



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101815545 A

(43) 申请公布日 2010. 08. 25

(21) 申请号 200880107227. 9

(22) 申请日 2008. 09. 01

(30) 优先权数据

0757308 2007. 08. 31 FR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 03. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/061473 2008. 09. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02009/027537 FR 2009. 03. 05

(71) 申请人 基多塞米股份公司

地址 比利时埃斯塔勒

(72) 发明人 韦罗尼克·马凯 圣德里纳·戈捷

韦里·库里克

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 王维玉

(51) Int. Cl.

A61L 27/56(2006. 01)

A61L 27/38(2006. 01)

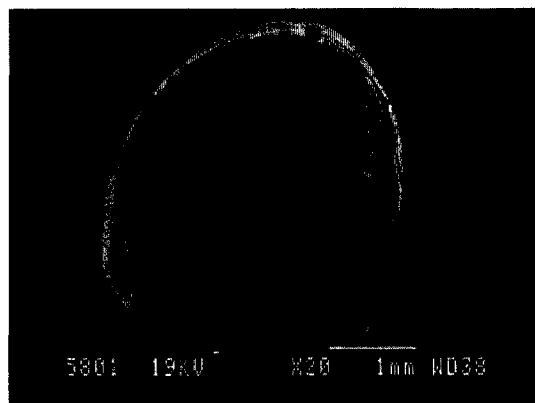
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 5 页

(54) 发明名称

用于促进中空器官或中空器官一部分体内重建的假体

(57) 摘要

本发明涉及一种用于促进中空器官或中空器官一部分体内重建的假体,其包括:含有至少一种生物可相容和生物可降解的聚合物材料的生物可降解的中空管状支撑件,所述支撑件由多孔外层和基本上非多孔内层构成;和在所述支撑件的外表面上和/或在所述支撑件的多孔层的至少一部分内和/或在所述基本上非多孔层面对所述多孔层的表面上的活性生物源的材料,选择所述生物源的材料以允许体内重建所述器官或所述器官一部分。本发明还涉及一种制造上述假体的方法及其医疗应用,特别是用于重建中空管状器官的至少一部分,尤其是食道。



1. 一种用于促进中空器官或中空器官一部分体内重建的假体,其特征在于,其包括:
 - 含有至少一种生物可相容和生物可降解的聚合物材料的生物可降解的中空管状支撑件,所述支撑件由多孔外层和基本上非多孔内层构成;和
 - 在所述支撑件的外表面上和/或在所述支撑件的多孔层的至少一部分内和/或在所述基本上非多孔层面对所述多孔层的表面上的活性生物源的材料,选择所述生物源的材料以允许体内重建所述器官或所述器官一部分,所述生物源的材料不是源自人胚胎。
2. 如权利要求1所述的假体,其特征在于,所述聚合物材料选自壳聚糖、几丁质和它们的衍生物或共聚物,尤其是几丁质-葡聚糖,这些聚合物任选地与至少一种其他生物可相容和生物可降解的聚合物组合。
3. 如权利要求2所述的假体,其特征在于,所述至少一种其他生物可相容和生物可降解的聚合物是选自葡胺聚糖(GAG)、尤其是透明质酸盐、硫酸软骨素或肝素、胶原蛋白、藻酸盐、右旋糖酐及其混合物的生物聚合物。
4. 如权利要求2所述的假体,其特征在于,所述至少一种其他生物可相容和生物可降解的聚合物是选自以下的生物可相容和生物可降解的合成的聚合物:合成的生物可降解的聚酯,如基于乳酸、乙醇酸、 ϵ -己内酯和p-二氧杂环己酮的均聚物和共聚物,或任何其他天然聚酯,如来自聚-羟基链烷酸酯家族的那些,如基于羟基丁酸酯、羟基戊酸酯、聚原酸酯和聚氨酯的均聚物和共聚物。
5. 如权利要求1~4中任一项所述的假体,其特征在于,所述聚合物含有壳聚糖或由壳聚糖构成。
6. 如权利要求5所述的假体,其特征在于,通过几丁质的脱乙酰化来制备壳聚糖,几丁质的来源有利的是甲壳类动物的壳、头足类动物的内骨骼、节肢动物的角质层、硅藻土或真菌源,如真菌的细胞壁,并优选真菌源。
7. 如权利要求1~6中任一项所述的假体,其特征在于,多孔部分的孔的直径大于10 μm ,优选为10~200 μm 。
8. 如权利要求1~7中任一项所述的假体,其特征在于,所述管状支撑件的内径和厚度与所述中空器官相适应。
9. 如权利要求1~8中任一项所述的假体,其特征在于,所述中空器官是消化管、胆管、胰腺管、尿管、生殖管或血管,尤其是食道、肠、胃、胆总管、胰腺导管、尿道、输尿管、膀胱、输卵管、子宫和血管。
10. 如权利要求9所述的假体,其特征在于,所述中空器官是食道。
11. 如权利要求1~10中任一项所述的假体,其特征在于,所述生物源的材料包括将要重建的器官的组织细胞或者不是非常分化的或未分化的并优选人源的细胞。
12. 如权利要求1~11中任一项所述的假体,其特征在于,所述生物源的材料是胎儿源的材料。
13. 如权利要求12所述的假体,其特征在于,所述胎儿源的材料是胎儿源的器官、器官体节或细胞的乳液。
14. 如权利要求13所述的假体,其特征在于,所述胎儿源的材料是湿润和粘性形式的,从而改善其与所述支撑件的表面和/或在所述支撑件内的附着。
15. 一种制造如权利要求1~14中任一项所述的假体的方法,其特征在于,所述方法包

括制备具有能够使细胞增生的多孔外层和基本上非多孔内层的生物可降解的管状支撑件,并加入生物材料,所述生物材料用于在所述支撑件的外表面上和 / 或在所述支撑件的多孔层的至少一部分内和 / 或在所述基本上非多孔层面对所述多孔层的表面上形成假体,所述生物材料不是源自人胚胎。

16. 如权利要求 15 所述的方法,其特征在于,通过冻干制备所述多孔外层。

17. 一种如权利要求 1 ~ 14 中任一项所述的生物可降解的管状支撑件,用于重建中空器官的至少一部分。

18. 一种用于管状中空器官手术的多孔生物可相容和生物可降解的聚合物材料,所述聚合物材料用于形成包括多孔外层和基本上非多孔内层或由它们构成的生物可降解的中空管状支撑件的多孔层。

19. 如权利要求 18 所述的聚合物材料,其特征在于,所述生物可降解的中空管状支撑件被精确定位成使得所述多孔外层位于所述中空器官的外表面上,并且所述基本上非多孔内层位于所述中空器官的内表面上。

20. 如权利要求 18 或 19 所述的聚合物材料,其特征在于,所述聚合物材料设置成管状,并包括远端和近端,所述近端位于完全或部分切开的中空器官的一端,所述远端位于完全或部分切开的中空器官的另一端。

21. 一种用于管状中空器官手术的非多孔生物可相容和生物可降解的聚合物材料,所述聚合物材料用于形成包括多孔外层和基本上非多孔内层或由它们构成的生物可降解的中空管状支撑件的非多孔层。

22. 如权利要求 17 所述的管状支撑件或如权利要求 18 ~ 21 中任一项所述的聚合物材料用于制造使中空器官再生的假体的用途。

23. 如权利要求 22 所述的用途,用于使表现出病态的食道的一部分再生。

24. 如权利要求 22 所述的用途,其特征在于,所述器官选自肠、胆总管、胃、胰腺导管、尿管(尿道和输尿管)、膀胱、血管、输卵管和子宫。

25. 如权利要求 22 ~ 24 中任一项所述的用途,其特征在于,所述中空器官包括受任何病态或受癌症影响的部分。

26. 一种需要切开或切除中空管状器官体节的至少一部分的手术治疗病态的方法,其特征在于,所述方法包括切开或切除中空管状器官的完全或部分体节,并在已经切开或切除的区域附近放置如权利要求 1 ~ 14 中任一项所述的假体、如权利要求 17 所述的管状支撑件或如权利要求 18 ~ 21 中任一项所述的聚合物材料,用于体内重建切开或切除的部分。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其特征在于,在癌症或严重狭窄的烧伤的手术治疗中进行。

用于促进中空器官或中空器官一部分体内重建的假体

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于促进中空器官或中空器官一部分体内重建的新型假体。更具体地,本发明涉及一种用于体内重建人或动物的中空器官或中空器官一部分的生物假体。

背景技术

[0002] 中空组织的更换,特别是器官的圆形缺损的更换,更具体是食道的更换,仍然是外科手术中最困难的问题之一,特别是在消化外科手术中。

[0003] 直到 20 世纪 50 年代,肠和胃的自体体节(取自患者他/她本身)才被广泛用于代替中空器官,如食道、胆总管、膀胱、尿道的体节,或用于使输卵管改道。然而,这些自体移植与术后并发症的高比例相关。

