



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 29 314 T2** 2005.07.07

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 943 346 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 29 314.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP97/04205**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 912 506.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/022157**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.11.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **28.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.09.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61L 27/24**

A61L 17/08, A61L 15/32

(30) Unionspriorität:

30885696 **20.11.1996** **JP**

30885796 **20.11.1996** **JP**

26337497 **29.09.1997** **JP**

(73) Patentinhaber:

Tapic International Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP;

Shimizu, Yasuhiko, Uji, Kyoto, JP

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

SHIMIZU, Yasuhiko, Uji-shi, Kyoto 611, JP

(54) Bezeichnung: **KOLLAGENLAMINAT MATERIAL UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG**

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

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kollagenmaterial, das ein Laminat umfasst, in dem eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist, ein fadenförmiges Material, welches das Kollagenmaterial enthält, und ihre Herstellungsverfahren sowie ein medizinisches Material, welches das Kollagenmaterial enthält, und insbesondere eine alternative medizinische Membran, die aus dem medizinischen Material besteht.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Von den verschiedenen Materialien, die als medizinische Materialien verwendet werden, weist tierisches Kollagen hervorragende Bioaffinität und Histokompatibilität, geringe Antigenität, Wirtszelldifferenzierungs- und wachstumsfördernde Wirkung und hämostatische Wirkung auf und wird vollkommen abgebaut und im Körper absorbiert. Folglich weist es Eigenschaften auf, die vor allem zur Verwendung als medizinisches Material geeignet sind. Derzeit sind tierische Kollagentypen I bis XIX bekannt, und Kollagentypen I bis V werden auf verschiedene Arten als medizinisches Material verwendet. Vor allem Kollagentyp I, das als extrazelluläre Matrix geeignet ist, wird häufig verwendet. Diese Kollagene werden durch saure Solubilisierung, alkalische Solubilisierung, neutrale Solubilisierung und enzymatische Solubilisierung aus dem Bindegewebe von verschiedenen Organen, wie beispielsweise Haut, Knochen, Knorpel, Sehnen und Eingeweiden, von Tieren, wie beispielsweise Kühen, Schweinen, Vögeln, Kängurus usw., extrahiert und gereinigt. Herkömmlicherweise verwendetes extrahiertes Kollagen ist solches, das auf molekularer Ebene in Monomere und Oligomere abgebaut und in Form eines Pulvers oder einer Flüssigkeit aufbewahrt wird. Da diese extrahierten Kollagene in einem Zustand vorliegen, in dem Kollagenmoleküle in Monomere und Oligomere abgebaut werden, wenn sie in Kontakt mit Wasser, Körperflüssigkeiten oder Blut kommen, bilden sie extrem rasch ein Sol. Wenn diese Kollagene als medizinische Materialien verwendet werden, werden diese folglich entweder verwendet, indem die Oberfläche eines synthetischen Polymermaterials, wie beispielsweise Nylon oder Silicon, mit Kollagen bedeckt wird, um dem Material während der Verarbeitung einen bestimmten Grad an Festigkeit zu verleihen, oder indem das aus dem extrahierten Kollagen geformte Produkt unter Verwendung eines Vernetzers einer chemischen Vernetzungsbehandlung oder unter Verwendung von Strahlung, elektrischen Strahlen, Ultraviolettstrahlen oder Hitze einer physikalischen Vernetzungsbehandlung unterzogen wird, um die Gestalt des Materials für einen bestimmten Zeitraum aufrechtzuerhalten, wenn es auf den Körper angewandt wird. Außerdem wird, obgleich diese extrahierten Kollagene als Fäden für medizinische Behandlung verwendet werden können, indem sie in die Form eines Fadens gebracht werden, Nassspinnen zum Spinnen eingesetzt.

[0003] Im Falle eines Materials, in dem Kollagen mit einem synthetischen Polymermaterial kombiniert wird, verbleibt das synthetische Polymermaterial jedoch als Fremdstoff im Körper, was zu Anfälligkeit für Störungen, wie beispielsweise Granulierung und Entzündung, führen kann, und diese Materialart kann nicht für alle Zellen und Eingeweide verwendet werden. Darüber hinaus war es auch bei Durchführung einer Vernetzungsbehandlung an Kollagenmaterialien nicht möglich, diese Materialien zur Verwendung als medizinisches Material, das Nähen erfordert, zu bearbeiten, da die physikalischen Eigenschaften des Kollagenmaterials, insbesondere die Zugfestigkeit, kaum verbessert wurden. Auch wenn ein Vernetzer, wie beispielsweise Glutaraldehyd oder Epoxy, verwendet wird, wird nicht nur die Toxizität des Vernetzers im Körper zu einem Problem, sondern es besteht auch der Nachteil, dass biochemische Eigenschaften, die dem Kollagen eigen sind, vor allem fördernde Wirkungen auf Zellwachstum, verloren gehen.

[0004] Weiters ist im Falle einer physikalischen Vernetzungsbehandlung die Vernetzungsgeschwindigkeit instabil, wodurch sie dem Kollagenmaterial keine angemessenen physikalischen Eigenschaften verleihen kann. Auch die Durchführung einer Vernetzungsbehandlung, so dass die Absorptionsgeschwindigkeit im Körper geregelt werden kann, stellt sich schwierig dar. Auf der anderen Seite ist gesponnenes Kollagen aufgrund von unzureichender Festigkeit nicht zur Verwendung als Nähmaterial geeignet.

[0005] Andererseits gibt es, auch wenn es notwendig ist, geöffnetes Endokranium, geöffnetes Perikard, geöffnete Pleura, geöffnetes Peritoneum oder geöffnete seröse Membran (Serosa) wieder zusammenzunähen, wenn eine Operationswunde nach Durchführung einer Operation am Gehirn oder an verschiedenen Eingeweiden zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen oder Traumata wieder geschlossen werden soll, viele Fälle, in denen sich ein fehlender Abschnitt in der Membran bildet, der verhindert, dass eine chirurgische Wunde komplett verschlossen wird, weil sich je nach der Länge der Naht oder der Membran, der teilweise beschädigt ist, ein verkürzter Abschnitt bildet. Wenn solch ein fehlender Abschnitt nicht korrigiert wird, können Einge-

weide, wie beispielsweise das Gehirn, das Herz, die Lunge und der Darm, von der Stelle aus, wo die Membran fehlt, herniieren, was zu schweren Störungen führt, oder Wasser oder Luft können aus den Eingeweiden oder Bereichen um die Eingeweide entweichen, was verhindert, dass die Operationswunde heilt. Da die Eingeweide an umliegendem Gewebe haften können, kann außerdem das Gewebe geschädigt werden, wodurch eine positive Prognose verhindert wird. Folglich werden aus einer Leiche entnommenes gefriergetrocknetes menschliches Endokranium oder poröse elastische Polytetrafluorethylenfolien (EPTFE) (Tissue Goretex, Markenname), Polypropylensiebe, Teflonfolien oder Dacronfolien usw. als alternative medizinische Membranen verwendet, die als Füllmaterial für diese fehlenden Abschnitte verwendet werden können. Darüber hinaus wird derzeit ein Copolymer aus Milchsäure und ϵ -Caprolacton (50 : 50) entwickelt. Als letzte Möglichkeit gibt es auch Verfahren, welche die Verwendung der eigenen Fascia lata eines Patienten oder des eigenen Perikards, der eigenen Haut oder eines eigenen Muskels eines Patienten usw. umfassen.

