

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61L 27/00

A61L 15/00

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94116195.1

[45]授权公告日 2002 年 7 月 31 日

[11]授权公告号 CN 1088382C

[22]申请日 1994.8.5

[21]申请号 94116195.1

[30]优先权

[32]1993.8.6 [33]JP [31]195755/93

[32]1993.9.1 [33]JP [31]217628/93

[73]专利权人 清水庆彦

地址 日本京都府

[72]发明人 清水庆彦

[56]参考文献

EP0194192A1 1986.9.10 A61L27/00

EP0403650A1 1990.12.27 A61L27/00

审查员 王朋飞

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 张元忠

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 医用材料及其制备方法

[57]摘要

公开了含有用胶粘剂相互粘着的并具有插入其间的网状介质材料的两片胶原膜的医用材料,其中网状介质材料的平均孔径在 100 和 2000 μm 之间;也公开了制备医用材料的方法,该方法包括:(a)用胶粘剂将具有插入其间的网状介质材料的两片胶原膜制成薄片;(b)在减压下保持所制得的薄片物质,以使两片胶原膜通过网状介质材料相互粘着;以及(c)使所形成的薄片材料交联。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种医用材料, 该材料含有用胶粘剂相互粘着并具有插入其间的网状介质材料的两片胶原膜, 其中, 网状介质材料的平均孔径在 100 和 2000 μm 之间, 其中的介质材料是聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、乙醇酸和乳酸的共聚物、聚二噁酮、乙醇酸和环丙烷碳酸酯的共聚物或聚(乙醇酸)和聚(乳酸)的混合物或硅氧烷、聚四氟乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯对苯二酸盐(酯)、聚氨酯、聚乙烯醇或涤纶。

2. 如权利要求 1 的材料, 其中胶原膜是用碱溶解的胶原或用酶溶解的胶原。

3. 如权利要求 1 的材料, 其中的胶原膜是人羊膜或人绒毛膜。

4. 如权利要求 3 的材料, 其中的网状介质材料插入到两片人羊膜胶原膜中, 使其面对胎儿的表面在外边。

5. 如权利要求 3 的材料, 其中的网状介质材料插入到两片人羊膜胶原膜中, 使其面对绒毛膜的表面在外边。

6. 如权利要求 1 的材料, 其中网状介质材料的平均孔径为 100 ~ 1500 μm 。

7. 如权利要求 1 的材料, 其中的胶粘剂是胶原溶液或明胶溶液。

8. 一种制备医用材料的方法, 该方法包括:

(a) 用胶粘剂将两片含有插入其间的网状介质材料的胶原膜制成薄片;

(b) 在减压下保持制成的薄片材料，使两片胶原膜通过网状介质材料相互粘结；以及

(c) 使所制成的薄片材料交联，

其中所述介质材料为聚（乙醇酸）、聚（乳酸）、乙醇酸和乳酸的共聚物、聚二噁酮、乙醇酸和环丙烷碳酸酯的共聚物或聚（乙醇酸）和聚（乳酸）的混合物，或硅氧烷、聚四氟乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯对苯二酸盐（酯）、聚氨酯、聚乙烯醇或锦纶。

