



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 18 480 T2** 2006.02.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 263 485 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 18 480.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/02055**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 909 347.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/066162**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.03.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/24** (2006.01)

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 15/32 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

Syntacoll AG, Herisau, CH

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**RUSZCZAK, Zbigniew, D-81925 München, DE;
MEHRL, Robert, D-84085 Langquaid, DE; JECKLE,
Johann, D-93339 Riedenburg, DE; STOLTZ,
Michael, D-81827 München, DE**

(54) Bezeichnung: **MEHRSCICHT-KOLLAGENMATRIX ZUR GEWEBEREKONSTRUKTION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**MEHRSCICHT-KOLLAGEN-MATRIX ZUR GEWEBEREKONSTRUKTION**

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein neues Mehrschichtmaterial mit verbesserten mechanischen, physikalischen, funktionellen und Handhabungseigenschaften zur Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin sowohl unter in vivo- als auch in vitro-Bedingungen und/oder für eine ex vivo- und/oder in vivo-Rekonstruktion von Gewebe oder Organen, genauso wie ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen neuen Materials.

[0002] Die Verwendung verschiedener unterschiedlicher xenogener, allogener oder autologer Materialien auf Kollagenbasis in Human- und Veterinärmedizin ist bekannt. Derartige Kollagenmaterialien können beispielsweise als hämostatische Mittel, als Substitut von fehlendem Gewebe, als Haut-Äquivalent, als Material zur Gewebevergrößerung oder als Träger für biologisch aktive Substanzen verwendet werden.

[0003] Gereinigtes Kollagen, selbst von xenogenem Ursprung, ist fast vollständig biokompatibel mit humanem (und ebenfalls tierischem von verschiedenen Spezies) Kollagengewebe und kann in Wirts-Bindewebe ohne Fremdkörperreaktion und immunologische Abstoßung einbezogen und/oder nachfolgend umgebildet werden.

[0004] Wenn als hämostatisches Mittel verwendet, muss ein Material auf Kollagenbasis sowohl biologische als auch mechanische Eigenschaften aufweisen, die die Hämostase, wie intakte Kollagenfasern, und optimale Porosität fördern.

[0005] Als Gewebe-Substitut (Äquivalent) muss das Material auf Kollagenbasis optimale Matrix-Eigenschaften aufweisen, die das Zellwachstum, Bildung von Granulationsgewebe, Angiogenese und Vaskularisation fördern.

[0006] Als Träger von biologisch aktiven Substanzen muss das Material auf Kollagenbasis Merkmale haben, die eine optimale Freisetzung und Pharmakokinetik von einbezogenen Substanzen erlauben.

[0007] In sämtlichen Fällen ist jedoch die Handhabung des Materials auf Kollagenbasis, dessen mechanische Stabilität, Flexibilität und, wenn notwendig, dessen Fähigkeit, genäht oder versiegelt zu werden, nach wie vor am wichtigsten.

[0008] Die gängigsten, kommerziell erhältlichen Materialien auf Kollagenbasis sind Schwämme, Membranen oder injizierbare Lösungen verschiedener Viskosität.

[0009] Für Gewebe-Substitution, Hämostase, Haut-Substitution und als Träger für biologisch aktive Substanzen wurden sowohl Schwämme als auch Membranen auf Kollagenbasis in experimentellen und klinischen Studien verwendet.

[0010] Jedoch gibt es nur wenige Arzneistoffträger auf Kollagenbasis, die auf dem internationalen Markt erhältlich sind. Beispielsweise ist das einzige kommerziell erhältliche Arzneimittel-Freisetzungssystem auf Kollagenbasis (für Antibiotika) Collatamp®-G (Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) ebenfalls unter 18 verschiedenen Handelsnamen bekannt und weltweit vertrieben durch Schering-Plough (USA) und deren Tochtergesellschaften.

[0011] Sämtliche gegenwärtig erhältlichen Materialien auf Kollagenbasis sind jedoch nicht stabil genug, um genäht, gerollt oder befestigt zu werden, insbesondere in Bereichen von mechanischer Spannung oder an schwierigen anatomischen Stellen.

[0012] Darüber hinaus sind Kollagenschwämme oder Membranen – in vielen Fällen – nicht stark genug, um Defekte eines derartigen Gewebes, d.h. die dura mater, oberflächliche und tiefe Hautwunden, Knochen, Nerven etc., ausreichend zu bedecken.

[0013] Um die mechanischen Eigenschaften von Kollagenmaterialien zu verbessern, wurden verschiedene zusätzliche Vernetzungsverfahren beschrieben. Die gängigsten sind: chemische Vernetzung (d.h. mit Aldehyden) oder physikalische Vernetzung (d.h. dehydro-thermale Behandlung).

[0014] Die Vernetzung auf Aldehyd-Basis kann die Biokompatibilität von Kollagen negativ beeinflussen und zu einigen Restmengen von Aldehyden (oder deren Derivaten) im Endprodukt führen.

[0015] Die dehydro-thermale Behandlung, die zu meist für Kollagenschwämme verwendet wird, hat ihre natürliche Grenze und führt nicht zu Produkten mit den erwünschten Eigenschaften.

[0016] Das US-Patent 4 655 980 beschreibt die mögliche Herstellung einer Kollagenmembran, basierend auf einer löslichen Kollagen-Gel-Suspension. Die Membran kann erhalten werden durch Ausüben von Druck auf das Gel oder durch Zerstören des Gels und Abtrennen des resultierenden Niederschlags zum Gießen. Abhängig von der Dimension und Form der Gussform kann entweder eine Membran oder ein Feststoff erhalten werden. Tatsächlich basiert die Herstellung einer derartigen Membran auf einem kommerziell erhältlichen, löslichen, injizierbaren Atelekollagen-Produkt von Kollagen Aesthetics, Palo Alto, CA, USA.