[0004] 在 20 世纪 60 年代,由于聚合物的发展,聚合物假体被广泛用于各种应用中(食道、胃、胆管、血管)。这些假体由各种材料(聚乙烯、有机硅、聚氨酯、丙烯酸酯-酰胺三元共聚物、聚四氟乙烯)制成。这些聚合物假体通常耐受性良好,但它们的融合并非最佳。由于假体仅接触活组织的一个面,因而未实现其移植,这导致在将其拆开并除去时形成焦痂。因此,无论它们的组成如何,这些假体只是暂时的,必须定期更换。因此,它们的临床使用限于某些应用,如胆总管、胰腺管、气管和食道管的引流。

[0005] 晚期食道癌患者的寿命非常短,对这些患者中大多数的护理限于姑息性治疗:手术切除、放疗/化疗,结果很一般。虽然假体的使用已被证实对于解决言语障碍症和改善食道癌患者的生活质量是有效的,但是诸如移动、穿孔和食物阻塞等并发症会导致过高的死亡率。

[0006] 生物假体已被设计用来覆盖带有组织培养物的人造管的内表面。这种选项已被证实对于局部损害的更换是有效的,以各种敷料形式,常称为“补丁”,但尚未用于解决食道的圆形损害。

[0007] 使用可膨胀的金属支架被认为是对非膨胀塑料管的一种有效替代,但仍然具有同样的并发症负担(焦痂、除去)。

[0008] 补丁代表了一种用于治疗未切开器官的整个周围的部分损害(例如,憩室切除后)的有效治疗方案。然而,在目前,用于治愈细胞损害(如癌症后在食道上出现的那些或严重狭窄的烧伤)的治疗选项非常受限,并且应以对食道假体的更好设计为基础。

[0009] 基于生物可降解的聚合物的策略已经出现作为发展或再生新组织的替代物。海绵、网布(称为“网膜”,或在某些情况下称为基质)、管和纳米纤维形式的许多生物可降解材料已被用在实验模型的大鼠或小鼠中,作为食道再生的支撑件。为了做到这一点,使用了合成的聚合物,如来自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)和聚己酸内酯(PCL)家族的生物可降解聚酯。这些产品中的一些可商业购得(例如 Vicryl 手术用网状织物)。

[0010] 然而,由于缺少生物模拟,这些合成的聚合物单独不能诱导造成组织再生的生物反应,这往往需要借助于表面修饰(胶原蛋白或纤维连接蛋白的接枝)。

[0011] 据记载,成体组织(十二指肠粘膜和粘膜下层回肠换血管移植物、冻干硬脑膜)和

自体材料（细胞、粘膜）的移植已被用于治疗食道损害。

[0012] 然而，成体组织不能抵抗缺血症，这限制了移植后的生存机率。成体组织的移植也很困难，难以预测并需要反复干预。它们是针对愈合非圆形缺陷但不是针对圆形损害的一种选择。

[0013] 胃的整体换位也已被描述，但会产生诸如逆流等问题，并且排泄到肠道过快。

[0014] 已经提出了基于使用合成假体与自体细胞而不是成体组织相结合的组合策略。

[0015] 这种构思，被称作组织工程，在近 10 年中已经引起了人们极大兴趣。

[0016] 其以与在体外预培养的人（优选自体）细胞相结合的天然或合成的生物可降解的聚合物支撑件为基础。然后，这些细胞 / 基质组件被植入体内，用于重建、再生或修复损坏的器官或组织。这种策略是由 Marzaro 等人 (Journal of Biomedical Materials Research, 2006, 77a(4), 795-801) 发展的，它们提出在体外使用同源食道非细胞基质和自体平滑肌细胞，以发展植入性食道。

[0017] 由接种的胶原蛋白网络和肌肉层组成的两层管也已被制造用于食道工程。它们允许细胞浸润和新血管形成。

[0018] 还使用了去细胞食道作为组织工程的生物相容性支撑件。然而，该选项产生了组织可用性问题，以及使用假体来对应于将要修复的器官的大小和尺寸的问题。此外，用于食道重建的人造支撑件和自体组织长时间可能会诱发并发症，如狭窄和渗漏，因为它们的内表面不能完全用上皮覆盖。

[0019] 中国专利申请 CN 1410034A 描述了具有由皮肤和含有血管细胞的皮下层组成的两层结构的支撑件，用于食道的组织工程。支撑件可以是生物材料或合成材料，但优选与非细胞基质结合起来。种子细胞可以是成纤维细胞、内皮细胞和角质形成细胞。该装置可用于组织再生，而不是用于更换完整的器官，如食道。

[0020] 目前存在的所有其他治疗情形均具有细胞采集、设计时间和成本高的问题。

[0021] 专利申请 WO 2006/047758 描述了一种制备包括多孔层和非多孔层的壳聚糖管的方法。该专利申请描述了使用离心力作为制作管状结构的手段，并且不可避免地将非多孔层置于管状结构的外表面上。因此，该申请没有描述能够解决重建管状器官的技术问题的管状结构。此外，没有给出组织重建的例子。

发明内容

[0022] 本发明的目的是解决所有上述问题，特别是提供一种用于促进中空器官或中空器官一部分重建的新型假体。

[0023] 因此，本发明提出解决承受施加在将要重建的器官上的运动的技术问题，特别是部分地位于定期运动的身体区域内的食道（扭曲、吞咽）：颈部。

[0024] 此外，本发明的目的是解决问题，包括提供具有用于重建器官的适合性能的假体，如机械强度和 / 或假体对可以与将要重建的器官内表面永久接触或不接触的体液的密封性。

[0025] 壳聚糖是通过几丁质的脱乙酰化获得的生物聚合物，其存在于甲壳类动物壁、节肢动物的角质层、头足类动物的内骨骼、硅藻土或真菌源（如真菌的壁）中。它具有有利的性能，包括生物相容性、生物可降解性和类似于细胞外基质的葡胺聚糖的结构。壳聚糖在生

物医学应用方面受到很大关注,包括伤口愈合、药品的控制释放系统、止血设备、手术应用(可吸收缝合线、抗粘附阻挡)、眼科和组织工程中的应用、细胞封装、基因治疗和疫苗。

[0026] Khor 和其合作者出版了关于壳聚糖的潜在应用的综述 [Khor 和 Lim, Biomater 2003 ;24 :2339-2349]。

[0027] 壳聚糖适于被认为是中空器官(当在多孔细胞结构形式时)的组织工程。在“Chitin-based tubes for tissue engineering in the nervous system”,Biomater 2005 ;26-4624-4632 中,Freier 和其合作者报告了一种通过几丁质的碱性水解来制备壳聚糖管的方法。该作者证实了壳聚糖膜与后根神经节神经元和神经生长在体外的细胞相容性。

[0028] WO 2007/042281 A2 描述了基于挤压构造壳聚糖管和纤维用的 N- 酰基壳聚糖凝胶和具有足够机械强度的壳聚糖衍生物的过程的方法,没有使用有毒溶剂或交联剂和其他有毒化合物。

[0029] Madihally 和其合作者已经描述了制备含有壳聚糖的特定结构的方法,如具有多孔结构的中空管 [Madihally 和 Matthew, Biomater 1999 ;20 :1133-1142]。通过冷冻圆柱形塑料管内所含的壳聚糖溶液来制备多孔管支撑件。具有非多孔内腔膜的管可以通过用壳聚糖膜第一次涂布惰性管来获得,壳聚糖膜通过在碱性介质中使壳聚糖凝胶化,然后在空气中脱水而获得。在干燥、利用氢氧化钠或乙醇处理使支撑件再水合并用盐水-磷酸盐缓冲液中和后,利用电子显微镜和机械测试来表征支撑件。对支撑件进行了若干生物评价,但该文献并没有提出在组织工程应用中的任何技术结果。

[0030] Qin 和其合作者已经研究了使用壳聚糖基材料发展组织工程化的食道的可行性 (Qin, Xiong, Duier Junyi Daxue Xuebao 2002, 23, 1134-1137),它们以肌肉下的方式在大鼠食道上皮细胞内植入胶原蛋白-壳聚糖膜。结果显示,移植的组件在 2 周后仍然健康并且植入 4 周后完全降解。该作者发现了聚合物支撑件的细胞相容性,但没有给出支撑件的其他说明,特别是没有说明这种支撑件作为生物可降解人造食道的用途。

[0031] 有鉴于重建中空器官带来的问题,特别是食道,尤其是当这些器官受到圆形缺陷的影响时,似乎的确需要发展允许这些器官再生的新解决方案,特别是当这些器官受到圆形缺陷的影响时。