9. 如权利要求 8 的方法，其中的材料进一步进行琥珀酰化处理。

10. 如权利要求 8 的方法，其中的胶原膜是用碱溶解的胶原或用酶溶解的胶原。

11. 如权利要求 8 的方法，其中的胶原膜是人羊膜或人绒毛膜。

12. 如权利要求 11 的方法，其中的网状介质材料插入到两片人羊膜中，以使其面对胎儿的表面在外边。

13. 如权利要求 11 的方法，其中的网状介质材料插入到两片人羊膜中，以使其面对绒毛膜的表面在外边。

14. 如权利要求 8 的方法，其中的网状介质材料的平均孔径为 $100 \sim 2000 \mu\text{m}$ 。

15. 如权利要求 8 的方法，其中的胶粘剂是胶原溶液或明胶溶液。

说 明 书

医用材料及其制备方法

本发明涉及一种医用材料和其制备方法,更具体地说涉及一种能用于人造器官和人造内脏的且能用作伤口覆盖、伤口修复、伤口治疗手术后预防粘结等的医用材料及其制备方法。

人们早已知道,当生物体组织出现某些紊乱、被损坏、或出现机能障碍时,使用人造材料来替换、修复或预防损坏部分的粘结。并且已进行常规调查来将合成的高分子材料或来源于生物体的材料用于脉管、呼吸管、食管、瓣膜、各种内脏和伤口。这样一种医用材料需要满足与生物体亲和的各种要求;具有与体液如血液,或组织的相容性;既无毒又是非抗原性的;并具有取决于移植部位的预定的机械强度。

通常,一种来源于生物体的材料可能导致与移植或免疫反应有关的紊乱,但源于生物体材料的胶原在对生物体的亲和性和组织相容性(具有低抗原性)、对宿主细胞延伸和增殖的促进活性(充当细胞培养基),以及在收敛作用方面是出色的。因其可被活体完全吸收,故也具有作为医用材料的良好特性。然而,当单独使用胶原时,很难由其形成对细胞具有高浸入能力的和对宿主细胞具有高增殖能力的,且具有相当大的机械强度的材料。因而,习惯上使用胶原与合成高分子材料的组合的材料。

这样一种医用复合材料由下列方法产生:用铺涂或流入法及经

冻干而固化胶原覆盖层等方法以薄膜、片、织物纤维、非织物纤维、管、海绵等形式在合成的高分子材料(包括硅氧烷、聚四氟乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯对苯二酸盐(或酯)、聚氨酯、聚乙烯醇和锦纶)的表面形成胶原(包括已降低了抗原性的碱溶性的胶原或酶溶解的胶原)的覆盖层。合成高分子材料用血浆照射(Plasma irradiation)等方法进行亲水处理,以改进对活组织或胶原覆盖层的亲合力。

另一类医用材料已被提出,其中一种在生物体内可降解、具有相当的机械强度的材料,它可在生物体内水解或酶分解并被吸收,可与胶原结合。

该医用材料如下产生:用上述方法以薄膜、薄片、织物纤维或非织物纤维形式在生物体内可降解的材料(包括聚乙醇酸、乙醇酸和乳酸的共聚物、或者聚乙醇酸和聚乳酸的混合物)的表面固化包括碱溶性胶原或酶溶性胶原的覆盖层。当该医用材料植入生物体后,不仅胶原,而且可降解材料在生物体内被水解或酶分解,因而不需进行再次手术或用内窥镜去除该材料。该生物体内可降解的材料也用血浆照射如同高分子物质一样进行亲水处理。

然而,这一医用物质在刺穿(transfixing)性质上存在缺陷,当装配有胶原覆盖层的介质材料(包括以织物纤维形式和非织物纤维形式的在生物体内可降解的材料)与器官和伤口缝合时,手术针不易穿过洞孔,或者即使手术针能通过孔洞,施加在胶原覆盖层上的力也会破坏具有小的机械强度的胶原覆盖层。这一材料还有另一缺点,尽管介质材料表面经血浆照射后改进了胶原溶液的亲合力,但由于在介质材料和胶原覆盖层之间粘着力不够,移植后,胶原覆

盖层可能从介质材料上脱落。在此情况下,需要进行再次手术以植入该材料。

为了解决这些问题而产生了本发明,本发明的一个目的是提供一种能用于人造器管或人造内脏,还能用作伤口覆盖、伤口修复、伤口治疗和手术后预防粘结等的医用材料,该材料在对生物体的亲和力、组织相容性和机械强度、拥有低的抗原性方面是出色的,在刺穿性质上特别优良;本发明也提供了一种制备该材料的方法。

