

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94103484

※申請日期：94.2.4

※IPC 分類：A61F 7/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

膠原器件及其製備方法

COLLAGEN DEVICE AND METHOD OF PREPARING THE SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商固善醫藥器具公司

CODMAN & SHURTLEFF, INC.

代表人：(中文/英文)

任希諾/SZCZECINA, EUGENE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻州 02767 萊恩漢姆市派拉蒙路 325 號

325 Paramount Drive, Raynham, MA 02767, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1.馬柏瑞/MACOMBER LAUREL R.

2.鍾柏莉/SOMMERICH, ROBERT E.

3.許依文/SHENOY, VIVEK N.

4.洪玫秀/HALVORSEN, MATTHEW J.

國籍：(中文/英文)

1-4 均為美國/U.S.A

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；西元 2004 年 2 月 9 日；60/542,968
2. 美國；西元 2004 年 4 月 27 日；60/565,747
3. 美國；西元 2004 年 9 月 30 日；10/955,835

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

100 年 11 月 11 日修正 P.3-14

## 五、中文發明摘要：

一膠原器件經由將膠原與純水混合一段足以形成一混合物之時間的方式製備。將該混合物之 pH 值調整成一足以使膠原實質地溶解的 pH 值水準。將一份第一預定量的該混合物置入一容器內。使該混合物經歷一凍乾程序並形成一膠原器件。使該膠原器件交聯。該膠原器件具有複數個孔，其中大部分的孔具有一小於 10  $\mu$ m 的直徑。為使用該膠原器件當作一替換、加固或加強身體組織的植入物，或是當作一黏連障壁，將該膠原器件安置為與身體組織接觸且使此接觸狀態維持到該膠原器件被該身體組織大致地吸收為止。

## 六、英文發明摘要：

A collagen device is prepared by mixing collagen with purified water for a period of time sufficient to form a mixture. The pH of the mixture is adjusted to a pH level sufficient to substantially solubilize the collagen. A first predetermined amount of the mixture is placed into a container. The mixture is subjected to a lyophilizing process and formed into a collagen device. The collagen device is also cross-linked. The collagen device has a plurality of pores wherein a majority of the pores have a diameter of less than 10  $\mu$ m. To use the collagen device as an implant to replace, reinforce or strengthen bodily tissue, or to act as an adhesion barrier, the collagen device is placed in contact with bodily tissue and that contact is maintained until the collagen device is substantially resorbed within the bodily tissue.

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖無元件。

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

## 九、發明說明：

### 【相關申請案交叉參考】

本申請案主張在 2004 年 2 月 9 日申請之標題為 COLLAGEN AND METHOD OF PREPARING THE SAME 的美國臨時專利申請案序號 60/542,968 案以及在 2004 年 4 月 27 日申請之標題為 COLLAGEN DEVICE AND METHOD OF PREPARING THE SAME 的美國臨時專利申請案序號 60/565,747 案之優先權，此二案之內容以引用的方式併入本文中。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種膠原器件及其製備方法。更特定言之，本發明關於一種製備一膠原器件之方法，該膠原器件被用來當作一替換、加固或加強身體組織之植入物、一黏連障壁、或是一為了保濕、止血或組織保護而使用的短期身體接觸物。

### 【先前技術】

人腦和脊髓被腦脊膜包覆著，此等腦脊膜的完整性對於中樞神經系統的運作關係重大。當人的腦脊膜的完整性因故意或意外而受損，除非此等膜能被修復，否則可能因此產生嚴重的後果。

腦脊膜包括三層重疊的組織，這三層由外而內是硬膜、蜘蛛膜和軟膜。對於受損腦脊膜之修復迄今主要著重在可植入且/或可被吸收的構造物（通稱為硬膜替代物），其被移植到受損的硬膜且被設計為用來替換且/或再生該受損組織。

### 【發明內容】

本發明針對一種具有複數個孔的膠原器件，其中大部分的孔具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。令人驚奇的是，依據本發明製成之膠原器件具有良好的處理特質，因為該膠原器件充分可撓使其能順應於不規則形狀的表面，但也夠剛勁使其不會捲曲或是在潮濕時黏著於自身、儀器或醫師已戴上手套的手。此外，依據本發明之膠原器件具有非常好的強度特質譬如抗拉強度，使得其非常易於讓醫師進行處理。再者，依據本發明之膠原器件可被製造成與傳統

