(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101060817 B
(45)授权公告日 2011.08.03

(21)申请号 200580039709.1

(22)申请日 2005.11.18

(30)优先权数据
335980/2004 2004.11.19 JP
170858/2005 2005.06.10 JP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.05.21

(86)PCT申请的申请数据
PCT/JP2005/021638 2005.11.18

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/054799 JA 2006.05.26

(73)专利权人 帝人株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 北薗英一 兼子博章 三好孝则
小村伸弥 斋藤亮

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 崔幼平

(51)Int.Cl.
A61F 2/06(2006.01)
A61L 27/00(2006.01)

(56)对比文件
JP 特开 2004-321484 A,2004.11.18, 说明书第[0033]至[0039]段、附图3-5.
US 20030211130 A1,2003.11.13, 说明书第[0141]段至[0154]段.
JP 平1-155860 A,1989.06.19, 说明书第3页右上栏第10行至左下栏第20行.

审查员 彭韵

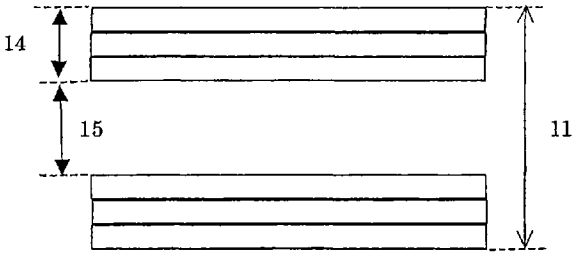
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 6 页

(54)发明名称

圆筒体的制造方法

(57)摘要

本发明的目的在于提供一种弹性率、弹性恢复率优良、适合于血管再生用的立足处材料的圆筒体。此外,本发明的目的在于提供一种具有空气透过率高的最外层、细胞的浸润性优良、适于血管再生用的立足处材料的圆筒体。本发明的圆筒体由同心圆状的多层构成,是外径为0.5～50mm、厚度为200～5000μm的中空圆筒体,其中,各层由平均纤维直径为0.05～50μm的脂肪族聚酯纤维构成。



CN 101060817 B

1. 一种适合于血管再生用的立足处材料的圆筒体的制造方法，制造由同心圆状的多层构成的中空圆筒体，其特征在于，包括下述工序：

(i) 准备与层数对应的数量的纺丝原液，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂；

(ii) 利用静电纺丝法将各纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，得到仅与层数对应的数量的单层的圆筒体；

(iii) 将得到的多个圆筒体层叠；以及

(iv) 使得到的圆筒体伸长。

2. 如权利要求 1 所述的适合于血管再生用的立足处材料的圆筒体的制造方法，其特征在于，在将多个圆筒体层叠后，进行热处理。

3. 一种适合于血管再生用的立足处材料的圆筒体的制造方法，制造由同心圆状的多层构成的中空圆筒体，其特征在于，包括下述工序：

(i) 准备与层数对应的数量的纺丝原液，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂；

(ii) 利用静电纺丝法将第 1 纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，形成层；

(iii) 在得到的层上，用下一纺丝原液形成层；以及

(iv) 使得到的圆筒体伸长。

4. 如权利要求 3 所述的适合于血管再生用的立足处材料的圆筒体的制造方法，其特征在于，反复进行工序 (iii)。

圆筒体的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及具有由脂肪族聚酯纤维构成的多层的圆筒体及其制造方法。

[0002] 背景技术

[0003] 近年来，作为较大地损伤或失去的生物组织的治疗方法，利用细胞分化、繁殖能力，再构筑原来的生物组织的再生医疗的研究变得活跃起来。血管再生也是其中一种，正在进行下述研究，即，将因先天或疾病而受损的血管切除，在切口部交联成为再生的立足处的材料，使血管再生。

[0004] 作为这样的立足处材料，提出由聚氨酯纤维等构成的、具有内径为 0.3 ～ 3cm 的孔的导管辅助材料（专利文献 1）。但是在再生医疗中优选生分解性材料。

[0005] 此外，对由静电纺丝得到的纳米纤维构成的立足处材料进行讨论（非专利文献 1）。纳米材料具有与细胞外基质近似的长度、直径。此外，纳米纤维由于纤维直径较小，所以比表面积较大，与通常的纤维相比，具有 100 倍以上的比表面积。此外，与其伴随而具有细胞粘接性良好的优点。因此，纳米纤维制造的构造体在再生医疗中作为优良的立足处材料而被期待。

[0006] 但是，目前为止讨论的纳米纤维制造的立足处材料为均匀的多孔质体，结构与作为生物组织的血管相差较大。即，实际的血管不是均匀的构造，而由内膜、中膜、和外膜构成，所述内膜包括覆盖血管内表面的内皮细胞，所述中膜由平滑筋细胞构成，所述外膜由纤维芽细胞构成。内膜为了控制物质的选择性的透过而具有空间体积较小的密的构造，此外中膜承担血管特有的弹性功能，进而外膜为了从血管的外面获取营养成分而具有空间体积较大的疏的结构。

[0007] 此外，提出有使用具有从几纳米到几十纳米的外径的骨胶原、聚氨酯等医疗用高分子的纤维制作的包含无纺布的人工血管（专利文献 2）。

[0008] （专利文献 1）特开昭 52-110977 号公报

[0009] （专利文献 2）特开 2004-321484 号公报

[0010] （非专利文献 1）Biomaterials.25,877(2004)

发明内容

[0011] 本发明的目的在于提供一种弹性率、弹性恢复率优良、适合于血管再生用的立足处材料的圆筒体。此外，本发明的目的在于提供一种具有空气透过率高的最外层、细胞的浸润性优良、适于血管再生用的立足处材料的圆筒体。

[0012] 本发明者对具有与血管类似的构造、且具有同程度的机械强度、适于作为血管再生用的立足处材料的材料进行研究。结果发现：卷绕利用静电纺丝法将含有脂肪族聚酯的纺丝原液纺丝而得到的纤维、且由多层构成的圆筒体具有与血管同程度的机械强度，适于血管再生用的立足处材料，从而完成了本发明。此外还发现：若在静电纺丝法中在形成最外层时使用静电除去装置，则纤维密度较低，空气透过率良好，形成与生物血管的外膜同样空间体积的较大的层，从而完成本发明。