本发明的医用材料包括用胶粘剂相互粘着并且具有插入其间的网状介质材料的两片胶原膜,其中网状介质材料的平均孔径在100和2000 μm 之间。制备该材料的方法包括用胶粘剂将具有插入其间的网状介质材料的两片胶原膜制成薄片,其中;网状介质的平均孔径在100到2000 μm 之间;在减压下保持所制成的薄片物质,以使两片胶原膜相互粘着;交联该薄片材料。另外,依据用途,所述方法还可包括对薄片材料进行琥珀-酰化处理。

下面详细解释本发明。

关于可用作本发明的胶原膜的胶原材料,常用的各种胶原物质都能使用,这里可提到的,例如,中性溶解的胶原、酸溶解的胶原、碱溶解的胶原、酶溶解的胶原等。其中,优选使用用碱和酶(如胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶和链霉蛋白酶)分别处理不溶性胶原而获得的碱溶解的胶原和酶溶解的胶原,因为胶原分子中具有高抗原性的末端肽位点经处理而被移去,因而降低了抗原性。

胶原的来源并不特别限定,来源于哺乳动物(如奶牛、猪、兔、绵羊、鼠等)的皮肤、骨头、软骨、腱、器管等的胶原均能使用。

来源于鱼和鸟的类胶原蛋白也可使用。

当碱溶解的胶原和酶溶解的胶原用作胶原膜时,以常用的方法例如铺涂法和流入法形成胶原溶液层,然后,用冻干等方法形成胶原膜。调节胶原溶液层的厚度使最终形成的胶原膜具有2mm到20mm,优选是5mm到10mm的厚度。若胶原膜的厚度小于2mm,胶原在生物体内被快速吸收,导致不足的效果。如果厚度大于20mm,不产生明显的问题,但操作上可能带来一些问题。胶原膜最好制成多孔膜,以便当膜移植到生物体内时,细胞易于浸入,延伸和在膜中增殖。这里使用的胶原溶液的浓度(可根据所需要的胶原膜的厚度和密度适当调节)为0.1~5%(重量)优选的为0.5~2%(重量)。当胶原膜制成多孔膜时,使用经搅拌起泡的胶原溶液。

上述冻干过程可按常规方法进行。在这种情况下,冻干之前,胶原需纤维化,以提高胶原膜的强度。纤维化过程可通过改变胶原溶液中氢离子浓度或通过提高其温度进行。

而且,就胶原膜材料来说,来源于生物体的纯化的胶原可直接使用。从人胎盘获得的纯化的人羊膜或纯化的人绒毛膜是优选的。这种材料含有作为主要成分的人胶原。这样,它具有较低的抗原性,可省略溶解和铺涂之类的步骤,且它具有合适的强度。

纯化的人羊膜或纯化的人绒毛膜可以按在例如日本公开专利申请(KOKAI) No. 56987/93中描述的方式用作胶原膜。这就是说,仅从主体(包括人胎膜、胎盘、脐带)上分离人胎膜,分娩后立即用1%氯化苯甲烃铵(benzalkonium chloride)溶液或溴化苯甲烃铵溶液收集,并将羊膜或绒毛膜(底层V型胶原膜)从含有4层的胎膜上脱落。然后,剩下的组织等用物理或酶法除去,接着用超声波洗涤,得到纯

化的人羊膜或人绒毛膜。

人羊膜在两表面之间具有不同结构。面对胎儿的一面光滑并具有厚度为 0.1μ 或更小的良好纤维，且细胞牢固地粘附在其上。面对绒毛膜的另一面是粗糙的，包含具有 0.5 到 0.2μ 厚度的厚束，适于细胞增殖和保持。因此，当本发明的医用材料用作防粘结材料时，网状介质材料最好插入到两片纯化的人羊膜胶原膜中，使其面对胎儿的表面在外边。另一方面，如果本发明的医用材料用于细胞增殖或保持目的时，网状介质材料最好插入到两片纯化的人羊膜胶原膜之间，使其面对绒毛膜的表面在外边。

