

Kollagene Wundauflage

Kollagen wird seit geraumer Zeit in der Chirurgie verwendet. Es kann in Form von Schwämmen oder Fasern zur Blutstillung verwendet werden und ist auch nach entsprechender Modifizierung zur Beschleunigung der Wundheilung geeignet. Bei Patienten mit defekter Blutgerinnung oder bei grossflächigen Blutungen genügen übliche kollagene Wundauflagen nicht. Man hat daher bereits versucht, Kollagenmaterial mit dem Gewebe zu verkleben, wobei man Kleber auf Basis Resorcin-Formaldehyd, Kollagen oder Gelatine verwendete. Solche Kleber sind zwar hämostyptisch, jedoch wegen ihrer Toxizität für die Praxis ungeeignet. Dies gilt auch für Acrylatkleber und die Kombination mit kollagenen Wundauflagen.

Es ist bekannt, dass Kollagen kovalente Vernetzungen mit Bindegewebebestandteilen eingehen kann. Dabei finden Vernetzungen vom Kollagen über Schiff-Basen sowie Aldolkondensation statt. Bekannt ist auch, dass bei Basalmembranen die Gewebefestigkeit zusätzlich durch S-S Brücken des Basalmembrankollagens erreicht wird. Bekannt ist weiterhin, Proteine, wie Albumin mit intermolekularen S-S Bindungen nach milder Reduktion und nachfolgender Oxidation über S-S Brücken zu vernetzen.

Bei Verletzungen bildet sich durch die Blutgerinnung ein primärer Wundverschluss. Hierfür sind aggregierte Thrombozyten und ein Fibrinnetzwerk verantwortlich. Es ist bekannt, dass einzelne Fibrinmoleküle durch Transglutaminase vernetzt werden. Hierbei bilden sich neue Peptidbindungen zwischen Glutaminsäure und Lysin zwischen benachbarten Ketten. Mit der Technik der Fibrinklebung, also durch Verwendung von Fibrinogen und Thrombin, wird die Endphase der plasmatischen Blutgerinnung nachgeahmt.

Die Fibrinklebung allein ist nicht in der Lage, grossflächige Blutungen zu stillen. Dies gelingt erst durch eine kombinierte Anwendung der Fibrinklebung mit einer resorbierbaren kollagenen Wundauflage. Jedoch muss man dabei drei Komponenten bereithalten, nämlich die kollagene Wundauflage, Thrombinlösung mit Antifibrinolytika und eine tiefgefrorene hochkonzentrierte Fibrinogenlösung. Da Blutungen häufig plötzlich und unprogrammiert auftreten, stehen diese drei Komponenten im entscheidenden Augenblick häufig nicht anwendungsbereit zur Verfügung, denn zumindest die tiefgefrorene Fibrinogenlösung muss zuvor aufgetaut werden. Auch das Mischen vor der Applikation ist verhältnismässig kompliziert.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine kollagene Wundauflage zur Verfügung zu stellen, die mit dem Gewebe verklebt und die bekannten Nachteile der Fibrinklebung in Kombination mit resorbierbarem Kollagen nicht aufweist. Verbunden mit dieser Aufgabe ist eine Verbesserung der kollagenen Wundauflagen zur lokalen Hämostase.

Zur Lösung dieser Aufgabe dient eine gewebe-

verklebbare kollagene Wundauflage, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Kollagen in Kombination mit einem resorbierbaren Biopolymer aus der Gruppe Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen oder SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose enthält.

Kollagen und Fibrinogen oder die mit SH-Gruppen modifizierte Gelatine, entsprechend modifiziertes Kollagen oder entsprechend modifizierte Oxyzellulose können vorteilhaft durch Gefrier-trocknung miteinander kombiniert werden. Im Falle der Kombination von Kollagen mit SH-Gruppen modifizierten Kollagen ist es aber auch möglich, SH-Gruppen in das Kollagen einzuführen.

Die Erfindung wird anschliessend anhand der Kombination von Kollagen mit Fibrinogen beschrieben, jedoch steht Fibrinogen hier stellvertretend für die genannten resorbierbaren Biopolymere, nämlich SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen oder SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose.

Problematisch bei der Fibrinogenapplikation ist das vereinzelt Auftreten von Hepatitis. Diese Problematik kann natürlich vollständig vermieden werden, wenn man nicht Fibrinogen einarbeitet, sondern andere reaktive SH-Gruppenhaltige Biopolymere einführt. Solche SH-Gruppenhaltigen Biopolymere sind SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifizierte regenerierte Oxyzellulose oder SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen.

