PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61L 15/32, C08H 1/06

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/04201

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. März 1994 (03.03.94)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02239

(22) Internationales Anmeldedatum: 20. August 1993 (20.08.93)

(30) Prioritätsdaten:
P 42 27 681.0 21. August 1992 (21.08.92) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* NATURIN GMBH & CO. [DE/DE]; Badeniastraße 13, D-69448 Weinheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* MASER, Franz [DE/DE]; G. 7, 35, D-68159 Mannheim (DE).

(74) Anwalt: HARMSEN, UTESCHER & PARTNER; Adenauerallee 28, D-20097 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: WOUND COVERING MATERIAL BASED ON COLLAGEN FIBRES

(54) Bezeichnung: WUNDABDECKUNGSMATERIAL AUF BASIS VON KOLLAGENFASERN

(57) Abstract

A foil-shaped wound covering material based on collagen fibres, its laminates and a process for preparing the same are disclosed. The wound covering material essentially consists of insoluble, partially modified collagen characterized by the following parameters: 0.18 to 0.40 mmol/g amidated nitrogen; less than 5 µmol/g glucosamine and less than 5 µmol/g galactosamine; shrinking temperature from 45 to 60 °C; isoelectric point from 4.3 to 60.0.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Wundabdeckungsmaterial in Folienform auf Basis von Kollangenfasern, dessen Laminate und Verfahren zu dessen Herstellung, wobei das Abdeckungsmaterial im wesentlichen aus unlöslichen, teilmodifizierten Kollegen mit folgenden Parametern Amidstickstoff 0,18 bis 0,40 mmol/g; Glucosamin- und Galactosamingehalt: je kleiner als 5 µmol/g; Schrumpfungstemperatur 45 bis 60 °C; Isoelektrischer Punkt 4,3 bis 60,0 besteht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**FI**	Finnland	**MR**	Mauritanien
AU	Australien	**FR**	Frankreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GA**	Gabon	**NE**	Niger
BE	Belgien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**NL**	Niederlande
BF	Burkina Faso	**GN**	Guinea	**NO**	Norwegen
BG	Bulgarien	**GR**	Griechenland	**NZ**	Neuseeland
BJ	Benin	**HU**	Ungarn	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IE**	Irland	**PT**	Portugal
BY	Belarus	**IT**	Italien	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**JP**	Japan	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KR**	Republik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KZ**	Kasachstan	**SI**	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Senegal
CN	China	**LU**	Luxemburg	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LV**	Lettland	**TG**	Togo
CZ	Tschechischen Republik	**MC**	Monaco	**UA**	Ukraine
DE	Deutschland	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
ES	Spanien	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

Wundabdeckungsmaterial auf Basis von Kollagenfasern

Die Erfindung betrifft Wundabdeckungsmaterial in Folienform auf Basis von Kollagenfasern.

Bei zahlreichen Verletzungen, aber auch bei medizinischen Eingriffen sind oftmals Hauttransplantationen notwendig, für die aber nicht immer geeignete Eigen- oder Spenderhaut zur Verfügung steht. Seit langem versucht man daher, besonders großflächige Wunden wie Brandwunden mit anderen Materialien abzudecken, um Flüssigkeitsverluste und externe Infektionen zu verhindern. Seit einigen Jahren wird auf diesem Gebiet auch mit "Kunsthaut" auf Basis von Kollagenfasern experimentiert. Die bisherigen Ergebnisse mit einer solchen Art "Kunsthaut" werden unterschiedlich beurteilt.

