

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02121227.9

C07K 14/78 (2006.01)

A61L 33/12 (2006.01)

A61K 38/39 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1253473C

[22] 申请日 2002.6.10 [21] 申请号 02121227.9

[71] 专利权人 于海鹰

地址 100028 北京市朝阳区左家庄 15 号
院主楼三层

[72] 发明人 于海鹰

审查员 于 群

[74] 专利代理机构 北京奥博通达专利事务所

代理人 刘 俊

权利要求书 1 页 说明书 2 页

[54] 发明名称

医用胶原蛋白材料及其制造工艺

[57] 摘要

本发明公开了一种医用胶原蛋白材料及其制造工艺，由动物结缔组织为基料经除杂、清洗、酸、碱、盐处理、蛋白酶酶解、硫酸软骨剂交联、低温脱水成形、干燥及环氧乙烷灭菌等工序制成充满孔隙为 20 - 150 微米的海绵状固体医用胶原蛋白材料，本发明提供的医用胶原蛋白材料材料分子结构稳定，抗渗漏性好，降解时间长，应用范围广，除了适用创伤面的保护、止血及抗感染的应用外，还可用于硬脑膜、硬脊膜及周围神经的修复，而提供的制备方法工艺简单、实用，制备周期短并且成本低，具有良好的经济和社会效益。

1. 一种医用胶原蛋白材料，由动物结缔组织为基料，经酸、碱、盐处理，加入蛋白酶、交联剂，干燥灭菌后制成，其特征在于：上述添加交联剂为浓度比为 0.2—0.5% 的硫酸软骨剂，添加温度为 2—15 °C，经干燥及环氧乙烷灭菌后形成充满孔隙为 20—150 微米的海绵状固体医用胶原蛋白材料。

2. 根据权利要求 1 所述的医用胶原蛋白材料，其特征在于：所述的海绵状固体医用胶原蛋白材料也可根据需要加工成薄膜状或鞘管状。

3. 一种制造权利要求 1 所述医用胶原蛋白材料的制造工艺，包括备料、除杂、清洗、酸处理、碱处理、盐处理、蛋白酶酶解、交联、低温真空脱水成形、高温干燥及环氧乙烷灭菌等工序，其特征在于：交联工序是将经酸、碱、盐及蛋白酶酶解处理后形成的胶原蛋白半成品匀浆至于搅拌器内，在温度为 2—15 °C 下搅拌 30—180 分钟后滴加硫酸软骨剂，滴加时间为 10—60 分钟，再继续搅拌 30—180 分钟。

4. 根据权利要求 3 所述医用胶原蛋白材料的制造工艺，其特征在于：所述的低温真空脱水成形工序是将交联后的胶原蛋白半成品置于冷冻真空机内，在真空度 200—900 豪托，温度 -55 — -35 °C 条件下冷冻 1-2 小时后在真空机内自然升温至室温，脱水时间为 12—16 小时后成形。

5. 根据权利要求 3 所述医用胶原蛋白材料的制造工艺，其特征在于：所述高温干燥工序是将成形的胶原蛋白材料在高温干燥机内，在 90--140 °C 温度下干燥处理 12—72 小时。

6. 根据权利要求 3 所述医用胶原蛋白材料的制造工艺，其特征在于：所述的环氧乙烷灭菌工序是将成形的胶原蛋白材料放入灭菌熏蒸器内进行，灭菌温度为 45—55 °C，灭菌时间为 3—4 小时。