Die Einführung von SH-Gruppen in Kollagen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Beispielsweise kann man gemäss der Vorschrift von Benesch & Benesch in «Proceedings of the National Academy of the USA, Washington», Band 44, 1958, S. 848 bis 853 arbeiten.

Die Einführung von SH-Gruppen in Kollagen kann aber auch dadurch erfolgen, dass man eine SH-Gruppen-modifizierte-Gelatine, oder eine entsprechend modifizierte regenerierte Oxyzellulose auf Kollagen aufbringt oder mittels eines Gradientenmischers einmischt. Gelatine entsteht durch chemische bzw. enzymatische Spaltung aus Kollagen und hat daher die gleiche chemische Zusammensetzung. Infolgedessen haben auch kollagene Wundauflagen, welche mit SH-Gruppen-modifizierter Gelatine versehen sind, im wesentlichen die Eigenschaften des Kollagens, verbunden mit dem Vorteil, dass durch die SH-Gruppen in diesen Materialien oxidativ eine Vernetzung erfolgen kann.

Die erfindungsgemässen kollagenen Wundauflagen können in an sich bekannter Weise mit Arzneimittelwirkstoffen beladen werden.

Das als Wundauflage verwendete Kollagen liegt in der üblichen Form von Wundauflagen, also als Netz, Gewebe, Schwamm und dgl. vor. Solche Wundauflagen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Das verwendete Kollagen zeigt eine Reinheit ausgedrückt durch den Faktor Stickstoff: Hydroxyprolin < 4 vorzugsweise < 3 . Da Hydroxyprolin nur in Kollagen vorkommt, ist dies ein Mass für die Reinheit des Kollagens.

Das resorbierbare Biopolymer ist in der gewebeverklebbaren kollagenen Wundauflage in einer Menge von 0,5 bis 10 mg/cm² vorzugsweise 4 bis 6 mg/cm² enthalten. Die Anzahl der SH-Gruppen pro Molekül des resorbierbaren Biopolymers kann in einem weiten Bereich schwanken. Sie liegt bei Gelatine mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 40 000 bei etwa 2 bis 7 und im Durchschnitt bei etwa 5 und bei den anderen resorbierbaren Biopolymeren in der gleichen Größenordnung.

Bekannt ist, dass Kollagen als Träger für Antibiotika, wie Gentamycin, geeignet ist. Auch Tetracyclin oder weitere Antibiotika oder Chemotherapeutika können in das SH-Gruppen-modifizierte Kollagen eingearbeitet werden. Dies ist ein zusätzlicher Effekt, der bei den erfindungsgemässen Wundauflagen erzielt werden kann.

Herstellung von Kollagenen:

Von allen Pigmentschichten und Muskelresten befreite frische Rindersehnen wurden homogenisiert und eine Menge, die 100 g Trockengewicht entspricht, in 3 l 0,05 m Citratpuffer (pH 3,7) 24 Stunden lang extrahiert und anschliessend gegen 1% Essigsäure 12 Stunden lang dialysiert.

Das in 3 l 1% Essigsäure suspendierte Gewebe wird 48 Stunden bei 15°C unter ständigem Rühren mit Pepsin im Verhältnis Kollagen:Pepsin = 50:1 inkubiert.

Der Ansatz wird mit 1% Essigsäure auf 5 Liter verdünnt und durch Zentrifugation von den ungelösten Sehnenfragmenten befreit.

Die viskose Kollagenlösung wird gegen alkalisches Leitungswasser (pH 8,0) dialysiert und dann scharf zentrifugiert. Der Rückstand wird erneut in 5 Liter 1% Essigsäure gelöst und dialysiert. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis der Faktor Stickstoff:Hydroxyprolin < 3 ist. Nach dem letzten Dialysieren wird mittels 0,05% Essigsäure eine 1,5% Kollagenlösung hergestellt, die für die nachfolgenden Versuche Verwendung findet.

Herstellung einer SH-modifizierten Gelatine, SH-Kollagen oder SH-regenerierten Oxyzellulose:

1000 ml einer 2% Gelatinelösung (die Vorschrift gilt analog für 1,5% Kollagenlösung oder einer Suspension von 50 g Kollagen bzw. regenerierter Oxyzellulose) werden bei pH 7,0 mit 318 mg N-Acetylhomocysteinsäurethiolacton versetzt und dann werden 340 mg AgNO₃ zugegeben, wobei die Lösung durch Zugabe von NaOH auf pH 7,0 gehalten wird.