[0006] Bei Verwendung von menschlichem Endokranium findet jedoch eine Haftung zwischen dem eingebrachten menschlichen Endokranium und Parenchymgewebe des Gehirns statt. Das bringt nicht nur die Gefahr mit sich, dass nach der Operation epileptische Anfälle auftreten, sondern auch das ethische Problem der Entnahme von Proben von menschlichen Leichen sowie das Problem, dass die Verfügbarkeit äußerst eingeschränkt ist. Vor kurzem wurde über durch transplantiertes Endokranium ausgelöste Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) bei Patienten berichtet, die Endokraniumtransplantate erhielten (J. Neurosurgery 21 (2), 167–170 (1993)). In Japan wird menschliches Endokranium derzeit nicht verwendet. Außerdem führen die EPTFE-Materialien usw., die im Körper nicht abgebaut werden, sondern als Fremdstoff erhalten bleiben, oft zu Injektionen oder, wenn sie in Kontakt mit Körpergewebe kommen, zu fettiger Degeneration von Gewebezellen usw., was bekannterweise häufig zu postoperativen Komplikationen führt. Copolymere aus Milchsäure und ϵ -Caprolacton sind im Körper abbaubar. Obwohl sie nach der Zufuhr zum Körper nach und nach abgebaut werden, dauert es eine lange Zeit von fast zwei Jahren, bis sie vollkommen abgebaut und absorbiert sind. Folglich verbleiben auch sie kurze Zeit als Fremdstoff im Körper, verursachen Gewebeentzündungen während des Abbauprozesses und bilden Granulome. Da dieses Copolymer die L-Form von Milchsäure als Monomer verwendet, kann Milchsäure im Copolymer kristallisieren und Entzündungen verursachen. Außerdem fördern weder EPTFE noch Copolymere aus Milchsäure und ϵ -Caprolacton die Regeneration von Biomembranen. Weiters stellen Verfahren, bei denen die eigene Fascia lata usw. eines Patienten verwendet werden, sowohl für den Patienten als auch für den Arzt eine große Belastung dar.

[0007] Obwohl Materialien, wie beispielsweise die oben genannten EPTFE, Polypropylensiebe (Marlex), getrockneten menschlichen Endokranien und Glutaraldehyd-(GA-)behandelten Rinderperikarde, in der Vergangenheit als Perikardfüllstoffe verwendet wurden, bringen EPTFE und getrocknetes menschliches Perikard die oben genannten Nachteile mit sich. Darüber hinaus führen Polypropylensiebe zu starker Haftung am Herzen. Da GA-behandeltes Rinderperikard im Körper verbleibt, ohne dass es absorbiert oder abgebaut wird, führt das zu einer Verschlechterung des Zustands aufgrund der Ablagerung von Mineralstoffen, und Komplikationen aufgrund von interstitieller Pneumonie, die durch eine Immunreaktion des Rinderperikards ausgelöst wird, wurden ebenfalls beobachtet.

[0008] Darüber hinaus führt, obwohl Polyglykolsäure-Vliesstoffe und Rinderperikard als Pleurafüllstoff oder zur automatischen Verschließung verwendet wurden, um nach einer Lungenoperation das Entweichen von Luft aus der Operationsstelle zu verhindern, Polyglykolsäure zu starker Haftung, und da es nicht transparent ist, kann es nur schwer für eine automatische Verschließung eingesetzt werden. Außerdem weist Rinderperikard die oben genannten Nachteile auf.

[0009] Aus diesen Gründen besteht die Notwendigkeit der Entwicklung eines Kollagenmaterials, das Kollagen als Rohmaterial verwendet, ohne es mit der Verwendung eines synthetischen Polymermaterials zu kombinieren, physikalische Eigenschaften aufweist, die die Herstellung einer Naht ermöglichen, während gleichzeitig die Stoffeigenschaften des Kollagens aufrechterhalten werden, und seine Gestalt auch nach Einbringung in den Körper ausreichend lange aufrechterhält; seines Herstellungsverfahrens; und eines medizinischen Materials, auf dem es basiert, wobei Beispiele ein peripheres Neuralrohr, eine künstliche Wirbelsäule, eine künstliche Speiseröhre, eine künstliche Luftröhre, ein künstliches Blutgefäß, eine künstliche Klappe oder künstliche alternative medizinische Membranen, wie z. B. ein künstliches Endokranium, künstliche Bänder, künstliche Sehnen, chirurgische Nähte, chirurgische Füllstoffe, chirurgische Verstärkung, Wundverbandmaterialien, künstliche Haut und eine künstliche Hornhaut umfassen. Vor allem besteht im klinischen Bereich starker Bedarf an der Entwicklung verschiedener Arten von medizinischen Materialien, die als alternative medizinische Membranen verwendet werden können, keine ethischen Probleme aufwerfen, konstant verfügbar sind, beim Einbringen in den Körper nach einer Operation Haftung an der Operationswunde verhindern, kein Infektionsrisiko mit sich bringen, keine Gewebedegeneration verursachen, eine Regelung der Abbaugeschwindigkeit nach der

Einbringung ermöglichen und die Regeneration von Biomembranen, insbesondere Endokranien, Perikarden, Pleuren, Peritoneen oder serösen Membranen, fördern.

Offenbarung der Erfindung

[0010] Als Ergebnis gewissenhafter Forschung, um die oben genannten Probleme zu lösen, haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung herausgefunden, dass ein Kollagenmaterial, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist, hervorragende Eigenschaften als medizinisches Material sowie physikalische Eigenschaften aufweist, sodass es als Nähmaterial geeignet ist, wodurch die vorliegende Erfindung erreicht wurde. Die vorliegende Erfindung betrifft nämlich ein Kollagenmaterial, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist. Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung ein Herstellungsverfahren für das oben genannte Kollagenmaterial, welches das Einfrieren einer Kollagenlösungsschicht; Gefrietrocknen, um eine feine, fasrige Kollagenschicht zu bilden; Komprimieren; Wiederholen eines aus Eintauchen in eine Kollagenlösung und Lufttrocknung bestehenden Vorgangs; gefolgt von der Durchführung einer Vernetzungsbehandlung umfasst. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung ein fadenförmiges Material, das ein Kollagenmaterial enthält, welches ein Laminat umfasst, in dem eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist; und ein Herstellungsverfahren für das oben genannte fadenförmige Material, umfassend das Herstellen von Kollagenfäden durch Nassspinnen einer Kollagenlösung; Einfrieren der Kollagenfäden; Gefrietrocknen; Komprimieren der Kollagenfäden; Wiederholen eines aus Eintauchen in eine Kollagenlösung und Lufttrocknung bestehenden Vorgangs; gefolgt von der Durchführung einer Vernetzungsbehandlung. Weiters betrifft die vorliegende Erfindung ein medizinisches Material, das ein Kollagenmaterial enthält, welches ein Laminat umfasst, in dem eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist, eine alternative medizinische Membran, die aus dem medizinischen Material besteht, und insbesondere eine alternative medizinische Membran mit einer vernetzten Gelatineschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten.

