

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61F 2/06

A61L 27/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199927.9

[43]公开日 1999 年 12 月 8 日

[11]公开号 CN 1237889A

[22]申请日 97.12.2 [21]申请号 97199927.9

[30]优先权

[32]96.12.6 [33]JP [31]326620/96

[86]国际申请 PCT/JP97/04387 97.12.2

[87]国际公布 WO98/24385 日 98.6.11

[85]进入国家阶段日期 99.5.20

[71]申请人 清水庆彦

地址 日本京都府

共同申请人 达比古股份有限公司

[72]发明人 清水庆彦

[74]专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

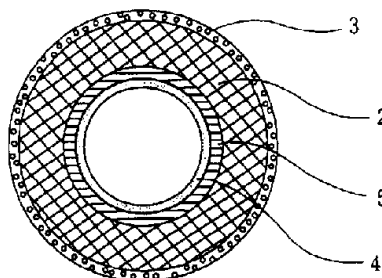
代理人 汪惠民

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 人工血管

[57]摘要

本发明提供一种人工血管及其制造方法,是至少在支持用骨架材料构成的管的外侧,形成由超微细纤维构成的胶原层。这种人工血管的材料容易得到,适用于生物体的场合,排异反应小,移植以后也能保持长时间的缝合,具有在一定时期后,其全体或一部分被生物吸收、分解的优点。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种人工血管，其特征是：至少在由支持用骨架材料构成的管的外侧，形成由超微细纤维构成的胶原层。

2. 根据权利要求 1 所述的人工血管，至少由在受外侧已形成超微细纤维构成的胶原层的外侧，再形成一层胶原层。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的人工血管，管是被胶原浸透的管。

4. 根据权利要求 1-3 中的任何一项中所述的人工血管，管的内腔覆盖基体凝胶。

5. 一种人工血管的制造方法，其特征是：(1) 将支持用的骨架材料构成的管浸透胶原、干燥；(2) 至少在该管的外侧，将胶原酸性溶液冻结后，进行冻结干燥，这样形成由超微细纤维构成的胶原层；(3) 压缩这样制成的被胶原覆盖的管；(4) 将(3)中压缩后的管再浸透胶原层，干燥；(5) 将(4)中得到的管进行热交联处理；(6) 管的内腔由基体凝胶覆盖。

说 明 书

人工血管

本发明是在人和兽的医疗领域中所使用的人工血管及其制造方法。

在血管外科领域中，人工血管是以重造血液循环为目的而被使用的人工脏器。为使人工血管具有能永久地嵌入生物体内这一特性，为确保安全，必须要有非常严格的基准，在患者（患畜）的生存期间，不会产生尺寸的变化（例如：扩张），长出新的动脉瘤或引起破裂等问题，而且，这种人工血管还必须要由有生物体亲合性、组织适宜性的材料构成。

有关现在的人工血管，至今为止已开发了 40 多年，现在市场上销售的医用人工血管中 PET 制的、聚四氟乙烯（EPTFE）制的、由生物体组织来的等制品。PET（商品名：大可纶）或 PTFE（特氟纶）制的编织物的人工血管、或者这种人工血管用胶原或动物胶覆盖（血密封或细胞密封）。人工血管置换后，防止从织物的孔眼出血的制品被开发出来，另外，也开发出用白蛋白覆盖这些人工血管的织物的孔眼，防止出血及在血管内的血栓生成的制品。EPTFE（商品名：科阿代克斯）制品的优点是不易产生血栓。另一方面，作为从生物体组织的血管，例如：将狗的动脉用表面活性剂处理（参照 Brandel、特表昭 60-501540 等）后作为结合组织管，进行同种移植，取得了较好的效果。但这也只是在实验阶段。将人的同种的动脉、静脉从死体种取出后慢慢冻结，保存，减少同种免疫而用于移植，但实际上为了减小排异反应，必须使用免疫抑制剂。另外，人们也开发了将人的脐带静脉用交联剂交联，在其外侧用孔眼粗大的涤纶网覆盖的人工血管。

另一方面。作为医用材料，胶原已被人们所了解，是由生物体来的及人工材料组合后使用的（参照特开平 2-109569 号、特开平 7-116242 号）。胶原的生物体亲和性、组织适宜性好，抗原性低，有促进寄生细胞伸展，增殖的作用和止血作用，并能在生物体内完全被吸收。这种胶原可以从各种动物中提取得到，并将不溶性的胶原用碱或酶进行过处理。但是，提取

的胶原是以分子级单体-低聚物的形式，在水、体液、血液等中很快会被分解。因此，为将这些胶原作为医用材料使用，必须用交联剂、 γ 线、紫外线、电子线、热等进行交联，给予物性以后使用。但如果使用了强力的交联剂，就失去了胶原对生物的特性。即使在其上再进行这样的交联，胶原材料的物性，特别是撕裂强度几乎没有提高。因此，将胶原与其他的材料组合作为人工脏器使用的场合。移植到生物体内以后，由于缝合面的针穴不耐负荷而扩大，最终完全破裂。像这种例子一样，制造要求有特定物性的制品是不可能的。将胶原与其他的材料组合构成的人工血管的缺点也是缝合部分不能在生物体内长期保持。

作为医用材料，从材料容易得到，希望开发一种人工血管，移植到生物体以后的排异反应小、移植后也能长期地保持住缝合。在一定期间后，全体或一部分被生物体吸收、分解。

本申请人开发了一种物性好、耐缝合、交联方法中不使用化学药品，并且不损害其对生物特性的胶原，将它与容易从生物体得到的抗原性低的材料和人工材料组合，得到了本发明的新型人工血管。

本发明涉及一种人工血管及这种人工血管的制造方法。本发明的人工血管至少在由浸透了胶原溶液的支持用骨架材料构成的管的外侧，即在管的外侧，或者在管的内、外两侧设置超微细纤维构成胶原层，然后再在其外侧设置胶原覆盖层，并在管的内腔设置含有胶原的基体凝胶层。

本发明的人工血管中，使用各种整体材料作为支持用的骨架材料。用这些材料构成的管所使用的有人和人以外的动物（狗、猪、牛等）的动脉及静脉；特别是用从脐带静脉得到的结合组织管、用斯巴库斯·满多利鲁法从人的皮下组织得到的结合组织管；有聚氨酯、硅酮或 PET 等的非分解性合成高分子网构成的管；或者使用由聚乙二醇酸、多乳酸、聚二噁烷、聚乙二醇酸和多乳酸的共聚物，或者使用多乳酸与 ϵ -己内酯的共聚物等的、生物体内分解吸收性合成高分子的网构成的管。

作为本发明的支持用骨架材料所使用的人和人以外的动物的静脉或动脉构成的管，摘出这些血管以后，用含蛋白酶阻塞剂的灭菌水超声波处理、洗净，用含非离子性表面活性剂和蛋白酶阻塞剂的三羟甲基氨基甲烷缓冲液处理，用手除去附着物后，再用灭菌水洗净，再通过超声波洗净，这样精制成从生物体摘出的结合组织管，这种结合组织管在本发明中使用。例

白分解以后所提取的并降低了抗原性的物质。

在管上浸透胶原，是将管浸渍在抽出胶原（I 型）的盐酸溶液中，并将其进行干燥处理。在该抽出胶原的盐酸溶液中，胶原分子呈零散分散的状态，经过这样的处理，在使用从生物体得到的支持用骨架材料的场合，在结合组织间，形成了由胶原浸入的构造，能促进人工血管移植后细胞的增殖成长。

本发明的人工血管，如图 1、图 2 及图 3 所示那样，在上述每个浸透抽出胶原管 1 和 5 的外侧，或者在同一管 6 的外侧和内侧，有相同的由抽出胶原（I 型）的超微细纤维构成的压缩层 2。这个层的胶原分子，不是零散分散的状态，而是几个分子聚集形成超微细纤维（直径约为 5nm），这些超微细纤维聚集形成微细纤维（直径约为 50nm），其中某些形成细纤维（直径约为 2 μ m）。这种细纤维像纵丝和横丝那样相互交错重叠，形成直径约为 6 μ m 的纤维，这种纤维的构造是在一定的方向排列的。在显微镜下，能看到被压缩成蜂窝状的、多孔无纺布状物。有这种构造的胶原层，厚度约为 0.5-2.5mm，最好是约为 1-2mm。由这种超微细纤维构成的胶原层，最好在浸透抽出胶原并干燥后的结合组织管周围或者合成高分子管的周围，冻结抽出胶原的盐酸溶液后，立即冻结干燥，将其压缩后形成。

本发明的人工血管，将有由上述超微细纤维构成胶原层 2 的管再浸渍在抽出胶原（I 型）中，使该超微细纤维间再侵入非晶形的胶原，并且，在其外侧再形成抽出胶原层 3，在由超微细纤维构成的胶原层，覆盖特殊的起毛状的表面。在该覆盖层中，胶原分子没有形成纤维构造，而是以零散分散的非晶形状态存在。

本发明的人工血管，如上述那样，是在胶原浸透管的外侧或者内、外两侧形成超微细纤维层，并在其上面再形成非晶形层，这样构成两层的胶原层形成以后，将整体进行热交联处理后得到的人工血管。这种人工血管不使用交联剂等化学物质，而且不失去胶原对生物体的特性，具有物性好的胶原层。这样得到的本发明的由超微细纤维构成的胶原层，具有现有的胶原膜所没有的耐缝合的强度，所以，本发明的人工血管移植时，用手术线与接受者的血管缝合以后，也能很好地保持缝合，没有现有那种胶原层的针眼部分因不耐缝合而断裂的缺点。

另外，本发明的人工血管，将其支持用骨架材料构成的管的内腔，用

含有胶原(IV)型的基体凝胶层 4 覆盖,作为基底膜的替代物,给予促进内皮细胞的伸展、再生的功能,使其接近生物体内的血管。由上述斯巴库斯·满多利鲁法得到的管及由两种合成高分子网格构成的管,在形成上述胶原层 2 以后,都要在其内腔,设置代替基底膜层、含有基底膜基本成分的基体凝胶层,作为本发明的人工血管。这种基体凝胶层,有和人及动物的血管的基底膜同样的功能,在移植人工血管的场合,能达到促进接受者的内皮细胞再生的目的。另一方面,在使用人和人以外的动物血管构成的管的场合,为了达到促进组织迅速伸展、再生的目的,也最好在基底膜的表面,设置基体凝胶的覆盖层。

下面对附图作以简单的说明。

图 1 是将由动物的动脉或静脉构成的管作为支持用骨架材料使用的本发明人工血管的剖面模式图(假定截面为圆形,以下也相同)。(为便于理解本发明的构造,扩大了有关各尺寸,以下也相同)。

图 2 是将用斯巴库斯·满多利鲁法从人(患者本人)皮下组织得到的结合组织管作为支持用骨架材料使用的本发明人工血管的剖面模式图。

图 3 是将由非分解性合成高分子网,或生物体内分解吸收性合成高分子网构成的管,作为支持用骨架材料使用的本发明人工血管的剖面模式图。

图中,1.在从生物体得到的层(基底膜成分+弹性纤维层+胶原纤维层)中浸透了抽出胶原的层;2.抽出胶原被超微细纤维化后的层;3.抽出胶原的非晶形层;4.基体凝胶的编制层,5.在生物体皮下埋植所制成的胶原纤维层中浸透了抽出胶原的层;6.使非分解性合成高分子网,或生物体内分解吸收性合成高分子网浸透了抽出胶原的层。

本发明的人工血管是由人和人以外的动物(狗、猪、牛等)的动脉和静脉,特别是从脐带静脉得到的结合组织管,用斯巴库斯·满多利鲁法从皮下组织得到的结合组织管、由聚氨酯、硅酮或 PET 等的非分解性合成高分子网构成的管;或者是由聚乙二醇酸、多乳酸、聚二恶烷、聚乙二醇酸和多乳酸的共聚物、或多乳酸和 ϵ -己内酯的共聚物等的生物体内分解吸收性合成高分子网构成的管,在管的外侧,覆盖多层胶原而形成的。

将这种支持用骨架材料构成的管,用含抽出胶原重量百分比约为 0.5-3 的 1N 盐酸溶液(pH=3)浸透,在支持用的骨架材料中浸透胶原并进行干燥。浸渍时间为 12-48 小时,最好是 24 小时。抽出胶原的浓度重量百分比

最好为 0.5。经过这样的处理，胶原分子浸入支持用骨架中能促进人工血管移植后的细胞再生，上述工序反复进行 1-5 次。

在由浸透胶原、干燥后的支持用骨架材料构成的管中，穿过玻璃棒或硅酮棒。立在含抽出胶原重量百分比约为 0.5-3，特别是重量百分比为 1 的 1N 盐酸溶液中 (pH=3)，以这种状态，时间在 6-48 小时，最好在 12 小时以上，特别是 24 小时，温度约 -10°C ~ -196°C ，特别是约 -20°C 的条件下冻结。这时，在管的外层或内外两侧，冻结了的胶原层中，形成了由超微细纤维构成的胶原。

冻结了胶原溶液的层，在其外侧或内外两侧形成的、上述支持用骨架材料构成的管，不回到常温立即冻结干燥，使水汽化。胶原层呈现为超微细纤维构成的层状构造，成无纺布状。这时的超微细纤维胶原层的厚度约为 0.5-2.5cm，最好是调整到约为 1-2cm。

这样得到的，将设有超微细纤维胶原层的上述支持用骨架材料的管内，穿过玻璃棒或硅酮棒，以这种状态用压缩装置进行压缩。这时的压缩条件为压缩比、即压缩后的胶原层对压缩前的胶原层的厚度比为 0.005-0.3，最好为 0.1。这样得到的超微细纤维构成的胶原层，有比现有的胶原膜所没有的物性。

将这样得到的覆盖胶原的管，浸渍在含抽出胶原重量百分比约为 0.5-3、特别是重量百分比约为 2 的 1N 盐酸水溶液中后风干，为增加血管壁的强度，反复进行 1-20 次的浸渍、风干操作，使非晶形胶原浸透超微细纤维之间，并且，在超微细纤维层上也灌注了非晶形胶原层。

对这样得到的管进行交联处理。作为交联的方法，有 γ 线交联、电子线交联、紫外线交联、热交联，除此以外，还有戊二醛交联、环氧交联及碳化二亚胺交联等。为了容易控制交联的程度，交联处理时不使用化学物质，以免对生物体产生影响，最好使用热交联处理。热交联处理在真空下，温度约为 $105-150^{\circ}\text{C}$ 、最好时约为 $120^{\circ}\text{C}-150^{\circ}\text{C}$ ，时间约为 6-48 小时，最好时 6-24 小时的条件下实施。例如：在 140°C 、48 小时的处理场合下，能得到最大的交联密度，其交联度为 85-90%。交联处理后，取出玻璃棒或硅酮棒，这样就得到了覆盖了胶原层的支持用骨架材料构成的人工血管。这时，通过调节交联的温度和时间。就能调节本发明的人工血管在生物体内移植后残留的时间。

这样的热交联，在上述的压缩工序之前或之后进行一次，然后，在灌注了非晶形胶原后再进行一次，共可以进行两次热交联处理。

本发明的人工血管，在实施了热交联处理之后，由于管的内腔以基体凝胶覆盖，能具有与生物体内血管的基底膜同样的功能。这种基体凝胶，含有能使接受者的内皮细胞伸展、再生基础的胶原、（特别使 IV 型，例如重量百分比为 30）、昆布氨酸（例如重量百分比为 50-60）、硫酸乙酰肝素蛋白多糖（例如重量百分比为 2-5）、巢蛋白（例如重量百分比为 5-10）、以及 EGF（表皮增殖因子）、 β FGF（纤维芽细胞增殖因子）、NGF（神经增殖因子）、PDGF（从血小板得到的增殖因子）、IGF-1（胰岛素样增殖因子）、TGF- β （转化生长因子）等，将这种凝胶重量百分比为 10 的水溶液，在室温经 60 分钟，用浸渍涂层的方法覆盖管的内腔，然后进行干燥。

这样在支持用的骨架材料构成的管的外侧或管的内外两侧形成的胶原层。在本发明的人工血管移植到生物体内之后，能在生物体内存在一定的时间，在此期间能使接受者的组织增殖、并被置换。使用从脐带静脉得来的管的场合，最后，以内腔面的基底膜部分为基础，使内皮细胞增殖、再生，全部再生构筑成自己的血管组织。一般的从人或人以外的动物得到的管，再移植后 6-10 周被分解吸收；在生物体内分解吸收性合成高分子网的场合，需要再 6-8 周的时间内被生物体分解、吸收。

以下示出本发明的实施例，但是本发明不限于此。

实施例 1 使用人的脐带静脉的人工血管

从人的脐带摘出脐带静脉，用 1% 的三硝基甲苯 X-100 水溶液，经 48 小时在室温或 40℃ 条件下洗净，然后用流水冲洗 48 小时洗净，将这样从脐带静脉得到的结合组织管，浸渍在重量百分比为 1 的胶原水溶液中，然后进行干燥，反复进行浸渍、干燥操作 5 次，将管内插入支持棒，以这种状态将其立放在含胶原重量百分比为 1 的 1N 盐酸溶液中，在 -20℃ 的条件下冻结 24 小时，再冻结干燥，直到形成 10mm 厚的超微细纤维层，用 50kg 压缩制成厚 1mm 的管。再将其浸渍再重量百分比为 1 的胶原水溶液中、再进行干燥，反复进行 10 次浸渍、干燥的过程，最后，将其在 140℃、时间为 12 小时的条件下，进行热脱水交联处理，得到本发明的人工血管。用这种人工血管置换狗的静动脉 3cm，移植两个半月以后进行屠杀，在显微镜下观察移植的部位，可以确认已经置换成狗本身的血管组织。

本发明的人工血管有以下几个优点。

(1) 由于只使用从生物体组织得来的材料中抗原性低的得部分，或使用抗原性低得人工材料，所以不发生排异反应。

(2) 由于有由超微细纤维构成的胶原层存在，耐压性好，可以使用现有的胶原膜所不能使用的手术线进行缝合。

(3) 由于在内腔面有从生物体得到的基底膜部分或其替代物的存在，可以使在内腔面的从接受者得到的内皮细胞再生。

说明书附图

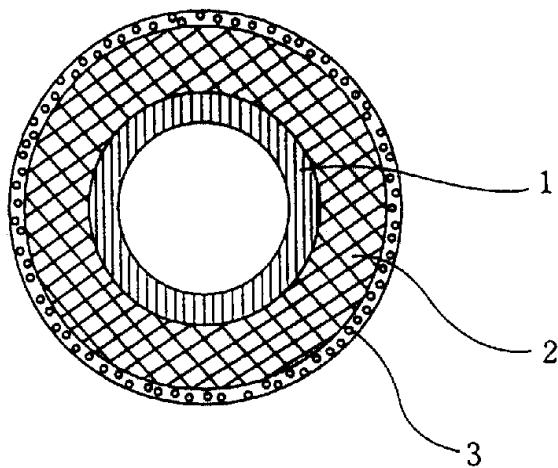


图 1

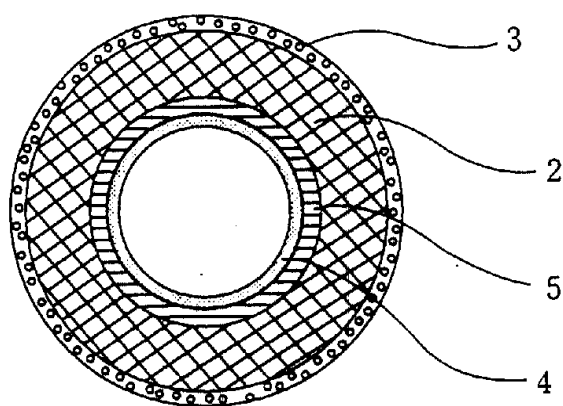


图 2

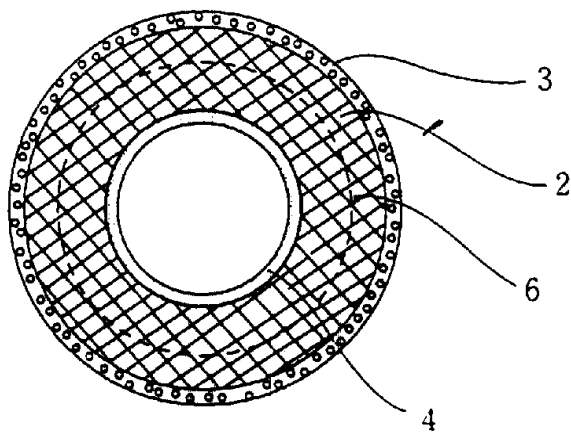


图 3