[0017] Das US-Patent 5 219 576 beschreibt ein Kol-

lagen-Implantatmaterial, verwendbar als Wundheilungs-Matrizen und Freisetzungssystem für bioaktive Mittel. Neben der Herstellung traditioneller Kollagenschwämme, basierend auf Gießen und Trocknen einer löslichen Kollagen-Gel-Suspension, beschreibt das Patent die Herstellung eines Mehrschichtmaterials durch Gießen und Ausfrieren der individuellen Schichten und dann Lyophilisieren des gesamten Verbunds auf einmal. Eine Möglichkeit einer zusätzlichen Vernetzung durch sowohl Aldehyd als auch dehydro-thermale Verarbeitung des Endprodukts wird ebenfalls diskutiert.

[0018] Das US-Patent 4 522 753 beschreibt unter anderem ein Verfahren zur Aufrechterhaltung der Porosität und Verbesserung der Stabilität von Kollagenschwämmen durch sowohl Aldehyd als auch dehydro-thermale Behandlung. Der verwendete negative Druck (Vakuum) variiert von etwa 1 mTorr bis zu geringem Vakuum, gerade unter Atmosphärendruck.

[0019] Das US-Patent 4 578 067 beschreibt einen klebenden hämostatischen Kollagenverband in Form von trocken gelegten, nicht-gewobenen, selbsttragenden Geweben aus Kollagenfasern. Die Herstellung eines derartigen Materials basiert auf Rando-Zuführ- und Rando-Webe-Techniken. Die Kollagenfasern vom Rando-Zuführer werden in den Luftstrom des Rando-Webbers eingeführt und bilden eine Fasermasse von gleichmäßiger Dichte. Eine derartige Masse kann dann durch Pressen oder Prägen oder Kalandrieren bei einer Temperatur, die von Raumtemperatur bis 95°C reicht, verarbeitet werden.

[0020] Das US-Patent 5 206 028 beschreibt eine Kollagenmembran mit verbesserten physikalischen und biologischen Eigenschaften. Eine derartige Membran quillt beim Benetzen nicht nennenswert und behält ihre Dichte bei. Die Herstellung eines derartigen durchscheinenden Materials, basierend auf dem Kollagen-Typ-I, beruht auf der Kompression von Kollagenschwämmen in einer Walzenpresse mit einer kalibrierten Öffnung, gefolgt von Aldehyd-Vernetzung. Zur zusätzlichen mechanischen Stabilisierung kann die vernetzte Membran erneut benetzt, erneut lyophilisiert und wieder unter Standardbedingungen gepresst werden.

[0021] Das US-Patent 4 948 540 beschreibt ein mechanisch stabiles bequemes Kollagen-Wundverband-Lagenmaterial, hergestellt durch Lyophilisierung einer Kollagenzusammensetzung (lösliche und unlösliche Kollagenteile im Bereich von 1:20 bis 10:1) und Komprimieren des porösen Ballens bei einem Druck zwischen etwa 15.000 und 30.000 psi. Das Material kann ebenfalls durch dehydro-thermale Behandlung vernetzt werden, um die mechanische Stabilität zu verbessern.

[0022] Gegenwärtig sind sämtliche Verfahren zur

Herstellung eines Materials auf Kollagenbasis mit verbesserten mechanischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften (wie oben beschrieben) zur industriellen Herstellung derartigen Materials auf Kollagenbasis nicht in Verwendung.

[0023] Es gibt einen Bedarf, sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin, Materialien auf Kollagenbasis zu schaffen (oder auf anderen natürlichen Polymeren basierende Materialien) mit verbesserten mechanischen und physikalischen Eigenschaften, ohne gesteigerte immunologische Nachteile, ebenso ohne potentielle Gefahr für Fremdkörperreaktionen oder Granulom-Bildung.

[0024] Darüber hinaus gibt es einen Bedarf, Konstrukte auf Kollagenbasis zu schaffen, in denen Kollagen-Komponenten auf physikalischer und/oder mechanischer Basis ohne zusätzliche Vernetzungssubstanzen von potentiell negativem Wert für lebende Zellen oder Gewebe verbunden werden können.

[0025] Zusätzlich gibt es einen Bedarf, derartige Konstrukte auf Kollagenbasis zu schaffen, die für Langzeit-Gewebe-Substitution (langsamer Abbau oder/und Inkorporationsgeschwindigkeit) und mit hoher mechanischer Festigkeit dienen können.

[0026] Es gibt ebenfalls einen Bedarf, derartige Materialien auf Kollagenbasis zu schaffen, die mehrschichtig sind und in denen jede Schicht verschiedene mechanische oder physikalische und physiologische Eigenschaften, einschließlich Benetzungszeit, Absorptionszeit und/oder Umbildungs-/Abbau-Zeit aufweisen kann.

[0027] Dies ist von besonderem Interesse, wenn das Konstrukt als Matrix zur Organ-Substitution oder als Freisetzungssystem für biologisch aktive Substanzen oder Arzneistoffe verwendet werden soll.

[0028] Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Materialien auf Kollagenbasis bereitzustellen, die die obigen Bedürfnisse erfüllen und die Nachteile der Materialien des Standes der Technik vermeiden.