以上所述的胶原膜经交联处理。用以下所述的胶粘剂进行交联处理以使相互紧密粘结的两片胶原膜固定成一个整体，并依据本发明的医用材料的预定的用途调节胶原膜的分解/吸收速率。也就是说，通过适当改变交联处理的反应条件，使得胶原膜在生物体内既不能降解又不能吸收。或者使胶原膜在生物体内可降解并可吸收，并如下通过将胶原膜与包括在生物体内既不降解又不吸收的或在生物体内既可降解也可吸收的材料的网状介质材料相结合能够获得能用于人造器管、人造内脏，或能用作伤口覆盖，伤口修复，伤口治疗等的各种医用材料。

例如，通过将在生物体内可降解和可吸收的胶原膜与包括在生物体内可降解和可吸收材料的网状介质材料结合，所得材料可用作缝合增强材料、修复材料或再生过程中替代生物体组织的人造器官。通过将在生物体内可降解的可吸收的胶原膜与包括在生物体中既不降解又不吸收材料的网状介质材料结合，所形成的材料可用作修复剂或人造器官（要求该器官在胶原膜被活组织替代后持久

保持生物体的组织强度)。通过将生物体内非降解的胶原膜与在生物体内既不降解又不吸收的材料结合,所形成的材料可用于人造器官例如人造瓣膜(仅要求其具有成模的加工性能,但决不与活组织反应)。

交联处理方法可包括戊二醛交联、环氧交联或热交联的方法。戊二醛交联可通过将所述材料浸没在浓度为0.05~3%,优选为0.1~2%的戊二醛溶液中,接着空气干燥来进行。如果浓度小于0.05%,胶原膜易于脱落,如果浓度超过3%,胶原膜硬化,导致对生物体亲合力丧失。戊二醛交联基于胶原分子中的氨基与戊二醛分子中的醛基反应。

环氧交联可采用将材料浸入到包含分子中具有2个环氧基团的环氧化合物,硬化促进剂等溶液中的方法来进行。例如,将材料在室温下浸入到pH值为10,由加入47.5ml 0.1M碳酸盐缓冲液和47.5ml乙醇到5ml原始DENACOLE溶液(Nagase Industries制造)中制备的2%DENACOLE溶液(亲水交联剂)中12-24小时,水池中洗涤,空气干燥。环氧交联基于胶原分子中的氨基与环氧化合物中的环氧基进行反应。

热交联可通过将材料在真空中90~200℃温度下优选在105~150℃下加热,将其脱水引起交联反应的方法来进行。加热材料的时间通常为6~24小时,可依据加热温度,减压程度和所需交联的程度适当调节。胶原的热交联基于在胶原分子中的糖链或氧化产生的醛基和胶原分子中的赖氨酸或羟基赖氨酸之间形成席夫碱或发生醛醇缩合。就这一点来说,作为胶原膜包括碱溶解的胶原和酶溶解的胶原,来源于猪的胶原是优选的,因为它具有高含量的糖链,易于

形成交联结构。

插入到上述胶原膜之间的网状介质材料优选,例如,网状片、织物纤维、非织物纤维或具有形成孔的片的形式,从在生物体内的可降解性或弹性,或者便于胶原膜通过网状介质材料的孔相互紧密连接的角度看,平均孔直径优选为 $100\sim 200\mu\text{m}$ 。如果平均孔径超过 $2000\mu\text{m}$,缝合时胶原膜会破裂,带来低的刺穿性质。平均孔径优选为 $100\sim 1500\mu\text{m}$,更优选为 $150\sim 1000\mu\text{m}$,最优选为 $150\sim 500\mu\text{m}$ 。厚度优选为 $100\sim 1000\mu\text{m}$ 。在非织物纤维的情况下,孔径各不相同,因而,本发明中提到的平均孔径是把具有与孔相同面积的圆圈的直径作为孔径而计算出的平均值。

就网状介质材料来说,生物体内可降解的材料或生物体内不降解的材料都可使用。即,如果打算将本发明的医用材料移植到生物体中,可使用生物体内可降解的材料。如果想长久保持再生组织的强度,或者将所述材料用于人造皮肤,可以使用生物体内不降解的材料。