Nach zwei Stunden wird mit 1n HCl auf pH 2,5 eingeleitet und Thioharnstoff im Überschuss zugegeben. Mit einem Kationenaustauscher werden die Silberionen entfernt und die Lösung unter Stickstoff dialysiert. Dann stellt man einprozentige Lösungen der modifizierten SH-Gelatine so-

wie des modifizierten SH-Kollagens für die nachfolgenden Versuche her.

Die regenerierte Oxyzellulose wird durch Lyophilisierung getrocknet.

Herstellung von Fibrinogenlösungen:

Im Handel befindliche sterile Fibrinogenbulkware wird in sterilem Aqua dest. gelöst, so dass eine Lösung von 50 mg Fibrinogen/ml Lösung vorliegt, die für die nachfolgenden Versuche verwendet wird.

Beispiel 1

Herstellung einer Kollagen-Fibrinogen-haltigen Wundauflage:

Von einer strahlensterilisierten 1,5%igen Kollagenlösung werden 10 ml unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Flasche mit Septum gegeben und im Kältebad (Trockeneis - Äthanol) unter leichtem Rühren tiefgefroren. Nachdem etwa $\frac{2}{3}$ diese Lösung gefroren sind, werden 5 ml einer Kollagen-Fibrinogenlösung (Kollagen:Fibrinogen = 1:1) zugegeben und erneut tiefgefroren, bis $\frac{2}{3}$ dieser Lösung tiefgefroren sind. Dann werden 5 ml der Fibrinogenlösung zugegeben, tiefgefroren und lyophilisiert.

Beispiel 2

Herstellung einer Wundauflage, die Kollagen und modifizierte SH-Gelatine enthält:

Von einer Kollagenlösung (1,5%) werden 10 ml in eine Flasche mit Septum gegeben und im Kältebad (Trockeneis-Äthanol) unter leichtem Rühren tiefgefroren. Nachdem etwa $\frac{2}{3}$ dieser Lösung gefroren sind, werden 10 ml der modifizierten SH-Gelatinelösung zugegeben, tiefgefroren und lyophilisiert. Dieser Schwamm wird dann strahlensterilisiert.

Beispiel 3

Herstellung gentamycinhaltiger Wundauflagen:

Zur Herstellung gentamycinhaltiger Wundauflagen werden 100 mg Gentamycin zu 100 ml einer 1%igen Kollagenlösung gegeben und diese Lösung wie vorher beschrieben zur Herstellung der kollagen-fibrinogenhaltigen Wundauflage sowie zur Herstellung der kollagen-SH-gelatinehaltigen Wundauflage verwendet.

Beispiel 4

Herstellung von Wundauflagen, die Kollagen und Fibrinogen enthalten:

Es wird zunächst 100 ml einer 0,5-1%igen Kollagenlösung in eine Metallform von 10×10 cm gegeben, nach üblicher Technik gefriergetrocknet und der resultierende Schwamm dann sterilisiert. Unter aseptischen Bedingungen wird nun dieser sterilisierte Kollagenschwamm mit einer Fibrinogenlösung besprüht, wobei pro Quadratzentime-



ter Kollagenoberfläche 0,5–10 mg Fibrinogen aufgetragen werden. Anschliessend erfolgt eine erneute Gefriertrocknung und Verpackung unter sterilen Kautelen.

Bei Anwendung der erfindungsgemässen modifizierten gewebeverklebbaren kollagenen Wundauflagen in der Praxis findet die Resorption innerhalb klinisch angemessener Zeiträume statt. Erfindungsgemäss können grossflächige Wunden insbesondere im Bauchbereich versorgt werden.

Patentansprüche

1. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage, dadurch gekennzeichnet, dass Kollagen in Kombination mit einem resorbierbaren Biopolymer aus der Gruppe Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierter Gelatine, SH-Gruppen-modifizierten Kollagen oder SH-Gruppen-modifizierter regenerierter Oxyzellulose vorliegt.

2. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Arzneimittelwirkstoff enthält.

3. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneimittelwirkstoff ein Antibiotikum ist.

4. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum Gentamycin ist.

5. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage, gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Kollagen in Form eines Gewebes oder eines Schwammes vorliegt.

6. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Kollagen eine Reinheit ausgedrückt durch den Faktor Stickstoff:Hydroxyprolin < 4 , vorzugsweise < 3 hat.

