(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1986007 B
(45)授权公告日 2011.09.14

(21)申请号 200510120796.5

(22)申请日 2005.12.20

(73)专利权人 广东冠昊生物科技股份有限公司
地址 510663 广东省广州市广州科学城广州国际企业孵化器D区408

(72)发明人 徐国风

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224
代理人 曾旻辉

(51)Int.Cl.
A61L 31/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 1330528 A,2002.01.09, 全文.
CN 1456363 A,2003.11.19, 说明书第1页26行至第2页第5行,第3页第8-19行,权利要求4.

审查员 王暾

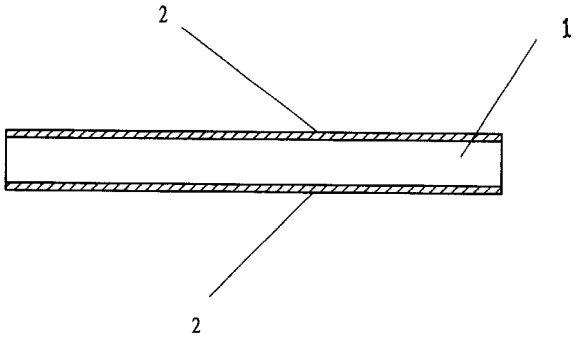
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

(54)发明名称

生物型外科补片

(57)摘要

本发明公开了一种生物型外科补片及其制备方法,它包括经非醛类固定剂交联固定和去抗原处理过的动物膜组织制成的基材(1)。本发明的优点是:原材料是动物膜组织,主要成分是胶原蛋白,可被降解,降解速度可与再生组织的生长速度同步,降解产物是二十种氨基酸或多肽,可被机体吸收利用,有利于缺损组织的再生性修复。本发明的产品无免疫排异反应,生物相容性好,能诱导及促进组织再生,力学顺应性佳,能满足被修补组织的力学要求。



CN 1986007 B

1. 一种生物型外科补片的制备方法，其特征在于：它包括以下步骤：

(1)、选料：收集新鲜动物的膜组织并修剪去除多余杂质及不规整部分；

(2)、碱处理：使用碱溶液浸泡膜组织；

(3)、脱脂：使用有机溶剂抽提基材中的脂肪及脂溶性杂质；

(4)、交联固定：使用环氧化物交联固定基材中的胶原蛋白分子；

(5)、去除抗原：使用活泼试剂封闭基材蛋白质中的特异活性基团 -OH，$-NH_2$，-SH，并用强氢键试剂置换基材蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键；

所述的活泼试剂是小分子有机酸酐、酰氯、酰胺或环氧化物；强氢键试剂为胍类化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：它还包括增韧改性的步骤，即使用缩合、引发或辐射的方法，在基材的胶原蛋白分子中接上聚氨酯、聚酰胺、聚乳酸或聚羟乙酸链段。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其特征在于：它还设有诱导性修饰的步骤，即在基材的表面上通过偶联剂偶联可粘附生长因子的多肽或糖胺聚糖活性组分形成活性表面层，所述的偶联剂为二酰二胺、二酸酐、双环氧化物或其它能与 $-NH_2$，-OH，-COOH 起缩合反应的双官能团试剂。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于：所述环氧化物为单环氧化物 $R-CH(O)CH_2$，或者双环氧化物 $CH_2(O)CH-(CH_2)_n-CH(O)CH_2$，这里 $R = C_nH_{2n+1}-$，$n = 0-10$，或者低聚环氧化物中的聚环氧丙烷。

5. 一种使用权利要求 1 所述的制备方法所得到的生物型外科补片，其特征在于：它包括经环氧化物交联固定以及使用活泼试剂封闭基材蛋白质中的特异活性基团和用强氢键试剂置换基材蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键的去抗原处理过的动物膜组织制成的基材 (1)，所述的活泼试剂是小分子有机酸酐、酰氯、酰胺或环氧化物；强氢键试剂为胍类化合物。