[0013] 即，本发明的圆筒体由同心圆状的多层构成，是外径为 0.5 ～ 50mm、厚度为 200 ～ 5000μm的中空圆筒体，其特征在于，各层由平均纤维直径为0.05 ～ 50μm的脂肪族聚酯纤维构成。

[0014] 此外，本发明的圆筒体的制造方法是制造由同心圆状的多层构成的中空圆筒体的方法，其特征在于，包括下述工序：

[0015] (i) 准备与层数对应的数量的纺丝原液，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂；

[0016] (ii) 利用静电纺丝法将各纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，得到与层数对应的数量的单层的圆筒体；以及

[0017] (iii) 将得到的多个圆筒体层叠。

[0018] 进而，本发明的圆筒体的制造方法是制造由同心圆状的多层构成的中空圆筒体的方法，其特征在于，包括下述工序：

[0019] (i) 准备与层数对应的数量的纺丝原液，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂；

[0020] (ii) 利用静电纺丝法将第 1 纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，形成层；以及

[0021] (iii) 在得到的层上，用下一纺丝原液形成层。

[0022] 本发明的圆筒体由多层构成，具有与血管类似的构造。本发明的圆筒体，其弹性率、弹性恢复率优良，具有与血管组织同程度的弹性率、弹性恢复率、因此，本发明的圆筒体适于血管组织的培养基材。此外，本发明的一方式的由脂肪族聚酯纤维构成的、具有最内层以及 / 或者最外层的圆筒体，其细胞的附着生长性优良。适合于血管组织的培养基材，所述脂肪族聚酯纤维由含有乙醇酸由来的重复单位的共聚物构成。此外，本发明的一方式的具有空气透过率较高的最外层的圆筒体，类似于具有空间体积较大的外膜的生物血管的构造。因此，该圆筒体，其细胞浸润性优良，适合于血管组织的再生。

附图说明

[0023] 图 1 是在静电纺丝法中使用的装置的一例的图。

[0024] 图 2 是在静电纺丝法中使用的装置的一例的图。

[0025] 图 3 是图 2 的装置的立体图。

[0026] 图 4 是在静电纺丝法中使用的装置的一例的图。

[0027] 图 5 是在静电纺丝法中使用的装置的一例的图。

[0028] 图 6 是本发明的圆筒体的截面的说明图。

[0029] 图 7 是折皱状的圆筒体的截面的说明图。

[0030] 图 8 是在实施例 4 中得到的圆筒体的外观照片。

[0031] 图 9 是在实施例 4 中得到的圆筒体的外观照片。

[0032] 附图标记说明

[0033] 1. 喷嘴

[0034] 2. 纺丝原液

[0035] 3. 保持槽

[0036] 4. 喷出侧电极

[0037] 5. 捕集侧电极

[0038] 6. 高电压产生器

[0039] 7. 收集器

[0040] 8. 静电除去器

[0041] 9. 山部

[0042] 10. 谷部

[0043] 11. 外径

[0044] 12. 山部的间隔

[0045] 13. 谷部的深度

[0046] 14. 厚度

[0047] 15. 内径

具体实施方式

[0048] 下面，对本发明进行详细描述。另外，这些实施例等以及说明只是例示本发明，并不限制本发明的范围。

[0049] ＜圆筒体＞

[0050] 本发明的圆筒体由同心圆状的多层构成，是外径为 0.5 ～ 50mm、厚度为 200 ～ 5000μm 的中空圆筒体，各层由平均纤维直径为 0.05 ～ 50μm 的脂肪族聚酯纤维构成。

[0051] 本发明的圆筒体由同心圆状的多层构成。各层的厚度优选为 30 ～ 500μm，更优选为 50 ～ 250μm。各层优选将脂肪族聚酯纤维以圆筒体的轴为中心而卷绕为涡卷状。

[0052] 构成圆筒体的脂肪族聚酯纤维的平均纤维直径为 0.05 ～ 50μm，优选为 0.2 ～ 20μm，更优选为 0.2 ～ 10μm。若平均纤维直径比 0.05μm 小，则不能确保圆筒体的强度，所以不优选。此外，若平均纤维直径超过 50μm，则纤维的比表面积较小，附着生长的细胞数变少，所以不优选。平均纤维直径是从光学显微镜的图像中 20 处纤维直径的测定值的平均数。

[0053] 将本发明的圆筒体的截面的一例表示于图 6。图 6 是用于说明的概略图，在本发明的圆筒体的外表面、内表面上存在不规则的凹凸。本发明的圆筒体的外径 11 为 0.5 ～ 50mm，优选为 1 ～ 30mm。通过千分尺对 10 处外径进行测定，将其用测定值的最小值和最大值的范围表示。圆筒体的内部为中空，中空部的内径 15 优选为 0.1 ～ 45mm，更优选为 0.5 ～ 25mm。内径是测定的外径值和厚度值之差。

[0054] 本发明的圆筒体厚度 14 为 200 ～ 5000μm，优选为 200 ～ 2000μm。若厚度比 200μm 薄，则机械强度低，作为血管等负荷较高的细胞培养基材不优选。厚度在将圆筒体切开、调制长度 5cm、宽度 1cm 的试样、并通过千分尺进行 10 处测定时，用测定值的最小值和最大值的范围表示。

[0055] 圆筒体的拉伸弹性率优选为 0.1 ～ 10MPa 的范围。这是因为实际人体 动脉血管的拉伸弹性率为 2MPa（临床工学文库丛书 2，P54（秀润社）、生物物性 / 医疗机械工学池田研二、岛津秀照著）。若比 0.1MPa 低，则不能承受由血液带来的负荷，有时会破损。此外，若拉伸弹性率比 10MPa 高，则移植时有时引起柔性失谐。拉伸弹性率是通过将圆筒体切开、制作轴向为 5cm、圆周方向为 1cm 的试样、并在轴向上进行拉伸试验而求出的。