[0029] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Mehrschicht-Material mit verbesserten mechanischen, physikalischen, funktionellen und Handhabungseigenschaften zur Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin, sowohl unter in vivo- als auch in vitro-Bedingungen und/oder für ex vivo- und/oder in vivo-Rekonstruktion von Gewebeorganen, worin das Material Schichten umfasst aus

a) mindestens einem Material, umfassend ein natürliches Kollagenpolymer tierischen oder/und menschlichen oder/und rekombinanten oder/und transgenen (einschließlich ähnlicher oder entsprechender Techniken) Ursprungs und/oder

b) mindestens ein Material, umfassend ein optionales biokompatibles Kollagen, und worin das Material erhältlich ist durch Verbinden der Schichten durch gleichzeitige

[0030] Behandlung mit definierter Wärme und definiertem Druck.

[0031] Im Rahmen dieser Erfindung bedeutet natürliches Polymer, dass natürliche Substanzen umfasst sind, die ähnliche Eigenschaften zeigen, wie Kollagen, und für dieselben Anwendungen verwendbar sind. Beispiele derartiger Substanzen sind Kollagen, Gelatine und Hyaluronsäure. Erfindungsgemäß ist Kollagen das bevorzugte natürliche Polymer.

[0032] Die Erfindung ermöglicht permanent oder temporär verschiedene natürliche polymer- und bevorzugt kollagenhaltige Produkte oder Schichten unter Bildung eines Mehrschicht-Produkts zu verbinden, durch gleichzeitiges Anwenden definierten mechanischen Drucks und definierter Wärme – auf mindestens zwei, bevorzugt verschiedene Produktschichten – in einer Art und Weise, die die fibrilläre – natürliche und/oder renaturierte – Struktur des Kollagens vor Abbau oder/und Denaturierung oder/und Schmelzen schützt, und die die natürlichen biologischen Eigenschaften von Kollagen (d.h. hämostatische Eigenschaften oder Matrix-Eigenschaften) bewahrt.

[0033] Darüber hinaus erlaubt das verwendete Verfahren natürliches Polymer und bevorzugt Kollagen-basiertes Material mit verbesserter und variabler, aber definierter mechanischer Stabilität, Trocken- und Nass-Zugspannung, Flüssigkeitsabsorption und Flexibilität bereitzustellen.

[0034] Die vorliegende Erfindung erlaubt das Verbinden von mindestens zwei Schichten desselben Materials. Derartige Schichten sind alle natürliche Polymere auf Kollagenbasis. Das Endprodukt – insbesondere im Fall von zwei Schichten auf Kollagenbasis im Material – weist ausgezeichnete mechanische Eigenschaften, insbesondere Trocken- und Nass-Zugspannung auf. Darüber hinaus weist ein derartiges Material natürliche hämostatische Eigenschaften, verbesserte Benetzungsfähigkeiten auf und kann in trockenem oder nassem Zustand gewalzt oder genäht werden, ohne die Form zu verlieren, auseinander zu brechen etc.

[0035] Die vorliegende Erfindung ermöglicht beispielsweise die Kombination (Verbinden) verschiedener Kollagenarten, wie gefriergetrockneter Schwämme, luftgetrockneter Membranen, gefriergetrockneter vorgepresster Schwämme etc.

[0036] Die vorliegende Erfindung erlaubt neue Materialien auf Kollagenbasis bereitzustellen, wie le-

derähnliche Kollagenlagen verschiedener Festigkeit, Kollagen-"Taschen" oder "tortellini"-ähnliche Konstrukte, "Sandwich"-ähnliche Kollagen-Strukturen von verschiedener Permeabilität und Porosität, ebenso wie Kollagenröhren und -kanäle mit oder ohne Lumen. Im letzteren Fall kann das "Lumen" der Röhre (Kanal) mit anderen Materialien auf Kollagenbasis (Kern) verschiedener Dichte und/oder Porosität gefüllt werden.

[0037] Das zur Herstellung des verbesserten Mehrschichtmaterials auf Kollagenbasis der Erfindung eingesetzte Kollagen kann entweder tierischen Ursprungs (xenogen zum Menschen) oder humanen Ursprungs (autolog oder allogene) sein oder kann durch genetisch manipulierte Organismen (rekombinante Techniken und/oder transgene Organismen) oder durch jedes andere ähnliche oder/und äquivalente Verfahren erhalten werden.

[0038] Darüber hinaus, aufgrund von Variationen im Herstellungsverfahren, kann die Permeabilität für Luft (oder andere Gase) und Wasser (oder andere Flüssigkeiten, einschließlich Blut, Gewebeflüssigkeiten oder ähnliches), ebenso die mechanische Festigkeit des Endprodukts einfach gesteuert werden. Die jeweiligen Verfahren sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

[0039] Das zur Herstellung des verbesserten Materials auf Kollagenbasis verwendete Kollagen kann ausschließlich vom Typ-I, Typ-II, Typ-III, Typ-IV, Typ-VII, Typ-IX allein, oder kann eine Mischung von zwei oder mehreren derartiger Kollagene sein.

[0040] Da das wichtigste Kollagen im menschlichen und tierischen Körper Typ-I-Kollagen ist, ist das Rohmaterial, das bevorzugt zur Herstellung eines derartigen verbesserten Mehrschicht-Produkts auf Kollagenbasis eingesetzt wird, Typ-I-Kollagen. Dieses Material kann einfach, d.h. aus tierischem Gewebe (Haut, Sehnen etc.), durch industrielle Verfahren nach dem Stand der Technik, GMP-konforme Techniken, erhalten werden.