6. 根据权利要求 5 所述的生物型外科补片，其特征在于：它由经过蛋白质增韧改性的动物膜组织为基材 (1) 而构成。

7. 根据权利要求 6 所述的生物型外科补片，其特征在于：在基材 (1) 表面上偶合有含有可粘附生长因子的多肽或糖胺聚糖类活性组分的活性表面层 (2)。

8. 根据权利要求 7 所述的生物型外科补片，其特征在于：所述多肽之一是由 16 个赖氨酸 (K16)、甘氨酸 (G)、精氨酸 (R)、天冬氨酸 (D)、丝氨酸 (S)、脯氨酸 (P) 及半胱氨酸 (C) 缩聚而成的，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。

生物型外科补片

技术领域

[0001] 本发明涉及一种在外科手术中用于对组织或器官进行修补的医疗制品，属植入型医疗器械。

背景技术

[0002] 现代外科手术，常需对一些缺损的组织和器官进行修补，如硬脑 / 脊膜缺损的修补，胸膜缺损的修补，腹膜缺损的修补，疝气的无张力修补，横膈膜的修补，血管的修补，心房膈的修补，心包的修补，膀胱的修补等等。为满足这些修补的需要，目前国内外已有多种“外科补片”供应临床需要。但它们绝大部分是合成材料制成的，被用于制造外科补片的材料有：聚丙烯、聚乙烯、聚酰胺、涤纶树脂、聚四氟乙烯、硅橡胶、碳纤维等，它们属永久异物存在于被修补组织内，存在物理刺激引起的无菌炎症及慢性排异引起的后遗症。后来有用可吸收的合成材料，如聚羟基乙酸 (PGA)、聚乳酸 (PLA) 及其共聚物 PGA-PLA 等制成。但是很难控制其降解速度与组织的修复速度同步，常常因降解过快而失去作用，且降解产物造成局部强酸性，抑制被修补组织的正常生长。近年来有用动物膜组织如筋膜、牛心包等经脱脂、脱细胞、戊二醛交联固定等传统工艺制成，由于没有专门的除抗原设计，把脱细胞作为除抗原的唯一方法，未能有效地去除抗原。再加上戊二醛对组织的固定是靠缩醛反应来交联固定的，降解时会释放出戊二醛，有醛的残留毒性，表现出较大的细胞毒性，很难与原生组织长合在一起，修复效果不理想。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种无免疫排异反应、生物相容性好、使用安全可靠的生物型外科补片及其制备方法。

[0004] 本发明的技术解决方案是：它由经非醛类固定剂交联固定和去抗原处理过的动物膜组织为基材而构成。

[0005] 动物膜组织易被微生物降解或分解，需用固定剂使之交联固定，传统上使用戊二醛作固定剂，有残留毒性，我们选用非醛类固定剂，如环氧化物、二酰二胺、二异氰酸酯、聚乙二醇或碳化二亚胺，就没有这一缺点，以环氧化物为例，当应用环氧化物来代替醛类作固定试剂时，由于环氧化物很不稳定，易发生开环交联反应，控制反应条件可以做到使其胶原蛋白的交联产物很稳定，不轻易降解，只有在再生组织生长、增殖需对其蚕蚀时，分泌出激肽释放酶、纤溶酶、糖皮质激素协同胶原酶作用下，才能将其缓慢分解为多肽及氨基酸，并吸收利用。这样一种被动式降解与组织的再生是同步的，是最有利于组织的再生性修复的，而且无醛类的残留毒性；根据现代免疫学理论，动物组织的抗原性主要是由蛋白质中某些特殊位置的活性基团及特异构象引起的，这些活性基团主要是 -OH，$-NH_2$，-SH 等，而特异构象则主要是由于蛋白质分子螺旋链的某些特殊氢键引起，在处理动物膜组织时，用一种或多种易与这些基团起反应的活泼试剂（如酸酐、酰氯、酰胺、环氧化物等）与这些基团结合，将其封闭起来，从而有效的去除其抗原，同时，还应用强氢键试剂（如胍类化合物），置换引

起特异构象的氢键，改变其构象，就能有效的消除其抗原性。

[0006] 作为一种优化方案，进一步将基材经过蛋白质增韧改性而制成坚韧的基材而构成。考虑到一些膜组织，力学强度还不能满足应用要求，如疝气补片，而且在生化处理中常会引起力学性能的损失，所以通过对胶原蛋白分子进行合理接枝，如在胶原蛋白分子中适当接上聚氨酯、聚酰胺、聚酯、聚乳酸、聚羟乙酸等链段，原料是用它们的预聚体，方法可以选用缩合、引发、辐射等高聚物接枝方法，以此提高基材的力学强度和韧性。