[0056] 此外，本发明的圆筒体的弹性恢复率优选为 70 ～ 100％。若不满 70％，则不能承受由血液带来的负荷，有破损的可能性。因此，优选拉伸弹性率为 0.1 ～ 10MPa、弹性恢复率为 70 ～ 100％的圆筒体。弹性恢复率是通过下式算出的值。

[0057] $[L_0-(L_{30}-L_0)]/L_0\times100(\%)$

[0058] L_0 :圆筒体的长度 (mm)

[0059] L_{30} :进行 30 次相对于圆筒体的长度、10％位移的拉伸处理后圆筒体的长度值 (mm)

[0060] 此外，圆筒体的最外层的空气透过率优选为 $30cm^3/cm^2\cdot s$ 以上，更优选为 70 ～ $250cm^3/cm^2\cdot s$ 以上，进一步更优选为 70 ～ $200cm^3/cm^2\cdot s$。若最外层的空气透过率为 $30cm^3/cm^2\cdot s$ 以上，则细胞的浸润性较高，作为细胞培养基材优选。最外层的空气透过率的上限实际上为 $250cm^3/cm^2\cdot s$。最外层的空气透过率用换算成差压为 125Pa、厚度为 100μm 后的空气透过量表示，是按照 JIS-L1096、JIS-R3420 测定的值。

[0061] 圆筒体是具有轴向上连续的山部 9 及谷部 10 的折皱状的圆筒体，优选山部的间隔 12 为 2mm 以下、谷部的深度 13 为 0.1 ～ 10mm。将折皱状的圆筒体的截面概略图表示于图 7。若山部的间隔 12 比 2mm 长，则圆筒体的伸缩性不充分。山部、以及谷部的间隔是通过光学显微镜进行 10 处测定、并用测定值的最大值和最小值的范围表示的。图 7 是用于说明的概略图。圆筒体的折皱部的构造可以规则也可以不规则。根据制造方法不同而使圆筒体的折皱部的构造不规则，山部的高度、谷部的深度、以及它们的间隔不一定。

[0062] 本发明中，优选构成圆筒体的层中的至少一层设为与其他层不同的层。实际的血管组织主要由内膜、中膜、和外膜这些显示不同的物理特性的三层构造构成，所述内膜包括覆盖血管内表面的内皮细胞，所述中膜由平滑筋细胞构成，所述外膜由纤维芽细胞构成。各组织的构造或物 理特性为，内膜为了控制物质的选择性的透过而具有密的构造，此外中膜承担血管特有的弹性功能，进而外膜为了从血管的外面获取营养成分而具有疏的结构。通过这样的构成，可实现血管组织特有的弹性功能（弹性率、弹性恢复率）以及细胞浸润性（高空气透过率）。这里所谓与其他层不同是指，构成纤维构造体的聚合物的种类、分子量、共聚比、组成比不同，以及层的厚度或空气透过率等不同。

[0063] 作为脂肪族聚酯，可列举出聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚对二氧环己酮、三甲基碳酸酯、聚丁二酸丁二醇酯、聚醚砜、以及它们的共聚物。其中优选为从聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯以及它们的共聚物构成的组中选择的至少一种。

[0064] 为了实现血管组织特有的弹性功能，本发明中使用的圆筒体的除了最外层的至少一层优选为由己内酯由来的重复单位的含有量为 15mol％以上的共聚物构成的脂肪族聚酯纤维。作为这样的共聚物，优选由 50 ～ 85mol％乳酸由来的重复单位以及 15 ～ 50mol％己内酯由来的重复单位构成。

[0065] 为了提高细胞的附着生长性，圆筒体的最外层优选含有乙醇酸由来的重复单位。作为含有乙醇酸由来的重复单位的共聚物，可列举出乳酸和乙醇酸的共聚物。该共聚物优选由 20 ～ 80mol％乳酸由来的重复单位以及 20 ～ 80mol％乙醇酸由来的重复单位构成。在最外层中，也可含有乳酸和乙醇酸的共聚物。该共聚物优选由 50 ～ 90mol％乳酸由来的重复单位以及 10 ～ 50mol％己内酯由来的重复单位构成。

[0066] 此外，最外层优选是由乳酸和乙醇酸的共聚物、以及乳酸和己内酯的共聚物构成的组成物。组成物中的前者的含有量优选为 50 ～ 90 重量％，后者的含有量优选为 10 ～ 50

重量%。前者优选由 20 ～ 80mol%乳酸由来的重复单位以及 20 ～ 80mol%乙醇酸由来的重复单位构成。后者优选由 50 ～ 90mol%乳酸由来的重复单位以及 10 ～ 50mol%己内酯由来的重复单位构成。

[0067] 为了提高细胞的附着生长性，圆筒体的最内层优选含有乙醇酸由来的重复单位。作为含有乙醇酸由来的重复单位的共聚物，可列举出乳酸和乙醇酸的共聚物。该共聚物优选由 20 ～ 80mol%乳酸由来的重复单位以及 20 ～ 80mol%乙醇酸由来的重复单位构成。在最内层中，也可含有乳酸和乙醇酸的共聚物。该共聚物优选由 50 ～ 90mol%乳酸由来的重复 单位以及 10 ～ 50mol%己内酯由来的重复单位构成。

[0068] 此外，最内层优选是由乳酸和乙醇酸的共聚物、以及乳酸和己内酯的共聚物构成的组成物。组成物中的前者的含有量优选为 50 ～ 90 重量%，后者的含有量优选为 10 ～ 50 重量%。前者优选由 20 ～ 80mol%乳酸由来的重复单位以及 20 ～ 80mol%乙醇酸由来的重复单位构成。后者优选由 50 ～ 90mol%乳酸由来的重复单位以及 10 ～ 50mol%己内酯由来的重复单位构成。

[0069] 优选为从最内层朝向最外层设有第 1 层、第 2 层、第 3 层这三层构成的圆筒体。在该圆筒体中，第 1 层及第 3 层优选由 20 ～ 80mol%乳酸和 20 ～ 80mol%乙醇酸的共聚物 50 ～ 90 重量%、以及 50 ～ 90mol%乳酸和 10 ～ 50mol%己内酯的共聚物 10 ～ 50 重量%构成的组成物。第 2 层优选由 50 ～ 90mol%乳酸和 10 ～ 50mol%乙内酯的共聚物。