Kurzbeschreibung der Abbildungen

[0011] [Fig. 1](#) zeigt die Struktur des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung.

[0012] Die [Fig. 2](#) bis [Fig. 5](#) sind elektronenmikroskopische Aufnahmen der Form der einzelnen Fasern des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung.

Bevorzugte Ausführungsform der Erfindung

[0013] [Fig. 1](#) zeigt die Struktur des Kollagenmaterials der vorliegenden Erfindung. In diesem Kollagenmaterial dienen ultrafeine Fasern **15**, die aus verschiedenen Kollagenmolekülen bestehen und einen Durchmesser von etwa 5 nm aufweisen, als Grundbaustein zur Bildung feiner Fasern **14** mit einem Durchmesser von etwa 50 nm, und diese bilden schmale Fasern **13a** und **13b** mit einem Durchmesser von etwa 2 µm. Wie in den Zeichnungen dargestellt, bilden diese schmalen Fasern **13a** und **13b** Fasern **12** mit einem Durchmesser von etwa 6 µm, indem sie abwechselnd als Kette und Schuss übereinandergelegt werden, und diese überlappen sich in coaxialer Richtung, um Plattenfasern mit einem Durchmesser von etwa 20 bis 50 µm zu bilden. Diese Plattenfasern **11** bilden eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur **10**, und nichtfasrige Kollagenschichten **20a** und **20b**, worin Kollagenmoleküle in Form von Monomeren und Oligomeren dispergiert sind, sind auf der Außenseite vorhanden. Außerdem sind auch Kollagenmoleküle zwischen den Plattenfasern der vliesstoffartigen Kollagen-Mehrschichtstruktur enthalten. [Fig. 2](#) ist eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts des Kollagenmaterials der vorliegenden Erfindung. [Fig. 3](#) zeigt eine Faser **12**, die durch abwechselndes Übereinanderlegen schmaler Fasern **13a** und **13b** gebildet wurde. [Fig. 4](#) zeigt ultrafeine Fasern **15** und eine feine Faser **14**, die unter Verwendung von ultrafeinen Fasern **15** als Grundbaustein hergestellt wurde. [Fig. 5](#) zeigt eine ultrafeine Faser **15**.

[0014] Beispiele für Kollagen, das als Rohmaterial für das Kollagenmaterial verwendet werden kann, das aus einem Laminat besteht, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist, umfassen verschiedene Kollagenarten nach dem Stand der Technik, vorzugsweise neutral solubilisiertes Kollagen, sauer solubilisiertes Kollagen, alkalisch solubilisiertes Kollagen oder enzymatisch solubilisiertes Kollagen. Davon ist enzymatisch solubilisiertes Kollagen insbesondere bevorzugt, da es die Behandlung von unlöslichem Kollagen mit einem Enzym (z. B. Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Papain und Pronase) umfasst, wobei durch diese Behandlung der stark antigene Telopepti-

dabschnitt in den Kollagenmolekülen entfernt wird, was zu verringerter Antigenität führt. Der Ursprung dieses Kollagens ist nicht speziell eingeschränkt, und im Allgemeinen kann Kollagen vom Typ I oder ein Gemisch von Kollagen vom Typ I und Typ III verwendet werden, das durch Extraktion und Reinigung aus Haut, Knochen, Knorpel, Sehnen, Eingeweiden usw. von Tieren, wie beispielsweise Kühen, Schweinen, Kaninchen, Schafen, Kängurus, Vögeln und Fischen usw., erhalten wird.

[0015] Wenn das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung, das eine oben beschriebene ultrafeine Faserstruktur aufweist, mit einem Material verglichen wird, das nur aus nichtfasrigem Kollagen mit einer amorphen Struktur besteht, worin Kollagenmoleküle im Zustand von Monomeren und Oligomeren dispergiert sind, die in der Vergangenheit als verschiedene Arten von medizinischen Materialien verwendet wurden, weist Ersteres, obwohl es die für Kollagen typische Wirkung auf den Körper beibehält, im Vergleich mit Zweiterem nicht nur hervorragende physikalische Eigenschaften, insbesondere hervorragende Zugfestigkeit, auf, sondern auch die Absorptionsgeschwindigkeit im Körper wird angemessen ausgedehnt erhöht. Darüber hinaus liegt ein fadenförmiges Material, welches das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung enthält, in Form eines Fadens aus einem Kollagenmaterial vor, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist. Weiters ist ein medizinisches Material, welches das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung umfasst, ein zu verschiedenen Arten von medizinischem Material verarbeitetes Produkt aus Kollagenmaterial, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist. Beispiele für Arten von medizinischem Material umfassen Membranen, Röhren, Taschen und Klumpen. Ein spezifisches Beispiel für eine Anwendung dieses medizinischen Materials ist eine alternative medizinische Membran, genauer gesagt ist ein bevorzugtes Beispiel eine alternative medizinische Membran mit einer vernetzten Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten. In diesem Fall beträgt die Dicke vorzugsweise etwa 0,1 bis 5 mm.

[0016] Die Gelatinegelschicht, die auf der Oberfläche der alternativen medizinischen Membran der vorliegenden Erfindung vorhanden sein kann, fungiert als Haftvorbeugungsschicht zur Verhinderung der Ausbreitung von Zellen vom umliegenden Körpergewebe an Stellen, an denen die Haftung aufgrund der Wirkung von Gelatine verhindert werden muss, die Zellhaftung und -wachstum verhindert. Weiters weist Hyaluronsäure die Wirkung auf, dass es die Kollagenstabilität verbessert und Haftung verhindert. In der alternativen medizinischen Membran der vorliegenden Erfindung ist, da es für die Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht erforderlich ist, dass sie 3 bis 4 Wochen lang nach Einbringung in den Körper nicht abgebaut oder absorbiert wird, diese Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht vernetzt.