Als Kollagen bezeichnet man die langfaserigen, linearcolloiden hochmolekularen Skleroproteine der extrazellulären Matrix, die im Bindegewebe, in der eiweißhaltigen Grundsubstanz des Knochens und im Dentin zusammen mit Proteoglykanen vorkommen. Die Zusammensetzung der Kollagene kann je nach Herkunft variieren, man kennt verschiedene Typen der Kollagene, die jedoch nicht alle eine Faserstruktur besitzen. Auffällig bei den Kollagenen ist der geringe Anteil an Tryptophan, Tyrosin und Cystin, dagegen zeichnen sich Kollagene durch einen hohen Anteil an Glycin, Prolin und insbesondere an 4-Hydroxyprolin aus. Kollagene werden in Fibroblasten, also in Bindegewebszellen zunächst als Prokollagenketten mit einem Molekulargewicht von etwa 140.000 synthetisiert. Erst in der Kette erfolgt die Hydroxilierung von Prolin und Lysin unter Einwirkung von Ascorbinsäure und die Glykosilierung, woran anschließend jeweils 3 Ketten zusammentreten und zwar in Form linksgewundener Helices, die wiederum rechtsgängig umeinander gedreht sind. Diese Substanz wird dann in den extrazellulären Raum ausgeschieden, wo von den Enden der Ketten Peptide abgespalten werden, so daß das sogenannte Tropokollagen entsteht, daß sich zu Fibrillen

zusammenlagert. Während das Tropokollagen noch salz- bzw. säurelöslich ist, sind Kollagenfibrillen unlöslich. Das Tropokollagen mit einem Molekulargewicht von etwa 300.000 besteht aus 3 Polypeptidketten, die eine etwas unterschiedliche Aminosäuresequenz aufweisen können. In der Regel sind 2 Ketten identisch, die dritte weist einen abweichenden Aufbau auf.

Im Gegensatz zu den meisten Proteinen des menschlichen oder tierischen Körpers werden die Kollagene nicht laufend erneuert, sondern haben eine lange biologische Halbwertzeit, die bis zu 300 Tagen betragen kann. Gegen enzymatische Zersetzung sind die Kollagene recht beständig; ein enzymatischer Abbau nativen Kollagens läßt sich im wesentlichen nur durch Kollagenase erreichen. Die nach Proteolyse der Kollagenfabrillen entstehenden löslichen Spaltprodukte werden durch andere Proteasen zu Peptiden und Aminosäuren hydrolisiert.

Sowohl lösliche als auch unlösliche Kollagene sind bereits als "Kunsthaut" experimentell eingesetzt worden. Entsprechende Produkte sind beispielsweise in der japanischen Patentanmeldung 59 160464 oder im U.S.-Patent 46 00 533 beschrieben. Auch für Endoprothesen ist das Material bereits vorgeschlagen worden, so beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung 85 20 0045. Eine derartige "Kunsthaut" aus Kollagen vermindert den Flüssigkeitsverlust und schützt gegen externe Infektionen, außerdem soll diese Art Kunsthaut eine entzündungshemmende und haemostatische Wirkung haben und das Wachstum von Epithelzellen beschleunigen. Die bisher als Rohstoff eingesetzten Kollagene sind in der Regel aufgrund ihrer besseren Verarbeitbarkeit lösliche Kollagene. Dies bedingt den Nachteil, daß die Membranen oder Filme relativ nur eine geringe Festigkeit aufweisen, da sie aus nichtfaserigen Kollagenen bestehen, die in dieser Form nativ nicht vorkommen. Außerdem wird das verwendete Kollagen weiterhin enzymatisch aufgelöst. Bisher werden diese