[0070] 在本发明的圆筒体中，也可以还含有生物吸收性聚合物以外的第 2 成分。作为该成分，优选是从由磷脂质类、糖质类、糖脂质类、类固醇类、聚酰胺酸类、蛋白质类、及聚氧烯烃类构成的组中选择的至少一种。作为具体的第 2 成分，可列举出：磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨、磷脂酰甘油等磷脂质类以及 / 或者聚半乳糖醛酸、肝磷脂、硫酸软骨素、透明质酸、硫酸皮肤素、软骨素、硫酸葡聚糖、硫酸化纤维素、链炔酸、葡聚糖、羧甲基甲壳素、半乳糖甘露聚糖、阿拉伯树胶、黄蓍胶、明胶、硫酸化明胶、刺梧桐树胶、角叉胶、寒天、黄原胶、热凝胶、普鲁兰多糖、纤维素、淀粉、羧甲基纤维素、甲基纤维素、葡甘露聚糖、壳质、壳聚糖、木质糖、蘑菇多糖等糖质类以及或者半乳糖脑苷脂、葡糖脑苷脂、红细胞糖苷脂、乳糖基神经酰胺、三己糖神经鞘氨醇、红细胞糖苷酶、半乳糖二酰甘油酯、硫酸喹诺糖二酰甘油酯、磷脂酰肌醇、糖苷、聚布来诺耳磷酸等糖脂质类以及 / 或者胆固醇、胆汁酸、皂角苷配基、洋地黄毒苷等类固醇类以及 / 或者聚丙烯酸、聚乙醇酸、多熔素等聚酰胺酸类以及 / 或者胶原质、白明胶、纤粘蛋白、纤维蛋白、层粘连蛋白、酪蛋白、角蛋白、丝胶、凝血酶等蛋白质类以及 / 或者聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯丙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醚等聚氧烯烃类；FGF（纤维芽细胞增殖因子）、EGF（上皮增殖因子）、PDGF（血小板由来增殖因子）、TGF-β（β 型形质转换增殖因子）、NGF（神经增殖因子）、HGF（肝细胞增殖因子）、BMP（骨形成因子）等细胞增殖因子等。

[0071] ＜圆筒体的制造＞

[0072] （制法 1）

[0073] 本发明的圆筒体可通过下述工序制造，所述工序包括：

[0074] (i) 准备与层数对应的数量的纺丝原液，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂；

[0075] (ii) 利用静电纺丝法将各纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，得到与层数对应的

数量的单层的圆筒体；以及

[0076] (iii) 将得到的多个圆筒体层叠。

[0077] (工序 (i))

[0078] 工序 (i) 是准备与层数对应的数量的纺丝原液的工序，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂。

[0079] 脂肪族聚酯是圆筒体一项中说明的那样。挥发性溶剂溶解脂肪族聚酯，是常压下沸点为 200℃以下、室温下为液体的物质。具体地说，可列举出：二氯甲烷、氯仿、丙酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、甲苯、四氢呋喃、1,1,3,3- 六氟异丙醇、水、1,4- 二氧杂环乙烷、四氯化碳、环己胺、环己酮、N,N- 二甲基甲酰胺、乙腈等。其中，从脂肪族聚酯的溶解性等出发，特别优选二氯甲烷、氯仿、丙酮。这些溶剂可以单独使用，也可以将多种溶剂组合。此外，本发明中，在不损害本目的的范围内可兼用其他溶剂。

[0080] 纺丝原液中的脂肪族聚酯的浓度优选为 1 ～ 30 重量%，更优选为 2 ～ 20 重量%。若脂肪族聚酯的浓度低于 1 重量%，则由于浓度过低而难以形成纤维，所以不优选。此外，若高于 30 重量%，则得到的纤维的纤维直径变大，所以不优选。纺丝原液仅准备与层数对应的数量。也可根据纺丝原液，而使脂肪族聚酯的种类、浓度变化。

[0081] (工序 (ii))

[0082] 工序 (ii) 是利用静电纺丝法将各纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，仅得到与层数对应的数量的单层的圆筒体的工序。这样分别制造的多个圆筒体形成同心圆状的多层。纺丝原液也可使用脂肪族聚酯的种类、浓度相同的物质，但相邻的层中使用的纺丝原液使用脂肪族聚酯的种类、浓度等不同的物质。

[0083] 所谓静电纺丝法是将含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂的纺丝原液向电极间形成的静电场中喷出、通过将纺丝原液朝向电极拉丝而将纤维状物 质卷绕到收集器上、制造圆筒体的方法。所谓纤维状物质不仅表示已经除去溶液的溶剂而成为纤维状物质的状态，还表示包含溶液的溶剂的状态。

[0084] 静电纺丝法可使用例如图 1 所示的装置进行。图 1 表示静电纺丝装置，其包括：具有安装有喷出侧电极 4 的喷嘴 1 及保持槽 3 的喷出器、捕集侧电极 5、以及高电压产生器 6。在喷出侧电极 4 和捕集侧电极 5 之间，通过高电压产生器 6 赋予既定的电压。图 1 所示的装置是捕集侧电极 5 兼作收集器 7 的装置。

[0085] 图 1 所示的装置中，可将纺丝原液 2 填充到保持槽 3 中，通过喷嘴 1 向静电场中喷出纺丝原液 2，在电场的作用下使其拉丝而纤维化，并集中到捕集侧电极 5 上，从而得到圆筒体。

[0086] 电极由喷出侧电极 4 和捕集侧电极 5 构成。这些电极不管是金属、无机物还是有机物，只要显示出导电性即可。此外，也可以是在绝缘物上具有显示导电性的金属、无机物或有机物的薄膜的结构。在一对或者多个电极件形成有静电场，也可对任一电极附加高电压。这也包括使用两个例如电压值不同的高电压的电极 (例如 15kV 和 10kV)、和与地相连的电极共计三个电极的情况，或者也包括使用数量超过三个的电极的情况。