[0017] Um das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist, herzustellen, wird eine etwa 1 N Salzsäurelösung (pH etwa 3) von Kollagen hergestellt, nachdem eine oben beschriebene Extraktion und Reinigung vorgenommen wurde (die Kollagenkonzentration beträgt vorzugsweise etwa 0,5 bis 3 Gew.-%, insbesondere etwa 1 Gew.-%), und eine Kollagen-Salzsäurelösungsschicht wird in einem Behälter, wie beispielsweise einer Petrischale, so hergestellt, dass die flüssige Phase eine willkürliche gleichmäßige Dicke aufweist, wobei ein Routineverfahren, wie beispielsweise Gießen, verwendet wird. Obwohl die Dicke der Kollagen-Salzsäurelösungsschicht gemäß der Anwendung des Kollagenmaterials der vorliegenden Erfindung bestimmt wird, beträgt sie im Falle ihrer Verwendung als beispielsweise alternative medizinische Membran in Form eines Endokraniums etwa 1 bis 5 cm, insbesondere etwa 1 bis 3 cm. Diese wird dann bei vorzugsweise etwa -10 bis -196°C, insbesondere etwa -20°C, zumindest 6 Stunden lang, vorzugsweise etwa 6 bis 48 Stunden lang, insbesondere etwa 24 Stunden lang, eingefroren. Als Ergebnis des Einfrierens werden feine Eisteilchen zwischen den Kollagenmolekülen gebildet, die in der Salzsäurelösung dispergiert sind, und eine Phasentrennung findet in der Kollagen-Salzsäurelösung statt, was aufgrund der Umlagerung der Kollagenmoleküle in der Bildung von feinen Fasern resultiert. Wenn die Einfrierdauer weniger als 6 Stunden beträgt, werden aufgrund des unzureichenden Einfrierens der Kollagen-Salzsäurelösung nicht ausreichend feine Fasern aus den Kollagenmolekülen gebildet, wodurch keine angemessenen physikalischen Eigenschaften erzielt werden können. Als Nächstes wird die oben genannte eingefrorene Kollagen-Salzsäurelösung im Vakuum bei vorzugsweise etwa -40 bis -80°C, insbesondere bei etwa -80°C, vorzugsweise etwa 24 bis 48 Stunden lang, insbesondere etwa 48 Stunden lang, gefriergetrocknet. Als Ergebnis des Gefrieretrocknens, wobei die feinen Eisteilchen zwischen den Kollagenmolekülen verdampft werden, dienen die ultrafeinen Fasern, die aus Kollagenmolekülen bestehen, als Grundbaustein zur Herstellung einer vliesstoffartigen Kollagenschicht aus feinen Fasern, schmalen Fasern, Fasern und Plattenfasern, wie oben beschrieben wurde.

[0018] Als Nächstes wird die auf die oben beschriebene Weise erhaltene vliesstoffartige Kollagenschicht unter Verwendung einer Presse auf eine gleichmäßige Dicke komprimiert. Als Ergebnisse des Komprimierens

wird die Verweildauer des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung im Körper geregelt. Im Falle der Verwendung einer 1-Gew.-%-Kollagen-Salzsäurelösung wird beispielsweise 15 Sekunden lang bei einem Druck von beispielsweise 200 kg/cm² über einen Kompressionsverhältnissbereich von 30 bis 60 komprimiert. Als Nächstes wird die komprimierte Kollagenschicht in eine Kollagen-Salzsäurelösung eingetaucht und luftgetrocknet. Dieser Eintauch- und Lufttrocknungsschritt wird 5- bis 20-mal wiederholt. Die hier verwendete Kollagen-Salzsäurelösung ist eine nichtfasrige Kollagenlösung, die etwa 0,5 bis 3 Gew.-%, insbesondere etwa 2 Gew.-%, extrahiertes und gereinigtes Kollagen in etwa 1 N Salzsäure umfasst, worin Kollagenmoleküle im Zustand von Monomeren und Oligomeren dispergiert sind, und als Ergebnis des Eintauchens der komprimierten Kollagenschicht in diese Kollagenlösung werden die in der Kollagenlösung dispergierten Kollagenmoleküle zwischen die Plattenfasern der vliesstoffartigen Kollagenschicht aufgenommen. Als Ergebnis tritt eine Verankerungswirkung auf, die nicht nur Festigkeit bereitstellt, sondern auch die Wasserbeständigkeit erhöht. Obwohl es möglich ist, diesen Eintauch- und Lufttrocknungsschritt 5- bis 20-mal zu wiederholen, kann die Anzahl an Wiederholungen geeigneterweise in Übereinstimmung mit der Anwendung des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung bestimmt werden. Als Nächstes wird die eingetauchte und luftgetrocknete Kollagenschicht einer Vernetzungsbehandlung unterzogen, um das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung zu erhalten, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist. Als Ergebnis der Durchführung der Vernetzungsbehandlung kann ein medizinisches Material, welches das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung enthält, so angepasst werden, dass es für einen gewünschten Zeitraum nach seiner Einbringung in den Körper dort verbleibt. Vorzugsweise wird eine thermale Dehydratisierungsvernetzung durchgeführt, um die Kontrolle des Vernetzungsgrades zu vereinfachen und die Wirkung des Vernetzers auf den Körper aufzuheben. Um eine thermale Dehydratisierungsvernetzung durchzuführen, wird die oben erhaltene eingetauchte und luftgetrocknete Kollagenschicht im Vakuum vorzugsweise etwa 6 bis 48 Stunden lang, insbesondere etwa 24 Stunden lang, auf vorzugsweise 105 bis 150°C, insbesondere etwa 140°C, erhitzt. Wenn auf eine Temperatur unter 105°C erhitzt wird, findet keine ausreichende Vernetzungsreaktion statt. Wenn auf eine Temperatur über 150°C erhitzt wird, wird das Kollagen schlussendlich denaturiert. Als Nächstes kann das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung, das durch das oben beschriebene Verfahren erhalten wurde, bei Bedarf durch Ethylenoxidgasbehandlung, Ultraviolettbestrahlung oder Gammabestrahlung sterilisiert werden. Das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung, das auf die oben beschriebene Weise hergestellt wurde, weist in trockenem Zustand eine Einpunkt-Stützspannung von zumindest 23 N und insbesondere 45 N oder mehr, eine Reißfestigkeitsspannung von zumindest 170 N und insbesondere 230 N oder mehr und in nassem Zustand eine Einpunkt-Stützspannung von zumindest 2 N und insbesondere 6 N oder mehr und eine Reißfestigkeitsspannung von zumindest 12 N und insbesondere 23 N oder mehr auf (im Falle eines Kollagenmaterials mit einem spezifischen Dichte von 0,74 g/cm³ und einer Dicke von 1 mm). Da dieses Kollagenmaterial größere Festigkeit aufweist als Kollagenmaterialien nach dem Stand der Technik, kann es zu verschiedenen Arten von medizinischem Material verarbeitet und auch als Nähmaterial verwendet werden. Darüber hinaus kann es seine Gestalt etwa 3 bis 8 Wochen lang beibehalten, wenn es in den Körper eingebracht wird. Außerdem weist es die Stoffeigenschaften von Kollagen als medizinischem Material auf.