医用胶原蛋白材料及其制造工艺

所属技术领域：

本发明涉及医学外科创伤医用材料技术领域，具体涉及到一种医用胶原蛋白材料及其制造工艺。

背景技术：

随着医疗科学技术的进步及医学材料的不断发展，近年来在医疗领域以胶原蛋白为基础的制品研究及临床应用呈上升趋势，特别是以薄膜或海绵形态的胶原蛋白材料制成的外科医疗制品获得了显著的发展，目前此类医用胶原蛋白材料及制造工艺基本都是延用以动物结缔组织为基料，经除杂、清洗、酸处理、碱处理、盐处理，蛋白酶酶解、普通化学交联，低温干燥成形及射线灭菌后制备工艺后制成，在医学领域也称为 I 型胶原蛋白材料，这种材料虽然应用很广泛，但由于上述传统工艺方法，特别是普通化学交联存在的不足，使得医用胶原蛋白材料的分子结构不够稳定，抗渗漏性差，在人体组织内降解时间短，造成其应用范围很窄，基本限于创伤面保护、止血、抗感染，主要适应烧伤、创伤及脏器出血等一般症状，如何制备出分子结构稳定，抗渗漏性好，在人体组织内降解时间长，应用范围广并且可应用于外科各类要求较高医疗手术的医用胶原蛋白材料是本技术领域面临的也是急待解决的重要课题。

发明内容：

本发明的目的是提供一种分子结构稳定，抗渗漏性好，降解时间长，应用范围广的医用胶原蛋白材料，同时也提供制备这类医用胶原蛋白材料的制造工艺。

为了达到上述目的，本发明采用如下技术方案，一种医用胶原蛋白材料，由动物结缔组织为基料，经酸、碱、盐处理，加入蛋白酶、交联剂，干燥灭菌后制成，其特点在于：上述添加交联剂为浓度比为 0.2—0.5%的硫酸软骨剂，搅拌温度为 2—15℃，经干燥及环氧乙烷灭菌后形成充满孔隙为 20—150 微米的海绵状固体医用胶原蛋白材料。

上述所述的海绵状固体医用胶原蛋白材料也可根据需要加工成薄膜状或鞘管状，

便于更好的在手术中使用。

而制备上述所述医用胶原蛋白材料的制造工艺，包括备料、除杂、清洗、酸处理、碱处理、盐处理、蛋白酶酶解、交联、低温真空脱水成形、高温干燥及环氧乙烷灭菌等工序，其特征在于：交联工序是将经酸、碱、盐及蛋白酶酶解处理后形成的胶原蛋白半成品匀浆至于搅拌器内，在温度为 2—15 °C 下搅拌 30—180 分钟后滴加硫酸软骨剂，滴加时间为 10—60 分钟，再继续搅拌 30—180 分钟。

上述所述的低温真空脱水成形工序是将交联后的胶原蛋白半成品置于冷冻真空机内，在真空度 200—900 豪托，温度 -55 — -35°C 条件下冷冻 1-2 小时后在真空机内自然升温至室温，脱水时间为 12—16 小时后成形。

上述所述的高温干燥工序是将成形的胶原蛋白材料进行切割封状后，在高温干燥机内，在 90--140°C 温度下干燥处理 12—72 小时，将获得的胶原蛋白材料切割封状后备用。

上述所述的环氧乙烷灭菌工序是将成形的胶原蛋白材料放入灭菌熏蒸器内进行的，灭菌温度为 45--55°C，灭菌时间为 3—4 小时，然后将灭菌后的胶原蛋白材料制成品在通风环境下静置 7 天以上，达到灭菌的最佳效果，同时也最大限度的保护了胶原蛋白结构。

由于采用以上所述制造工艺制备出空隙很小且均匀的海绵状、薄膜状或鞘管状的胶原蛋白材料，特别是采用硫酸软骨素作为交联剂，对胶原蛋白分子进行交联重组，使得重组后的胶原蛋白分子链结构稳定，而采用环氧乙烷灭菌可有效的保护胶原蛋白分子结构，避免了射线灭菌对胶原蛋白分子的破坏，也延缓了其降解速度，在实际手术中使用后可在人体组织内降解周期与细胞的生长及爬行长入同步，能在被覆盖组织与外层包覆组织之间形成一层有效分离层，从而避免或减少粘连的形成，还有湿润后不膨胀不渗漏的特点，除了适用烧伤或创伤等一般创伤面的保护、止血及抗感染的应用外，可应用于外科各类要求较高医疗手术的应用，例如在用于硬脑膜、硬脊膜修复手术中可有效的防止脑脊液的渗漏，本发明所提供的医用胶原蛋白材料材料分子结构稳定，抗渗漏性好，降解时间长，应用范围广，而所提供的制备方法工艺简单、实用，制备周期短并且成本低。