[0032] 本发明提出一种新类型的假体或生物假体,能够植入在中空器官之内或之上或与其相关,特别是食道,以确保其再生。

[0033] 该生物假体包括与活性材料结合的或者与将要重建的器官的组织细胞结合的生物可降解的多孔支撑件,活性材料优选不是非常分化的或者是未分化的,优选是胎儿材料。

[0034] 生物可降解的多孔支撑件有利地是由壳聚糖构成,但也可以由能够被使用而产生所需孔隙度的任何生物可降解和生物可相容的聚合物材料构成。各种多孔支撑件的组合也包括在本发明内(例如,壳聚糖/胶原蛋白、壳聚糖/葡胺聚糖(如壳聚糖/透明质酸组合)或本领域技术人员公知的任何其他组合)。

[0035] 以最初方式设计生物可降解的管状支撑件,从而具有:

[0036] - 生物可降解的多孔外表面,能够使细胞增生和细胞血管形成;

[0037] - 生物可降解的非多孔内表面,在食道假体的情况下与食物团接触,或者更一般地,与中空器官中循环的体液接触;

[0038] - 与将要重建的器官相同或相当的直径和比例 ;和

[0039] - 充分的机械性能。

[0040] 这种假体的优点在于,能够容易地从生物可相容和生物可降解的生物聚合物制造并且尊重各器官的解剖性质。令人惊讶的是,这种假体使得将要重建或代替的中空器官或中空器官一部分被优异地目标重建。表述“目标重建”应被理解为是指在假体内通过细胞增生重建器官或器官一部分。特别令人惊讶的是,经由加入的生物材料而植入的细胞能够增生并且发挥功能,以允许细胞外基质的重建,尽管在生物可降解的管状支撑件的存在下,并因此重建中空器官的代替部分。此外,获得了所需的机械和生理性能。

[0041] 管状支撑件优选与分化的或不是非常分化的或未分化的活性材料结合使用。根据一种变型,使用对将要修复的器官具有特异性的胎儿材料,因而能够使器官再生,同时尊重有关器官的结构、形态和功能。根据另一种变型,使用由将要重建的器官的组织细胞的至少一部分构成的活性材料。这些细胞通常是在本发明的多孔层内具有良好的增生能力的细胞。

[0042] 因此,本发明涉及一种复合生物假体,其由 a) 生物可相容和生物可降解的多孔管状支撑件和 b) 不是非常分化的或未分化的活性材料并优选是在植入后能够形成胎儿材料的异位基质的特异性胎儿材料构成。

[0043] 本发明的目的之一是制造用于再生中空器官的复合生物假体,从而克服现有技术中使用自体细胞或成体组织的局限性。这种生物假体能够再生整个器官,而没有病毒传播或移植排斥的风险。(在使用同种异体或异种的(供体的菌株或物种与受体的不同)胎儿材料的情况下,应该预期到免疫抑制或产生耐受性的通常措施)。

[0044] 根据第一个方面,本发明涉及一种用于促进中空器官或中空器官一部分体内重建的假体,其特征在于,其包括:

[0045] - 含有至少一种生物可相容和生物可降解的聚合物材料的生物可降解的中空管状支撑件,所述支撑件由多孔外层和基本上非多孔内层构成 ;和

[0046] - 在所述支撑件的外表面上和 / 或在所述支撑件的多孔层的至少一部分内和 / 或在所述基本上非多孔层面对所述多孔层的表面上的活性生物源的材料,选择所述生物源的材料以允许体内重建所述器官或所述器官一部分。

[0047] 本发明包括其中所述基本上非多孔层和所述多孔层由不同材料构成的变型以及其中这些层由相同材料构成但孔隙度不同的变型。

[0048] 根据第二个方面,本发明还涉及一种制造上述假体的方法。所述方法包括制备在里面具有基本上非多孔层的多孔管状支撑件和在所述管状支撑件的外表面上和 / 或其内加入生物源的材料。所述方法包括尤其是制备具有能够使细胞增生的多孔外层和基本上非多孔内层(基本上不允许细胞增生)的生物可降解的管状支撑件,并加入生物材料,所述生物材料用于在所述支撑件的外表面上和 / 或在所述支撑件的多孔层的至少一部分内和 / 或在所述基本上非多孔层面对所述多孔层的表面上形成假体。

附图说明

[0049] 从以下结合图 1 ~ 8 所示的详细说明和实施例可以更清楚本发明的其他特征和优点。

[0050] 图 1 是本发明的管的截面图。

[0051] 在图 1 中,附图标记 1 指含有生物可降解的聚合物的管的外侧上的层,附图标记 2 指发育细胞和活性器官的空间,附图标记 3 指基本上非多孔内层。附图标记 A 指第一实施方案中的活性材料,其中活性材料被放置在或固定在管的外表面上。附图标记 B 指第二实施方案中的活性材料,其中活性材料被放置在多孔外层和非多孔层之间。

[0052] 图 2 包括图 2A、图 2B、图 2C 和图 2D,是相应于根据实施例 1 得到的多孔管的扫描电子显微镜照片。

[0053] 图 3A、图 3B 和图 3C 涉及到植入壳聚糖材料后其在第 7 天 (a,b) 和第 14 天 (c) 时的融合、然后再吸收进入体内的步骤。

[0054] 图 4A 和图 4B 示出在壳聚糖管存在下在第 2 个月和第 3 个月时胎儿肠的异位发展和消失 (再吸收)。

[0055] 图 5A、图 5B、图 5C 和图 5D 示意性示出插入本发明的管状支撑件变型的方法,其中非多孔内层和多孔外层是物理独立的。

[0056] 图 6A、图 6B、图 6C、图 7A、图 7B 和图 7C 示意性示出插入本发明的管状支撑件变型的方法,其中非多孔内层和多孔外层是物理独立的。

[0057] 图 8A、图 8B 和图 8C 示意性示出本发明的包括有利于管状支撑件挠性的装置的变型。

具体实施方式

[0058] 本发明涉及一种用于再生中空器官并尤其是用于再生病态食道一部分的复合生物假体。使用本发明可以修复、代替或再生其他器官,如肠、胆总管、胃、胰腺导管、尿管 (尿道和输尿管)、膀胱、血管、输卵管和子宫。病态可以是例如癌症。因此,本发明包括根据本发明的假体 (包括其所有变型) 用于代替至少一部分受癌症影响的中空器官的用途,特别是当中空器官是食道时。因此,本发明还包括手术治疗中空器官至少一部分的癌症的方法,特别是在必须切开或切除中空器官的整个体节的情况下。其他病态也能够从这种治疗得益,例如,严重狭窄的烧伤。因此,本发明涉及一种需要切开或切除中空管状器官体节的至少一部分的手术治疗病态的方法,其特征在于,所述方法包括切开或切除中空管状器官的完全或部分体节,并在已经切开或切除的区域附近放置本发明中定义的假体、管状支撑件或聚合物材料 (包括所有变型),用于体内重建切开或切除的部分。

[0059] 根据本发明,所述管状支撑件有利地是由生物可相容和生物可降解的聚合物构成。所述管是多孔的,但在其内壁上结合有基本上非多孔惰性表面。有利的是,所述多孔和基本上非多孔层由相同的生物可降解的聚合物构成。

[0060] 根据本发明,所述组织支撑件显示足够的机械性能,与体内遇到的机械条件相容。

[0061] 根据一种变型,本发明的管状支撑件包括有利于所述支撑件的挠性的装置,特别是提高对所重建器官的活动的抵抗性。这些装置例如是可折叠或螺旋结构,但不限于此。

[0062] 根据本发明,所述管状支撑件与所述生物材料相容,优选是胎儿材料。

[0063] 根据本发明,所述管状支撑件是在体内生物可降解的,并且随着时间推移具有可控制的变形,从而提供能够使新组织生长和增生的临时支撑。

[0064] 根据本发明,所述管状支撑件根据将要重建的器官的解剖和功能具有特异性尺寸

和结构。所述基本上非多孔层必须确保所述多孔层和 / 或所述活性材料相对于将要重建的器官中所容纳的或通过它的生物介质（生物液体、食物团等）的密封性。术语“密封性”应被理解成是指没有可能恶化宿主功能的物质通过，或者没有不能随着时间推移而自然再吸收的炎症。所述基本上非多孔层的厚度可以为 $60\ \mu\text{m} \sim 3\text{mm}$ ，或者至多 2.5 或 2mm。也可以是至少 $100\ \mu\text{m}$ 厚。所述基本上非多孔层也用作根据本发明一种变型的活性材料的支撑件，或根据另一种变型的任选含有活性材料的多孔层的支撑件。所述非多孔层也可以用作重建所述中空管状器官的导引，如食道。