[0041] Sowohl enzymatisch behandeltes als auch nicht-enzymatisch behandeltes Kollagen kann zur Herstellung verwendet werden. Wenn mit proteolytischen Enzymen behandelt, werden nicht-helikale Teile des Kollagenmoleküls von der Kollagenkette mit Dreifach-Helix abgetrennt (Atelokollagen).

[0042] Um das neue Membran-ähnliche Mehrschicht-Material von geeigneten mechanischen und physiologischen Eigenschaften zu erhalten, können verschiedene Schichten eines natürlichen Polymers, bevorzugt vorgepresste Kollagenmembranen, nicht-vorgepresste Kollagenschwämme oder luftgetrocknete Kollagenmembranen allein oder in verschiedenen Kombinationen verwendet werden.

[0043] Der Einfluss von mäßiger Wärme, insbesondere wenn zusammen mit einem negativen Druck (Vakuum) verwendet, zur Induktion einer zusätzlichen Vernetzung von Stellen in Kollagenschwämmen, wurde zuvor als dehydro-thermale Behandlung beschrieben (siehe oben).

[0044] Die vorliegende Erfindung kombiniert nun Wärme und positiven Druck (mechanischen Druck), die beide dem ausgebildeten Bearbeiter zur Behandlung der grundlegenden erfindungsgemäßen Materialien an sich bekannt sind. Eine derartige Kombination wurde niemals zuvor vorgeschlagen, führt aber zu Produkten mit hochgradig unerwarteten überrasgenden Eigenschaften, wie oben beschrieben.

[0045] Die verwendete Temperatur liegt bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200°C.

[0046] Der verwendete Druck liegt bevorzugt in einem Bereich von 0,1 bis 1.000 kg/cm².

[0047] Die Zeitdauer des thermischen Druckverfahrens liegt bevorzugt zwischen 0,1 Sekunde bis 1 Stunde.

[0048] Die Behandlung kann in einer herkömmlichen thermischen Druckmaschine durchgeführt werden, in der die Teile, die den Druck ausüben, auf eine vordefinierte und konstante Temperatur eingestellt werden können. Die zur Herstellung des neuen Mehrschichtmaterials verwendeten Herstellungsschritte können ohne weiteres in ein Routine-Herstellungsverfahren einbezogen werden und erlauben es, Zeit und Kosten zu sparen, wenn mit anderen zur Herstellung von Kollagenmembranen etc. verwendeten gängigerweise eingesetzten Verfahren verglichen wird.

[0049] Als Ergebnis einer derartigen Wärme- und Druckbehandlung kann eine kollagenhaltige Membran-ähnliche Struktur gewünschter Dicke, mechanischer Festigkeit, Permeabilität, Abbau und Resorptionszeit etc. hergestellt werden.

[0050] Darüber hinaus ist das hergestellte Produkt viel besser in der Handhabung als andere bekannte Produkte auf Kollagenbasis, wie gefriergetrocknete Schwämme oder luftgetrocknete Membranen.

[0051] Das Basismaterial zur Herstellung des neuen Mehrschichtmaterials ist bevorzugt eine vorgepresste, nicht-transparente Kollagenmembran, ein nicht-vorgepresster Kollagenschwamm, eine transparente Kollagenmembran oder eine Kombination dieser Produkte.

[0052] Der Kollagenschwamm kann unter Verwendung verschiedener Techniken aus dem Stand der Technik hergestellt werden. Die Basis für ein derartiges Material kann eine Kollagen-Dispersion/Suspension

(d.h. in Wasser oder anderem nicht-organischen Lösungsmittel) von 0,5 bis 5,0 Gew.-% an Trockenkollagen sein.

[0053] Der Schwamm kann bevorzugt gefriergetrocknet erhalten werden.

[0054] Um die grundlegenden mechanischen Eigenschaften zu verbessern, kann der Kollagenschwamm an sich bevorzugt gleichzeitig mit definierter Wärme und definiertem Druck behandelt werden, um eine nicht-transparente Membran-ähnliche Struktur zu erhalten.

[0055] Die für eine derartige Behandlung verwendete Temperatur liegt wieder bevorzugt in einem Bereich von 50 bis 200°C.

[0056] Der für eine derartige Behandlung verwendete Druck liegt wieder in einem Bereich von 0,1 bis 1.000 kg/cm².

[0057] Die Zeitdauer für das thermischen Druckverfahren wird bevorzugt zwischen 0,1 Sekunden und 1 Stunde eingestellt.

[0058] Eine transparente Kollagenmembran kann unter Verwendung verschiedener Techniken aus dem Stand der Technik hergestellt werden. Die Basis für ein derartiges Material kann ebenfalls eine Kollagen-Dispersion/Suspension (d.h. in Wasser oder anderem nicht-organischem Lösungsmittel) von 0,5 bis 5,0 Gew.-% Trockenkollagen sein.

[0059] Die Membran wird bevorzugt durch kontrolliertes Lufttrocknen erhalten.

[0060] Derartige vorgeformte Membranen können bevorzugt als eine oder mehrere der Schichten auf Kollagenbasis verwendet werden.

