособливается так, что указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал покрывает указанную поверхность без полного рассасывания, по крайней мере, приблизительно на 100% дольше, чем существенно полное рассасывание матриксного губчатого слоя организмом.

В соответствии с определенными воплощениями настоящего изобретения, как показано на Фиг.1, дефект или участок, который подвергается обработке в ткани тканевой поверхности М субъекта может восстанавливаться путем размещения пластыря 10 на дефекте и закрепления пластыря по границам тканевой поверхности вокруг дефекта. Участок с наложенным на него пластырем может потом позволять осуществлять заживление или восстановление ткани. На Фиг.1 показан пластырь 10, наложенный с помощью швов 12 на тканевую поверхность М. Альтернативно пластырь может накладываться поверх дефекта путем адгезивного связывания пластыря с окружающей тканью хозяина или другими структурами, окружающими участок, который подвергается обработке, например, при использовании органического клея (например, фибринового клея), как является известным в области техники, или с помощью другого приемлемого способа.

Пластырь 10 может быть образован из структуры, включающей пластинчатый материал коллагенового барьера с приемлемой эластичностью для точного соответствия форме поверхности ткани, по отношению к которой он применяется. В одном воплощении коллагеновый барьерный пластинчатый материал обладает достаточной прочностью для того, чтобы быть приспособленным к наложению швов на

травмированную тканевую поверхность и для того, чтобы защитить поверхность ткани от травмы в ходе процесса заживления.

Коллагеновый барьерный пластинчатый материал для формирования пластыря в соответствии с одним воплощением настоящего изобретения показан на Фиг.2 как 14. Пластырь 14 включает единичный коллагеновый барьерный слой 16, имеющий гладкую барьерную поверхность 18 на одной стороне, текстурированную или волокнистую поверхность 20 на другой стороне, напротив гладкой поверхности. Гладкая поверхность 18 может быть непористой для обеспечения механической защиты поврежденного участка. Волокнистая поверхность 20 позволяет клеткам расти на ней. В процессе применения гладкая поверхность может быть ориентирована в стороне от поверхности, которая подвергается лечению, а волокнистая поверхность может быть ориентирована к участку, который подвергается лечению.

В некоторых воплощениях коллагеновый барьерный пластинчатый материал 16 может предпочтительно представлять собой коллаген I, коллаген III или их смесь. Один приемлемый материал для этого слоя представляет собой BioGide[®] от Ed. Geistlich Sohne AG für Chemische Industrie. BioGide[®] материал получают из перитонеальной мембраны свиньи, он описывается в патенте США №5,837,278, который является введенным в данную заявку в качестве ссылки.

Фиг.3 показывает многослойную структуру 14', которая может использоваться в соответствии с настоящим изобретением. Эта мембрана включает первый коллагеновый барьерный слой 16, как показано на Фиг.2, и дополнительно включает второй коллагеновый матриксный слой 22, который может быть или может не быть присоединенным или прикрепленным к волокнистой поверхности 20 первого коллагенового слоя барьерного пластинчатого материала 16 для размещения напротив поверхности ткани для ускорения регенерации или пересадки ткани. Коллаген второго матриксного слоя 22 может включать или существенно состоять из коллагенового губчатого вещества с существенным влиянием на свойства клеточной адгезии, пролиферации, инвазии и дифференциации для регенерации/восстановления клеток.

В некоторых воплощениях как слой коллагенового барьерного пластинчатого материала, так и матриксный слой губчатого коллагена, являются полностью рассасываемыми организмом субъекта.

В некоторых воплощениях матриксный слой рассасывается организмом указанного субъекта при приблизительно той же скорости, которая характерна для роста клеток ткани, лежащих под указанным мембранным матриксным слоем на указанном участке. Эта скорость модифицируется в случае включения ростового(ых) фактора(ов). В некоторых воплощениях указанные клетки представляют собой эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, хондроциты, синовиальные клетки, клетки позвоночных дисков, теноциты или остеобласты. В некоторых воплощениях клетки представляют собой эпителиальные клетки. В некоторых воплощениях матриксный слой существенно полностью рассасывается указанным организмом в пределах приблизительно 2-5 недель после указанного покрытия. В некоторых воплощениях коллагеновый барьерный пластинчатый материал существенно полностью рассасывается в пределах приблизительно 6-11 недель после указанного покрытия. В некоторых воплощениях, по крайней мере, часть указанного коллагенового барьерного пластинчатого материала покрывает указанный участок без полного рассасывания, по крайней мере, приблизительно на 50% дольше существенно полного рассасывания указанного матриксного слоя указанным организмом. В некоторых воплощениях, по крайней мере, часть указанного коллагенового барьерного пластинчатого материала покрывает

указанный участок без полного рассасывания, по крайней мере, приблизительно на 100% дольше существенно полного рассасывания указанного матриксного слоя указанным организмом.