[0087] 在将纺丝原液朝向捕集侧电极 5 拉丝期间，根据条件，溶剂蒸发而形成纤维状物质。若为通常的室温，则在被捕集到捕集侧电极 5 为止的期间内溶剂完全蒸发，但也可在溶剂蒸发不充分的情况下在减压条件下进行拉丝。

[0088] 若使用没有被镜面加工的芯棒作为捕集侧电极5，则可简便地制造圆筒体。在通过静电纺丝法在芯棒上形成圆筒体时，优选使芯棒沿圆周方向旋转。通过使捕集侧电极5旋转，可形成均质厚度的圆筒体。旋转速度优选为1～1000rpm，更优选地为5～200rpm。

[0089] 电极间的距离取决于带电量、喷嘴尺寸、纺丝原液喷出量、纺丝原液浓度等，但在10kV左右时，5～20cm的距离是合适的。此外，附加的静电电位优选为3～100kV，更优选为5～50kV，进一步优选为5～30kV。

[0090] 在将纺丝原液从喷嘴供给到静电场中的情况下，也可使用多个喷嘴来提高纤维状物质的生产速度。喷嘴的内径优选为0.1～5mm，更优选为0.1～2mm。

[0091] 拉丝的温度取决于溶剂的蒸发动作和纺丝液的粘度，但通常为0～50℃。

[0092] 图2是取代喷出器而在具有喷嘴1的保持槽3中插通喷出侧电极4的装置。在该装置中，取代通过喷出器喷出纺丝原液的结构，而是调整喷嘴1和捕集侧电极5的距离、使纺丝原液从喷嘴1飞散到捕集侧电极5的结构。图3是图2的立体图。

[0093] 在喷出侧电极4和捕集侧电极5之间，如图4所示，可设置收集器7，来捕集纤维状物质。收集器7优选具有与在上述捕集侧电极5中使用的芯棒相同程度的表面粗糙度。通过在电极间设置带状的收集器7，而可连续地进行生产。在朝向收集器7将纺丝原液拉丝期间，根据条件，溶剂蒸发而形成纤维状物质。若为通常的室温，则在被捕集到收集器7为止的期间内溶剂完全蒸发，但也可在溶剂蒸发不充分的情况下在减压条件下进行拉丝。

[0094] 改变脂肪族聚酯的种类、组成、纺丝原液的组成、以及各种静电纺丝条件等，而能得到构成圆筒体的层中的至少一层是与其他层不同的层的圆筒体。

[0095] 此外，优选在喷嘴1和捕集侧电极5之间，使用静电除去器8。通过采用静电除去器8，可提高最外层的空气透过率。

[0096] （工序(iii)）

[0097] 工序(iii)是层叠得到的多个圆筒体的工序。本发明的圆筒体可通过在得到多个圆筒体后使它们叠合而制造。圆筒体有可塑性，可将在同样大小的捕集侧电极5或收集器7上捕集的同一形状的多个圆筒体重叠而制造。此外，也可使捕集侧电极5或收集器7的外径变化，而容易地以外侧的层的内径逐渐变大的方式进行层叠。优选在将多个圆筒体层叠后，进行热处理。热处理温度优选为40～90℃。若将纤维连续地捕集到收集器上，而形成较厚的纤维层，则电极成为绝缘状态而有纺丝效率降低的情况。但是，若如本方法那样，采用形成多个单层的圆筒体并将它们层叠的方法，则不会产生该问题。

[0098] （制法2）

[0099] 本发明的圆筒体可通过下述工序制造，所述工序包括：

[0100] (i)准备与层数对应的数量的纺丝原液，该纺丝原液含有脂肪族聚酯及挥发性溶剂；

[0101] (ii)利用静电纺丝法将第1纺丝原液纺丝，并卷绕到收集器上，形成层；以及

[0102] (iii)在得到的层上，用下一纺丝原液形成层。

[0103] 通过重复工序(iii)，可得到三层以上的圆筒体。制法1和制法2的不同点在于：制法1是仅制作数量相当于层数的圆筒体、并将它们叠合的方法，与此相对，制法2是在收集器上连续卷绕与层数对应的纺丝原液、并形成多层的方法。除此之外制法2与制法1相同。

[0104] （折皱构造）

[0105] 根据本发明，通过使圆筒体伸长，可在不损害弹性恢复率的情况下得到具有折皱构造的圆筒体。作为伸长率优选为 50 ～ 300％。这里，所谓 50％伸长指使 10cm 的圆筒体伸长到 15cm 的情况。为了得到具有足够的恢复弹性率的圆筒体，优选使其伸长 50％以上。此外若超过 300％而伸长，则有圆筒体自身破裂的情况。通过从芯棒取下圆筒体，并使圆筒体的两端固定而伸长，而能得到具有山部的间隔为 2mm 以下、谷部深度为 0.1 ～ 10mm 的折皱构造的圆筒体。将具有折皱构造的圆筒体的截面概略图表示于图 7。

[0106] 在从收集器 7 或捕集侧电极 5 取下圆筒体时，仅对圆筒体的一端施加应力便可得到折皱构造。即，通过预先将圆筒体的一端固定，并将收集器 7 或捕集侧电极 5 向其固定端的方向拉拔，仅对一端施加应力，便可得到折皱构造。

[0107] 实施例

[0108] 根据下面的实施例详细地说明本发明。但是，本发明并不限定于这些实施例。

[0109] (1) 用于本实施例的聚合物如下所述。

[0110] PLGA(50/50)：乳酸 (50mol％)- 乙醇酸 (50mol％) 共聚物、固有粘度＝ 1.08dL/g(HFIP 中，30℃)Absorbable Polymers International 公司制造，

[0111] PLCA(77/23)：乳酸 (77mol％)- 己内酯 (23mol％) 共聚物、Mw ＝ 2.5×10^5、多木化学（株）制造，

[0112] PLCA(68/32)：乳酸 (68mol％)- 聚己内酯 (32mol％) 共聚物、Mw ＝ 1.75×10^5、多木化学（株）制造，

[0113] 氯乙烯、乙醇：和光纯药工业（株）

[0114] (2) 通过下述方法测定圆筒体的物理性质。

[0115] 平均纤维直径：借助数字显微镜（株式会社 KEYENCE、VHX DIGITALMICROSCOPE) 对 20 处进行测定，将其平均值作为平均纤维直径。