[0007] 作为又一种最优化方案，在基材表面上偶合有含有可粘附生长因子的多肽或糖胺聚糖类活性组分，形成活性表面层。所述多肽之一是由 16 个赖氨酸 (K16)、甘氨酸 (G)、精氨酸 (R)、天冬氨酸 (D)、丝氨酸 (S)、脯氨酸 (P) 及半胱氨酸 (C) 缩聚而成的，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。这些多肽或糖胺聚糖对生长因子有广谱粘附和富集作用，或能激发未分化细胞定向分化，从而具有诱导机体组织的再生性修复的功能。

[0008] 本发明的生物型外科补片的制备方法包括以下步骤：

[0009] (1)、选料：收集新鲜动物的膜组织并修剪去除多余杂质及不规整部分；

[0010] (2)、碱处理：使用碱溶液浸泡膜组织；

[0011] (3)、脱脂：使用有机溶剂抽提基材中的脂肪及脂溶性杂质；

[0012] (4)、交联固定：使用非醛类固定剂交联固定基材中的胶原蛋白分子；

[0013] (5)、去除抗原：使用活泼试剂封闭基材蛋白质中的特异活性基团 -OH，$-NH_2$，-SH，并用强氢键试剂置换基材蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键。

[0014] 作为一种优化方案，它还包括增韧改性的步骤，即使用缩合、引发或辐射的方法，在基材的胶原蛋白分子中适当接上聚氨酯、聚酰胺、聚酯、聚乳酸或聚羟乙酸的链段。

[0015] 它还设有诱导活性的表面修饰步骤，即在基材的表面上通过偶联剂偶联可粘附生长因子的多肽或糖胺聚糖活性组分形成活性表面层。

[0016] 生物型外科补片的制备方法中所选用的动物的膜组织为动物隔膜、胸膜、心包膜、脂网膜或肠膜。

[0017] 生物型外科补片的制备方法中所使用的碱溶液为 NaOH、KOH 或 $Ca(OH)_2$ 溶液。

[0018] 生物型外科补片的制备方法中所述的非醛类固定剂为易与蛋白质分子发生交联的试剂如环氧化物、二酰二胺、二异氰酸酯、聚乙二醇或碳化二亚胺试剂中的一种或两种，这里的环氧化物可以是单环氧化物 $R-CH(O)CH_2$，也可以是双环氧化物 $CH_2(O)CH-(CH_2)_n-CH(O)CH_2$，

[0019] 这里 R ＝ H，C_nH_{2n+1}—，n ＝ 0-10。还可以是低聚环氧化物如聚环氧丙烷。

[0020] 生物型外科补片的制备方法中所述的活泼试剂可以是小分子有机酸酐、酰氯、酰胺、单环氧化物等，强氢键试剂为胍类化合物。

[0021] 生物型外科补片的制备方法中偶联剂为二酰二胺、二酸酐、双环氧化物或其它能与 $-NH_2$，-OH，-COOH 等起缩合反应的双官能团试剂。

[0022] 本发明的优点是：原材料是动物膜组织，主要成分是胶原蛋白，可被动降解，降解速度可与再生组织的生长速度同步，降解产物是二十种氨基酸或多肽，可被机体吸收利用，有利于缺损组织的再生性修复。本发明的产品无免疫排异反应，生物相容性好，能诱导及促

进组织再生，力学顺应性佳，能满足被修补组织的力学要求。

附图说明

[0023] 附图 1 为本发明实施例的结构示意图；

[0024] 1、基材，2、活性表面层。

具体实施方式

[0025] 实施例 1，如图 1 所示，生物型外科补片，由经非醛类固定剂交联固定、去抗原处理及蛋白质增韧改性过的猪或牛心包所形成的基材 1，以及基材 1 表面上偶联的特定多肽或糖胺聚糖类活性组分所形成的活性表面层 2 组成，这里的特定多肽之一是由 16 个赖氨酸 (K16)、甘氨酸 (G)、精氨酸 (R)、天冬氨酸 (D)、丝氨酸 (S)、脯氨酸 (P) 及半胱氨酸 (C) 缩聚而成的，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。所述基材 1 的上下表面均设有活性表面层 2。