膠原器件譬如當今可取得之膠原硬膜移植物相同的形狀或大小，同時仍為外科醫師提供一具有優異強度及處理特質的器件。

5 依據本發明製成之膠原器件雖然其大部分的孔具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑，但其大致是可被完全吸收的。令人驚奇的是，本發明人已發現到雖然熟習此技藝者咸信孔徑必須夠大（對於內孔來說以 150  $\mu\text{m}$  的孔直徑為佳且對於表面孔來說以 70  $\mu\text{m}$  為佳）以許可新生腦脊膜組織滲入其內，本發明的膠原被新生腦脊膜組織替換且即使其大部分的孔具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑也還是大致可被完全吸收的。

10 依據本發明之一範例實施例，一膠原器件經由將膠原與純水混合一段足以形成一混合物之時間的方式製備。將該混合物之 pH 值調整成一足以使膠原實質地溶解的 pH 值水準。將一份第一預定量的該混合物置入一容器內。使該混合物經歷一凍乾程序並形成一膠原器件。使該膠原器件交聯。該膠原器件具有複數個孔，其中  
15 大部分的孔具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。為使用該膠原器件當作一替換、加固或加強身體組織的植入物，或是當作一黏連障壁，將該膠原器件安置為與身體組織接觸且使此接觸狀態維持到該膠原器件被該身體組織大致地吸收為止。

藉由以下參照所附圖式的詳細說明可令人更徹底地理解本發明。

### 【實施方式】

應理解到以上所述僅是本發明之原理的例示，熟習此技藝者可不脫離本發明之範圍和精神作出多種修改。文中提及的所有參考案均以引用的方式併入本文中。

25 一依據本發明之膠原器件經由將膠原（亦可為重組膠原）與純水混合一段足以形成一混合物之時間的方式製備。膠原對純水的比例係大約介於 0.4% 至 5.0% 重量百分比。然後將該混合物之 pH 值調整成一足以使膠原實質地溶解的 pH 值水準。然後將一份預定量的該混合物置入一容器內。然後經由一凍乾程序使該混合物形

成一膠原片(膠原器件)。該混合物亦可被形成為一塊體、圓柱形、或其他期望形狀，在下文將其統稱為一膠原片。然後使該膠原片交聯。在交聯過程中，較佳使該膠原片暴露於一液態或蒸汽態的交聯劑譬如甲醛或戊二醛。在此之後，若該交聯劑是蒸汽則使該  
5 膠原片通風，若該交聯劑是液體則使該膠原片再次凍乾。使該混合物形成一膠原片之步驟與該交聯步驟可顛倒。

所得膠原片具有複數個孔，其中大部分的孔具有一小於 10  $\mu$  m 的直徑。較佳來說，超過 80% 的孔具有一小於 10  $\mu$  m 的直徑。更佳為超過 90% 的孔具有一小於 10  $\mu$  m 的直徑。再更佳為超過  
10 95% 的孔具有一小於 10  $\mu$  m 的直徑。再好的是超過 98% 的孔具有一小於 10  $\mu$  m 的直徑。且最最好的是大約所有的孔都具有一小於 10  $\mu$  m 的直徑。

膠原片 100 可被切割成預定形狀或被形成為依大小訂定的預定形狀。片 100 有一頂面 102、底面 104 及周緣 106。每一預定形  
15 狀之邊緣 106 可被去角以在其被就地潤濕時能有一滑順的邊緣輪廓，如圖 2A-2C 所示。此去角的角度 D 較佳是從頂面或底面偏離垂直大約 30 至 75 度。

在一替代實施例中，在交聯之前，該膠原片可經輥子壓縮。膠原片可被壓縮成膠原片原始厚度 C 的大約二分之一到八分之一。

在使用時，為了當作一硬膜替代物或黏連障壁或是為了保濕、止血或組織保護而使用的短期身體接觸物，該膠原片可被安置為  
20 與身體組織接觸。在當作一植入物使用時，膠原片與身體組織間的接觸被維持著。隨著時間經過，目前估計為大約經過 9 個月，該膠原片會被完全吸收。在將膠原片安置為與身體組織接觸時，  
25 膠原片不會沾黏或黏著於儀器、包括外科醫師的手。又，萬一該膠原片需要被重新定位，外科醫師能夠不將該膠原片分開即達成目的。

該膠原片具有非常好的強度特質譬如抗拉強度，使得其對於醫師來說是很好處理的。在依據 ASTM 638 Type V 完成的測試當中，

依據本發明之膠原片具有一大於 6.0 psi 的平均抗拉強度，每批的抗拉強度範圍在 7.43 psi 至 9.76 psi，就所有受測批次來說有一大約 8.74 psi 的平均值，故本發明的膠原片所具有的抗拉強度，約在 8.5psi 或大於 8.5psi。以當今可取得的膠原片接受測試且其具有大約 6.00 psi 的平均抗拉強度。