Коллагеновый губчатый материал (например, продукт Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) может образовываться из соединительной ткани разнообразных животных и органов, таких как ткань кожи телят или свиньи. В некоторых воплощениях коллагеновое губчатое вещество может преимущественно представлять собой коллаген I, например более 50% коллагена I, например, приблизительно 95% коллагена I. Коллагеновое губчатое вещество может также содержать коллаген III, например, в количестве приблизительно 5% по весу. В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса также включает хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту, обычно в соотношении от 0 до 30% по весу. Коллагеновое губчатое вещество может рассасываться организмом субъекта при приблизительно той же скорости, которая характерна для роста клеток ткани (таких, как эпителиальные клетки), лежащих под структурой в соответствии с изобретением на участке, который подвергается лечению. Слой коллагенового губчатого матрикса может включаться в состав волокнистой структуры, которая поддерживает образование новой ткани посредством существенного влияния на клеточную адгезию, пролиферацию, инвазию и дифференциацию. В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса может применяться в виде жидкой суспензии и приклеиваться к волокнистому слою с противоположной стороны барьерного слоя с помощью высушивания, например высушивания замораживанием.

В некоторых воплощениях барьерный слой остается в организме, по крайней мере, приблизительно на 50% дольше, чем губчатый слой, перед полным рассасыванием. В других воплощениях барьерный слой остается в организме, по крайней мере, приблизительно на 75%, 100%, 125%, 150%, 175% или, по крайней мере, приблизительно на 200% дольше, чем губчатый слой, перед полным рассасыванием.

Барьерный слой структуры может покрывать поверхность, которая подвергается лечению, в течение, по крайней мере, приблизительно 6-11 недель или дольше, например приблизительно, по крайней мере, 6-8 недель, перед полным рассасыванием барьерного слоя.

В некоторых воплощениях слой коллагенового губчатого матрикса может полностью рассасываться в течение, по крайней мере, приблизительно 2-5 недель или дольше, остающийся материал пластинчатого барьера в течение, по крайней мере, приблизительно дополнительных 5-6 недель или дольше после существенно полного рассасывания матриксного слоя коллагенового губчатого вещества.

В некоторых воплощениях время рассасывания конструкции коллагенового пластыря может изменяться путем обработки сложного материала пластыря с помощью УФ облучения, дегидротермальной обработки (100-160°C, вакуум, 12-240 часов), поперечно сшивающих агентов для химического перекрестного связывания нулевой длины или ненулевой длины, например, с помощью карбодиимида, такого как EDC ((N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид-гидрохлорид, CDI (N,N-карбоксихидиимидазол), СМС (1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодиимид), альдегиды/диальдегиды (формальдегид, глутаральдегид, альдегид гиалуроновой кислоты), перекрестно сшивающих агентов растительного происхождения (например, гинепина) и альдоз/кетоз (например, рибозы) или подобных им, или их комбинаций.

BioGide® барьерный материал, как описывается выше, типично имеет скорость рассасывания в организме приблизительно 6-8 недель. Время рассасывания как