[0065] 根据本发明，所述管状支撑件可以通过诸如冻干、成型、挤出、溶剂蒸发、孔隙形成剂的提取等方法；浸渍 - 析出或这些方法的组合来制备。

[0066] 根据本发明，所述复合生物假体可用于修复、代替或再生人的中空器官，包括胃肠道、消化管、胆管、胰腺管、尿管和生殖管以及血管和神经组织。

[0067] 本发明的复合生物假体由对生物材料并优选是胎儿材料的异位生长具有最佳特性的支撑件构成。所述支撑件是生物可降解的管状结构，能够使中空器官再生，如消化管、胆管、胰腺管、尿管和生殖管（食道、肠、胃、胆总管、尿道、输尿管、膀胱、输卵管和子宫）。这种构思不是用生物可降解的管状支撑件永久代替有缺陷的部分，而是经由使用与优选不是非常分化的或未分化的并优选是胎儿源的活性生物材料移植物组合或者与将要重建的器官的组织细胞的至少一部分组合的生物可降解的管状支撑件，来促进 / 刺激组织再生。

[0068] 所述支撑件被设计作为具有多孔外层的管，可以刺激中空器官的细胞 / 组织迁移、血管形成和再生。管的内腔是不可渗透的，并可以与食物团或在器官的中空部分中循环的任何其他流体接触。其尺寸和大小取决于将要重建的器官。

[0069] 如前所述，用于支撑活性生物材料的管状支撑件可以由各种聚合物构成，只要它们能够被用来获得尺寸类似于将要重建的器官或器官一部分、具有足够的机械性能（弹性、强度和挠性，没有使形状和内腔变形）并且孔隙度适于在体内生长中确保生物材料并优选是胎儿材料的良好附着和确保在中空器官中正常循环的流体正常循环的管。

[0070] 更具体地，孔隙度必须有足够的大小，以允许利用血管使细胞浸润和移殖，并且使生物材料并优选是胎儿材料生长。

[0071] 各孔优选相互连接，以允许细胞的相互作用、氧和代谢物的扩散。

[0072] 在整个管厚度内，一直到其内表面，孔隙度优选是连续的。

[0073] 内径必须适应将要重建的管道的大小。外径的选择并不那么重要。然而，必须考虑到一定要保持管的挠性。

[0074] 管的内层或表面必须是不可渗透的和非多孔的，从而在消化管（例如，食道和胃）的情况下使管对食糜具有密封性，在呼吸管（例如，气管）的情况下对气体具有密封性，或者在其他器官的情况下对任何其他流体具有密封性，以防止细菌和病毒通过。此外，内表面由基本阻止细胞增生的基本上非多孔层构成，以避免最终密封管状支撑件内腔的非目标细胞增生。

[0075] 一般来说，管的机械强度优选足以防止管的破碎及维持内腔（内径），从而确保空气或食物团或任何其他流体（取决于将要重建的器官）通过。

[0076] 聚合物材料优选随着时间推移发生器官再生所必须的降解。还必须具有生物相容性，从而不会诱发细胞毒性、炎性反应或排斥反应，而且也应该与生物材料并优选是胎儿材

料相容。

[0077] 此外,聚合物材料必须能够很容易地消毒。

[0078] 如前所述,所述支撑件有利地是由壳聚糖构成,其是容易得到的材料并可以通过简单的过程获得所有上述优点。然而,可以选择具有生物降解性和生物相容性的大量其他已知的聚合物。

[0079] 更具体地,聚合物材料选自壳聚糖、几丁质、几丁质-葡聚糖共聚物以及它们的衍生物或共聚物,这些聚合物任选地与至少一种其他生物可相容和生物可降解的聚合物组合。

[0080] 各种其他生物可相容和生物可降解的聚合物可以与上面定义的壳聚糖、几丁质或它们的衍生物或共聚物组合使用,尤其是为了改变它们的一种或多种性能,如它们的细胞增生能力、它们的机械强度、它们与假体边界的宿主生物介质接触的溶胀度、它们的变形性、它们的降解率、它们的压缩性、弹性、柔软性、挠性等。

[0081] 特别是可以使用生物聚合物,尤其是选自葡聚糖(GAG)、尤其是透明质酸盐、硫酸软骨素或肝素、胶原蛋白、藻酸盐、右旋糖酐及其混合物的生物聚合物。

[0082] 也可以选择生物可降解的和生物可相容的合成聚合物,尤其是选自合成的生物可降解的聚酯,如基于乳酸、乙醇酸、 ϵ -己内酯和 p- 二氧杂环己酮的均聚物和共聚物,或任何其他天然聚酯,如来自聚-羟基链烷酸酯家族的那些,如基于羟基丁酸酯、羟基戊酸酯、聚原酸酯和聚氨酯的均聚物和共聚物。

[0083] 优选使用壳聚糖或含有它的聚合物材料。

[0084] 通过几丁质的脱乙酰化来制备壳聚糖,几丁质的各种可能来源是众所周知的。这些是甲壳类动物(主要是蟹、大虾和龙虾)的壳、头足类动物的内骨骼、节肢动物的角质层、硅藻土或真菌的细胞壁。优选地,选择真菌源的聚合物,这是由于其低过敏性、不变和容易追踪的质量以及几乎无限的完全可再生的来源的原因,而且允许再利用农业食品和生物技术业的副产品。壳聚糖可以有利地根据 Kitozyme 的专利申请 W003068824 中记载的方法生产。

[0085] 壳聚糖优选具有被选择以确保最佳降解速率的脱乙酰化度和分子量。例如,已经表明,壳聚糖的降解速率在很大程度上取决于它的分子量和脱乙酰化度,在这个意义上,分子量和脱乙酰化度越低,降解越快。因此,孔隙度的控制很重要,较大孔径和较高孔隙度的支撑件降解更迅速。

[0086] 壳聚糖,当被选择来制备用作支撑件的管时,可以与其他生物可降解的聚合物组合,例如另一种糖聚合物,如几丁质或几丁质-葡聚糖。制备这些聚合物或共聚物的方法记载在 Kitozyme 的专利申请中(W003068824、FR 05 07066 和 FR 06 51415)。

[0087] 如前所述,管状支撑件的孔隙度对于生物材料并优选是胎儿材料在体内结合到假体后的附着和生长至关重要。

[0088] 孔隙度必须足以至少允许血细胞和任选的一些移植细胞通过。因此,多孔部分的孔的直径大于 $10\text{ }\mu\text{m}$,优选为 $10\sim 200\text{ }\mu\text{m}$ 。

[0089] 构成支撑件管的内径和厚度与需要重建的中空器官相适应。

[0090] 聚合物的尺寸,尤其是厚度,取决于目标物理性能,这些性能必须保证与将要重建的器官的性质有关的弹性和强度。厚度还取决于管的直径和将要重建的器官的性质。应该

理解,在任何情况下,管的内径由将要重建的器官的直径决定。

[0091] 活性材料可以放置在管的多孔外层的表面上或多孔层内,并任选地由缠绕在管周围的织物保持在适当位置。另一种可能性是将活性材料放置在管的内表面(基本上非多孔层)和其多孔表面之间。在这种情况下,多孔层和基本上非多孔层可能不牢固连接,并独立地设计。因此,它们可以是物理独立的。非多孔层可以是膜或第二个非多孔管。表述“基本上非多孔”应被理解成是指与生物降解的聚合物相关的细胞或生物材料完全不或很少移入并优选没有移入非多孔层。

[0092] 将生物材料加到生物可降解的管状支撑件之上或之内优选在体内或就在切除之前进行。

[0093] 根据一个实施方案,植入生物可降解的中空管状支撑件,以代替中空器官的至少一部分,然后将活性生物源的材料引入多孔层的表面上或多孔层内或基本上非多孔层面对多孔层的表面上。因此,活性生物源的材料在体内发生增生。这样允许非常有利地重建将要重建或代替的中空器官或中空器官一部分。

[0094] 根据第二实施方案,就在切除之前将生物材料加到支撑件上,以避免培养生物材料的步骤。

[0095] 根据第三实施方案,植入没有生物材料的生物可降解的管状支撑件。然后通过宿主细胞移入支撑件。

[0096] 根据第四实施方案,管状支撑件被制造成为两个物理独立和单独的(即,独立操作的)部分,第一部分包括多孔层,第二部分包括基本上非多孔层。因此,非多孔层置于将要重建的中空管状器官的内部,而多孔层置于该器官的外部。