熟習此技藝者會輕易理解到本案所述膠原器件亦可被用來投送生物活性劑，例如生長因子類、自體細胞類、骨髓、抗生素類、抗癌劑類、以及基因和 DNA 構築體。

該膠原器件及其製備方法可被用來提供一多層或層壓產品之一組件，如圖 3A-C 所示。膠原片 100 可如圖所示包含一或多個層或層壓物 110、112 (圖 3A 繪出一個層壓物，且圖 3B 和 3C 繪出二個層壓物)。上述膠原片可與下列物之一或多者層壓或以其他方式附接：薄膜，氈，織造或非織造母質，網狀物或一第二膠原片。舉例來說，如上所述之一膠原片可與一不可穿透的薄膜結合以提供一水密構造物。最終的多層式構造物會被製造為使下列特性之一或多者改善：縫線固持強度，流體不可穿透性，吸收持續時間 (resorption duration)，處理特性，勁度，及/或對組織的黏連特質。

該膠原片在加工處理該膠原片之時包含一層薄膜或織造母質使得其被併入該膠原片的界限之內。一替代方法會是藉由多種方法將第二層施加於該膠原片，此等方法非侷限性包含黏著劑黏著、熱壓、及在一種或兩種材料之局部加工處理期間結合這些層。該層壓物或多層式產品可包含任何生物相容材料，後者可為是或不是可被吸收的。此外，添加至該膠原器件之層可具有併入材料內或在材料上的生物活性劑 (例如抗生素類、生長因子類、止血因子類、抗癌劑類)，同時此等生物活性劑可為在或不在該膠原器件上。而如上述用於當作硬膜替代物之膠原器件，包括一交聯片，該交聯片具有複數個孔，該等孔之大部分具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑；其中該膠原器件更包括被併入或附接於該交聯片之一薄膜、

一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者；其中薄膜、氈、母質、網狀物及第二膠原器件其中至少一者含有一生物活性劑；其中該膠原器件具有的抗拉強度大於 8.5 psi；其中一流體不可穿透薄膜附接於或被併入該交聯片內。

5 而該膠原器件所含的生物活性劑係異於或大致同於一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者所含之生物活性劑。

10 層壓結構物之各種尺寸可能從匹配的尺寸到一或多個層具有大於或小於他層之一者的尺寸而有多樣不同。依此方式，一層的優先特性可能如期望地在一特定位置被強調，視手術程序的要求而定。

### 實例

15 今參照圖 1，圖中例示一依據本發明之製備膠原器件方法 10 製成的膠原器件的非侷限性實例。該方法包含一依膠原粉末對純水之較佳比例約為 0.4% 至 5.0% 重量百分比將膠原粉末加到純水使該膠原粉末水合的第一步驟 12。以約 0.40% 至約 3.50% 重量百分比之一比例為更佳。且以約 0.60% 至約 1.20% 重量百分比之一比例為最佳。膠原粉末可從 14 Phillips Parkway, Montvale, New Jersey 之 Datascope 公司購得。

20 然後在步驟 14 中使該水合膠原與純水混合一段足以形成一混合物的時間。在一範例實施例中，此段時間較佳為約 3 至 6 分鐘。混合作業較佳為首先使用一能夠對膠原纖維造成極小或不造成剪切作用就足使膠原溶解的較和緩的混合器來達成。此和緩混合器可為一 Lightnin™ 混合器型號 LIU03，其以 0 至 1000 rpm 的轉速進行混合且可從 Lightnin 公司購得，該公司是愛爾蘭之 General Signal of Coolock Dublin 的一個事業單位。

25 在混合過程中，於步驟 16 內將該混合物之 pH 值調整成一預定 pH 值水準。在一實施例中，該預定 pH 值水準較佳是介於約 1.5 與 4.0 之間，此水準低於該混合物之等電點 (isoelectric

point)。在另一實施例中，該預定 pH 值水準較佳介於約 11.0 與 13.5 之間，此水準高於該混合物之等電點。在調整 pH 值的步驟開始時，起始一計時器，如步驟 18 所示。該混合物之 pH 值較佳是在該混合物被該和緩混合器以一介於約 400 與 1000 rpm 間的混合速率混合之時達到一約 3.0-3.2 的 pH 值。為調整 pH 值，較佳將 1.0N HCl 加到該混合物。當然，雖說較佳利用鹽酸調整該混合物之 pH 值，亦可使用其他酸類，例如醋酸、乳酸、或磷酸。