[0061] Das zur Herstellung eines derartigen erfindungsgemäßen Mehrschichtmaterials verwendete Material kann ein natürliches Polymer oder/und künstliches (synthetisches) Polymer in verschiedenen unterschiedlichen Strukturen sein. Dies ermöglicht die Kombination von entweder nur natürlichen Polymeren von derselben oder verschiedenen Arten, ebenso wie die Kombination von (optional mehreren) natürlichen Polymeren und synthetischen Polymeren, um eine Mehrschichtstruktur der Erfindung zu bilden, die für die oben erwähnten Anwendungen und Indikationen verwendbar ist.

[0062] Sowohl das natürliche Polymermaterial als auch das synthetische Polymermaterial können optional weitere Substanzen, wie biologisch aktive Substanzen, wie hämostatische Mittel, Wachstumsfaktoren, Cytokine, Hormone, Arzneimittel (d.h. Antibiotika, entzündungshemmende Mittel oder dergleichen)

etc., oder biologisch wichtige und Gewebe-kompatible anorganische oder/und organische Substanzen oder/und ihre Derivate, die die mechanischen, funktionellen, biologischen und Handhabungseigenschaften des Materials verbessern, enthalten.

[0063] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung des Mehrschichtmaterials der Erfindung, wie bereits oben im Detail für die verwendeten grundlegenden Materialien und Verfahrensbedingungen beschrieben. Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung des neuen Mehrschichtmaterials der Erfindung für die oben erwähnten Indikationen und Anwendungen im Rahmen der Beschreibung des Materials.

[0064] Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter beschrieben und veranschaulicht.

BEISPIELE

[0065] Bemerkung: Unter Verwendung verschiedener Mengen von Ausgangskollagenschwämmen oder Ausgangskollagenmembranen können sowohl die mechanischen Eigenschaften als auch biologischen Funktionen (insbesondere Umwandlungs/Abbaugeschwindigkeit) des Endmaterials beeinflusst werden. Darüber hinaus können unter Verwendung verschiedener Formen von Ausgangsmaterial (nicht-vorverarbeitet oder vorverarbeitet) ebenso eine Vielzahl verschiedener Bestandteile (d.h. biologisch aktiver Substanzen), die in das Ausgangsmaterial einbezogen sind, die Abbaugeschwindigkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in vielen verschiedenen Wegen beeinflussen (steuern).

[0066] In diesen Beispielen wird die Herstellung des einfachsten Materials, hergestellt aus zwei oder drei ähnlichen oder verschiedenen Ausgangsmaterialien (Schwämmen oder/und Membranen) beschrieben.

Beispiel 1

[0067] Herstellung eines neuen Membran-ähnlichen Mehrschicht-Materials auf Kollagenbasis von zwei (oder mehreren) nicht-vorgepressten Ausgangsschwämmen.

[0068] Zwei gefriergetrocknete Kollagenschwämme (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) werden bei 21°C in einer Feuchtekammer auf einen Wassergehalt von 14% konditioniert. Nach dem Konditionieren werden die Schwämme einer über dem anderen platziert, um eine Doppelschicht zu bilden, und für ein thermo-mechanisches Pressen vorbereitet.

[0069] Die Schwämme werden 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25

kg/cm² ausgesetzt, um ein Doppelschicht-Konstrukt zu bilden.

[0070] Nach dem Pressen werden die Oberflächen der Presse ohne Vorkühlen geöffnet.

[0071] Die erhaltene Doppelschichtmembran auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität, gute Flüssigkeitsabsorption und gute hämostatische Eigenschaften auf.

[0072] Die Kollagenschichten werden physikalisch verbunden, die mechanische Stabilität der Verbindung ist sehr hoch.

[0073] Das erhaltene Material kann in verschiedenen medizinischen Anwendungen sowohl ex vivo als auch in vivo verwendet werden.

Beispiel 2

[0074] Herstellung eines neuen Membran-ähnlichen Mehrschicht-Materials auf Kollagenbasis (vorgepresste Schwämme).

[0075] Zwei gefriergetrocknete Kollagenschwämme (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) werden wie in Beispiel 1 zu einer Doppelschichtmembran gepresst. Nach dem Pressen werden die Membranen auf einen Wassergehalt von 10 bis 15% konditioniert und eine über der anderen platziert, um eine Doppelschicht zu bilden und für das thermo-mechanische Pressen vorbereitet zu sein.

[0076] Die Schwämme werden 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25 kg/cm² ausgesetzt, um ein neues Doppelschicht-Konstrukt zu bilden. Jede Schicht dieses Materials besteht aus zwei zuvor gepressten Schwämmen definierter Porosität.

[0077] Nach Beenden des Pressens werden die Oberflächen der Presse ohne Vorkühlung geöffnet. Die erhaltene Doppelschichtmembran auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität, gute hämostatische Eigenschaften auf, aber nur begrenzte Flüssigkeitsabsorption aufgrund der sehr niedrigen Porosität.

[0078] Die Kollagenschichten werden physikalisch verbunden, die mechanische Stabilität der Verbindung ist sehr hoch.

[0079] Das erhaltene Material kann in verschiedenen medizinischen Anwendungen sowohl ex vivo als auch in vivo verwendet werden.

Beispiel 3

[0080] Herstellung eines neuen Membran-ähnlichen Mehrschicht-Materials auf Kollagenbasis (nicht vorgespresste Schwämme + vorgepresste Schwämme)

[0081] Zwei gefriergetrocknete Kollagenschwämme (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) werden bei 21°C in einer Feuchtekammer auf einen Wassergehalt von 14% konditioniert. Nach dem Konditionieren werden die Schwämme einer über dem anderen platziert, um eine Doppelschicht zu bilden, und für das thermo-mechanische Pressen vorbereitet. Dies führt zu einem Doppelschicht-Konstrukt wie in Beispiel 1.