[0097] 这些实施方案可以尤其是避免体外接种和细胞培养条件,而且能够节省时间和生产成本。另一方面,没有必要构建细胞库。在这些有利的实施方案中,假体用于体内加入生物源的材料。体内进行的细胞移植非常好,并且允许重建所代替的部分或全部器官。

[0098] 人源的生物材料可以是细胞来源(不包括胚胎干细胞),优选幼芽干细胞,包括从超过8周的胎儿采集的细胞,特别是8-10周的胎儿,或者从出生后的脐带采集的细胞。优选地,使用的活性材料不是非常分化的或是未分化的,并优选是胎儿源的。也可以由将要重建的组织的增生细胞构成。

[0099] 与成人干细胞相比,优选使用胎儿干细胞(取自8-10周的胎儿),因为它们更充裕。成人干细胞优选取自将要重建的器官(胃、肠、子宫、膀胱、血管)。

[0100] 所述细胞可以是来自至少一种动物的细胞,特别是来自哺乳动物,或者来自至少一种人的细胞。

[0101] 胎儿材料可以是器官,或器官体节,或细胞的乳液。胎儿材料有利地是处于湿润和粘性形式,以便能够在必须与其附着或必须与其连接的管的表面上展开,从而形成一种网络敷料。另一种选择包括使用分化可以控制的干细胞。

[0102] 沉积层的厚度有利地为0.1~1mm,但也可以更大。本领域技术人员可以理解的是,层的厚度主要取决于器官的性质和其受体(人或动物)的性质。

[0103] 聚合物与生物材料并优选是胎儿材料的比例也可以随着将要重建的器官的性质有很大程度地变化。

[0104] 使用胎儿材料的优点是:

[0105] • 即使在没有血管形成时移植存活率程度也很高（由于在等待宿主血管的移植时营养物扩散）。

[0106] • 胎儿器官是充分未分化的，以允许材料器官的生长和再生能力很高，同时是充分分化的，以避免发育和生长中的任何错误（对于胎儿起源的材料没有观察到异常发育）。胎儿材料的分化更容易，并且例如在利用干细胞过程中能够更好地控制分化。

[0107] • 胎儿材料不含传染性试剂，从而减少了病毒传播的风险。

[0108] 如前所述，本发明还包括制备本发明的假体的方法。

[0109] 该方法包括制备在里面具有基本上非多孔层的多孔管状支撑件和在所述管状支撑件的表面上和 / 或其内加入胎儿源的材料。

[0110] 如前所述，多孔管状支撑件，尤其是壳聚糖基支撑件是已知的。这些支撑件可以用于制备本发明的假体。

[0111] 一般来说，生产具有多孔结构和非多孔（不可渗透）内层的聚合物基管的技术是众所周知的。

[0112] 冻干是一种制备多孔材料的众所周知的方法。其原理是基于冷冻溶液，以诱发溶剂的结晶。

[0113] 然后通过真空升华去除溶剂，以代替溶剂晶体产生孔。这种技术结合了以下优点：

[0114] • 使用简单；

[0115] • 通过制定工艺参数和配方参数（冷却速率、聚合物溶液的浓度等）可以控制孔的孔隙度和直径；

[0116] • 可以获得各种几何形状：多孔膜、3D 支撑件、珠或管；和

[0117] • 可以很容易设想出工业应用。

[0118] 如在文献：“Porous chitosan scaffolds for tissue engineering” (S. V. Madihally, H. W. T. Matthew, Biomaterials 20(1999), 1133-1142) 中记载的，通过冻干制备多孔壳聚糖管，包括在两个同心管（由硅或聚四氟乙烯制成）的环形空间中冷冻壳聚糖溶液，壳聚糖溶液被注入到该空间内，整个组件通过直接接触冷冻，即与 -78℃ 的干冰接触（如在该文章中所述）。然后取出外管，冻干组件。根据这种方法，获得的管在其整个厚度上完全是多孔的，包括外表面和内表面（或内腔表面）。

[0119] 为了获得以非多孔内腔壁为特点的管，可以使用各种溶液，该作者描述了基于之前用壳聚糖膜覆盖内硅管的方法。可以通过将管浸在壳聚糖溶液中，通过在 30% 氨水溶液中迅速沉浸使其凝胶化，然后使其干燥，来获得壳聚糖膜。也可以按实施例 1 进行溶剂的简单蒸发来直接制备膜，这是更有利的。

[0120] 一旦在水性介质中再水合，上述支撑件将迅速溶胀并最终再次溶解，这是由于在冻干结构中存在水溶性壳聚糖乙酸酯。此外，通过在 NaOH 溶液中或在浓度降低的一系列醇中浸渍来中和样品可以避免支撑件的溶解 (S. V. Madihally, H. W. T. Matthew, Biomaterials 20(1999), 1133-1142)。

[0121] 有利地，对于通过冻干制备多孔管，使用的壳聚糖在乙酸中浓度为 1 ~ 10%。

[0122] 除了热致相分离或冻干技术之外，用于形成孔的其他技术对于制备多孔支撑件也是众所周知的。

[0123] 可以提到的有：孔隙形成盐的提取、超临界流体（超临界 CO₂）发泡以及诸如被称为“固体自由成形”技术（包括构造三维物体的轮廓）等的近期方法，但这些方法大多数不允许良好地控制孔隙度，并会产生弱连接的多孔结构。

[0124] 为了使管的内腔是非多孔的，非多孔管可以插入多孔管内部，或者，中空非多孔管可以被构成管状支撑件的多孔外部的多孔膜所包围。在这种情况下，多孔和非多孔层可以是物理独立的。在这种变型中，可以在非多孔管的各端部设置脊部，以改善非多孔管/食道的密封。可以利用之前放置在非多孔管上的纱线产生脊部，通过管材料或不同于非多孔管的材料的过大厚度。脊部也可以促进管与食道的连接。

[0125] 通过冻干壳聚糖溶液得到具有足够机械强度的多孔壳聚糖管。用于溶解壳聚糖的溶剂是有机或无机酸，如甲酸、乳酸、琥珀酸、盐酸、葡萄糖酸，优选乙酸。它们可用于制造壳聚糖管。

[0126] 理想情况下，通过在乙酸水溶液中溶解壳聚糖至浓度为 1-10% 而制备壳聚糖溶液。

[0127] 理想情况下，作为用于设计生物假体的原料使用的壳聚糖是真菌性的，并通过从真菌中提取的几丁质的脱乙酰化获得，例如根据上述 Kitozyme 的专利申请中描述的方法。

[0128] 有利的是，壳聚糖的乙酰化度和分子量被选择，以便获得与将要再生的器官的再生速率一致的最佳降解速率。

[0129] 有利的是，通过用氢氧化钠处理实现壳聚糖支撑件的中和，以获得与生理条件相容的支撑件。优选使用 1% NaOH 溶液处理。

[0130] 壳聚糖支撑件可以用 γ -射线或环氧乙烷法或通过高压灭菌来消毒。

[0131] 本发明包括一种如前面定义的生物可降解的管状支撑件，用于重建中空器官的至少一部分。

[0132] 本发明还包括一种用于手术修复管状中空器官的多孔生物可相容和生物可降解的聚合物材料，所述聚合物材料用于形成包括多孔外层和基本上非多孔内层或由它们构成的生物可降解的中空管状支撑件的多孔层。

[0133] 有利的是，所述生物可降解的中空管状支撑件被精细定位成使得所述多孔外层位于所述中空器官的外表面上，并且所述基本上非多孔内层位于所述中空器官的内表面上。

[0134] 根据一个实施方案，所述管状的聚合物材料包括远端和近端，所述近端位于完全或部分切开的中空器官的一端，所述远端位于完全或部分切开的中空器官的另一端。

[0135] 这种排列使得可以更换或重建中空器官的完全或部分体节。

[0136] 容易理解的是，表述“中空器官的端部”应按广义理解，涉及到中空器官部分体节的情况，器官组织的一部分面对组织的另一部分的情况，可能由穿过组织的切开部分的直线几何连接，所述直线未穿过中空器官的内腔。

[0137] 本发明包括一种细胞增生的方法，尤其是用于重建中空器官的至少一部分，其步骤包括制造具有多孔外层和基本上非多孔内层的生物可降解的管状支撑件，以及在所述支撑件的外表面上和/或在所述支撑件的多孔层的至少一部分内和/或在所述基本上非多孔层面对所述多孔层的表面上，在允许在所述多孔层内增生的条件下接种细胞或组织植入物。

[0138] 本领域技术人员在参照实施例阅读解释性说明后，将会很清楚本发明的其他目

的、特征和优点,以下实施例仅是说明用,而不以任何方式限制本发明的范围。

[0139] 实施例是本发明的构成部分,并且基于整体说明而相对于任何现有技术具有新颖性的任何特征(包括实施例)也是本发明的构成部分。

[0140] 因此,每个实施例具有概括性范围。

[0141] 实施例

[0142] 实施例 1:制造壳聚糖多孔管

[0143] 将由 KitoZyme 生产的植物源的壳聚糖,特征是粘均分子量为 42K 和乙酰化度为 11%,放入乙酸溶液(1%)中,其量为 5%(重量/体积)。

[0144] 通过冻干之前使用注射器注入到由两个不同直径的同心管形成的环形空间中的壳聚糖溶液来制造管状多孔支撑件。通过在液氮中直接接触 15 分钟来冷冻组件。然后取出外管,组件继续冻干 24 小时。干燥后,取出内管,并通过扫描电子显微镜分析获得的管。

[0145] 图 2A、图 2B、图 2C 和图 2D 示出得到的照片,并表明管的结构。图 2A 是清楚显示在整个管厚度上得到的孔隙度的横截面。图 2B 特别清楚地显示了这种多孔结构。管的内表面由图 2C 显示,表明孔没有开放进入管的内腔。图 2D 显示管的外层的外观,相反地表明在管的外部非常清楚地开设有孔。

[0146] 实施例 2:在大鼠和小鼠中皮下植入多孔管和膜之后的组织学

[0147] 首先,通过用 NaOH 溶液处理通过冻干乙酸中的壳聚糖溶液制备的管形式的壳聚糖多孔支撑件(以除去酸残余物),然后通过置于 96° 醇中 20min 再用盐水缓冲液洗涤 5min,或通过高压灭菌来消毒。使 10 只 BALBc 小鼠和 5 只 Fisher 大鼠皮下接受壳聚糖植入物(膜或管),在每只鼠的耳中。

[0148] 使用由石蜡和聚乙烯制成的管作为对照。

[0149] 在不同的时间间隔(第 7、14 和 62 天),进行外部生物分析和组织分析。

[0150] 结果表明,在所有的动物中,壳聚糖植入物的耐受性良好(图 3A),并在 7 天后被周围的细胞和组织浸润(图 3B)。观察到温和的炎性反应,没有植入物诱发的排斥反应。壳聚糖植入物在第 1~4 周开始降解(图 3C),62 天后完全再吸收。

[0151] 从该实施例得出结论,壳聚糖假体是生物可相容的,允许相邻细胞和组织浸润,在其降解过程中仅导致非常有限的炎性反应。

[0152] 实施例 3:在小鼠中皮下植入与胎儿材料相关的多孔管和膜

[0153] 胎儿肠取自子宫内发育 15~20 天的小鼠,并植入在宿主小鼠(10 只小鼠)的眼皮中形成的皮下袋内;就在植入之前,通过用胎儿材料覆盖壳聚糖管状支撑件的外表面,将胎儿材料与管形式的壳聚糖植入物组合。供体和受体的菌株相同(同源移植),以避免免疫生物排斥反应。

[0154] 在该实施例中,通过用醇处理 30~40 分钟使壳聚糖管消毒,然后用无菌生理盐水洗涤 5 分钟,再洗涤 25 分钟,以除去任何残留的醇。

[0155] 在 2 个月(图 4A)和 3 个月(图 4B)后,肠植入物显示出良好的发育,在这一时期结束时壳聚糖支撑件完全降解。在 2 个月(图 4A)后,胎儿植入物的截面显示出与成人肠类似的正常肠的发育,在本身被完全再吸收的壳聚糖管的存在下表现出其所有特征(绒毛结构)。因此,这个实验表明,壳聚糖植入物与消化器官(在这种情况下是肠)的同源胎儿植入物的发育相容。在图 4B 中可以看到肠内腔。

[0156] 在第 3 个月时取自宿主肺、肝和肾的组织切片证实对于这些器官没有炎性反应和有害影响。

[0157] 实施例 4:模拟食道生物假体

[0158] 将由壳聚糖多孔管和胎儿肠材料（胎儿材料被放置在管的外部或者被放置在管的多孔层和非多孔内表面之间）构成的复合假体纵向植入在大鼠的颈部肌肉之间而不影响食道。这个实验表明壳聚糖管被胎儿肠材料移入的能力和承受颈部活动的能力。

[0159] 实施例 5:利用被同源胎儿食道或肠覆盖的壳聚糖多孔管代替食道段

[0160] 收集在大鼠子宫内发育 14 ~ 18 天的一段胎儿肠,并置于壳聚糖多孔管周围。在大鼠颈部切除长度 0.5 ~ 1cm 的食道段后,将带有胎儿材料的壳聚糖管固定到大鼠食道的两个切开端,使得假体和器官之间的接合点是密封或气密性的。利用胎儿食道材料重复进行同样的实验。

[0161] 实施例 6:壳聚糖中空管状支撑件的大鼠颈部植入后的耐受性

[0162] 实施例 6 的中空管状支撑件根据 WO 2007042281 中记载的方法从实施例 1 的壳聚糖样品制备的第一非多孔管构成,特征是内径为 1.5mm,外径为 2.5mm。非多孔管被根据常规冻干法从实施例 1 的壳聚糖制备的多孔膜包围,从而构成管状支撑件的多孔外层。非多孔管和膜均被消毒（高压灭菌或在消毒用含醇溶液中浸渍 15 ~ 20 分钟）,然后在生理溶液（0.9% NaCl）中冲洗至少 20 分钟。

[0163] 将麻醉大鼠的背部放在适合的台架上,伸直,使颈部的前面露出。制备从甲状软骨到胸骨上切迹的一段中间皮肤,切开皮下肌肉,纵向撕裂气管前肌肉,并且在裂缝中,纵向放置被壳聚糖多孔膜包围的壳聚糖管。经缝合封闭肌肉和皮下平面。

[0164] 在第 90 天（3 个月）杀死,动物没有表现出有关内部器官外观方面的任何宏观损害。解剖病理研究表明,膜几乎完全消失,保存了被纤维组织包围的管,对管和膜包围的内部器官和组织没有任何宏观或微观的损害。

[0165] 实施例 7:在部分切开的食道中植入中空管状支撑件

[0166] 图 5 和图 6 用于示意性支持该实施例。它们绝不是代表实际细节和比例,也不是严格的表示。

[0167] 麻醉大鼠被纵向切割颈部皮肤,然后主要显示气管和食道 501,它的一部分 502（约 2/3 周长）被切开（图 5A）。然后,经由切开的器官部分 502 在食道 501 内部引入实施例 6 的非多孔管 510（图 5B）,然后使用之前在食道 501 周围放置的线 503 连接,并在管的端部 511,512 固定管+食道组件（图 5C）。然后,在食道+管的周围缠绕实施例 6 的多孔膜 520,然后利用缝合线 535 连接到邻近的肌肉组织 530,531（图 5D）。因此,活性材料 540 原位放置在管状支撑件 550 的多孔外面 520 和非多孔里面 510 之间。

[0168] 术后回落没有局部并发症（缝合裂开、脓肿、表面感染）。动物经历了 10 天的饮水和喂养困难并失重,然后情形迅速改善。35 天后杀死大鼠。解剖病理观察表明,35 天后,大鼠恢复到最初体重。内部器官具有正常外观。

[0169] 食道是气密性的、非狭窄的并被重建。没有观察到局部脓肿或（食物团、体液等）泄漏。因此,假体可以重建与食道的气密性连接。

[0170] 组织切片分析表明,假体肯定从部位消失（没有在消化管的任何部分中发现,因此已经被再吸收或消化）,并且食道及邻近组织具有正常的外观。在颈部食道附近中发现了

在活性材料轻微浸润的区域中的一些残留膜。

[0171] 用于植入材料的一种可能程序的例子：

[0172] 1. 在使用高压锅或通过消毒用含醇溶液中浸渍 15 ~ 20min 消毒后制备非多孔壳聚糖管 610 和多孔膜 620；

[0173] ▶使用无菌生理溶液冲洗管 610 至少 20min；

[0174] ▶使用相同的生理溶液 (0.9% NaCl) 冲洗多孔膜 620 相同时间；

[0175] ▶放置 2 个标记的连接缝合线 613, 614, 在管 610 的两端 611, 612 周围形成一种脊部 (图 6A)。该脊部在管 610 的端部形成过大厚度, 并还可以促进管与食道的连接。

[0176] 2. 主要显示食道切开处的气管和食道 601,

[0177] 3. 部分切开食道 601 (切开约 2/3 周长), 切除或未切除, 露出空腔 602；

[0178] 4. 插入管 610 的一端, 并利用包围切开的食道 601 的各自由边缘的线 615, 616 在食道 601 中固定, 使得由线 613, 614 形成的脊部在器官的内部, 以类似的方式插入和固定另一端 (图 6B 和图 6C)；

[0179] 5. 在食道 601 的外部 and 管 610 上 (在其界面处) 缠绕多孔膜 620 (以与管相同的方式消毒和冲洗)。将缝合线放在膜 620 的端部和邻近组织 630, 631 之间, 以固定膜 620 (图 6D)。线 615 和 616 也可用于固定多孔膜 620；

[0180] 6. 在平面内封闭手术伤口。

[0181] 实施例 8: 在完全切开的食道中植入中空管状支撑件

[0182] 麻醉大鼠被纵向切割颈部皮肤, 然后主要显示气管和食道。在中间高度处完全切开颈部食道。然后, 在食道内部引入实施例 6 的非多孔管, 然后使用之前在切开的食道各自由边缘周围放置的线固定, 以在管的端部夹持管 + 食道组件, 并定位管, 使得重建由食道形成的管。然后, 在食道和管的周围缠绕实施例 6 的多孔膜, 然后利用缝合线固定到邻近的肌肉组织。然后, 将活性材料放置在管状支撑件的多孔外面和非多孔里面之间。

[0183] 术后回落没有局部并发症 (缝合裂开、脓肿、表面感染)。动物经历了饮水和喂养困难。

[0184] 在手术后的第 1、3 和 6 天进行观察。管 - 食道接合处是气密性的。没有观察到局部感染或脓肿。组织切片显示出小的局部炎性反应, 并确认存在管和膜碎片。

[0185] 用于植入材料的一种可能程序的例子：

[0186] 实施例 8 中进行的最初手术步骤与实施例 7 中的步骤 1 和 2 相同。步骤 3 和 4 的不同之处在于, 食道不再是部分切开而是完全切开。其说明如下：

[0187] 3. 在中间高度处完全切开颈部食道 701, 切除或未切除, 从而产生总切开 702；

[0188] 4. 插入非多孔管 710 的一端 711, 并利用包围切开的食道 701 的各自由边缘 703, 704 的线 715, 716 在食道 701 的远端 703 中固定, 使得由管上的线 713, 714 形成的脊部在器官 701 的内部, 以类似的方式在近端 704 插入和固定另一端 712 (图 7A)；

[0189] 5. 在食道 701 的外部 and 管 710 上缠绕多孔膜 720 (图 7B)；

[0190] 6. 将一条或多条缝合线或粘合剂点 735 放在膜的端部和邻近组织 730 之间, 以固定膜 720 (图 7C)；和

[0191] 7. 在两个平面内缝合伤口 - 肌肉面和皮肤面。

[0192] 实施例 9: 本发明的中空管状支撑件的变型实施方案

[0193] 根据之前实施例制造的本发明的管状支撑件可以包括截面连续变化的部分,从而形成折叠式结构,可以改善管的挠性,并因此改善对宿主的运动耐性,也改善吞咽。例如,这可能通过使用两个同心环形空间(每一个具有截面连续变化的部分)而不是使用由两个不同直径的同心管形成的环形空间来实施实施例 1 的方案。也可以实施制备实施例 6 的非多孔管的方案,从而制备具有尤其是折叠式结构的非多孔管,这样可以改善管的挠性。

[0194] 图 8A 和图 8B 示意性示出管的这部分的两种变型。

[0195] 同样,同心环形空间可以具有各种形状,例如,为了具有螺旋形式的厚度变化。图 8C 示意性示出一种螺旋的变型。

[0196] 实施例 10 :胎儿肠或食道单独的移植

[0197] 步骤 1 : (4 只大鼠) 按实施例 6 准备动物,但是用取自 17 天年龄的相同菌株的大鼠胎儿的一段肠代替管。

[0198] 步骤 2 (1-2 个月后) :重新打开颈部,打开并冲洗由生长的胎儿食道或肠形成的囊肿,并形成,从而形成尺寸等于食道的纵向管,而不损害其与身体的血管连接,主要显示受体的食道,在每一侧的部分边缘上定位标记线后切开肠段,然后经由连续缝合线 6.0 将“胎儿”管缝合到食道每一端。如果可能的话,将生物粘合剂放在缝合线上,以加强密封。在两个平面内封闭手术伤口。

[0199] 该实施例表明移植活性胎儿源的材料以重建管状器官的可行性。

[0200] 实施例 11 :利用管 + 移植组合对食道体节进行塑料手术

[0201] 方法 :重复实施例 10,但是将由壳聚糖(根据 WO 2007/042281 制备)制成的非多孔管固定到“胎儿”管的内部,以使它具有更大的刚性和强度,从而加强缝合所需要的时间并使身体“修复”食道圆形缺陷。然后,可以除去管。

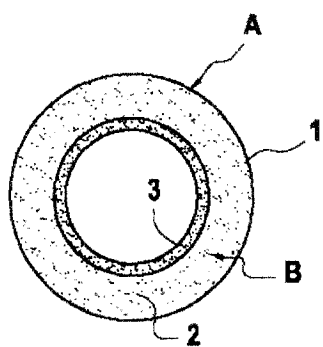


图 1

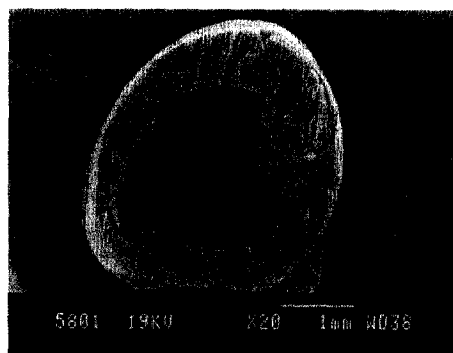


图 2A

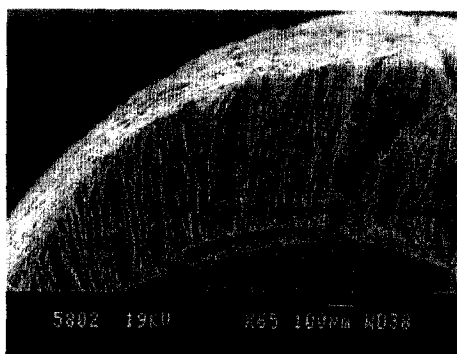


图 2B

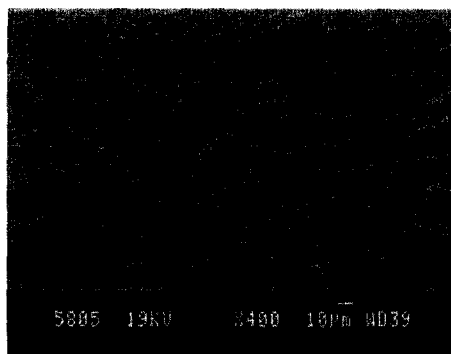


图 2C

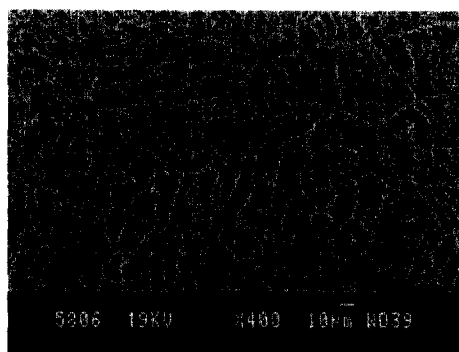


图 2D

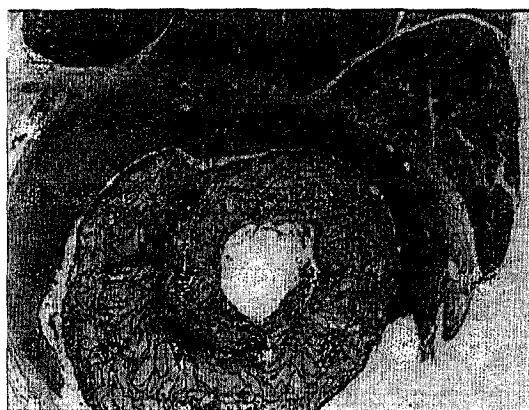
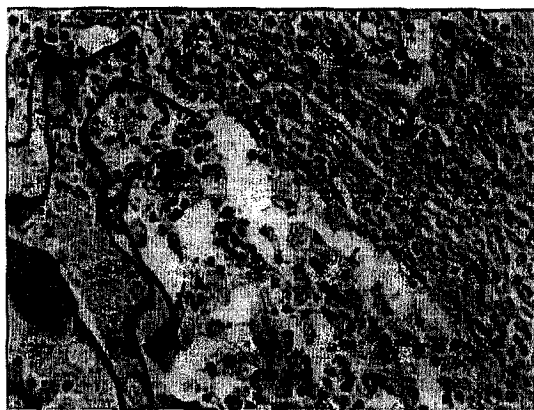


图 3A



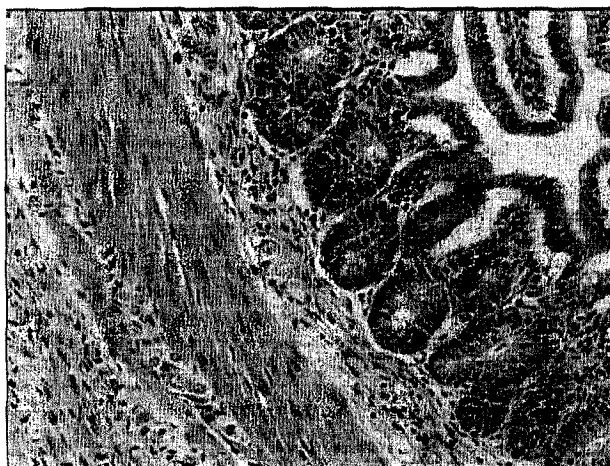
7天-X40



14天-X40

图 3B

图 3C



2个月-X20

图 4A



3个月-X5

图 4B

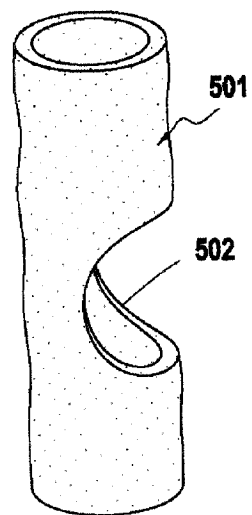


图 5A

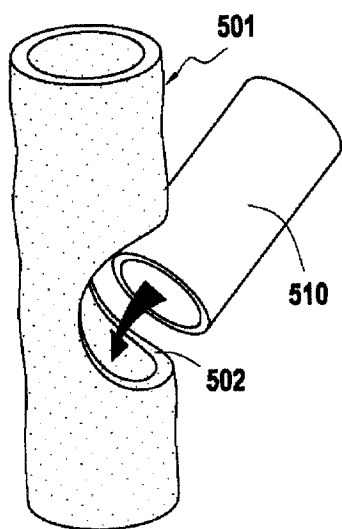


图 5B

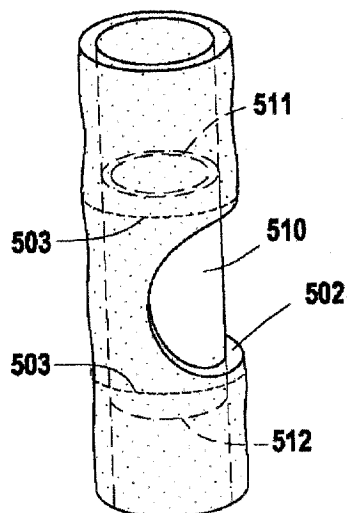


图 5C

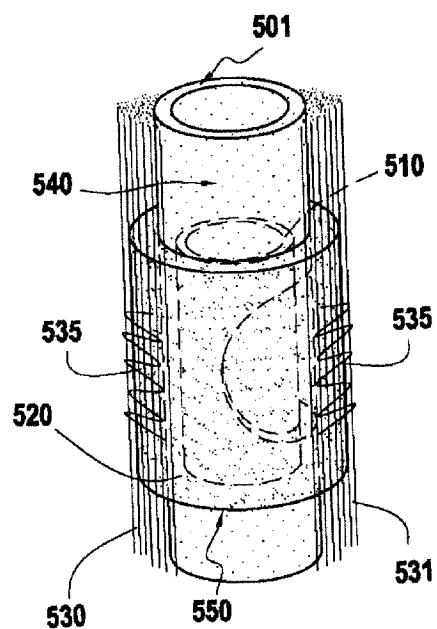


图 5D



图 8A

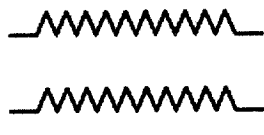


图 8B

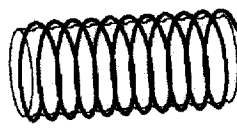


图 8C

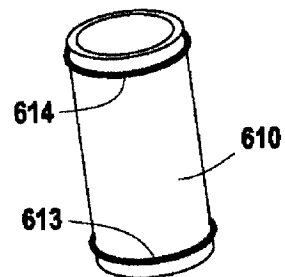


图 6A

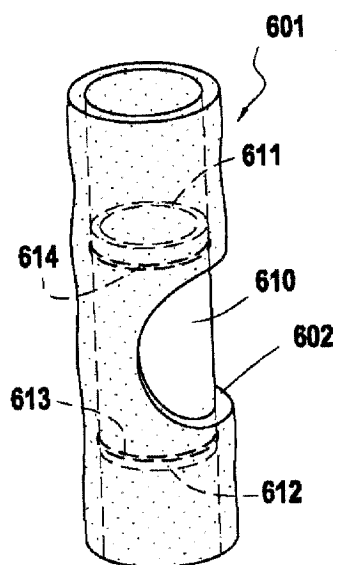


图 6B

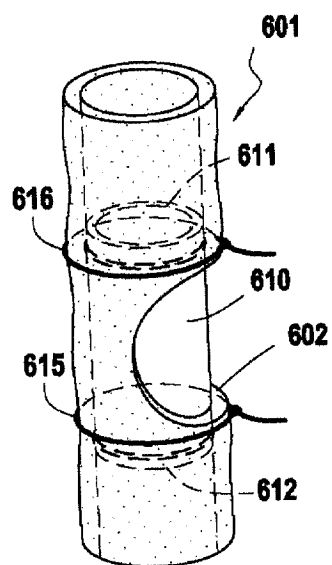


图 6C

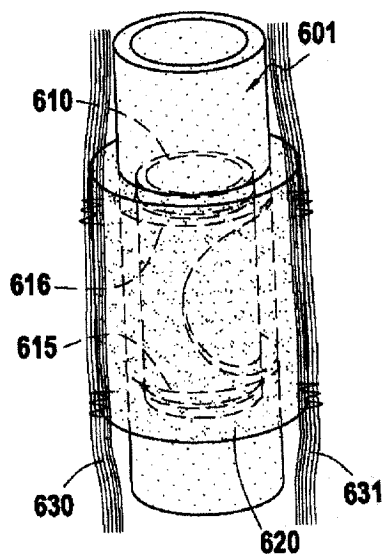


图 6D

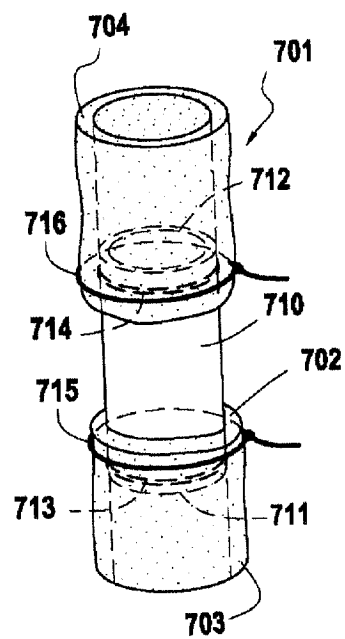


图 7A

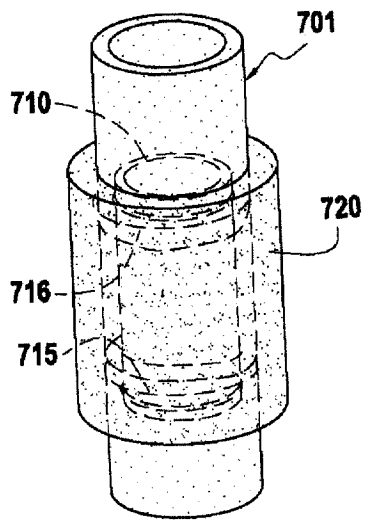


图 7B

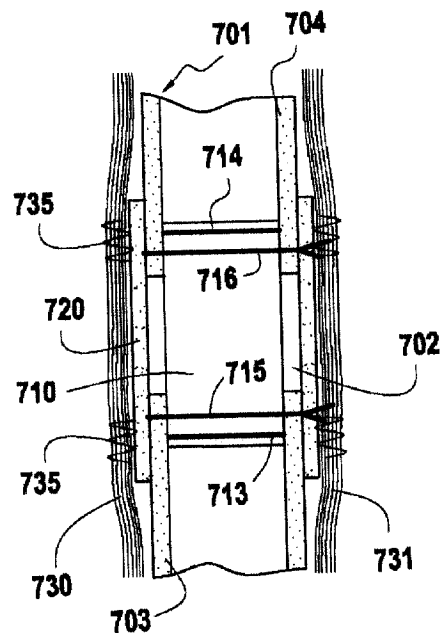


图 7C