該調整 pH 值步驟較佳是在不超過該預定 pH 值水準的情況下完成。若吾人真的超過該 pH 值水準，則可將一添加物譬如 NaOH 加到該混合物以提高 pH 值水準。較佳是使用氫氧化鈉調整膠原溶液的 pH 值，然亦可使用其他氫氧化物類，例如其他鹼金屬氫氧化物類或是氫氧化銨類。但本發明人已發現到混合物之 pH 值之提高和降低或是降低和提高的作用可能造成不一致的凝固 (freezing)，這可能會因為離子強度改變而影響期望孔徑及生物相容性。因此，最好不要超過該預定 pH 值水準。在該調整步驟 16 中，決定加到該混合物之 HCl 的量、pH 值、及固態物濃度之百分比的計算值，如步驟 20 所示。

一旦在步驟 16 中達到該預定 pH 值水準，用該和緩混合器繼續混合該混合物，較佳為從步驟 12 中之粉末加到純水起算總共經過至少 1 小時，如步驟 22 所示。固態物濃度的百分比較佳在 0.6% -1.2% 以內。

在用該和緩混合器混合之後，用一雙頭混合器 (shear mixer) 較佳以一介於約 8000 與 9000 rpm 間之混合速率混合該混合物，如步驟 24 所示。該雙頭混合器較佳以一足以機械性分解該膠原粉末的速率運作。此種雙頭混合器可為一以 0 至 10,000 rpm 混合之 Silverson™ 混合器且可從 Waterside Chesham Bucks, England 之 Silverson Machines Limited 公司購得。該混合物之 pH 值較佳在該混合物被該雙頭混合器混合的同時更進一步被調整成一約 3.4-3.6 的 pH 值。

在步驟 26 測量該混合物之黏度，此步驟較佳是隨混合步驟 24 之起始進行。

將 pH 值提高藉以改善片材處理特質。此調整較佳是在不超過該預定 pH 值水準的情況下完成。若吾人真的超過該 pH 值水準，則可將一添加物譬如 HCl 加到該混合物以降低 pH 值水準。

一旦完成步驟 28，將預定量的該混合物置入一容器內，如步驟 30 所示。將足量的該混合物置入該容器內使得所得膠原器件會有足以執行一硬膜替代物、黏連障壁、或是一為了保濕、止血或組織保護而使用之短期身體接觸物的功能的厚度。托盤較佳係由一塑膠材料譬如 PETG 製成。然此等托盤亦可為玻璃、金屬、陶瓷、一塗有一不沾黏表面譬如 TEFLON® 或拋光金屬的基底材料所製成。此等托盤亦可被造型為具備個別獨立的隔間，每一隔間被造型成膠原器件的最終期望樣式。舉例來說，此等隔間可為 1"x1" 平方，在每一邊緣上具備斜角邊緣。當然可將許多不同大小或形狀製作成有或沒有斜角邊緣（包括在同一托盤內），藉以符合外科醫師的需求。

將該容器置入一室內，如步驟 32 所示。在一當今較佳的實施例中，將該容器放在該室內之一置物架上，且該置物架有一用來控制該置物架之溫度並藉此控制該室之溫度的溫度控制機構。以下將以該室的溫度稱呼之，但熟習此技藝者會理解到此用語包含該置物架的溫度。調節該溫度控制機構使得該室的溫度較佳高於該混合物之結晶溫度。該容器之底面較佳是平坦的以與該置物架之頂面的平坦表面匹配。

在一實施例中，該室的溫度得為室溫，其介於約 15°C 至 25°C。在另一實施例中，該室可為大約 -3°C。在另一實施例中，可將該室的溫度設定為遠低於該混合物之結晶溫度達到約 -50°C 藉以在該混合物放入該室內後深凍該混合物。若該溫度是處於室溫，則在大約一第一預定時間期內將該室的溫度調整成一大約略高於該混合物之結晶溫度的第二預定溫度，如步驟 34 所示。較佳來說，

該第二預定溫度是 $-3^{\circ}\text{C}$ 至 $-5^{\circ}\text{C}$ ，且該第一預定時間期大約是 60 分鐘。然後使該室保持在該第二預定溫度大約 45 分鐘。

在一段大約 1 小時的時間內使該室的溫度降到大約 $-45^{\circ}\text{C}$ ，如步驟 36 所示。較佳使該室保持在此近似溫度大約至少 30 分鐘。

5 然後在該室內抽真空達到近似於一允許冰晶充分昇華的第一預定真空度使該室被排空，如步驟 38 所示。抽真空得為在步驟 34 中該室的溫度被保持在 $-45^{\circ}\text{C}$ 的同時進行。在一當今較佳的實施例中，該室被排空成約 50-250 mTorr。冰晶之昇華作用導致一具有複數個孔之膠原器件的生成，其中大部分的孔具有一小於  $10\ \mu\text{m}$  的直徑。