[0019] Da das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung hervorragende Festigkeit aufweist, kann es auch für Operationsnähte verwendet werden. Ein fadenförmiges Material, welches das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung enthält, kann auf die nachstehend beschriebene Weise hergestellt werden. Eine etwa 1 N Salzsäurelösung (pH etwa 3) von extrahiertem und gereinigtem Kollagen wird hergestellt (die Kollagenkonzentration beträgt vorzugsweise etwa 0,5–3 Gew.-%, insbesondere etwa 1 Gew.-%) und durch eine Düse mit einer Öffnung mit vorzugsweise etwa 50 bis 300 µm, insbesondere etwa 100 µm, in ein Koagulationsbad gesprüht, um Nassspinnen durchzuführen. Der resultierende Kollagenfaden wird unter denselben Bedingungen wie oben eingefroren und gefriergetrocknet, um einen Kollagenfaden herzustellen. Als Nächstes wird dieser Kollagenfaden unter denselben Bedingungen wie oben komprimiert. Dann wird der komprimierte Kollagenfaden in eine Kollagen-Salzsäurelösung (etwa 2 Gew.-% in etwa 1 N Salzsäure) eingetaucht und luftgetrocknet. Dieser Schritt wird 5- bis 20-mal wiederholt. Danach wird der eingetauchte und luftgetrocknete Kollagenfaden einer Vernetzungsbehandlung unter denselben Bedingungen wie oben unterzogen, um ein fadenförmiges Material zu erhalten, welches das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung enthält.

[0020] Im Falle der Verarbeitung des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung auf die oben beschriebene Weise zu einer alternativen medizinischen Membran mit einer vernetzten Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten wird die Gelatinegelschicht unter Verwendung einer wässrigen Gelatinelösung von vorzugsweise etwa 2 bis 70 Gew.-%, insbesondere etwa 60 Gew.-%, ausgebildet. Im Falle der Verwendung einer wässrigen Gelatinelösung mit etwa 60 Gew.-% wird die Gelatinegelschicht jedoch im nassen Zustand in einer Dicke von vorzugsweise etwa 0,1 bis 5 mm und insbesondere etwa 1 mm und im trockenen Zustand in einer Dicke von etwa 0,06 bis 3 mm und insbesondere etwa 0,6 mm ausgebildet. Obwohl

die Gelatinegelschicht durch ein Verfahren, wie beispielsweise Beschichten oder Eintauchen ausgebildet werden kann, kann die wässrige Gelatinelösung beispielsweise in der gewünschten Dicke in einen Behälter, wie beispielsweise eine Petrischale, gegossen werden, und das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung, das auf die oben beschriebene Weise erhalten wurde, kann darauf platziert werden, wonach das Ganze stehen gelassen wird, damit die Gelatine gelieren kann. Im Falle der Ausbildung einer Gelatinegelschicht auf beiden Seiten wird auf der anderen Seite ebenfalls ein ähnlicher Vorgang durchgeführt, um auf beiden Seiten eine Gelatinegelschicht zu bilden.

[0021] Als Nächstes wird das auf diese Weise erhaltene Kollagenmaterial, auf dem auf einer oder auf beiden Seiten eine Gelatinegelschicht ausgebildet wurde, einer zweiten Vernetzungsbehandlung unterzogen. Als Ergebnis der Durchführung dieser Vernetzungsbehandlung wird die Abbaugeschwindigkeit und Absorptionsgeschwindigkeit der Gelatinegelschicht geregelt. Aus den oben genannten Gründen ist eine thermale Dehydratisierungsvernetzung das bevorzugte Vernetzungsverfahren. Damit die Gelatinegelschicht nach der Einbringung in den Körper etwa 3 bis 4 Wochen darin verbleibt, wird das Kollagenmaterial, auf dem die oben beschriebene Gelatinegelschicht ausgebildet wurde, einer etwa 6- bis 48-stündigen, insbesondere etwa 24-stündigen, thermalen Dehydratisierungsvernetzungsbehandlung im Vakuum bei vorzugsweise etwa 105 bis 150°C und insbesondere bei etwa 140°C unterzogen. Wenn die Temperatur unter 105°C liegt, findet keine angemessene Vernetzungsreaktion statt, und wenn die Temperatur über 150°C liegt, wird das Kollagen schlussendlich denaturiert.

[0022] Die auf diese Weise gebildete vernetzte Gelatinegelschicht hat die Aufgabe, zu verhindern, dass der Kollagenabschnitt der vorliegenden alternativen medizinischen Membran am umliegenden Gewebe haftet, bis jede Biomembran regeneriert ist, und die Gelatinegelschicht wird etwa 3 bis 4 Wochen lang nicht abgebaut oder absorbiert, bis sich eine Biomembran von fehlenden Abschnitt der Membran ausgehend erstreckt und regeneriert und den fehlenden Abschnitt der Membran ausfüllt.

[0023] Im Falle der Bildung einer Hyaluronsäureschicht wird eine wässrige Natriumhyaluronatlösungsschicht durch ein Verfahren, wie beispielsweise Beschichten oder Eintauchen, auf einer oder auf beiden Seiten des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung, das auf die oben beschriebene Weise erhalten wurde, ausgebildet, indem eine wässrige Natriumhyaluronatlösung mit vorzugsweise etwa 0,5 bis 2,0 mg/ml und insbesondere 1,0 mg/ml verwendet wird, wonach die wässrige Lösungsschicht luftgetrocknet wird, um eine Hyaluronsäureschicht zu bilden. Die wässrige Natriumhyaluronatlösungsschicht wird in einer Dicke von vorzugsweise etwa 0,5 bis 4,0 mm und insbesondere etwa 2 mm in nassem Zustand oder vorzugsweise etwa 0,1 bis 2,0 mm und insbesondere etwa 1,0 mm in trockenem Zustand ausgebildet (im Falle einer wässrigen Lösung von etwa 1,0 mg/ml), so dass die Hyaluronsäureschicht etwa 3 bis 4 Wochen lang nicht abgebaut oder absorbiert wird, bis sich eine Biomembran von fehlenden Abschnitt der zu reparierenden Membran ausgehend erstreckt und regeneriert und den fehlenden Abschnitt der Membran ausfüllt. Um die Hyaluronsäure auf der Oberfläche des Kollagenmaterials zu fixieren und die Hyaluronsäureschicht zu bilden, wird eine zweite Vernetzungsbehandlung durchgeführt. Im Falle von Hyaluronsäure wird die Vernetzungsbehandlung jedoch vorzugsweise mit einem wasserlöslichen Carbodiimid (WLC) durchgeführt. In diesem Falle wird das WLC vorzugsweise mit einer wässrigen Natriumhyaluronatlösung vorgemischt und mit Natriumhyaluronat auf das Kollagenmaterial aufgetragen, um die Carboxygruppen des Kollagens mit den Aminogruppen der Hyaluronsäure zu vernetzen. Die Konzentration des WLC in der wässrigen Natriumhyaluronatlösung beträgt vorzugsweise etwa 5 bis 20 mg/ml und insbesondere etwa 8 bis 15 mg/ml. Eine wässrige Lösung, die dieses Natriumhyaluronat und WLC enthält, wird hergestellt, gut gerührt und auf eine oder beide Seiten eines Kollagenmaterials aufgetragen, vorzugsweise in einer Dicke von etwa 1 mm, gefolgt von einer Lufttrocknung, um die Hyaluronsäureschicht zu bilden.