就生物体内可降解的材料来说,只要在生物体内可水解或酶解并能被生物体吸收,无毒且有某种程度的机械强度,各种材料均能使用。优选使用聚乙醇酸、聚乳酸、乙醇酸和乳酸的共聚物、聚二噁烷酮(polydioxanone)、环丙烷碳酸酯(trimethylene carbonate)和乙醇酸的共聚物、聚乙醇酸和聚乳酸的混合物等。

就生物体内非降解材料来说,可使用合成高分子化合物例如,硅氧烷、聚四氟乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯对苯二酸盐(或酯)、聚氨酯、聚乙烯醇、常用的锦纶。

网状介质材料优选经血浆照射亲水化处理,以改进对活组织或

胶原膜的亲合性。

就将上述胶原膜直接相互粘结的胶粘剂来说,可优选采用明胶溶液或胶原溶液。就用作胶粘剂的明胶溶液的原材料明胶来说,通常可采用列在日本药典中的纯化明胶。就用作胶原溶液的原材料的胶原来说,酸溶解的胶原、碱溶解的胶原和酶溶解的胶原可被采用。明胶溶液的浓度为1.0~5.0%(重量),优选为2.0~3.0%(重量),胶原溶液的浓度为0.5~3.0%(重量),优选为1.0~3.0%(重量)。

下面解释制备本发明的医用材料的方法。

第一步,上述网状介质材料经血浆放电处理,然后,用包含上述明胶溶液或上述胶原溶液的胶粘剂浸湿或铺涂。接着将网状介质材料插入两片上述胶原膜中使其成为薄片。如果使用纯化的人羊膜材料作为胶原膜,依据目的,插入网状介质材料使所需的羊膜表面的一面在外边。

第二步,将如此获得的薄片物在室温和10~20托减压下保持约0.1小时,以除去两片胶原膜之间或网状介质材料和胶原膜之间的空气,使两片胶片膜相互紧密粘结,并同时干燥该薄片物质。第二步可在无减压步骤下仅进行空气干燥。

第三步,已在减压下干燥的薄片物质进行戊二醛交联,环氧交联或热交联,使胶原膜以一个整体形式固定,同时依据预计的用途使薄片物质在生物体内既不降解又不吸收时,或者在生物体内可降解和可吸收

如果需要,可将所得的薄片材料浸入到甘油等溶液中,使胶原膜具有柔韧性。

通过上述步骤,可获得包括用胶粘剂相互粘结在一起,并在其

中插入了网状介质材料的两片胶原膜的本发明的医用材料,并可用于人造器官或人造内脏,且可用作伤口覆盖材料,伤口修复材料、伤口治疗材料等。

而且通过将含有在生物体内可降解和可吸收材料的胶原膜的本发明的医用材料进行琥珀酰化,使多数保留在胶原膜中的氨基与琥珀醛反应,本发明的医用材料能用作预防粘结的材料。琥珀酰化可按常规方法进行,例如,可将本发明的医用材料浸入到含有250ml pH9.0的0.02M硼酸盐缓冲液和50ml 5%的琥珀酐丙酮溶液的混和物中1~48小时,优选的为12~24小时,用水冲洗,减压干燥。

为了证实胶原膜已被琥珀酰化,将已琥珀酰化过的医用材料浸入例如0.33%的茚三酮水溶液中3~5分钟,茚三酮显色反应基于胶原分子中的氨基与茚三酮反应产生的缩合产物。若胶原膜较多地琥珀酰化,该膜便是非着色性的。

用下面实施例、较实施例和试验实施例更详细地说明本发明。
实施例1,2和比较实施例1~4

获得两种含有聚乙醇酸、DEXON MESH(Nihon Lederle Co.制造)、PGA MESH (Gunze Co.制造)和含有聚乙烯对苯二酸盐(酯)的TGP 1800(Gunze Co.制造)的网状介质材料时,在具有与上述介质材料相同尺寸的铝箔片上使用Tesla管(coil)放电处理10分钟进行亲水化。然后,浸入到2.0%明胶溶液或1.0%胶原溶液中,网状介质材料的平均孔径为50 μ m(DEXON MESH),200 μ m(PGA MESH)和10 μ m(TGP 1800)。就明胶来说,可使用日本药典中列出的纯化明胶,就胶原来说,可使用从猪获得的I型胶原。