10 然後將該室的溫度升高到一充分溫度且保持此溫度一段充分時間直到該混合物內發生初乾作用 (primary drying) 為止，如步驟 40 所示。在一當今較佳的實施例中，該室在大約 5 小時內被升溫到大約 $-5^{\circ}\text{C}$ ，且保持此溫度大約 5 小時。在此非限制性實例中，該混合物經由以上步驟轉化成一膠原器件。

15 如步驟 42 所示，隨後在大約 7 小時內使該室的溫度改變成近似室溫。在一當今較佳的範例實施例中，在大約 3 小時內將該室升溫至大約  $35^{\circ}\text{C}$  且保持此溫度一段充分時間直到膠原片內發生二次乾燥作用而不過份乾燥或回熔，這在當今較佳的實施例中是大約 7 至 20 小時。

20 在一替代實施例中，該膠原片可經輥子或壓板壓縮，如熟習此技藝者所能理解。此等輥子可將該片壓縮成片原始厚度的二分之一到 5% 以下。壓縮該片可得到一比傳統片強固的膠原片。

25 然後將該膠原片置入一交聯室內，如步驟 44 所示。此等膠原片可為被懸掛在交聯室內或是放在篩網上。當然，此等片可留在同一室內，且交聯處理可在此室內進行。

在步驟 46 中將預定量的交聯劑加到該交聯室。預定量的甲醛是足以至少部分地浸透膠原片。在一當今較佳的範例實施例中，該交聯劑是甲醛，且甲醛的預定量是介於約 25 ml 與 35 ml 之間。

(當然，所添加的甲醛量取決於膠原片的數量以及室的大小。)使膠原片暴露於呈液態或蒸汽態的該交聯劑。在步驟 48 和 50 中在大約 16 小時和 24 小時之後將該交聯劑移出該交聯室。

5 膠原片較佳是因蒸汽交聯或溶液交聯作用而被交聯。若係使用一溶液，該片較佳經由凍乾程序脫水。可使用諸如甲醛、戊二醛、碳二亞胺類或雙官能基琥珀醯亞胺類的交聯劑。另一選擇，母質可經脫氫熱交聯法或 UV 輻射法使其交聯。

在步驟 52 中使膠原片通風大約 8 到 70 小時，藉此去除過量的交聯劑。

10 然後在步驟 54 中於一切割站將膠原片切成期望形狀。膠原片可被形成為依托盤內之大小訂定的預定形狀。可將每一預定形狀的邊緣去角以在其被就地潤濕時能有一滑順的邊緣輪廓。此去角的角度較佳是偏離垂直大約 30 至 75 度。

15 然後在步驟 56 中檢查(較佳為目視檢查)膠原片之每一切割片段。在此之後，可在步驟 58 中將一些樣本送交測試，且可在步驟 60 中將剩下的切割片段以一習知方式打包消毒然後送交最終使用者。在步驟 58 中測試此等膠原片、較佳為利用 ASTM E1294 測試方法測試，藉以確保片之孔隙度小於 10  $\mu\text{m}$ 。

將膠原片切割成期望形狀之步驟與交聯之步驟可顛倒。

20 熟習此技藝者會從以上實施例理解到更進一步的本發明特徵和優點。雖說以上已經圖示、文字敘述、並點出應用於一較佳實施例之本發明的根本性新穎特徵，應理解到熟習此技藝者可不脫離本發明之精神和範圍就以上所述器件之形式和細部暨其操作予以刪減、替代和改變。舉例來說，明確想要以執行大致相同功能之元件及/或步驟依大致相同之方式達成相同結果的所有組合是在本發明的範圍以內。從一上述實施例到另一實施例的元件替換亦被完全納入考量。亦應理解到圖式並不一定是依比例繪製，其本質上只是概念圖。因此，本發明並不受限於迄今以圖式和文字提出的內容，但在申請專利範圍項中指出的內容除外。本說明書