[0082] Oben auf diesem Material wird ein zusätzlicher gefriergetrockneter Kollagenschwamm (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) platziert. In einem derartigen Fall bestehen zwei Schichten dieses Materials aus zwei vorher gepressten Schwämmen, der dritte aus einem nicht-gepressten Schwamm definierter Porosität.

[0083] Dieses Dreifach-Schicht-Konstrukt wird dann zu einer Membran gepresst. Die Schwämme werden 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25 kg/cm² ausgesetzt, um ein neues Dreischichten-Konstrukt zu bilden.

[0084] Nach Beenden des Pressens werden die Pressoberflächen ohne Vorkühlung geöffnet. Die erhaltene Doppelschicht-Membran auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität und gute hämostatische Eigenschaften auf. Die zuvor vorgepresste Schicht hat eine sehr begrenzte Flüssigkeitsabsorption, aber die dritte (schwammige) Schicht hat eine ausgezeichnete Flüssigkeitsabsorption und kann eine Flüssigkeitsmenge von bis zum 10-fachen des Eigengewichts absorbieren.

[0085] Alle Kollagenschichten sind physikalisch verbunden, die mechanische Stabilität der Verbindung ist sehr hoch.

[0086] Das erhaltene Material kann in verschiedenen medizinischen Anwendungen sowohl ex vivo als auch in vivo verwendet werden, insbesondere als Wundabdeckungsmaterial, hämostatisches Material etc.

Beispiel 4

[0087] Herstellung eines neuen Membran-ähnlichen Mehrschicht-Materials auf Kollagenbasis (nicht-vorgepresste Schwämme + luftgetrocknete Membran)

[0088] Ein gefriergetrockneter Kollagenschwamm (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) wird bei 21°C in einer Feuchtekammer auf einen Wassergehalt von 14% konditioniert.

[0089] Oben auf diesem Schwamm wird eine luftgetrocknete transparente Kollagenmembran (d.h. Collatamp-Fascia®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) platziert. Die Fascia wird auf einen Wassergehalt von 20% konditioniert. Dieses Doppelschicht-Konstrukt wird dann zu einer Membran gepresst. Die Schwämme werden 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25 kg/cm² ausgesetzt, um ein neues Doppelschicht-Konstrukt zu bilden.

[0090] Nach Beenden des Pressens werden die Oberflächen oder die Presse ohne Vorkühlen geöffnet. Die erhaltene Doppelmembran auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität und gute hämostatische Eigenschaften auf. Die vorherige schwammige Schicht hat eine ausgezeichnete Flüssigkeitsabsorption und kann eine Flüssigkeitsmenge von bis zum 10-fachen des Eigengewichts absorbieren. Die vorherige Fascia-Schicht bleibt hämostatisch, aber absorbiert Flüssigkeiten nur in begrenzter Menge. Diese Schicht dient sowohl als mechanische als auch biologische Barriere von begrenzter Wasser- und Luftpermeabilität, die die Oberfläche des Produkts bedeckt.

[0091] Beide Kollagenteile werden physikalisch verbunden, wobei die mechanische Stabilität der Verbindung sehr hoch ist.

[0092] Das erhaltene Material kann in verschiedenen medizinischen Anwendungen sowohl ex vivo als auch in vivo verwendet werden, insbesondere als Wundabdeckungsmaterial, hämostatisches Material, Verband für Teile oder die gesamte Haut als Abgabestellen etc.

Beispiel 5

[0093] Herstellung eines neuen mehrlagigen Membran-ähnlichen Materials auf Kollagenbasis (vorgepresste Schwämme + luftgetrocknete Membran)

[0094] Zwei gefriergetrocknete Kollagenschwämme (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) werden bei 21°C in einer Feuchtekammer auf einen Wassergehalt von 14% konditioniert. Nach dem Konditionieren werden die Schwämme einer über dem anderen platziert, um eine Doppelschicht zu bilden, und für das thermo-mechanische Pressen vorbereitet. Dies führt zu einem Doppelschicht-Konstrukt wie in Beispiel 1.

[0095] Oben auf diesem Material wird eine luftge-

trocknete transparente Kollagenmembran (d.h. Collatamp-Fascia®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) platziert. Die Fascia wird auf einen Wassergehalt von 20% konditioniert. In einem derartigen Fall bestehen zwei Schichten dieses Materials aus zwei vorher gepressten Schwämmen, die dritte aus einer nicht-gepressten aber flexiblen Kollagenmembran. Dieses Drei-Schicht-Konstrukt wird dann zu einer Membran gepresst. Die Schwämme werden 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25 kg/cm² ausgesetzt, um ein neues Dreifach-Schicht-Konstrukt zu bilden.

[0096] Nach Beenden des Pressens werden die Pressoberflächen ohne Vorkühlung geöffnet. Die erhaltene Dreifach-Schicht-Membran auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität und gute hämostatische Eigenschaften auf. Die vorherige schwammige Schicht weist eine niedrigere Flüssigkeitsabsorption auf als die zuvor nicht-vorgepresste und kann eine Flüssigkeitsmenge von bis zum 10-fachen des Eigengewichts absorbieren. Die vorherige Fascia-Schicht verbleibt hämostatisch, aber absorbiert Flüssigkeiten nur in begrenzter Menge. Diese Schicht dient als mechanische und auch als biologische Barriere begrenzter Wasser- und Luftpermeabilität, die die Oberfläche des Produkts abdeckt.