[0116] 外径：借助千分尺（株式会社ミツトヨ）对 10 处进行测定，将测定值的最小值和最大值之间的范围作为外径。

[0117] 厚度：将圆筒体切开，调制长度为 5cm、宽度为 1cm 的试样，借助千分尺对 10 处进行测定，将测定值的最小值和最大值的范围作为厚度。

[0118] 内径：根据测定的外径值和厚度值的差而求出。

[0119] 拉伸弹性率：将圆筒体切开，制作圆筒体的轴向上为 5cm、圆周方向上为 1cm 的试样，对圆筒体的轴向施加张力，借助拉伸机 (EZ TEST：岛津制作所）进行拉伸试验。

[0120] 弹性恢复率：将圆筒体切开，制作圆筒体的轴向上为 5cm、圆周方向上为 1cm 的试样，对圆筒体的轴向施加张力，求出 L_0、L_{30}，并通过下述算出。

[0121] $[L_0-(L_{30}-L_0)]/L_0\times100$(％)

[0122] L_0：圆筒体的长度 (mm)

[0123] L_{30}：进行 30 次相对于圆筒体的长度、10％位移的拉伸处理后圆筒体的长度值 (mm)

[0124] 最外层的空气透过率：将圆筒体切开，仅将最外层部分剥掉，调整为 5cm×5cm 那样的形状，使用フラジール・パーミヤメータ（株）东洋精机制作所），按照 JIS-L1096、JIS-R3420，测定空气透过率 ($cm^3/cm^2\cdot s$)，换算成厚度 100μm 时的空气透过率。

[0125] 山部的间隔：借助数字显微镜（株式会社 KEYENCE、VHX DIGITALMICROSCOPE)，在

10 处对图 7 中用 12 表示的长度进行测定，求出范围。

[0126] 谷部的深度：借助数字显微镜（株式会社 KEYENCE、VHX DIGITALMICROSCOPE），在 10 处对图 7 中用 13 表示的长度进行测定，求出范围。

[0127] 参考例（纺丝原液的调制）

[0128] （纺丝原液 A 的调制）

[0129] 将 PLCA(77/23)1g、氯乙烯 / 乙醇＝ 8/1（重量部 / 重量部）9g 在室温（25℃）下混合，调制浓度 10 重量％的纺丝原液 A。

[0130] （纺丝原液 B 的调制）

[0131] 将 PLCA(68/32)1g、氯乙烯 / 乙醇＝ 8/1（重量部 / 重量部）9g 在室温（25℃）下混合，调制浓度 10 重量％的纺丝原液 B。

[0132] （纺丝原液 C 的调制）

[0133] 将 PLGA(50/50)0.8g、PLCA(77/23)0.2g 在室温（25℃）下与氯乙烯 / 乙醇＝ 8/1（重量部 / 重量部）9g 混合，调制浓度 10 重量％的纺丝原液 C。

[0134] 参考例 2（圆筒体 A 的制造）

[0135] 组装图 2 所示的装置。喷嘴 1 的内径为 0.8mm。从喷嘴 1 到捕集侧电极 5 的距离设定为 10cm。作为捕集侧电极 5，使用外径为 4mm、长度为 20cm 的不锈钢棒。

[0136] 将纺丝原液 A 放入保持槽 3 中，将喷出侧电极 4 和捕集侧电极 5 之间的电压设定为 1kV，一边使捕集侧电极 5 以 100rpm 旋转，一边将纺丝原液 A 朝向捕集侧电极 5 喷出 5 分钟，得到圆筒体 A。反复进行同样的操作，得到五个圆筒体 A。构成圆筒体 A 的纤维的平均纤维直径为 4μm，圆筒体 A 的长度为 10cm，外径为 4.1 ～ 4.2mm，内径为 4 ～ 4.1mm，厚度为 90 ～ 110μm。

[0137] 参考例 3（圆筒体 B 的制造）

[0138] 除了取代纺丝原液 A 而使用纺丝原液 B 以外，反复进行参考例 2 的操作，制造圆筒体 B。构成圆筒体 B 的纤维的平均纤维直径为 4μm，圆筒体 B 的长度为 10cm，外径为 4.1 ～ 4.2mm，内径为 4 ～ 4.1mm，厚度为 90 ～ 110μm。

[0139] 实施例 1(A/A/A/A/A)

[0140] 在第 1 圆筒体 A 的内部放入与捕集侧电极 5 相同外径的不锈钢棒。在第 1 圆筒体 A 上覆盖第 2 圆筒体 A。同样，重叠第 2 ～ 5 圆筒体 A。圆筒体 A 具有柔软性，可一边拉伸一边进行重叠。然后，在 70℃下进行 10 分钟热处理，得到从下方起叠置五个圆筒体 A 的圆筒体。将得到的圆筒体的物理性质表示于表 1 中。

[0141] 实施例 2(A/A/B/A/A)

[0142] 除了取代在实施例 1 中的下数第 3 个圆筒体 A 而使用圆筒体 B 以外，反复进行实施例 1 的操作，得到从下方起叠置圆筒体 A/A/B/A/A 的圆筒体。在表 1 中表示实施例 1 ～ 2 中得到的具有多层的圆筒体的特性。

[0143] 表 1

	外径 (mm)	厚度（μm）	弹性率 (MPa)	弹性恢复率 (％)	最外层的空气透过率 ($cm^3/cm^2 \cdot s$)
实施例 1	4.9 ～ 5.1	460 ～ 530	4.8	99.2	5
实施例 2	4.9 ～ 5.1	470 ～ 550	2.5	99.0	5
动脉血管 *)	25	-	2.0	100	-

[0144] *) 临床工学文库丛书 2，P54（秀润社）、

[0145] 生物物性 / 医用机械工学池田研二、岛津秀照著参照

[0146] 实施例 3(C/A/C)