25

提及之所有出版物和參考案明顯是以引用的方式併入本文中。

**【圖式簡單說明】**

圖 1 是一繪出一依據本發明製備一膠原器件之方法的流程圖；

圖 2A、2B 和 2C 分別是一膠原器件之下透視圖、側視圖及俯視圖；且

圖 3A-3C 繪出一由一多層或層壓產品製成的膠原器件。

**【主要元件符號說明】**

100	膠原片
102	頂面
104	底面
106	周緣
110	材料層或層壓物
112	材料層或層壓物

## 十、申請專利範圍：

1. 一種製備膠原器件之方法，該方法包括以下步驟：

將膠原與純水混合一段足以形成一混合物的時間，係 3 至 6 分鐘；

- 5 將該混合物之 pH 值調整成一足以使該膠原實質地溶解的 pH 值水準，且該 pH 值水準介於 1.5 與 4.0 之間；

將一份第一預定量的該混合物置入一容器內；

使該混合物凍乾成一膠原器件；且

- 10 使該膠原器件交聯；其中該膠原器件具有的抗拉強度係介於 7.43 psi 至 9.76psi 之間。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該膠原器件具有複數個孔，該複數個孔之 95% 以上具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該膠原器件之該複數個孔之 98% 以上具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。

- 15 4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該膠原器件之該複數個孔大致全都具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在該混合步驟中，膠原對純水之比例係介於 0.4% 至 5.0% 重量百分比。

- 20 6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在該交聯步驟中，使該膠原器件暴露於一交聯劑，該交聯劑是甲醛和戊二醛至少其中之一者。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該膠原器件經歷被切割成預定形狀之步驟及被形成為依大小訂定的預定形狀之步驟至少其中之一者，且每一預定形狀之一邊緣被去角以在其被就地潤濕時能有一滑順的邊緣輪廓。

- 25 8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中每一預定形狀之邊緣被去角以在其被就地潤濕時能有一滑順的邊緣輪廓。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該去角之角度是偏離垂直 30 至 75 度。

10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其更在該交聯步驟之前包括壓縮該膠原器件的步驟。
11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中在該壓縮步驟中，該膠原器件是一片狀物，該片狀物被壓縮成該膠原器件之原始厚度的二分之一到八分之一。
12. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該膠原是重組膠原 (recombinant collagen)。
13. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其更在該放置步驟之前包括將一生物活性劑加到該混合物的步驟。
14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該生物活性劑是至少一生長因子。
15. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該生物活性劑是至少一抗生素。
16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該至少一抗生素包含多種抗生素之一組合。
17. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該生物活性劑是至少一抗癌劑。
18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該至少一抗癌劑包含多種抗癌劑之一組合。
19. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該調整步驟在未超過該預定 pH 值的情況下完成。
20. 一種製備膠原器件之方法，該方法包括以下步驟：
  - 將膠原與純水混合一段足以形成一混合物的時間，係 3 至 6 分鐘；
  - 使該混合物凍乾成一膠原器件；
  - 使該膠原器件交聯；
  - 使該膠原器件形成為具有複數個孔，其中大部分的孔具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑；其中該膠原器件具有的抗拉強度係介於 7.43 psi 至 9.76psi 之間。

21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該膠原器件之該複數個孔之 95% 以上具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。
22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該膠原器件之該複數個孔之 98% 以上具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。
- 5 23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該膠原器件之該複數個孔大致全都具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。
24. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中在該混合步驟中，膠原對純水之比例係介於 0.4% 至 5.0% 重量百分比。
25. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中在該交聯步驟中，使該膠原器件暴露於一交聯劑，該交聯劑是甲醛和戊二醛至少其中之一者。
- 10 26. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該膠原器件經歷被切割成預定形狀之步驟及被形成為依大小訂定的預定形狀之步驟至少其中一者，且每一預定形狀之一邊緣被去角以在其被就地潤濕時能有一滑順的邊緣輪廓。
- 15 27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該去角之角度是偏離垂直 30 至 75 度。
28. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該混合物內含有被實質地溶解的膠原。
- 20 29. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其更在該交聯步驟之前包括壓縮該膠原器件的步驟。
30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中在該壓縮步驟中，該膠原器件是一片狀物，該片狀物被壓縮成該膠原器件之原始厚度的二分之一到八分之一。
- 25 31. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該膠原是重組膠原。
32. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其更包括將一生物活性劑加到該混合物的步驟。
33. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該生物活性劑是至少一生長因子。

34. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該生物活性劑是至少一抗生素。
35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中該至少一抗生素包含多種抗生素之一組合。
- 5 36. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該生物活性劑是至少一抗癌劑。
37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該至少一抗癌劑包含多種抗癌劑之一組合。
38. 一種用於當作硬膜替代物之膠原器件，該膠原器件包括：  
10 一交聯片，該片具有複數個孔，該等孔之大部分具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑；其中更包括被併入該交聯片內之一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者；其中該薄膜、該氈、該母質、該網狀物及該第二膠原器件其中至少一者含有一生物活性劑；其中該膠原器件具有的抗拉強度係介於  
15 7.43 psi 至 9.76psi 之間。
39. 如申請專利範圍第 38 項之膠原器件，其中該膠原器件之該複數個孔之 95% 以上具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。
40. 如申請專利範圍第 39 項之膠原器件，其中該膠原器件之該複數個孔之 98% 以上具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。
- 20 41. 如申請專利範圍第 40 項之膠原器件，其中該膠原器件之該複數個孔大致全都具有一小於 10  $\mu\text{m}$  的直徑。
42. 如申請專利範圍第 38 項之膠原器件，其中該膠原是重組膠原。
43. 如申請專利範圍第 38 項之膠原器件，其中該膠原器件含有一生物活性劑。
- 25 44. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其中該生物活性劑是至少一生長因子。
45. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其中該生物活性劑是至少一抗生素。
46. 如申請專利範圍第 45 項之膠原器件，其中該至少一抗生素包含

多種抗生素之一組合。

47. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其中該生物活性劑是至少一抗癌劑。
48. 如申請專利範圍第 47 項之膠原器件，其中該至少一抗癌劑包含多種抗癌劑之一組合。
49. 如申請專利範圍第 38 項之膠原器件，其更包括一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一附接於該交聯片的第二膠原器件其中至少一者。
50. 如申請專利範圍第 49 項之膠原器件，其中一流體不可穿透薄膜附接於該交聯片。
51. 如申請專利範圍第 49 項之膠原器件，其中一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者含有一生物活性劑。
52. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其更包括一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一附接於該交聯片的第二膠原器件其中至少一者，其中該交聯片所含之生物活性劑異於一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者所含之生物活性劑。
53. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其更包括一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一附接於該交聯片的第二膠原器件其中至少一者，其中該交聯片所含之生物活性劑大致同於一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原片其中至少一者所含之生物活性劑。
54. 如申請專利範圍第 51 項之膠原器件，其中一流體不可穿透薄膜被併入該交聯片內。
55. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其更包括被併入該交聯片內之一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者，其中該交聯片所含之生物活性劑異於一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者所含之生物

活性劑。

56. 如申請專利範圍第 43 項之膠原器件，其更包括被併入該交聯片內之一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者，其中該交聯片所含之生物活性劑大致同於一薄膜、一氈、一母質、一網狀物及一第二膠原器件其中至少一者所含之生物活性劑。
57. 如申請專利範圍第 38 項之膠原器件，其中該膠原器件之抗拉強度為 8.5 psi。
58. 如申請專利範圍第 38 項之膠原器件，其中抗拉強度大於 8.5 psi。
59. 一種用於當作硬膜替代物之膠原器件，該膠原器件包括：  
一交聯片，該片具有一介於 7.43psi 至 9.76psi 之間的抗拉強度。
60. 如申請專利範圍第 59 項之膠原器件，其中該抗拉強度為 8.5 psi。