[0097] Beide Kollagenteile sind physikalisch verbunden, wobei die mechanische Stabilität der Verbindung sehr hoch ist.

[0098] Das erhaltene Material kann in verschiedenen medizinischen Anwendungen sowohl ex vivo als auch in vivo verwendet werden, insbesondere als Wundabdeckungsmaterial, hämostatisches Material, Verband für Teile oder die gesamte Haut als Abgabestellen etc.

Beispiel 6

[0099] Herstellung eines neuen Mehrschichtmaterials auf Kollagenbasis in Form von Röhren oder Kanälen mit offenem Lumen

[0100] Zwei gefriergetrocknete Kollagenschwämme (d.h. Collatamp®, Hersteller: SYNTACOLL AG, Herisau, Schweiz) werden bei 21°C in einer Feuchte-kammer auf einen Wassergehalt von 14% konditioniert. Nach dem Konditionieren werden die Schwämme einer über dem anderen platziert, um eine Doppelschicht zu bilden, und für das thermo-mechanische Pressen vorbereitet. Dies führt zu einem Doppelschicht-Konstrukt wie in Beispiel 1.

[0101] Dieses Konstrukt wird dann um eine aus einem nicht-klebenden thermostabilen Mittel (z.B. medizinischem Qualitätspapier) hergestellte Röhre herumgewickelt und thermisch gepresst, um eine Kolla-

genmembran-Röhre zu erhalten. Die Schwämme werden 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25 kg/cm² ausgesetzt. Nach Beenden des Pressens werden die Pressoberflächen ohne Vorkühlen geöffnet. Die erhaltene Röhre auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität und gute hämostatische Eigenschaften auf. Der zentrale Teil – nicht-klebendes Material kann ohne weiteres direkt nach dem Herstellen oder später, d.h. direkt vor der Verwendung, entfernt werden.

[0102] Nach Benetzen weist das röhrenförmige Konstrukt ausgezeichnete mechanische Stabilität und Flexibilität auf. Es kann zur Steuerung von Gewebe-Rekonstruktion, d.h. für die Rekonstruktion von röhrenförmigen Organen oder Nerven verwendet werden.

Beispiel 7

[0103] Herstellung eines neuen Mehrschichtmaterials auf Kollagenbasis in Form von Röhren oder Kanälen, in denen das Lumen durch einen Kern gefüllt wird, der aus einem anderen Kollagenmaterial unterschiedlicher Porosität hergestellt ist.

[0104] Das Produkt wird hergestellt aus (einer) gefriergetrockneten und vorgepressten Kollagenmembran(en) und aus einem gefriergetrockneten nicht-vorgepressten Kollagenschwamm unterschiedlicher Porosität in ähnlicher Art und Weise wie in Beispiel 6 beschrieben. Der nicht-vorgepresste Schwamm ist von allen Seiten durch vorgepresste Kollagenmembran(en) abgedeckt und gleichzeitig mit Wärme und Druck behandelt, um ein Mehrschicht-Konstrukt zu bilden. Die Schwämme werden für eine Dauer von 10 Sekunden kontinuierlicher Wärme und Druck von 100°C bzw. 25 kg/cm² ausgesetzt. Nach Beenden des Drucks werden die Druckoberflächen ohne Vorkühlen geöffnet. Die erhaltene Röhre auf Kollagenbasis ist nicht transparent. Sie weist ausgezeichnete mechanische Stabilität, Flexibilität und gute hämostatische Eigenschaften auf. Das endgültige Material liefert ein Konstrukt mit einem Kern unterschiedlicher Porosität. Der Kern absorbiert Flüssigkeiten bis zum 20-fachen seines Eigengewichts. Der Kern wird durch eine niedrig- quellende Kollagenmembran geschützt. Dieses Konstrukt kann z.B. für Rekonstruktion von fehlendem Gewebe, einschließlich Knochen und Nerven, verwendet werden.

Beispiel 8

[0105] Herstellung eines neuen Membran-ähnlichen Mehrschicht-Materials auf Kollagenbasis in Form von Röhren oder Kanälen, in denen das Lumen durch einen Kern eines anderen Kollagenmaterials unterschiedlicher Porosität gefüllt ist, und worin der Kern zusätzlich longitudinal orientierte Kanäle auf-

weist.

[0106] Das Endprodukt wird hergestellt wie in Beispiel 7, aber zusätzlich werden im Kern der Röhre longitudinal orientierte Kanäle geschaffen durch Einziehen von Draht (Drähten) verschiedener Durchmesser in das Kernmaterial vor dem Herstellen derartiger Röhren (siehe Beispiel 7).

Patentansprüche

1. Biokompatibles Mehrschichtlagenmaterial, umfassend eine erste und zweite Schicht, die Matrizen von biokompatiblen Kollagen aufweisen, wobei die Schichten entlang mindestens eines Abschnitts einer Oberfläche jeder der Schichten physikalisch anhaften, worin das Material ausreichende Flexibilität aufweist, um für Geweberekonstruktion verwendbare Röhren zu bilden, und worin mindestens eine der Schichtmatrizen in der Lage ist, ausreichend Flüssigkeit zu absorbieren, um eine aufgeweitete Matrix zu bilden, die in der Lage ist, Zellwachstum zu fördern.

2. Biokompatibles Mehrschichtlagenmaterial nach Anspruch 1, worin die eine der Schichtmatrizen porös ist und in der Lage ist, die Bildung von Granulationsgewebe, Angiogenese und Vaskularisation zu fördern.