[0147] 组装图 5 所示的装置。喷嘴 1 的内径为 0.8mm。从喷嘴 1 到捕集侧电极 5 的距离设定为 10cm。作为捕集侧电极 5，使用外径为 4mm、长度为 20cm 的不锈钢棒。在喷嘴 1 和捕集侧电极 5 之间，以图 5 所示的配置设置收集器 7 及静电除去器 8。

[0148] （第 1 层的形成）

[0149] 将纺丝原液 C 放入保持槽 3 中，并将纺丝原液 C 朝向捕集侧电极 5 喷出 5 分钟，形成第 1 层。将喷出侧电极 4 和捕集侧电极 5 之间的电压设定为 1kV。收集器 7 一边以 100rpm 旋转一边进行捕集。第 1 层的厚度为 60 ～ 80μm。构成第 1 层的纤维的平均纤维直径为 6μm。

[0150] （第 2 层的形成）

[0151] 进而，取代纺丝原液 C 而将纺丝原液 A 放入保持槽 3 中，并喷出 5 分钟，形成第 2 层。第 2 层的厚度为 60 ～ 80μm。构成第 2 层的纤维的平均纤维直径为 4μm。

[0152] （第 3 层的形成）

[0153] 接着，取代纺丝原液 A 而将纺丝原液 C 放入保持槽 3 中，并喷出 5 分钟，形成第 3 层，得到圆筒体。第 3 层的厚度为 60 ～ 80μm。得到的 圆筒体的长度为 10cm，外径为 4.4 ～ 4.5mm，厚度为 200 ～ 240μm。构成第 3 层的纤维的平均纤维直径为 6μm。

[0154] （折皱构造的形成）

[0155] 使得到的圆筒体伸长 100％，得到具有折皱构造的圆筒体。将圆筒体的特性表示于表 2 中。

[0156] 实施例 4(C/A/C)

[0157] 除了在形成第 3 层时使用静电除去器 8 以外，与实施例 3 同样得到圆筒体。将得到的具有折皱构造的圆筒体的外观照片表示于图 8。图 8 中的 1 刻度表示 1mm。折皱的山部和谷部的形状不规则。此外，将其截面照片表示于图 9。根据图 9 的截面照片，知道最外层的纤维密度比内侧的层疏。将圆筒体的特性表示于表 2。

[0158] 实施例 5（圆筒体 A/C)

[0159] （第 1 层的形成）

[0160] 使用图 5 所示的装置，将纺丝原液 A 朝向捕集侧电极 5 喷出 10 分钟，形成第 1 层。喷嘴 1 的内径为 0.8mm，电压为 12kV，从喷嘴 1 到捕集侧电极 5 的距离为 20cm。形成的第 1 层的厚度为 180 ～ 220μm。构成第 1 层的纤维的平均纤维直径为 4μm。

[0161] （第 2 层的形成）

[0162] 进而，将纺丝原液 C 朝向捕集侧电极 5 喷出 1 分钟，形成第 2 层，得到圆筒体。形成的第 2 层的厚度为 40 ～ 80μm。得到的圆筒体的长度为 10cm，外径为 4.4 ～ 4.5mm，厚度为 220 ～ 260μm。构成第 2 层的纤维的平均纤维直径为 6μm。

[0163] （折皱构造的形成）

[0164] 用手指压住圆筒体的一端而固定，将捕集侧电极 5 向被手指压住而固定的一侧拉拔，得到具有折皱构造的圆筒体。将得到的圆筒体的特性表示于表 2 中。

[0165] 表 2

	外径 (mm)	厚度 (μm)	弹性率 (MPa)	弹性恢复率 (%)	山部间隔 (mm)	谷部深度 (mm)	最外层的空气透过率 ($cm^3/cm^2 \cdot s$)
实施例 3	4.4 ～ 4.5	200 ～ 240	0.35	88	0.5 ～ 2	0.5 ～ 1	84
实施例 4	4.4 ～ 4.5	220 ～ 260	0.21	85	0.5 ～ 2	0.5 ～ 1	149
实施例 5	5.4 ～ 5.5	200 ～ 240	0.33	80	0.5 ～ 2	0.5 ～ 1	98

[0166] 实施例 6

[0167] 在实施例 4 制作的圆筒体内部以每平方厘米为 1×10^6 个的密度播种鼠胎儿纤维芽细胞 (NIH3T3 细胞)(ATCC 制造),并使用含有 10％牛胎儿血清 (HyClone 公司制造) 的培养液 (DEME、Gibco 公司制造),在 5％ CO_2,37℃的环境下培养 7 天。切开圆筒体,进行 MTT(细胞存活率) 测试 (フナコシ),可以确认细胞的增殖。