从人胎膜上撕下羊膜,并从羊膜上除去外源物质。然后,该羊

膜采用浸入pH值7.4的在0.2M磷酸盐缓冲液中的0.01% 无花果蛋白酶溶液的方法进行无花果蛋白酶处理,并且在纯水中进行超声波处理,以完全除去外源物质。再将该羊膜浸入到氯化苯甲烃铵水溶液中,取用2片如此获得的纯化的人羊膜,将浸入胶原溶液中之后的网状介质材料插入其间制成薄片。

通过放置到用五氧化二磷作干燥剂的干燥器中在室温下使以上获得的薄片材料干燥15分钟。干燥后,将干燥器与真空泵连接,抽气10分钟,使两片纯化的人羊膜相互紧密粘结。

然后,将如此获得的薄片物质连同干燥器一起置入恒温浴中,浴温设定在真空105℃,温度开始上升后,将该薄片材料放置24小时以便发生交联反应。另外,将薄片材料浸入到5%甘油溶液中30分钟使纯化的人羊膜具有柔韧性,并减压下在干燥器中干燥,得医用材料。

实施例3-6

除了采用将薄片材料浸入到0.05%、0.1%、0.5%和1.0%的戊二醛溶液中1小时进行交联处理代替热交联处理外,以实施例1相同的方法使用实施例1中的具有平均孔径200 μ m的PGA MESH 制备医用材料。

比较实施例5,6

使用实施1中所用的平均孔径为200 μ m的PGA MESH 作为网状介质材料,其两表面各自用血浆发射装置处理5分钟,使亲水化。

50ml来源于猪皮肤的pH 值为3.0 的1% 酶溶解的胶原溶液或50ml 来源于猪皮肤的pH 为9 的1% 碱溶解的胶原溶液用搅拌器以3000rpm转速搅拌5分钟使其起泡。PGA MESH的两个表面用所述溶

液铺涂,在氨气下进行中和处理30分钟,使胶原明胶化。中和处理后,形成的材料用蒸馏水充分洗涤以除去氨,并立即冻干,使PGA MESH涂上多孔胶原层。冻干后,将该材料进一步在105 °C下真空中热处理12小时,得到医用材料。

实施例7

将实施例1中制备的医用材料在室温下浸入到含有250ml的 pH 值9.0的0.02M硼酸盐缓冲液和50ml5% 琥珀酐丙酮溶液的混和液中24小时,水洗,空气干燥过夜,使琥珀酰化。

用融化-阻断(fusion-preventing)方法获得的12丝35 旦聚乙醇酸线在106°C下热处理3小时,用管状接合装置接合,得到管状平面纤维。将如此获得的纤维迭成4折薄片,扎上针眼,以得到间隙基本上不可见的聚乙醇酸非织物纤维。该纤维在100°C下热压5 分钟以除去发状物(hairiness)或磨损碎片。聚乙醇酸非织物纤维切成长度为10cm的片,其两个表面用血浆发射装置处理5分钟,使亲水化。

50mlpH为3.0,来源于猪皮肤的1% 酶溶解的胶原溶液用搅拌器以3000rpm转速搅拌5分钟,使其起泡,用于上述聚乙醇酸非织物纤维的一个表面,在氨气氛下进行中和处理30分钟,使胶原明胶化。中和处理后,所得到的材料用蒸馏水充分洗涤以除去氨,迅速冻干,得到铺涂有多孔胶原层的聚乙醇酸非织物纤维。冻干后,在105 °C下真空中处理12小时,得到医用材料。

试验实施例1

在干燥条件下测定了实施例1~7和比较实施例1~7 中所制备的医用材料的撕裂强度。为了测定胶原膜的撕裂强度,将医用材料切成长度为1cm的片,得到用于试验的样品。样品的一面粘结在地