[0024] Das auf die oben beschriebene Weise hergestellte Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung weist bessere physikalische Eigenschaften und insbesondere bessere Zugfestigkeit auf als extrahierte Kollagenmaterialien nach dem Stand der Technik, und es kann unter Verwendung des Kollagenmaterials alleine, ohne Laminieren auf synthetische Polymermaterialien usw., zu verschiedenen medizinischen Materialien verarbeitet werden und auch zum Nähen verwendet werden. Darüber hinaus kann, wenn das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung in den Körper eingebracht wird, es etwa 3 bis 8 Wochen lang seine Gestalt beibehalten, ohne dass es sofort aufgelöst wird. Aus diesen Gründen kann es, durch Verarbeitung des Kollagenmaterials gemäß vorliegender Erfindung in Form einer Membran, Röhre, Tasche oder eines Klumpen, je nach spezieller Anwendung, als verschiedene Arten medizinischer Materialien verwendet werden. Beispielsweise ist es als peripheres Neuralrohr, künstliche Wirbelsäule, künstliche Speiseröhre, künstliche Luftröhre, künstliches Blutgefäß, künstliche Klappe oder künstliche alternative medizinische Membran, wie z. B. künstliches Endokranium, künstliche Bänder, künstliche Sehnen, chirurgische Nähte, chirurgische Füllstoffe, chirurgische Verstärkung, Wundverbandmaterial, künstliche Haut und künstliche Hornhaut geeignet und kann die Heilung und Regene-

ration von geschädigtem Knochengewebe beschleunigen. Alternativ dazu kann es auch als Druckstyptikum oder dreidimensionales Medium bei Zellkultivierung verwendet werden.

[0025] Weiters kann eine das medizinische Material gemäß vorliegender Erfindung umfassende alternative medizinische Membran, die auf die oben beschriebene Weise erhalten wurde, zur Verhinderung von Haftung von Eingeweiden und umliegendem Gewebe an fehlende Abschnitte einer Membran verhindern, indem die fehlenden Abschnitte der Membran nach verschiedenen Operationsarten ausgefüllt werden. In der alternativen medizinischen Membran gemäß vorliegender Erfindung wird eine alternative medizinische Membran gemäß vorliegender Erfindung verwendet, worin eine Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten ausgebildet wird, so dass die vernetzte Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht der Seite zugewandt ist, die in Kontakt mit umliegendem Gewebe kommt, an dem keine Haftung stattfinden soll. Im Falle der Verwendung der vorliegenden alternativen medizinischen Membran als alternative Membran des Perikards wird eine alternative Membran verwendet, worin eine Gelatineschicht oder Hyaluronsäureschicht auf beiden Seiten ausgebildet ist, so dass die Gelatineschicht oder Hyaluronsäureschicht der Seite zugewandt ist, die in Kontakt mit dem umliegenden Gewebe kommt, während im Falle der Verwendung der vorliegenden alternativen medizinischen Membran als alternative Membran der Pleura, des Peritoneums oder einer serösen Membran eine alternative Membran verwendet wird, worin eine Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer Seite ausgebildet wird, sodass die Gelatinegel- oder Hyaluronsäureschicht der Seite zugewandt ist, die in Kontakt mit dem umliegenden Gewebe kommt. Im Falle der Verwendung als alternative Membran des Endokraniums kann eine alternative Membran verwendet werden, worin eine Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten ausgebildet ist. Im Falle der Verwendung einer alternativen Membran, worin eine Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer Seite ausgebildet ist, wird die Membran so verwendet, dass die Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht der Seite zugewandt ist, die in Kontakt mit Parenchymgewebe des Gehirns kommt. Darüber hinaus kann dieses alternative Membranmaterial auch als Verstärkung beim Nähen von Blutgefäßen, des Verdauungstrakts, der Luftröhre, des Harnleiters, der Harnblase, einer serösen Membran oder einer periodontalen Membran verwendet werden.

[0026] Die alternative medizinische Membran gemäß vorliegender Erfindung, die als Material zum Füllen fehlender Abschnitt von Biomembranen auf die oben beschriebene Weise dient, kann als alternative Membran des Endokraniums, des Perikards, der Pleura, des Peritoneums oder einer serösen Membran verwendet werden. Wenn die vorliegende alternative Membran auf eine Operationswunde aufgebracht wird, wird, während sich die Biomembran, wie beispielsweise das Endokranium, das Perikard, die Pleura, das Peritoneum oder eine seröse Membran, die um die Operationswunde verbleibt, von der Stelle aus, die in Kontakt mit der vorliegenden alternativen Membran ist, erstreckt und regeneriert, indem der Kollagenabschnitt der vorliegenden alternativen Membran als Basis zur Regeneration verwendet wird, eine Haftung an Stellen verhindert, wo Körpergewebe in Kontakt mit der Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht kommt, um das Eindringen und die Ausbreitung von Zellen zu verhindern, so dass der fehlende Abschnitt schließlich von der regenerierten Biomembran ausgefüllt ist, wonach die vorliegende alternative Membran als Ergebnis von Abbau und Absorption im Körper vollkommen eliminiert wird.

[0027] Wie oben beschrieben gibt es, obwohl das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung sowie ein medizinisches Material, welches das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung enthält, und insbesondere eine alternative medizinische Membran höhere Zugfestigkeit aufweisen als herkömmliche Kollagenmaterialien und medizinische Materialien, die dieses enthalten, bei Verwendung des vorliegenden medizinischen Materials als beispielsweise künstliche Harnblase Fälle, in denen noch größere Festigkeit erforderlich ist. Folglich können das Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung und ein medizinisches Material, welches das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung enthält, bei Bedarf eine plattenartige Siebzwischenschicht aufweisen, die aus einem biologisch abbaubaren, absorbierbarem Material zusammengesetzt ist. Beispiele für biologisch abbaubare, absorbierbare Materialien umfassen Polyglykolsäure, Polymilchsäure, Copolymere aus Glykolsäure und Milchsäure, Polydioxanon, Copolymere aus Glykolsäure und Trimethylencarbonat oder ein Gemisch aus Polyglykolsäure und Polymilchsäure. Plattenartige Siebzwischenschichten aus diesen Materialien liegen in Form einer Siebplatte, eines Gewebes, eines Vliesstoffs oder einer Platte mit Löchern mit einem Lochdurchmesser von beispielsweise etwa 50 bis 2.000 µm vor. Obwohl ihre Dicke beispielsweise etwa 100 bis 2.000 µm beträgt, können der Lochdurchmesser und die Dicke der Siebzwischenschicht je nach spezifischer Anwendung geändert werden.