Membranen oder Filme aus Kollagengelen hergestellt, die nach unterschiedlichen an und für sich bekannten Techniken erzeugt und dann in eine feste Form überführt werden. Entsprechende Produkte sind beispielsweise in den U.S.-Patenten 4600533, 4689399 oder 4725641 und 4294241 beschrieben. Die mangelnde Haltbarkeit solcher Filme versucht man entsprechend U.S.-Patent 3800792 dadurch zu verbessern, daß die aus einem Kollagengel hergestellte Schwammstruktur vernetzt und mit einem plastischen Film versehen wird, wodurch aber die Anpassung und Adhärenz des Materials an die Wunde deutlich verschlechtert wird. Nachteilig bei allen bisher bekannten Kollagenfilmen als Verbandmaterial ist die Tatsache, daß wie bereits dargelegt, die Adhärenz zur Wunde bei diesen Filmen nicht sehr ausgeprägt ist, so daß in der Regel eine zusätzliche Randfixierung notwendig ist, insbesondere, wenn größere Flächen abgedeckt werden müssen. Eine weitere Schwierigkeit mit dem bisher bekannten Materialien besteht darin, daß sie relativ schnell abbaubar sind und daß sie aufgrund ihrer Aufbereitung noch einen beträchtlichen Gehalt an Proteoglykanen aufweisen, die zu einer in der Regel zwar geringen, aber in Einzelfällen deutlich ausgeprägten allergischen Reaktion führen können, da es sich trotz allem um körperfremdes, nicht humanes Material handelt. Außerdem ist es nicht ganz einfach, beispielsweise aus löslichen Kollagenen hergestellte Produkte steril zu erhalten und lagerfähig zu machen, da der Abbau bzw. der weitere Abbau der Aminosäureketten nicht völlig unterbrochen werden kann. Bei der Herstellung von Filmen oder Membranen aus unlöslichen Kollagen besteht aber stets die Schwierigkeit, die Fasern überhaupt soweit von Begleitmaterial wie beispielsweise den allergisierenden Proteoglykanen zu reinigen, daß eine unbedenkliche Verwendung, insbesondere auf größeren Körperflächen möglich ist. Aus der japanischen Patentanmeldung 61 041 462 ist bereits die Kombination eines Kollagenfilmes aus löslichem Kollagen mit Hyaluronsäure bekannt. Hyaluronsäure besteht aus den Grundbausteinen D-Glukuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin in 1,3-glykosidischer Bindung und kann

je nach Herkunft und Aufarbeitung Molekulargewichte zwischen etwa 50.000 und mehreren Millionen aufweisen. Hyaluronsäure kann sich an Fibrine binden und bildet mit diesen eine dreidimensionale Matrix, wodurch die ursprüngliche Fibrinmatrix verformt wird, aufquillt und porös wird. Dadurch wird eine schnellere und bessere Infiltration und Migration von Zellen in die Matrix ermöglicht. Hyaluronsäure hat einen intensiven, stimulierenden Effekt auf die Geschwindigkeit der Bildung von Fibrinmatrizes, die durch Thrombin induziert wurden. So steigt kurz nach einer Verletzung der Gehalt an Hyaluronsäure in der Wunde an, wobei die Substanz außer Zellinfiltration und Quellung der Matrix, auch die Phagocytose und die Vascularisation neugebildeten Gewebes beeinflußt. Hyaluronsäure spielt daher beim Auf-, Um- und Abbau der Fibrinmatrix eine ganz wesentliche Rolle, so daß der Zusatz zu Kollagenfilmen wünschenswert ist, da Hyaluronsäure für eine schnellere und komplikationslosere Abheilung der Wunde sorgt.

Die bisher bekannten "Kunsthäute auf Kollagenbasis" weisen aber immer noch die Nachteile auf, daß sie keine gute Adhärenz zeigen, Immunreaktionen und Allergien auslösen können und in der Herstellung nicht besonders preisgünstig sind. Zudem ist die Wasserdurchlässigkeit hoch und die Abbaubarkeit zu schnell. Es besteht daher noch ein Bedürfnis nach weiteren Wundabdeckungsmaterialien auf Basis von Kollagenfasern, die diese Nachteile nicht aufweisen.

Erfindungsgemäß wird nunmehr ein Wundabdeckungsmaterial in Folienform auf Basis von Kollagenfasern vorgeschlagen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es aus unlöslichem, teilmodifizierten Kollagen besteht, das sich insbesondere durch folgende Parameter vom nativen Kollagen unterscheidet, nämlich hinsichtlich Amidstickstoff, Glucosamin- und Galactosamingehalt, isoelektrischer Punkt und Schrumpfungstemperatur.

überraschenderweise wurde jetzt festgestellt, daß durch die Teilmodifizierung von nativem, unlöslichen Kollagen eine Substanz gewonnen werden kann, die sich hervorragend zur Herstellung von als Verbandmaterial einsetzbaren Filmen eignet. Die Modifizierung erfolgt durch eine schonende Hydrolyse, wobei insbesondere der Anteil der Amidgruppen des Asparagins und des Glutamins reduziert und damit der isoelektrische Punkt verschoben werden. Außerdem erfolgt eine Spaltung von Quervernetzungen der natürlichen Fibrillen, aber im wesentlichen bleibt die Fibrillenstruktur des nativen unlöslichen Kollagens erhalten. Die schonende Hydrolyse kann in verschiedener, dem Fachmann auf dem Proteinsektor bekannte Weise durchgeführt werden. Als Rohstoff werden erfindungsgemäß Rinderhautspalten nach dem den Fachleuten geläufigen Aufbereitungsverfahren, beispielsweise gemäß der DE-PS 659 490 sauer gequollen. Der Trockenstoffgehalt der so vorbehandelten Kollagenschwarten beträgt etwa 16,0 Gew.-%, der Amidstickstoffgehalt liegt bei 0,28 mmol/gr Trockenmasse, der Aschegehalt beläuft sich auf etwa 0,4 Gew.-% (bezogen auf Trockenmasse) und er pH-Wert beträgt 2,8 bis 2,9. Diese vor vorbehandelten Schwarten werden dann in geeigneter Weise vorzerkleinert. Die Schwartenmasse wird dann mit Eis und Wasser aufgenommen und diese Suspension wird zusätzlich mit Glycerin und Sorbit oder sonstigen physiologisch unbedenklichen Feuchthaltemitteln versetzt. Ggf. kann auf dieser Verarbeitungsstufe zusätzlich ein physiologisch unbedenklicher organischer oder anorganischer Gerbstoff zugesetzt werden. Die Suspension wird im Ansatzbehälter aufgerührt und sorgfältig vermischt; der pH-Wert wird mit Salzsäure wieder auf etwa 2,8 bis 2,9 eingestellt. Die Partikel dieser Suspension werden dann in an sich bekannter Weise weiter zerkleinert, so daß schließlich eine makroskopisch homogen erscheinende, gelartig gequollene Dispersion mit einem pH-Wert von etwa 2,8 und einem Trockenkollagen-

gehalt von 2,0 % erhalten wird. Diese Dispersion wird anschließend als Folie in an sich bekannter Weise extrudiert. Die noch feuchte Folie wird neutralisiert auf einen physiologisch annehmbaren Bereich, vorzugsweise pH 5, beispielsweise durch Begasung mit Ammoniak.Vor dem Wickeln wird die Folie konditioniert durch Wiederanheben des Wassergehaltes auf etwa 12 bis 18 und vorzugsweise etwa 15 Gewichtsprozent und kann dann verpackt und gelagert bzw. verwendet werden. Das so hergestellte Material ist sterilisierbar und, soweit die bisherigen Untersuchungen ergeben haben, fast unbegrenzt lagerfähig, da chemische Reaktionen auch bei längerer Lagerung praktisch nicht ablaufen.

Wenn die Folie mit Hyaluronsäure kombiniert werden soll, wird diese in der geeigneten Konzentration entweder schon bei der Herstellung der Suspension zugegeben oder nachträglich nach der Extrusion auf den fertigen Film aufgeschichtet. Anstelle von Hyaluronsäure können aber auch andere Substanzen zugegeben werden, die die Wundheilung positiv beeinflussen wie beispielsweise Antibiotika, zellwachstumsfördernde Substanzen, blutstillende Verbindungen oder Adhäsionsfaktoren. Die Einarbeitung erfolgt wie im Falle der Hyaluronsäure entweder bei der Herstellung der Suspension oder durch nachträgliche Aufbringung auf die extrudierte Folie.

Das erfindungsgemäße Wundabdeckungsmaterial zeichnet sich dadurch aus, daß im Vergleich zum Ausgangsmaterial Amidstickstoff, Glucosamin- und Galactosamingehalt, isoelektrischer Punkt und Schrumpfungstemperatur deutlich verändert sind. Im Durchschnitt ergeben sich beim Ausgangsmaterial der frischen Rinderhaut folgende Werte:

Schrumpfungstemperatur 68°C

Amidstickstoff 0,52 mmol/g

Isoelektrischer Punkt 7,0 bis 7,8

Im Vergleich dazu weist das erfindungsgemäß modifizierte Basiskollagen folgende Werte auf:

Schrumpfungstemperatur 45-60°C

Amidstickstoff 018-0,40 mmol/g

Isoelektrischer Punkt 4,3 bis 6,0

Glucosamin- und Gelactosamin: je kleiner als 6 µmol/g

Die erfindungsgemäßen Kollagenfolien sind deutlich reißfester als die bisher nach dem Stand der Technik hergestellten Kollagenmembranen und sie verfügen über eine bisher unerreichte Adhärenz, da sie in feuchtem Zustand besonders elastisch und anpassungsfähig sind, wodurch eine gute Bedeckung auch bei unregelmäßigen oder unebenen Wunden ermöglicht wird und regelmäßig keine Randfixierung mehr notwendig ist. Falls erforderlich, können auch mehrere Schichten übereinandergelegt werden, ohne daß die Adhärenz negativ beeinflußt wird. Die Folien sind hydrophil, so daß Feuchtigkeit und Gase durchtreten und von der Wunde abgeleitet werden können, während das Material gleichzeitig einen Schutz gegen exogene Mikroorganismen bildet. Die Folien weisen hämostatische und schmerzstillende Eigenschaften auf und lassen sich leicht und ohne Schmerzen lösen, so daß bei Wundkontrollen oder Verbandswechsel keine unnötige Beeinträchtigung des Patienten entsteht. Besonders wichtig ist aber auch, daß die erfindungsgemäßen Folien praktisch keine allergisierende Wirkung haben, so daß selbst bei empfindlichen oder prädisponierten Patienten nicht mit Reaktionen zu rechnen

ist. Das Material wird im übrigen vollständig resorbiert und im Körper abgebaut, ohne daß auch in diesem Bereich irgendwelche immunologischen Probleme selbst in schwierigen Fällen festzustellen waren.

Ein weiterer Vorzug liegt darin, daß das Ausgangsmaterial in großen Mengen hergestellt werden kann und daß die Produktionskosten für die Folie im Vergleich zu den bisher üblichen Verfahren relativ niedrig sind, so daß die Kosten eine umfangreichere Verwendung als bisher ermöglichen.

Im übrigen hat sich herausgestellt, daß es für spezielle Anwendungszwecke durchaus wünschenswert sein kann, die erfindungsgemäße Folie in Form eines Laminates einzusetzen. Die Kollagenfolie kann dabei entweder mit okklusiven Filmen auf Basis von beispielsweise Polyestern, Polymethylmetacrylaten, Polyurethanen oder Plyetherurethanen laminiert sein oder mit Filmen geschäumter Materialien wie beispielsweise Polyurethanschaum oder schwammartige Gebilde beispielsweise auf Basis von Kallagen oder Hydrokolloiden. Auch Laminate mit textilen Flächengebilden wie beispielsweise Gazen, Vliesmaterialien unterschiedlichsten Typs oder Mullbinden können in besonderen Anwendungsfällen von großem Nutzen sein. Die Herstellung solcher Laminate durch Kalandrieren, Verkleben mit physiologisch unbedenklichen Klebstoffen oder in anderer Weise ist dem Fachmann geläufig. Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Folien zu matallisieren, indem in an sich bekannter Weise dünne Aluminium-, Kupfer- oder Silberschichten aufgebracht werden. Die Technik der Metallisierung von Folien ist dem Fachmann geläufig. Derartige metallisierte Folien zeichnen sich durch eine äußerst geringe Wasserdampfdurchlässigkeit aus, die in machen Fällen erwünscht ist. Bei Verwendung von oligodynamisch wirkenden Matallen wie Kupfer oder Silber kann außerdem ein bakterizider Effekt erzielt werden.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Beispiele näher erläutert:

Beispiels 1

Aus Rinderhautspalten werden sauer gequollene Kollagenschwarten nach einem dem Fachmann geläufigen Aufbereitungsverfahren, beispielsweise entsprechend der DE-PS 659 490 hergestellt. Der Trockenmassegehalt beträgt 10,0 Gew.-%, der Amidstickstoffgehalt liegt bei 0,28 mol/g Trockenmasse, der Aschegehalt beläuft sich auf 0,4 Gew.-% (bezogen auf Trockenmasse) und der pH beträgt 2,0.

Diese Kollagenschwarten werden dann in einer dem Fachmann geläufigen Art grob vorzerkleinert.

45 kg der resultierenden Rohmasse werden in einem entsprechenden Ansatzbehälter mit 80 kg Eis, 212,5 l Wasser, 1,8 l Glycerin (84 gewichtsprozentig), 0,4 l Sorbit (70 gewichtsprozentig) und 0,2 kg $AL_2(SO_4)_3x18H_2O$ versetzt. Alle Komponenten werden im Ansatzbehälter aufgerührt und sorgfältig vermischt. Der pH-Wert wird mit Salzsäure auf 2,8 eingestellt.

Ausgehend von dieser Mischung wird eine makroskopisch homogen erscheinende, entlüftete, gelartig gequollene Dispersion mit einem pH-Wert von 2,8 und einem Trockenkollagengehalt von 2,0% erzeugt, die anschließend über eine Schlitzdüse auf ein endloses Transportband extrudiert wird.

Das Transportband durchläuft einen Trockentunnel. Vor Abschluß des Trocknungsvorgangs wird die Folie mit Ammoniak begast, bis der pH-Wert der fertigen Folie bei ca. 5 liegt. Nach dem Trocknen wird die Folie rekonditioniert durch Anheben des Wassergehaltes auf etwa 15 Gewichtsprozent und abgelängt und verpackt.

Beispiel 2

Zur Herstellung einer Kollagenfolie mit Hyaluronsäure wird gemäß Beispiel 1 verfahren, jedoch mit folgendem Ansatz: 45 kg der grob vorzerkleinerten Schwarten werden mit 80 kg Eis, 211 l Wasser,

1,8 l Glycerin (84 gewichtsprozentig), 0,4 l Sorbit (70 gewichtsprozentig), 2,0 kg $Al_2(SO_4)3x18H_2O$ und 0,18 kg Hyaluronsäure (Molekulargewicht = größer als 500.000) gelöst in 1,2 l Wasser, vermischt und mit Salzsäure auf pH 2,8 eingestellt. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie beschrieben.

Patentansprüche

1. Wundabdeckungsmaterial in Folienform auf Basis von Kollagenfasern, dadurch gekennzeichnet, daß es im wesentlichen aus unlöslichem, teilmodifiziertem Kollagen mit folgenden Parametern

Amidstickstoff 0,18 bis 0,40 mmol/g

Glucosamin- und Galactosamingehalt: je kleiner als 5 ymol/g

Schrumpfungstemperatur 45 bis 60°C

Isoelektrischer Punkt 4,3 bis 6,0

besteht.

2. Wundabdeckungsmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es, bezogen auf das Gewicht des trockenen Films 1 bis 8, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-% Hyaluronsäure enthält.

3. Wundabdeckungsmaterial nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hyaluronsäure ein Molekulargewicht von größer als 500.000 aufweist.

4. Wundabdeckungsmaterial nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Material einen Wassergehalt von etwas 12 bis 18, vorzugsweise etwa 15 Gew.-% aufweist.

5. Verfahren zur Herstellung des Wundabdeckungsmaterials nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Rinderhautspalten in an sich bekannter Weise sauer gequollen, vorzerkleinert, auf Temperaturen unter 10°C gekühlt, mit physiologisch unbedendlichen Feuchthaltemitteln und ggf. mit einem physiologisch unbedenklichen organischen oder anorganischen Gerbstoff versetzt, in an sich bekannter Weise homogenisiert und zu Folien verarbeitet und der pH der extrudierten Folie auf etwa physiologisches Millieu angehoben wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß pflanzliche oder anorganische Gerbstoffe eingesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß Aluminiumsulfathydrat eingesetzt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension vor dem Extrudieren auf einen Trockenstoffgehalt von etwa 2 Gew.-% eingestellt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die extrudierte Folie bis zum Erreichen eines pHs von ca. 5 vor dem Trocknen mit Ammoniak begast wird.

10. Verfahren nach Anspruch 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie nach dem Trocknen auf einen Wassergehalt von etwa 12 bis 18, vorzugsweise 15 Gew.-% eingestellt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 2 sowie Anspruch 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Suspension vor dem Homogenisieren 1 bis 8, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-% Hyaluronsäure zugegeben und kräftig durchmischt wird.

12. Wundabdeckungsmaterial nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es in an sich bekannter Weise mit Filmen oder Schäumen auf Basis eines physiologisch unbedenklichen Kunststoffes, mit schwammartigen Gebilden auf Basis von Kollagen oder Hydrokolloiden oder mit textilen Flächengebilden laminiert oder mit physiologisch unbedenklichen Metallen metallisiert ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna l Application No
PCT/EP 93/02239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61L15/32 C08H1/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61L C08H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,27 34 503 (FREUDENBERG) 1 February 1979 see page 5, line 19 - line 21 see page 8, line 1 - line 16 see page 12, line 4; claims 7,8	1
A	DE,A,29 43 520 (FREUDENBERG) 30 April 1981 see page 9, line 12 - line 18	1
A	EP,A,0 331 786 (CHEMOKOL) 13 September 1989 see column 7, line 15; claims 1,9	1,5
A	GB,A,2 079 797 (CHEMOKOL) 27 January 1982 see page 3, line 44 - line 45	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search
3 December 1993

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Peltre, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna l Application No
PCT/EP 93/02239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-2734503	01-02-79	NONE		
DE-A-2943520	30-04-81	US-A-	4320201	16-03-82
EP-A-0331786	13-09-89	JP-A-	2063462	02-03-90
		US-A-	5028695	02-07-91
GB-A-2079797	27-01-82	DE-A-	3020611	17-12-81
		US-A-	4404033	13-09-83

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna. les Aktenzeichen
PCT/EP 93/02239

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61L15/32 C08H1/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 A61L C08H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,27 34 503 (FREUDENBERG) 1. Februar 1979 siehe Seite 5, Zeile 19 - Zeile 21 siehe Seite 8, Zeile 1 - Zeile 16 siehe Seite 12, Zeile 4; Ansprüche 7,8	1
A	DE,A,29 43 520 (FREUDENBERG) 30. April 1981 siehe Seite 9, Zeile 12 - Zeile 18	1
A	EP,A,0 331 786 (CHEMOKOL) 13. September 1989 siehe Spalte 7, Zeile 15; Ansprüche 1,9	1,5
A	GB,A,2 079 797 (CHEMOKOL) 27. Januar 1982 siehe Seite 3, Zeile 44 - Zeile 45	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zumVerständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
3. Dezember 1993	2. 12. 93

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Peltre, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna les Aktenzeichen
PCT/EP 93/02239

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE-A-2734503	01-02-79	KEINE		
DE-A-2943520	30-04-81	US-A-	4320201	16-03-82
EP-A-0331786	13-09-89	JP-A-	2063462	02-03-90
		US-A-	5028695	02-07-91
GB-A-2079797	27-01-82	DE-A-	3020611	17-12-81
		US-A-	4404033	13-09-83