板表面,另一面粘结在装有细线的塑料盘上。细线连接到拉力表上,细线被拉着直到胶原膜撕掉来测定细线拉力。

医用材料也浸入到37°C的生理盐水中以测定胶原膜是否撕掉,结果示于表1中。

表 1

	网状介质材料	平均孔径 (μm)	类胶原膜	胶粘剂	交联处理	类胶原膜的撕裂试验	
						撕裂强度 (g/cm^2)	37°C下在生理盐水中的 撕裂试验
对比实施例1	DEXON MESH	50	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	热交联	0	1天后撕裂
对比实施例2	DEXON MESH	50	纯化人羊膜	1.0%胶原溶液	热交联	0	1天后撕裂
对比实施例3	TCP 1800	10	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	热交联	0	1天后撕裂
对比实施例4	TCP 1800	10	纯化人羊膜	1.0%胶原溶液	热交联	0	1天后撕裂
实施例1	PGA mesh	200	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	热交联	1033	14天后不撕裂
实施例2	PGA mesh	200	纯化人羊膜	1.0%胶原溶液	热交联	1030	14天后不撕裂
实施例3	PGA mesh	200	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	0.05%GA溶液交联	337	3-5天撕裂
实施例4	PGA mesh	200	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	0.1%GA溶液交联	708	14天后不撕裂
实施例5	PGA mesh	200	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	0.5%GA溶液交联	722	14天后不撕裂
实施例6	PGA mesh	200	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	1.0%GA溶液交联	800	14天后不撕裂
对比实施例5	PGA mesh	200	碱溶解的胶原	未用	热交联	20	1天后撕裂
对比实施例6	PGA mesh	200	酶溶解的胶原	未用	热交联	20	1天后撕裂
实施例7	PGA mesh	200	纯化人羊膜	2.0%明胶溶液	热交联	1000	14天后不撕裂
对比实施例7	聚乙醇酸 非织造纤维	几乎无孔	酶溶解的胶原	未用	热交联	0	1天后撕裂

GA: 戊二醛

试验例2

为了证实本发明医用材料的实用性,实施例1和2,实施例4-6和比较实施例1-6中制备的1cm 医用材料用聚丙烯缝线缝合到体重3kg的兔和体重15kg的狗的肺、心脏、结肠和肌肉上。结果是,就实施例1和2和实施例4-6制备的医用材料来说,手术针很容易穿过网状介质材料的孔,且胶原膜不被损坏,但就对比实施例1-6来说,胶原膜被损坏。

此外,切除重15kg狗的长度为5cm的一部分心包,切除部分用实施例1中制备的医用材料来替代。

当6周后进行手术时,心包再生未发生粘结。

切去体重3kg兔的2cm长的一部分输卵管肌肉和一部分腹膜,将实施例4-6和实施例7制备的医用材料植入到切除部位,当3周后再次进行手术时,输卵管和腹膜未出现粘结。

由于使用胶原膜,本发明的医用材料对生物体的亲合性和组织相容性非常出色,并具有低的抗原性。因为网状介质的平均孔径为 $100\sim 2000\mu\text{m}$,所以在缝合到器管或损伤部分时,手术针很容易穿过其孔。因为网状介质材料插入到胶原膜之间,而且胶原膜的强度通过交联处理得到提高,所以当手术针穿过时,胶原膜不易被损坏。这样,它在刺穿性上是极好的。而且,因为通过胶粘剂相互紧密粘结的两片胶原膜经交联处理而被固定为整体,所以当医用材料移植到生物体中时,胶原膜不会撕裂,也不需要再次进行再植手术。

而且,通过对胶原膜进行交联处理使胶原膜在生物体内可降解和可吸收,或者在生物体内既不降解又不吸收。因而,通过将胶原膜与含有在生物体内可降解和可吸收的材料或者在生物体内不降

解的材料的网状介质材料结合,本发明的医用材料可以用作各种医用材料。