[0028] Um ein Kollagenmaterial mit einer plattenartigen Siebzwischenschicht aus einem biologisch abbaubaren, absorbierbaren Material herzustellen, wird eine oben beschriebene plattenartige Siebzwischenschicht in eine Kollagen-Salzsäurelösung eingetaucht gelassen, wenn die ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur gebildet wird, wonach die Kollagen-Salzsäurelösungsschicht Schritten, wie beispiels-

weise Einfrieren und Gefrieretrocknen, unterzogen wird.

[0029] Nachstehend folgt eine Erläuterung der vorliegenden Erfindung anhand von Beispielen.

Beispiel 1

[0030] Eine 1 N Salzsäurelösung von 1 Gew.-% Kollagen wurde unter Verwendung von Schweinehautkollagen hergestellt, und die Lösung wurde in eine Petrischale gegossen, um Kollagenlösungsschichten mit Dicken von 6, 12 bzw. 18 mm herzustellen. Die Schichten wurden dann 24 Stunden lang bei -20°C eingefroren und dann 24 Stunden lang bei -80°C gefriergetrocknet. Danach wurden die Schichten 15 Sekunden lang bei Raumtemperatur und einem Druck von 200 kg/cm^2 unter Verwendung einer Presse warmgepresst, um Schichten mit Dicken von etwa 0,2, 0,3 bzw. 0,5 mm zu erhalten. Eine 1 N wässrige Salzsäurelösung von 2 Gew.-% Kollagen wurde unter Verwendung des oben genannten Kollagens als Rohmaterial hergestellt, und die oben erhaltenen gepressten Kollagenschichten wurden in diese Kollagenlösung eingetaucht und luftgetrocknet. Dieser Schritt des Eintauchens und Lufttrocknens wurde 5- oder 10-mal wiederholt, wonach die eingetauchten und luftgetrockneten Schichten einer 24-stündigen thermalen Vernetzungsbehandlung im Vakuum bei 140°C unterzogen wurden, um Kollagenmaterialien gemäß vorliegender Erfindung zu erhalten.

[0031] Die Einpunkt-Stützspannung und die Reißfestigkeitsspannung der wie oben gemäß den unten beschriebenen Verfahren hergestellten Kollagenmaterialien gemäß vorliegender Erfindung wurden in nassen und trockenem Zustand gemessen.

[0032] Kurze Prüfkörper mit den Maßen $15 \times 40\text{ mm}$ wurden hergestellt. Unter Verwendung eines digitalen Push-Pull-Messgeräts (Aikoh Engineering CPU Gauge) wurde in einem Bad mit konstanter Temperatur und konstanter Feuchtigkeit, bei einer Temperatur von 25°C und einer Feuchtigkeit von 50%, gemäß dem nachstehend beschriebenen Verfahren eine Spannung gleichmäßig mit einer ISO-Geschwindigkeit B (5 mm/min) in Axialrichtung der Prüfkörper angelegt, und die maximale Spannung, bei der die Membran reißt, wurde sowohl in trockenem als auch nassem Zustand gemessen (1 Minute lang in einer physiologischen Kochsalzlösung bei 37°C hydratisiert oder 24 Stunden lang in einer physiologischen Kochsalzlösung bei Raumtemperatur hydratisiert).

1. Einpunkt-Stützspannung

[0033] Ein Faden (4-0 Prolin oder 2 Dexon) wurde an einer Stelle 5 mm innerhalb der Mitte des Endes jedes Prüfkörpers eingenäht und verankert, während an das andere Ende Spannung angelegt wurde, indem es gleichmäßig mit einer Klammer eingeklemmt wurde.

2. Reißfestigkeitsspannung

[0034] Spannung wurde an beide Enden jedes Prüfkörpers angelegt, indem beide Enden gleichmäßig mit einer Klammer eingeklemmt wurden.

[0035] Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Dicke der Kollagen-Salzsäurelösungsschicht (vor dem Einfrieren)	Kompressionsverhältnis	Trockener Zustand		Nasser Zustand	
		Einpunkt-Stützspannung	Reißfestigkeitsspannung	Einpunkt-Stützspannung	Reißfestigkeitsspannung
6 mm	0,03	6,3	51,4	0,74	4,89
12 mm	0,02	16,7	78,3	2,05	8,92
18 mm	0,03	27,8	110,2	4,93	9,47

	Trockener Zustand		Nasser Zustand	
	Einpunkt-Stützspannung	Reißfestigkeitsspannung	Einpunkt-Stützspannung	Reißfestigkeitsspannung
Eintauchen und Lufttrocknen 5-mal wiederholt	14,4	50,3	0,9	4,61
Eintauchen und Lufttrocknen 10-mal wiederholt	27,8	110,2	4,93	9,47

(Einheiten: N)

[0036] Gemäß den obigen Ergebnissen wiesen die Kollagenmaterialien der vorliegenden Erfindung hervorragende Eigenschaften auf und können als Nähmaterial verwendet werden.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0037] Da das Kollagenmaterial gemäß vorliegender Erfindung, das ein Laminat umfasst, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist, physikalische Eigenschaften aufweist, die seine Verwendung als Nähmaterial ermöglichen, obwohl es die Stoffeigenschaften von Kollagen beibehält, kann es für verschiedenste Arten von medizinischen Materialien verwendet werden. Darüber hinaus wirft die alternative medizinische Membran gemäß vorliegender Erfindung keine ethischen Probleme auf, ist ständig verfügbar und kann als Material, das den fehlenden Abschnitt einer Biomembran ausfüllt, oder als Material, das Haftung verhindert, an eine Operationswunde genäht werden. Weiters führt es, während es haftungsverhindernde Wirkung aufweist, da es nach dem Nähen so lange verbleibt, bis die Biomembran regeneriert ist, und dann langsam abgebaut und absorbiert wird, zu keinerlei Entzündungen usw., weil es längere Zeit in Körpergewebe verbleibt, wodurch eine sichere Verwendung ermöglicht wird.