барьерного, так и слоя коллагенового губчатого вещества может контролироваться путем перекрестного связывания. Например, слой коллагенового губчатого вещества может быть перекрестно связанным так, что достигается полное рассасывание в пределах приблизительно 2-5 недель в организме с помощью применения УФ облучения с помощью УФ лампы приблизительно 10-20 В (например, приблизительно 15 В), при расстоянии приблизительно 15-45 см (например, приблизительно 30 см) от поверхности слоя коллагенового губчатого вещества двуслойной мембраны в течение приблизительно 2-4 часов (например, приблизительно 3 часов). Типичная длина волны представляет собой УФ-С лучи в пределах приблизительно от 100 нм до приблизительно 280 нм (например, 253,7 нм). В другом примере перекрестное связывание с помощью дегидротермальной обработки может осуществляться при условиях вакуума при <200 мбар и 100 градусах Цельсия в течение 24 часов. Перекрестное связывание с помощью EDC может осуществляться при использовании водного раствора приблизительно 0,1-0,6 г EDC на приблизительно 0,3-2 г коллагенового губчатого матрикса (например, приблизительно 0,3 г EDC на 1,0 г коллагенового матрикса). Могут использоваться другие агенты для перекрестного связывания, такие как гиалуронан, гексэтилендиизоциамат, N-гидроксисукцинимид (NHS) и глоксал. На грамм коллагена для перекрестного связывания может использоваться приблизительно от 10 до 300 мг (например, приблизительно 100 мг) альдегида гиалуроновой кислоты.

В некоторых воплощениях в жидкую суспензию коллагенового губчатого вещества включается гепарин, олигосахариды, полученные из гепарина, гиалуроновая кислота, глюкозаминогликаны (например, хондроитин-4-сульфат) или их смесь (1-30% по весу, например 2-10% по весу).

Кроме того, комбинация первого и второго слоев 16 и 22 повышает толщину мембраны 14' для легкости обращения и ускорения заживления. Толщина мембраны может варьировать в зависимости от применения, но будет типично колебаться от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 8 мм с возможным интервалом от приблизительно 2 мм до приблизительно 5 мм, толщина приблизительно 3 мм представляет собой одну из возможностей.

Первый слой 16 в воплощениях, показанных на Фигурах 2 и 3, может быть получен разнообразными путями, включающими, но без ограничения таковыми, этапы процесса, описанного в патенте США №5,837,278; при использовании других животных тканей (плевры, мезентерия, перикарда, твердой мозговой оболочки, кишечника) и/или мембран, путем деаэрации и высушивания на воздухе жидкой суспензии (подобная пленке прозрачная мембрана); путем деаэрации и высушивания в вакууме жидкой суспензии (подобная пленке прозрачная мембрана); или при использовании уплотненных губчатых веществ. Первый слой 16 может быть изготовлен из коллагена I, II, III, IV, IX, X и XI свиньи, коровы, лошади или может быть получен с помощью рекомбинантной технологии или комбинаций этих типов коллагена.

Второй коллагеновый губчатый матриксный слой 22 в одном воплощении, как показано на Фиг.3, представляет собой, например, высушенную замораживанием жидкую суспензию коллагена.

Второй коллагеновый губчатый слой 22 может быть сформирован из кожи коровы, свиньи или из рекомбинантного кожного материала и может быть образован из кожного материала свиньи, коровьего коллагена I/III или рекомбинантного коллагена I и рекомбинантного коллагена I/III, а также может дополнительно включать хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту обычно в соотношении от 0 до 30% по весу.

В воплощении, показанном на Фиг.3, первый и второй мембранные слои 16 и 22

могут соединяться друг с другом или объединяться любым приемлемым образом. Примеры трех приемлемых способов комбинации включают: присоединение первого мембранного слоя ко второму мембранному слою с помощью фибринового клея или любого другого типа клея; присоединение первого мембранного слоя ко второму мембранному слою при использовании коллагеновой суспензии; или покрытие первого мембранного слоя с помощью суспензии губчатого коллагена, а потом высушивание замораживанием комбинации.

Является возможным использовать объединенные первый и второй слои без каких-либо дополнительных материалов, подобных фактору роста.

В некоторых воплощениях, по крайней мере, один ростовой фактор, такой как EGF (эпидермальный фактор роста), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), член семейства фактора роста фибробластов (FGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), PDGF (тромбоцитарный фактор роста AA, AB, BB), TGF- β (семейство трансформирующего фактора роста - β 1, β 2, β 3), C1F (фактор, индуцирующий образование хряща), по крайней мере, один из BMP 1-14 (морфогенетические белки костей), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) или их смеси, которые могут ускорять регенерацию ткани, могут вводиться в структуру в соответствии с изобретением, и/или прибавляться на поверхность мембраны, которая может помещаться напротив ткани, которая подвергается лечению. В некоторых воплощениях фактор роста представляет собой PDGF.