Claims

1. Tissue-bonding collagenic surgical dressing, characterised in that collagen is present in combination with a resorbable biopolymer from the group of fibrinogen, SH group-modified gelatines, SH group-modified collagen or SA group-modified regenerated oxycellulose.

2. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 1, characterised in that it additionally contains a pharmaceutical active ingredient.

3. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 2, characterised in that the pharmaceutical additive is an antibiotic.

4. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 3, characterised in that the antibiotic is gentamicin.

5. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 1, characterised in that the collagen is present in the form of a fabric or a sponge.

6. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 1, characterised in that the collagen has a purity expressed by the nitrogen:hydroxyprolin factor of < 4 , and preferably < 3 .

Revendications

1. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus, caractérisé en ce que le collagène se présente en combinaison avec un biopolymère résorbable du groupe fibrinogène, gélatine modifiée à groupes SH, collagène modifié à groupes SH ou oxycellulose régénérée modifiée à groupes SH.

2. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient en plus une substance active thérapeutiquement.

3. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus selon la revendication 2, caractérisé en ce que la substance active thérapeutiquement est un antibiotique.

4. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'antibiotique est la gentamycine.

5. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le collagène se présente sous la forme d'un tissu ou d'une éponge.

6. Pansement à base de collagène selon la revendication 1 pouvant adhérer aux tissus, caractérisé en ce que le collagène a un degré de pureté exprimé par le rapport azote:hydroxyproline inférieur à 4, de préférence inférieur à 3.



ter Kollagenoberfläche 0,5–10 mg Fibrinogen aufgetragen werden. Anschliessend erfolgt eine erneute Gefriertrocknung und Verpackung unter sterilen Kautelen.

Bei Anwendung der erfindungsgemässen modifizierten gewebeverklebbaren kollagenen Wundauflagen in der Praxis findet die Resorption innerhalb klinisch angemessener Zeiträume statt. Erfindungsgemäss können grossflächige Wunden insbesondere im Bauchbereich versorgt werden.

Patentansprüche

1. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage, dadurch gekennzeichnet, dass Kollagen in Kombination mit einem resorbierbaren Biopolymer aus der Gruppe Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierter Gelatine, SH-Gruppen-modifizierten Kollagen oder SH-Gruppen-modifizierter regenerierter Oxyzellulose vorliegt.

2. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Arzneimittelwirkstoff enthält.

3. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneimittelwirkstoff ein Antibiotikum ist.

4. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum Gentamycin ist.

5. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage, gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Kollagen in Form eines Gewebes oder eines Schwammes vorliegt.

6. Gewebeverklebbare kollagene Wundauflage gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Kollagen eine Reinheit ausgedrückt durch den Faktor Stickstoff:Hydroxyprolin < 4 , vorzugsweise < 3 hat.

Claims

1. Tissue-bonding collagenic surgical dressing, characterised in that collagen is present in combination with a resorbable biopolymer from the group of fibrinogen, SH group-modified gelatines, SH group-modified collagen or SA group-modified regenerated oxycellulose.

2. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 1, characterised in that it additionally contains a pharmaceutical active ingredient.

3. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 2, characterised in that the pharmaceutical additive is an antibiotic.

4. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 3, characterised in that the antibiotic is gentamicin.

5. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 1, characterised in that the collagen is present in the form of a fabric or a sponge.

6. Tissue-bonding collagenic surgical dressing according to claim 1, characterised in that the collagen has a purity expressed by the nitrogen:hydroxyprolin factor of < 4 , and preferably < 3 .

Revendications

1. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus, caractérisé en ce que le collagène se présente en combinaison avec un biopolymère résorbable du groupe fibrinogène, gélatine modifiée à groupes SH, collagène modifié à groupes SH ou oxycellulose régénérée modifiée à groupes SH.

2. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient en plus une substance active thérapeutiquement.

3. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus selon la revendication 2, caractérisé en ce que la substance active thérapeutiquement est un antibiotique.

4. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'antibiotique est la gentamycine.

5. Pansement à base de collagène pouvant adhérer aux tissus, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le collagène se présente sous la forme d'un tissu ou d'une éponge.

6. Pansement à base de collagène selon la revendication 1 pouvant adhérer aux tissus, caractérisé en ce que le collagène a un degré de pureté exprimé par le rapport azote:hydroxyproline inférieur à 4, de préférence inférieur à 3.



* C L M S *