3. Lagenmaterial nach Anspruch 1 oder 2, worin die Schichten in Kontakt mit Wasser, Blut und Gewebeflüssigkeiten miteinander verbunden bleiben.

4. Lagenmaterial nach den Ansprüchen 1, 2 oder 3, worin das Kollagen jeder Schicht die hämostatischen Eigenschaften von natürlichem Kollagen zeigt.

5. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche mit einer beim chirurgischen Nähen brauchbaren Naßreißfestigkeit.

6. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin das Lagenmaterial weiterhin 1 bis 3 zusätzliche Schichten, die jeweils Matrizen von biokompatiblen Kollagen aufweisen, umfaßt.

7. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 5, worin das Lagenmaterial weiterhin eine dritte Schicht aufweist, die ein biokompatibles synthetisches Polymer umfaßt.

8. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin die erste Schicht die poröse Matrix umfaßt, die sich ausweitet, um eine Flüssigkeitsmenge bis zum Zehnfachen ihres Eigengewichts zu absorbieren.

9. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin die zweite Schicht sich ausweitet, um eine Flüssigkeitsmenge bis zum Zehn-

fachen ihres Eigengewichts zu absorbieren.

10. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 7, worin die erste Schicht sich ausweitet, um eine Flüssigkeitsmenge bis zum etwa Zwanzigfachen ihres Eigengewichts zu absorbieren.

11. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin die ersten und zweiten Schichten dieselbe Permeabilität und Porosität aufweisen.

12. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 10, worin die erste und zweite Schicht verschiedene Permeabilität und Porosität aufweisen.

13. Röhrenförmiger Gegenstand mit einer inneren und äußeren Oberfläche, umfassend ein Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, wobei die erste Schicht die innere Oberfläche aufweist.

14. Röhrenförmiger Gegenstand nach Anspruch 13, worin die äußere Oberfläche eine zweite Schicht aufweist, die eine gering aufquellende Kollagenmembran ist, die den Kern, der die erste Schicht umfaßt, schützt.

15. Röhrenförmiger Gegenstand nach Anspruch 13 oder 14, worin die äußere Oberfläche eine geringe Porosität und eine geringe Luft- und Wasserpermeabilität aufweist.

16. Lagenmaterial nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 12, worin jede Schicht einen komprimierten Schwamm oder eine transparente Membran aus rekonstituiertem Kollagen aufweist.

17. Verfahren zur Herstellung eines biokompatiblen Mehrschichtlagenmaterials mit ausreichender Flexibilität um für Geweberekonstruktion verwendbare Röhren zu bilden, umfassend
(a) in Kontakt bringen einer Oberfläche einer ersten Lage einer porösen Matrix von biokompatiblen Kollagen mit einer Oberfläche einer zweiten Lage einer Matrix von biokompatiblen Kollagen, um ein Doppelschichtkonstrukt zu bilden und
(b) gleichzeitiges und gleichmäßiges Einsetzen von mechanischem Druck und erhöhter Temperatur entlang der Gesamtheit der kontaktierenden Oberflächen des Konstrukts für eine Zeit, die ausreichend ist, die Schichten anzuhaften, aber nicht ausreicht, das biokompatible Kollagen zu denaturieren oder abzubauen, wodurch eine erste Mehrschichtlage gebildet wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, worin der Druck etwa 0,1 bis etwa 1.000 kg/cm² beträgt, die erhöhte

Temperatur etwa 50 bis etwa 200°C beträgt und die Zeit etwa 0,1 bis etwa 60 Sekunden beträgt.

19. Verfahren nach Anspruch 18, worin der Druck etwa 25 kg/cm² beträgt und worin die erhöhte Temperatur etwa 100°C beträgt.

20. Verfahren nach Anspruch 18, worin die Zeit etwa 10 Sekunden beträgt.

21. Verfahren nach Anspruch 17, worin die biokompatiblen Kollagenmatrizen Schwämme oder transparente Membranen darstellen, und aus Dispersionen oder Suspensionen von biokompatiblen Kollagen gebildet werden.

22. Verfahren nach Anspruch 17, weiter umfassend Bilden eines zweiten Konstrukts durch Ausrichten von ein oder mehreren zusätzlichen Schichten einer biokompatiblen Kollagenmatrix mit der ersten Mehrschichtlage, und gleichzeitiges und gleichmäßiges Einsetzen von mechanischem Druck und erhöhter Temperatur entlang der Gesamtheit der kontaktierenden Oberflächen des zweiten Konstrukts für eine Zeit, die ausreicht, die Schichten anzuhaften, aber nicht ausreicht, das biokompatible Kollagen zu denaturieren oder abzubauen.

23. Biokompatibles Mehrschichtlagenmaterial mit ausreichender Flexibilität, um für Geweberekonstruktion verwendbare Röhren zu bilden, hergestellt nach dem Verfahren von Anspruch 17.

24. Mehrschichtmaterial nach Anspruch 1, worin die Schichten einen Schwamm oder eine Membran aufweisen, hergestellt aus einer Dispersion oder Suspension, enthaltend 0,5 bis 5 Gew./Vol.-% Kollagen.

25. Mehrschichtmaterial nach Anspruch 24, worin die Schicht unter gleichzeitiger Wärme und Druck zuvor komprimiert wurde.

26. Mehrschichtmaterial nach Anspruch 1, weiterhin umfassend biologisch aktive Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus hämostatischen Mitteln, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Hormonen, Antibiotika und entzündungshemmenden Mitteln.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen