

公告本

申請日期	86.11.18
案 號	86117183
類 別	A61L27/00

A4
C4

510803

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	人工食道及其製法
	英 文	MAN-MADE ESOPHAGUS AND ITS MANUFACTURING METHOD
二、發明人 創作	姓 名	清水慶彦
	國 籍	日本國
	住、居所	日本國京都府守治市木幡御葺山39-676
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 清水慶彦 2. 達比古股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	1. 日本國京都府宇治市木幡御葺山39-676 2. 日本國東京都港區虎之門1-22-12 SVAX TSビル(大樓)
	代 表 人 姓 名	2. 津田肇

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日 本 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 : 案 號 : , ☒有 ☐無主張優先權
1996年 11月 20日 特 願 平 8 - 308855 (主 張 優 先 權)

有 關 微 生 物 已 寄 存 於 : , 寄 存 日 期 : , 寄 存 號 碼 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(¹)

技術領域

本發明係有關人工食道及其製法。

背景技術

由於食道癌等而切除食道後的食道重建而用之人工食道，雖係使用者由源自生體材料及高分子材料等而成的人工材料，然而至於可促進在食道缺損部分之食道上皮的再生使食道新生、重建食道後不使人工材料殘留的人工食道，已有於矽氧樹脂管子之外表面上形成著膠原蛋白之被覆層的人工食道（日本特開平2-109569號）被報導者。然而，此種於人工食道之膠原蛋白被覆層，在與體液接觸時會膨潤而軟化以致較難縫合，故手術者常被要求高度的技術。對不具高度技術之手術者的縫合，則容易發生來自縫合部之出血或漏氣而予適用作縱隔食道的情形，未能獲得相當良好的預後，甚至使適用生體死亡的情形亦多有所在。

發明之揭示

因此，乃發生開發出一種人工食道之需求；此種人工食道，可促進在食道缺損部分之食道上皮的再生，可保持指定期間使食道新生之膠原蛋白獨特的效果，於是隨著食道之新生，同時由生體分解吸收而使異物不殘留於生體內，不需求手術者進行高度的縫合技術，無來自縫合部之出血或漏氣，又重建食道後可容易的拔除移植片固定膜。此種人工食道之需求很殷切。

本發明人為解決上述課題經進行銳意研究，結果發現具有微細纖維化膠原蛋白層之人工食道具有優越的功效，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(2)

以至完成本發明。

本發明係人工食道，以於管子外面有微細纖維化膠原蛋白層者為特徵。又本發明為製造該人工食道之方法，以於管子之外面形成微細纖維化膠原蛋白層，再包含附加交聯處理之步驟為其特徵。

本發明之人工食道，係以達成扮演內腔保持用芯材之角色的管子外側上，具有由膠原蛋白分子而成的微細纖維多層疊合的非織物狀之膠原蛋白層之人工食道。此微細纖維化膠原蛋白層之厚度，以約2~10mm為宜，尤指約5mm。又，作為內腔保持用芯材之管子，例如使用由醫療用矽氧樹脂板片（膜厚：宜為約0.5~5mm，尤指約1~2mm）而成的管。本發明之人工食道，為使內腔保持用芯材之管子與生體縫合，所用的管子之內徑以約15~30mm為宜，尤指約20mm，亦可視情況而異。管子之長度亦可依適用的情形而異。本發明之人工食道，即使僅如此亦具有可簡易的縫合之強度，惟對需要更高的強度之情形，於微細纖維化膠原蛋白層之至少單面（外側）上亦可再具有膠原蛋白層。此膠原蛋白膜，與微細纖維化膠原蛋白層不同，係膠原蛋白分子以單體~寡聚體之狀態分散的非晶形構造之膠原蛋白膜。

本發明之人工食道的微細纖維化膠原蛋白層之原料的膠原蛋白，為向來習用的各種膠原蛋白，宜為中性可溶化膠原蛋白，酸性可溶化膠原蛋白，鹼性可溶化膠原蛋白或酵素可溶化膠原蛋白。此等之中，鹼性可溶化膠原蛋白及酵素可溶化膠原蛋白係各經鹼性或酵素（例如胃蛋白酶、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(3)

胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶、鏈黴蛋白酶等)處理者，藉由此等處理可予去除膠原蛋白分子中的抗原性之較強的端肽(telopeptide)部分而降低抗原性，故可尤其適合使用。此等膠原蛋白之來源並未予特別限定，通常可採用由牛、豬、兔、羊、袋鼠、鳥等動物之皮膚、骨、軟骨、腱、臟器等萃取及純化而得的膠原蛋白。

以上述的膠原蛋白為材料，製備本發明之人工食道，係於人工食道之內腔保持用芯材的管子，例如上述的醫療用矽氧板片而成的管子之外面，形成微細纖維化膠原蛋白層。

微細纖維化膠原蛋白層，可以下述方法形成於管子之外面較宜。首先，製備上述的萃取及純化後的膠原蛋白之約1N塩酸溶液(約pH 3)(宜為約0.5~3重量%，尤指約1重量%)，將上述管子(棒狀之芯材，例如亦可採用聚四氟乙烯製的棒子)浸漬於膠原蛋白塩酸溶液內(該管子內腔係使予嵌合成棒狀體等並予事先封鎖)等方法，於管子之外面形成均勻的厚度之膠原蛋白塩酸溶液層。膠原蛋白塩酸溶液層之厚度，宜為約20~100mm，尤指約50mm。將之凍結於約-15℃~0℃，以約0℃尤佳，約6~24小時，以約12小時尤佳。藉由凍結，使微細的水粒形成於分散在塩酸溶液中的膠原蛋白分子之間，膠原蛋白塩酸溶液會引起層分離，膠原蛋白分子藉由再排列而予微細纖維化。其次，將外面有上述經予凍結的膠原蛋白塩酸溶液層之矽氧樹脂管子在真空下，於約-15~0℃，以約0℃尤佳，約12~48小時，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

以約24小時尤佳凍結乾燥。藉由凍結乾燥，膠原蛋白分子間之微細的水粒會氣化，同時膠原蛋白塩酸溶液層即成為由膠原蛋白分子而成的微細纖維多層疊合的非織物狀之膠原蛋白層。再者，將於其外面具有此微細纖維化膠原蛋白層之管子，採用模壓裝置予以均勻壓縮。於本發明之人工食道，壓縮後的微細纖維化膠原蛋白層之厚度，為約2~10mm，以約5mm尤佳，因此，壓縮後之厚度對壓縮前之膠原蛋白層的厚度之比率之壓縮比，為約0.05~0.3，以約0.1為尤佳。

其次，將於其外面形成有上述的微細纖維化膠原蛋白層之管子，施以交聯處理，藉由施以交聯處理，調整本發明之人工食道至適用於生體後亦能殘存於所期待的期間內。至於交聯方法，可列舉有 γ 射線、電子束、紫外光、採用戊二醛及環氧等之交聯法，或採用熱量之熱脫水交聯法，惟以進行容易控制交聯度且交聯劑對生體之影響不致成為問題之熱脫水交聯為佳。為實行熱脫水交聯，將已形成由上述而得的膠原蛋白層之管子，在真空下，宜為約105~150℃、以約120~150℃尤佳，宜為約6~24小時，以約6~12小時尤佳予以加熱。若未滿約105℃時則不會生成足夠的交聯反應。另一方面，若超過約150℃時，則膠原蛋白終會變性。且，對採用芯材取代替管子之情形，由此交聯後的管子拆下該芯材、若能於該管子內腔內嵌合矽氧樹脂管子時即可。

本發明之以管子之外面具有微細纖維化膠原蛋白層為

五、發明說明(5)

特徵的人工食道，即使僅如此亦具有可簡易的縫合之強度，惟對需要更高的強度之情形，於微細纖維化膠原蛋白層之至少單面（外側）上亦可再形成有上述的非晶形構造之膠原蛋白膜。於其外側已形成膠原蛋白膜之具有微細纖維化膠原蛋白層的人工食道，可依下述方法製得。

於以上述方法製得之於其外面已形成微細纖維化膠原蛋白層的管子（亦可採用與前述相同芯材）之外面，採用與上述同法製備的萃取及純化後之膠原蛋白之約1N鹽酸溶液（pH約3）（膠原蛋白濃度宜為約0.5~3重量%，以約1重量%尤佳），形成均勻厚度之膠原蛋白鹽酸溶液層，並予乾燥（重複此膠原蛋白溶液層之形成及乾燥操作數次，宜為10次左右）。膠原蛋白鹽酸溶液層之厚度，整體上以約5~20mm為宜。以約5~10mm為尤佳。最後，分散著膠原蛋白分子之非晶形構造的膠原蛋白膜之層係予形成於該微細纖維化膠原蛋白層之外側上。且，先前的熱脫水交聯，係以此狀態者進行。又，對採用芯材之情形，與前述同樣，在交聯後進行該芯材與矽氧樹脂管子間之交換。又，使非晶形構造之膠原蛋白膜的層形成於該微細纖維化膠原蛋白層之兩側上形成的人工食道，於形成微細纖維化膠原蛋白層時，採用棒狀的芯棒取代矽氧樹脂管子，首先製作出僅由微細纖維化膠原蛋白而成的管子，其次，以將該管子浸入上述相同的膠原蛋白鹽酸溶液等之方法，於微細纖維化膠原蛋白層之內外面上形成均勻厚度的膠原蛋白鹽酸溶液層，若予乾燥即可（與上述相同，重複膠原蛋白溶液層之形

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (6)

成及乾燥操作數次)。此情形，所形成的膠原蛋白塩酸溶液層之厚度，亦與僅形成於外面的情形相同。又，熱脫水交聯亦係以此狀態者進行。最後，拔去該芯棒，將矽氧樹脂管子嵌合於兩面上具有非晶形構造之膠原蛋白膜的微細纖維化膠原蛋白之管子的內腔。

如上述般，藉由至少在微細纖維化膠原蛋白層之外側上形成膠原蛋白膜之層，微細纖維化膠原蛋白層表面的非纖物層呈綻開的狀態，而藉由非晶形構造之膠原蛋白膜被覆之同時該非晶形構造之膠原蛋白的一部分會侵入該微細纖維化膠原蛋白層中，故本發明之人工食道的物性更提升，使縫合性及體內殘存性更予改善。

且，以於微細纖維化膠原蛋白層及/或非晶形構造之膠原蛋白膜之層中使事先微量存在著b-FGF(纖維芽細胞成長因子)為宜。可加速食道新生的速度，同時可使具有較正常的組織構造之食道再建所致。且，至於使b-FGF存在的方法，可舉出有將例如含有b-FGF的明膠水凝膠微球體(gelatin hydrogel microsphere)溶解於PBS(磷酸緩衝溶液)者在恰適用於生體之前或恰縫合至生體之後，利用注射器注入該層中之方法。

實施發明之最佳形態

將長度約9cm、直徑約22mm之聚四氟乙烯棒浸漬入含有源自豬皮膚之酵素可溶化膠原蛋白約1重量%的1N塩酸溶液內，藉由拉提方式，於聚四氟乙烯棒之表面上形成厚度約50mm之膠原蛋白塩酸溶液，將之於約0℃凍結約12小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

時，將之在真空下約 0°C 凍結乾燥約24小時，使膠原蛋白塩酸溶液層為微細纖維化膠原蛋白層。將表面上形成有微細纖維化膠原蛋白層之聚四氟乙烯棒，藉由壓縮器，壓縮微細纖維化膠原蛋白層至微細纖維化膠原蛋白層之厚度至約 5mm 為止。其次，將其表面上具有已壓縮的微細纖維化膠原蛋白層之聚四氟乙烯棒再浸漬於先前的膠原蛋白塩酸溶液內，使於微細纖維化膠原蛋白層之外面上形成膠原蛋白塩酸溶液層，其次予以風乾。重複對此膠原蛋白塩酸溶液之浸漬及風乾10次，於微細纖維化膠原蛋白層之外面上形成厚度 0.5mm 之非晶形構造的膠原蛋白膜之層。將其外面上具有此兩膠原蛋白層之聚四氟乙烯棒，再於真空下， 105°C 加熱12小時，於該膠原蛋白層進行熱脫水交聯處理。因此，拆下聚四氟乙烯棒，使長度約 9cm ，內徑約 20mm ，厚度約 1mm 之矽氧樹脂管子嵌合於由兩膠原蛋白層而成的管子之內腔，而得本發明之人工食道。

以本發明之人工食道取代小獵犬(beagle)之胸部食道 5cm 。

且，於使用本發明之人工食道之前，將含有 $b\text{-FGF}$ $100\mu\text{g}$ 之明膠水凝膠微球體 280mg 溶解於 1ml PBS中，所得之物注入膠原蛋白層。

術後1個月後觀察該取代部的結果，確認出該取代部重建有正常的食道組織。

習用的人工食道，其重建需時2~3個月，而且若取代手術之縫合技術笨拙，在重建前可能導致適用生體死亡，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

與此相較，本發明之人工食道經予確認係格外的優越。

本發明之人工食道，與習用的人工食道相比，由於具有優越的物性，尤其優越的縫合性，不需如習用人工食道般的要求縫合手術者有高度的技術，因此，幾乎未有來自歸因於手術者之縫合技術的巧拙引起之縫合位置的漏氣或出血現象。又，膠原蛋白層在適用於生體後，並不立即溶解，於所期待的期間內邊予保持該形狀，邊促進食道組織之再生及上皮化，因應於此，生體細胞會侵入由膠原蛋白而成之層內，以由膠原蛋白而成之層為據點予以增殖，再生食道，而與經予徐徐分解，吸收的膠原蛋白而成之層交換。於是最後，適用於生體的人工食道即消失，使食道可完全再生（具有正常的組織構造之食道經予重建），故食道經再建後，充作內腔保持用芯材已達成使命的管子可容易的去除。

產業上之可利用性

本發明之人工食道，其可促進在食道缺損部分之食道上皮的再生，可保持指定期間使食道新生之膠原蛋白獨自的效果，隨著食道之新生，同時由生體分解吸收而使異物不殘留於生體內，僅以如此具有可耐縫合之強度，故無來自歸因於手術者之縫合技術的巧拙引起的縫合部之出血或漏氣，又重建食道後可容易的拔除移植片固定膜，較適合使用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：人工食道及其製法）

本發明係提供一種人工食道，其可促進在食道缺損部分之食道上皮的再生，可保持指定期間使食道新生之膠原蛋白獨特的效果，隨著食道之新生，同時由生體分解吸收而使異物不殘留於生體內，不要求手術者進行高度的縫合技術，無來自縫合部之出血或漏氣、又重建食道後可容易的拔除移植片固定膜，以管子外面有微細纖維化膠原蛋白層者為特徵。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

表

訂

英文發明摘要（發明之名稱：ARTIFICIAL ESOPHAGUS）

Disclosed is an artificial esophagus including a fine fibrous collagen layer and a tubular outer surface, it retains the characteristic effect of collagen of promoting regeneration of esophageal epithelium at the portion where the esophagus is missing to regenerate a new esophagus, is degraded and absorbed by the body together with regeneration of new esophagus without leaving a foreign object in the body, and the sophisticated technique by the surgeon is not necessary, and eliminates the occurrence of hemorrhage and leakage of air from the sutured site, and allows a stent to be easily removed following esophagus reconstruction.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

第 86117183 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(91 年 7 月 26 日)

1. 一種人工食道，其特徵在於管子之外面具有以適用之抽出膠原蛋白的鹽酸溶液凍結，維持該狀態一定時間，然後凍結乾燥而得之微細纖維化膠原蛋白層，並於該微細纖維化膠原蛋白層之至少外面，復具有非晶構造之膠原蛋白膜之層，其中壓縮處理後之該微細纖維化膠原蛋白層之厚度為 2 至 10mm，該非晶構造之膠原蛋白膜之層之厚度為 5 至 10mm。
2. 如申請專利範圍第 1 項之人工食道，其中微細纖維化膠原蛋白層亦可作為保持成長因子 b-FGF 之層而發揮功能者。
3. 一種製造如申請專利範圍第 1 項之人工食道之方法，其係包含在管子外面適用抽出膠原蛋白之鹽酸溶液，並將該適用抽出膠原蛋白之鹽酸溶液於真空下以 -15 至 0℃、6 至 24 小時凍結，然後在真空下以 -15 至 0℃、12 至 48 小時凍結乾燥後將微細纖維化膠原蛋白層形成於該管子之外面；將該微細纖維化膠原蛋白層壓縮至壓縮比為 0.05 至 0.3 之範圍；以及賦予交聯處理之步驟之方法。
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，在前述交聯處理之前，先於微細纖維化膠原蛋白層之至少外側，復適用抽出膠原蛋白之鹽酸溶液而形成非晶構造之膠原蛋白膜之

層。

5. 如申請專利範圍第3項或第4項之方法，其中前述交聯處理係熱脫水交聯處理。