[0026] 生物型外科补片的制备方法是：是猪或牛的心包为基材，按以下步骤制成：

[0027] (1)、选料：由专人从规范化管理的屠宰场中收集新鲜的猪或牛的心包，尽量避免接触污染物；

[0028] (2)、预处理：使用如新洁尔灭、叠氮钠、洗必泰等广谱高效消毒剂进行初步灭菌及修剪去除多余杂质及不规整部分；

[0029] (3)、碱处理：在 NaOH、KOH 或 $Ca(OH)_2$ 溶液种浸泡数小时；

[0030] (4)、脱脂：使用有机溶剂如氯仿、乙酸乙酯、无水酒精或它们的共混物抽提基材中的脂肪和脂溶性杂质；

[0031] (5)、交联固定：使用环氧化物或聚乙二醇溶液作固定剂，交联固定基材中的蛋白质分子；

[0032] (6)、去除抗原：使用活泼试剂如小分子有机酸酐、酰氯、酰胺、单环氧化物等封闭基材蛋白质中的特异活性基团 -OH，$-NH_2$，-SH 等，并用强氢键试剂如胍类化合物置换基材蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键；

[0033] (7)、增韧改性：用酸酐为脱水剂将聚羟乙酸预聚体或聚乳酸预聚体接枝到基材 1 的胶原蛋白分子上。

[0034] (8)、诱导活性表面修饰：在基材 1 的表面通过偶联剂二酰二胺或二酸酐或双环氧化物或其它能与 $-NH_2$，-OH，-COOH 等引起缩合反应的双官能团试剂将特定多肽或糖胺聚糖类活性组分偶联到基材 1 的表面，形成活性表面层 2。

[0035] (9)、包装：洗净，封装并用钴—60 辐射灭菌。

[0036] 实施例 2：如附图 1 所示，取猪隔膜或胸膜为基材，按照实施例 1 的方法消毒，修剪，碱处理，脱脂后，用二酰二胺为交联固定剂，使用甲基化试剂将 -OH，$-NH_2$ 基甲基化，用盐酸胍溶液处理改变特异构象，用二异氰酸酯为引发剂将聚氨酯预聚体接枝到基材 1 的胶原蛋白分子上，用碳化二亚胺作偶联剂，其余技术特征与实施例 1 相同，在此不予赘述。

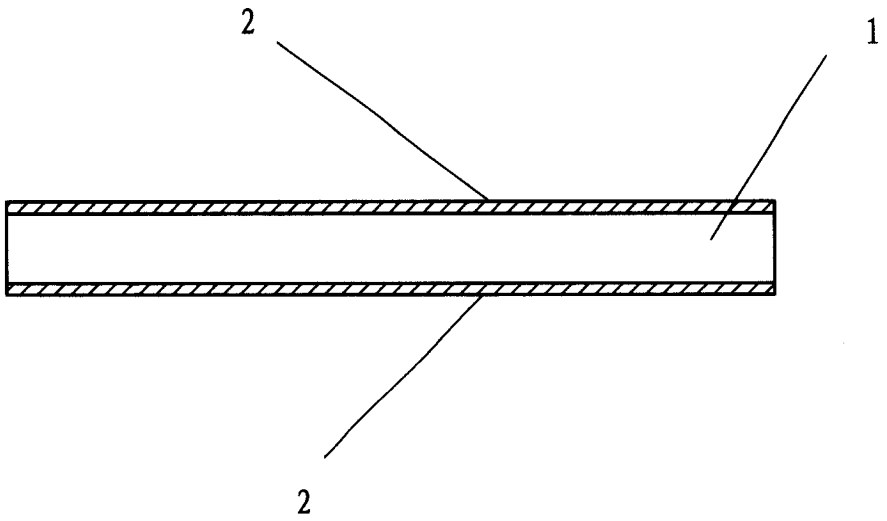


图 1