Является возможным доставлять фармакологически и/или биологически активные вещества, например факторы роста, в системе высвобождения, например в форме, высвобождающей вещество во времени, такой как микросферы, желатиновые шарики и тому подобное. Такие формы могут загружаться в структуру в соответствии с изобретением, например заключаться или инкапсулироваться в ней.

Изобретение дополнительно относится к применению структуры, как определено в данной заявке, или ее компонентов для регенерации или пересадки ткани, а также для применения структуры, как определено в данной заявке, или ее компонентов в производстве фармацевтического препарата для стимуляции регенерации или приживления ткани.

В некоторых воплощениях многослойный пластырь в соответствии с изобретением может быть получен так, как описано ниже:

(A) Первый мембранный слой может быть получен в соответствии с процедурой, описанной в патенте США №5,837,278, он содержит волокнистую поверхность

(например, Bio Gide[®] мембрану от Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland).

(B) Коллагеновое губчатое вещество может быть получено от Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland и сформировано в жидкую суспензию. Жидкая суспензия может применяться в виде существенно гомогенного слоя к волокнистой поверхности первой мембраны, которая необязательно содержит хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту, и высушивается, предпочтительно высушивается замораживанием, для получения многослойной структуры в соответствии с настоящим изобретением.

Неограничивающие примеры:

Пример 1

Пластырь с коллагеновой губчатой частью

1. Вымачивание чистого коллагенового губчатого вещества (полученного из кожи свиньи, 95% коллагена I, 5% коллагена III) в воде (30 минут, постоянное перемешивание).

2. Первое диспергирование вымоченного коллагена с помощью коллоидной мельницы в той же воде (100 кг коллагеновой жидкой суспензии, 2%).

3. Доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

4. Второе диспергирование коллагеновой глинистой суспензии с помощью коллоидной мельницы.

5. Повторное доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

6. Внесение глинистой суспензии в поддоны для высушивания замораживанием до уровня 5 мм.

7. Применение коллагеновой жидкой суспензии к волокнистой части Bio Gide® коллагеновых мембран.

8. Высушивание замораживанием.

Пример 2

Пластырь с губчатой частью коллаген/эластин

1. Вымачивание чистого коллагенового губчатого вещества (полученного из кожи свиньи, 95% коллагена I, 5% коллагена III) в воде (30 минут, постоянное перемешивание).

2. Первое диспергирование вымоченного коллагена с помощью коллоидной мельницы в той же воде (100 кг коллагеновой жидкой суспензии, 2%).

3. Доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

4. Прибавление суспензии эластина.

Получение суспензии:

а. Пропускание эластина (лиофилизированный, Sigma) через сито 4000 мэш для получения частиц эластина, менее 40 мкм;

б. Набухание эластина в течение 24 часов при 10-15°C в воде рН 3,3 с соляной кислотой;

в. Суспендирование эластина в блендере для получения гомогенной суспензии (10 кг суспензии эластина 5%).

5. Второе диспергирование глинистой суспензии коллаген/эластин с помощью коллоидной мельницы.

6. Повторное доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

7. Внесение жидкой суспензии в поддоны для высушивания замораживанием до уровня 5 мм.

8. Применение жидкой суспензии коллаген/эластин к волокнистой части Bio Gide® коллагеновых мембран.

9. Высушивание замораживанием (губчатая часть заключительного комбинационного продукта: 20% эластина, 80% коллагена).

Пример 3

Пластырь с губчатой частью коллаген/хитозан

1. Вымачивание чистого коллагенового губчатого вещества (полученного из кожи свиньи, 95% коллагена I, 5% коллагена III) в воде (30 минут, постоянное перемешивание).

2. Первое диспергирование вымоченного коллагена с помощью коллоидной мельницы в той же воде (100 кг коллагеновой глинистой суспензии, 2%).

3. Доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

4. Прибавление раствора хитозана.

Получение раствора.

а. Хитозан диспергировали в деионизированной воде;

б. Прибавляли 8% уксусную кислоту;

в. Растворяли хитозан путем перемешивание в течение 1 часа при комнатной температуре (10 кг раствора, уксусная кислота 4%, хитозан 2,5%).

5. Второе диспергирование жидкой суспензии коллаген/хитозан.

6. Повторное доведение значения рН до 3,3.

7. Внесение жидкой суспензии в поддоны для высушивания замораживанием до уровня 5 мм.

8. Применение глинистой суспензии коллаген/хитозан к волокнистой части Bio Gide® коллагеновых мембран.

9. Высушивание замораживанием (губчатая часть заключительного комбинационного продукта: 11% хитозан, 89% коллаген).

Пример 4

Пластырь с губчатой частью коллаген/гиалуроновая кислота

1. Вымачивание чистого коллагенового губчатого вещества (полученного из кожи свиньи, 95% коллагена I, 5% коллагена III) в воде (30 минут, постоянное перемешивание).

2. Первое диспергирование вымоченного коллагена с помощью коллоидной мельницы до получения 2% коллагеновой жидкой суспензии.

3. Доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

4. Прибавление геля гиалуроновой кислоты.

Получение геля

а. Растворение гиалуроната натрия (молекулярный вес: 2×10^6 Да) в деионизированной воде;

б. Доведение значения рН до 3,3 с помощью 1N соляной кислоты (20 кг геля, гиалуроновая кислота 1%).

5. Второе диспергирование жидкой суспензии коллаген/гиалуроновая кислота.

6. Повторное доведение значения рН до 3,3 с помощью соляной кислоты.

7. Внесение жидкой суспензии в поддоны для высушивания замораживанием до уровня 5 мм.

8. Применение жидкой суспензии коллаген/гиалуроновая кислота к волокнистой части Bio Gide® коллагеновых мембран.

9. Высушивание замораживанием (губчатая часть заключительного комбинационного продукта: 9% гиалуроновой кислоты, 91% коллагена).

Пример 5

Человека, который имел искусанную собакой кожу уха, подвергали лечению при использовании структуры в соответствии с изобретением. Мембрану пришивали над раной с помощью швов и оставляли рану для заживления. Неожиданно обнаруживали, что на месте раны образовывалась новая кожа, включающая волосяные фолликулы.

Поскольку в описанные выше воплощения может быть внесено большое количество модификаций, вариаций и изменений, подразумевается, что все материалы в приведенном выше описании и представленные в сопровождающих рисунках будут интерпретироваться как иллюстративные, а не в ограничивающем смысле.

Формула изобретения

1. Способ стимуляции регенерации ткани, стимуляции восстановления ткани или стимуляции или облегчения приживления ткани или их комбинации, включающий покрытие поверхности поврежденной, травмированной, больной, раненой, удаленной или отсутствующей ткани тела субъекта с помощью рассасываемой многослойной структуры для стимуляции регенерации или приживления ткани, которая включает пластинчатый барьерный материал из очищенного коллагена, полученного из природной содержащей коллаген ткани, где указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал включает барьерный слой, включающий внешнюю гладкую барьерную поверхность и дополнительно включающий волокнистую поверхность, находящуюся

напротив указанной гладкой барьерной поверхности, где указанная многослойная структура дополнительно включает матриксный слой, содержащий коллагеновый губчатый материал; способ дополнительно включает по крайней мере один приспособляющий, прикрепляющий и фиксирующий коллагеновый барьерный пластинчатый материал поверх указанной поверхности, при этом указанный матриксный слой размещается между указанной поверхностью и указанной волокнистой поверхностью и позволяет указанной поверхности лечить или восстанавливать ткань, где указанный матриксный слой коллагенового губчатого материала рассасывается организмом субъекта при существенно более высокой скорости, чем указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал, при котором указанная многослойная структура адаптирована таким образом, что указанный матриксный слой рассасывается организмом в пределах приблизительно 2-5 недель после указанного покрытия, а указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал рассасывается в пределах приблизительно 6-11 недель после указанного покрытия, причем указанная многослойная структура адаптирована с помощью способа выбранного из применения УФ облучения при использовании УФ лампы приблизительно 10-20 В при расстоянии приблизительно 15-45 см от поверхности слоя коллагенового губчатого вещества мембраны в течение приблизительно 2-4 часов, перекрестного связывания с помощью дегидротермальной обработки при условиях вакуума при <200 мбар и 100 градусах Цельсия в течение 24 часов, перекрестного связывания с помощью EDC при использовании водного раствора приблизительно 0,1-0,6 г EDC на приблизительно 0,3-2 г коллагенового губчатого матрикса, использовании других агентов для перекрестного связывания таких, как гиалуронат, гексэтилендиизоциамат, N-гидроксисукцинимид (NHS) и глосал, и где этот матриксный слой включает губчатый коллаген свиньи из кожи свиньи.

2. Способ по п.1, где указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал приспособляют так, чтобы он существенно полностью рассасывался в течение приблизительно 6-8 недель после указанного покрытия.

3. Способ по п.1, где указанная структура приспособляется так, чтобы указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал покрывал указанную поверхность без полного рассасывания по крайней мере приблизительно на 50% дольше существенно полного рассасывания указанного матриксного губчатого слоя организмом.

4. Способ по п.1, где указанная структура приспособляется так, чтобы указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал покрывал указанную поверхность без полного рассасывания по крайней мере приблизительно на 100% дольше существенно полного рассасывания указанного матриксного губчатого слоя организмом.

5. Способ по п.1, где указанная многослойная структура подвергается химическому перекрестному сшиванию при использовании химического агента для перекрестного сшивания, выбранного из группы, состоящей из карбодиимида, альдегида, формальдегида, генипина, альдозы, кетозы или их комбинаций.

6. Способ по п.1, где указанный матриксный слой приспособляется для того, чтобы рассасываться организмом субъекта при приблизительно той же скорости, которая характерна для роста клеток ткани, которые лежат под указанным мембранным матриксным слоем на указанном участке.

7. Способ по п.6, где указанный матриксный слой приспособляется для того, чтобы рассасываться организмом субъекта при приблизительно той же скорости, которая характерна для роста клеток ткани, которые лежат под указанным мембранным матриксным слоем на указанном участке, и где указанные клетки представляют собой

клетки мезенхимального или эктодермального происхождения.

8. Способ по п.1, где указанный матриксный слой приклеивается или присоединяется к указанной волокнистой поверхности.

5 9. Способ по п.1, где указанный коллагеновый барьерный пластинчатый материал получают из животных тканей (плевры, мезентерия, перикарда, твердой мозговой оболочки, кишечника).

10. Способ по п.9, где указанный барьерный пластинчатый материал включает перитонеальную мембрану свиньи.

10 11. Способ по п.1, где указанная многослойная структура имеет толщину приблизительно 0,5-8 мм.

12. Способ по п.1, где слой коллагенового губчатого матрикса включает свиной коллаген, коровий коллаген I/III, рекомбинантный коллаген I или III, рекомбинантный коллаген I/III или их смесь.

15 13. Способ по п.12, где указанный коллагеновый губчатый матриксный слой дополнительно включает хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту.

14. Способ по п.1, где многослойная структура несет по крайней мере один ростовой фактор.

15 15. Способ по п.14, где указанный по крайней мере один ростовой фактор является выбранным из группы, состоящей из эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), члена семейства фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста кератиноцитов (KGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA, AB, BB), трансформирующего фактора роста (TGF- β 1, β 2, β 3), C1F (фактора, индуцирующего образование хряща) по крайней мере одного из BMP 1-14 (морфогенетических белков костей), колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) или их смеси.

16. Способ по п.15, где указанный ростовой фактор представляет собой PDGF.

17. Способ по п.14, где указанный ростовой фактор является присутствующим как форма пролонгированного действия.

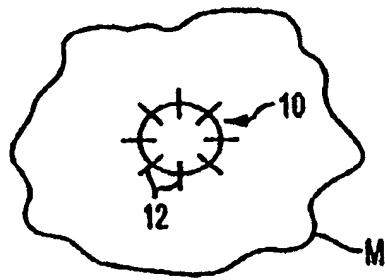
30 18. Способ по п.17, где указанная форма пролонгированного действия является включенной в микросферы.

19. Способ по п.8, где указанный коллагеновый губчатый материал приклеивается к указанной волокнистой поверхности путем нанесения на указанную волокнистую поверхность в виде глинистой суспензии и потом высушивается.

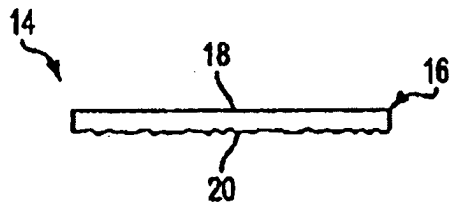
35 20. Способ по п.19, где указанный коллагеновый губчатый матриксный слой дополнительно включает хитозан, эластин или гиалуроновую кислоту.

40

45



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3