圖 1

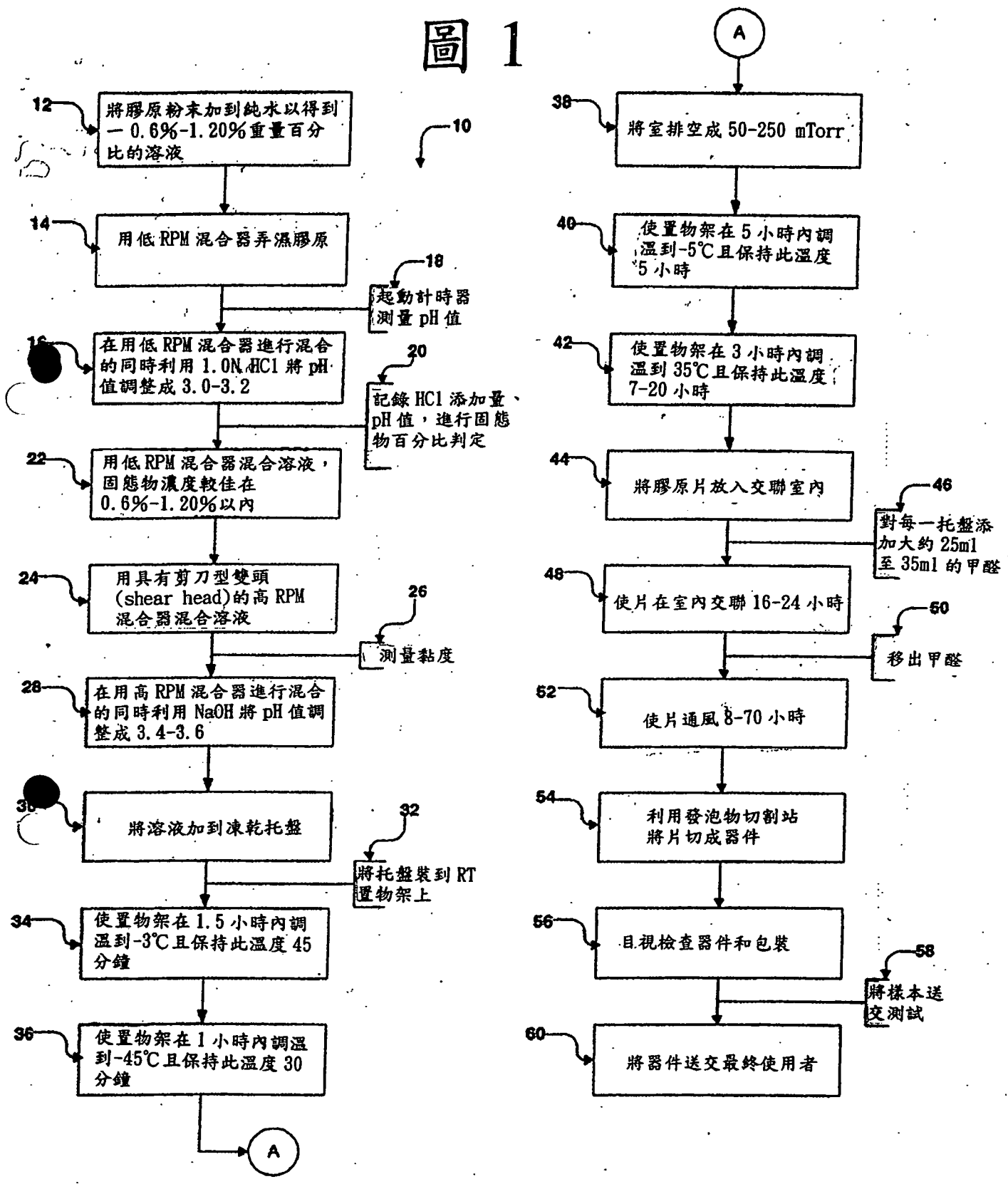


圖 2C

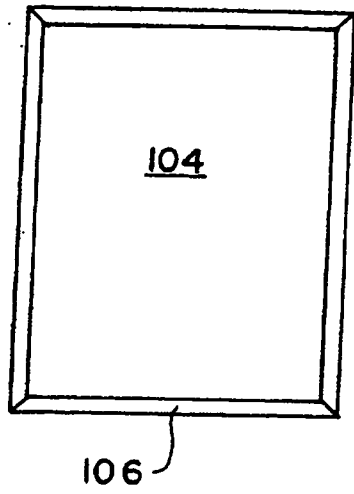


圖 2A

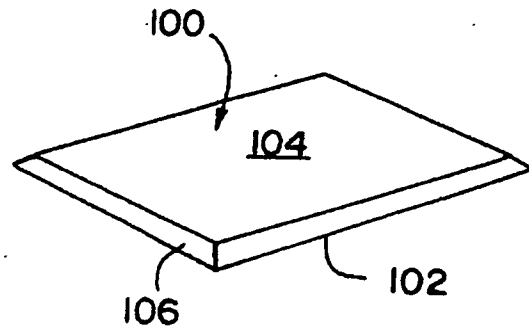


圖 3A

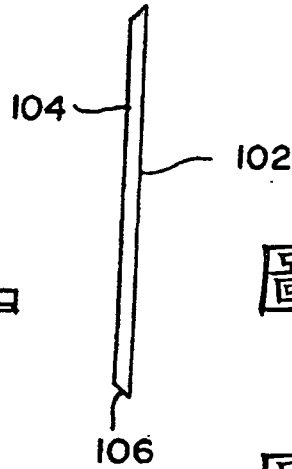


圖 2B

圖 3C

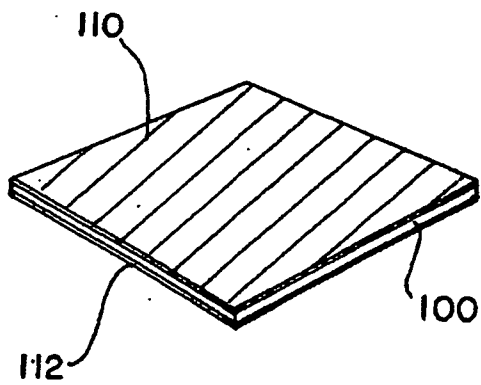


圖 3B