Patentansprüche

1. Kollagenmaterial, umfassend ein Laminat, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist.
2. Kollagenmaterial nach Anspruch 1, worin eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur aus Kollagenplattenfasern gebildet wird.
3. Kollagenmaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit einer plattenartigen Siebzwischenschicht, die innen aus einem biologisch abbaubaren, absorbierfähigen Material zusammengesetzt ist.
4. Herstellungsverfahren von Kollagenmaterial nach Anspruch 1, umfassend das Einfrieren einer Kollagenlösungsschicht; Gefriertrocknen, um eine feine, fasrige Kollagenschicht zu bilden; Komprimieren; Wiederholen eines aus Eintauchen in eine Kollagenlösung und Lufttrocknung bestehenden Vorgangs; gefolgt von der Durchführung einer Vernetzungsbehandlung.
5. Verfahren nach Anspruch 4, worin die Vernetzungsbehandlung eine thermische Vernetzungsbehandlung ist.
6. Fadenförmiges Material, das Kollagenmaterial enthält, welches ein Laminat umfasst, in dem eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist.
7. Herstellungsverfahren von fadenförmigem Material nach Anspruch 6, umfassend das Herstellen von Kollagenfäden durch Nassspinnen einer Kollagenlösung; Einfrieren der Kollagenfäden; Gefriertrocknen; Komprimieren der Kollagenfäden; Wiederholen eines aus Eintauchen in eine Kollagenlösung und Lufttrocknung bestehenden Vorgangs; gefolgt von der Durchführung einer Vernetzungsbehandlung.

8. Medizinisches Material, das Kollagenmaterial enthält, welches ein Laminat umfasst, in dem eine ultrafeine, fasrige, vliesstoffartige Kollagen-Mehrschichtstruktur zwischen nichtfasrigen Kollagenschichten geschichtet ist.

9. Medizinisches Material nach Anspruch 8 mit einer plattenartigen Siebzwischenschicht, die innen aus einem biologisch abbaubaren, absorbierfähigen Material zusammengesetzt ist.

10. Alternative medizinische Membran, bestehend aus medizinischem Material nach einem der Ansprüche 8 oder 9.

11. Alternative medizinische Membran nach Anspruch 10 mit einer vernetzten Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten.

12. Kollagenmaterial nach Anspruch 1, das in trockenem Zustand eine Einpunkt-Stützspannung von zumindest 23 N und eine Reißfestigkeitsspannung von zumindest 170 N sowie in nassem Zustand eine Einpunkt-Stützspannung von zumindest 2 N und eine Reißfestigkeitsspannung von zumindest 12 N aufweist (bei einer Dicke von 1 mm).

13. Medizinisches Material mit einer plattenartigen Siebzwischenschicht, die aus einem biologisch abbaubaren, absorbierfähigen Material in einer ultrafeinen, fasrigen, vliesstoffartigen Mehrschichtstruktur zusammengesetzt ist.

14. Alternative medizinische Membran, die medizinisches Material nach Anspruch 13 umfasst.

15. Alternative medizinische Membran nach Anspruch 14 mit einer vernetzten Gelatinegelschicht oder Hyaluronsäureschicht auf einer oder auf beiden Seiten.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig.1

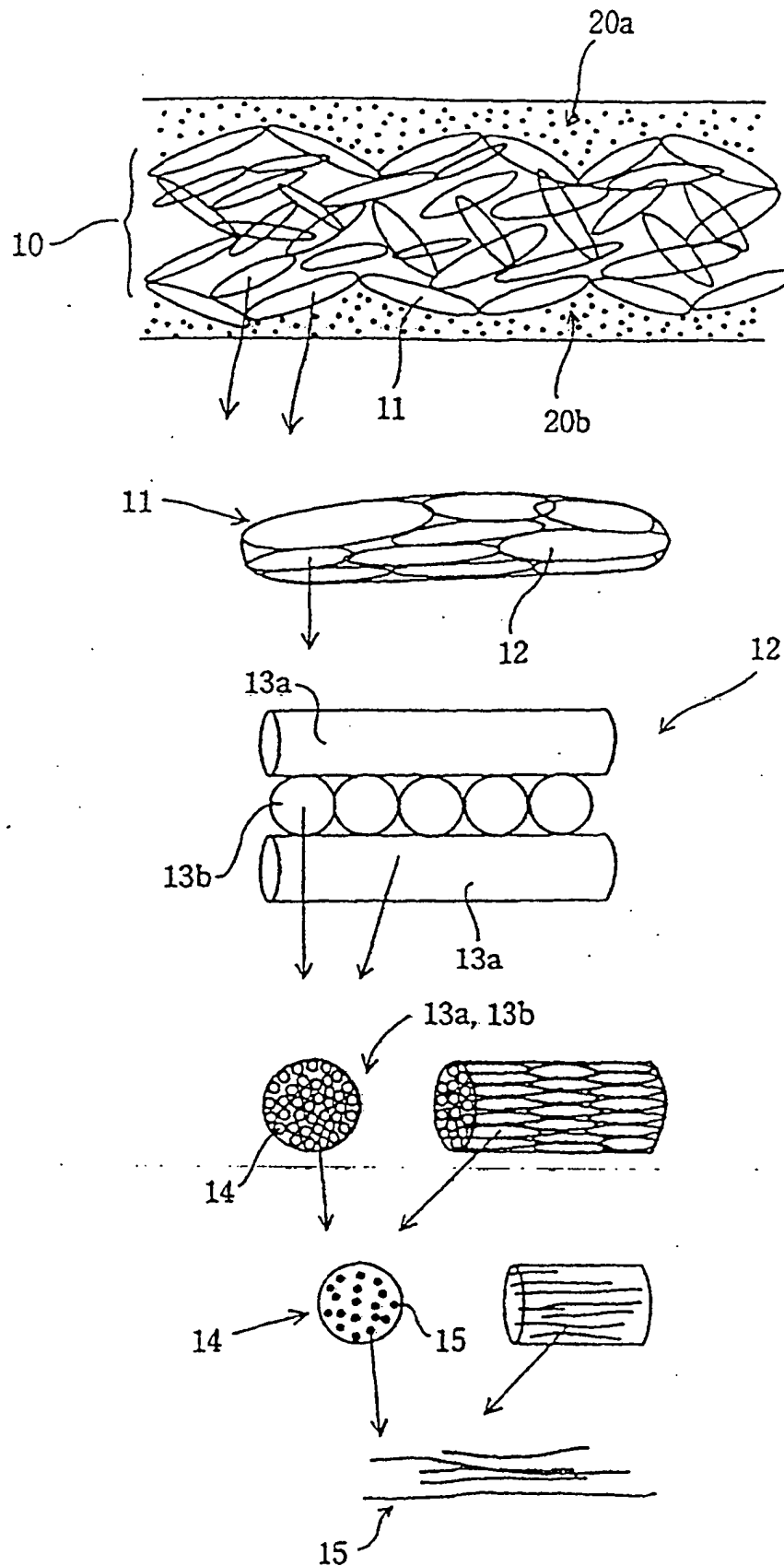


Fig.2



Fig.3



Fig.4



Fig.5