[0168] 产业上的可利用性

[0169] 本发明的圆筒体由于显示与血管细胞类似的物理特性,所以除了细胞培养基材以外,也可用作人工血管。

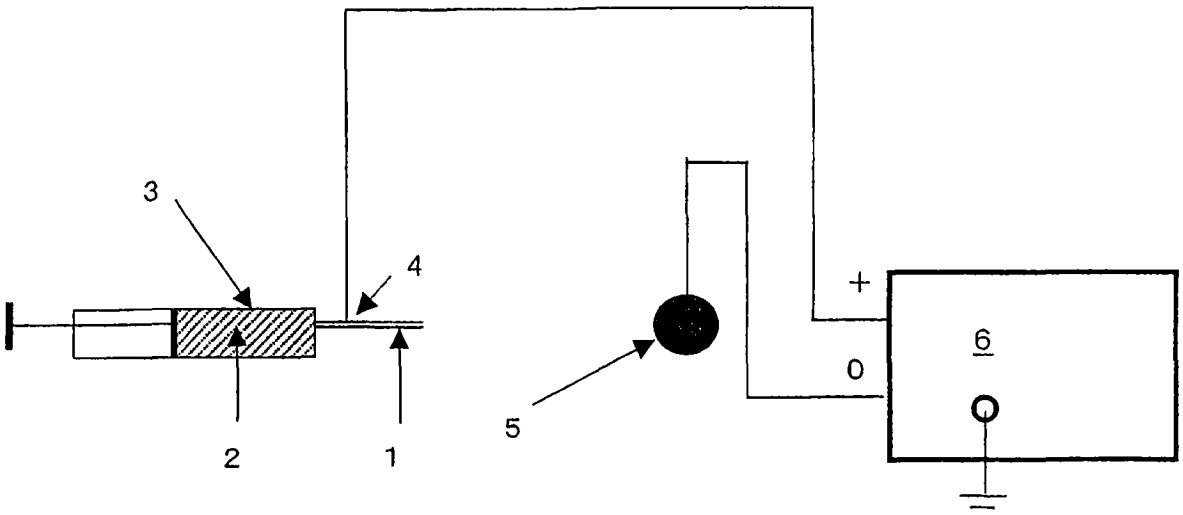


图 1

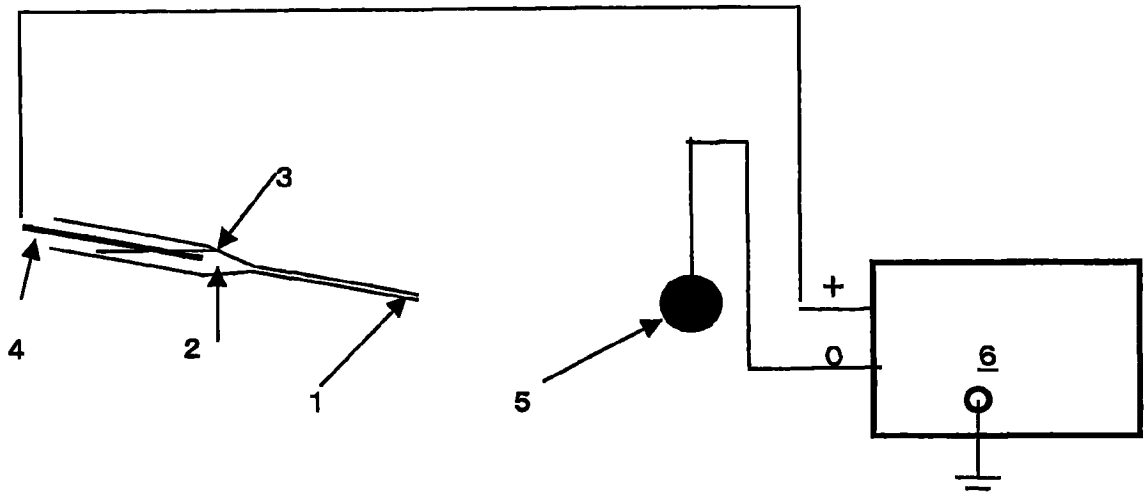


图 2

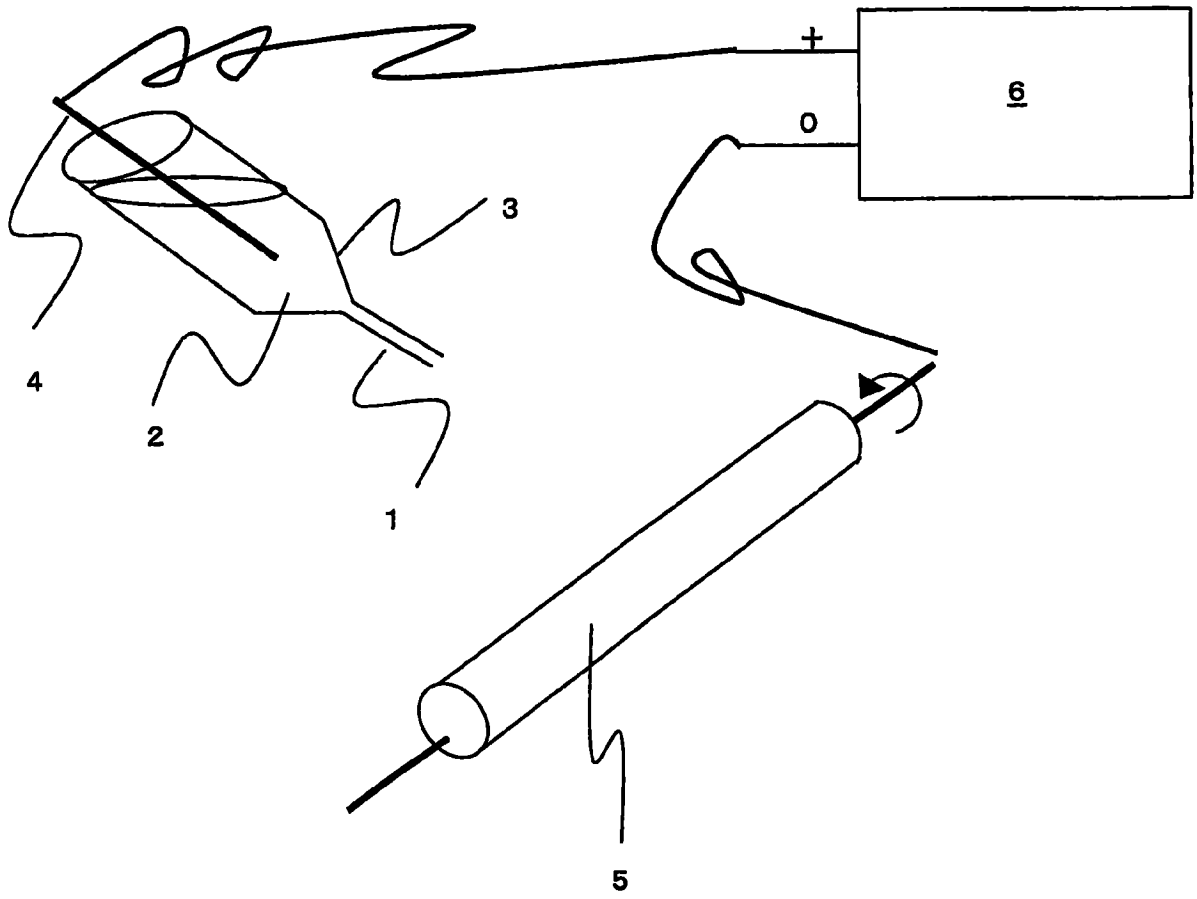


图 3

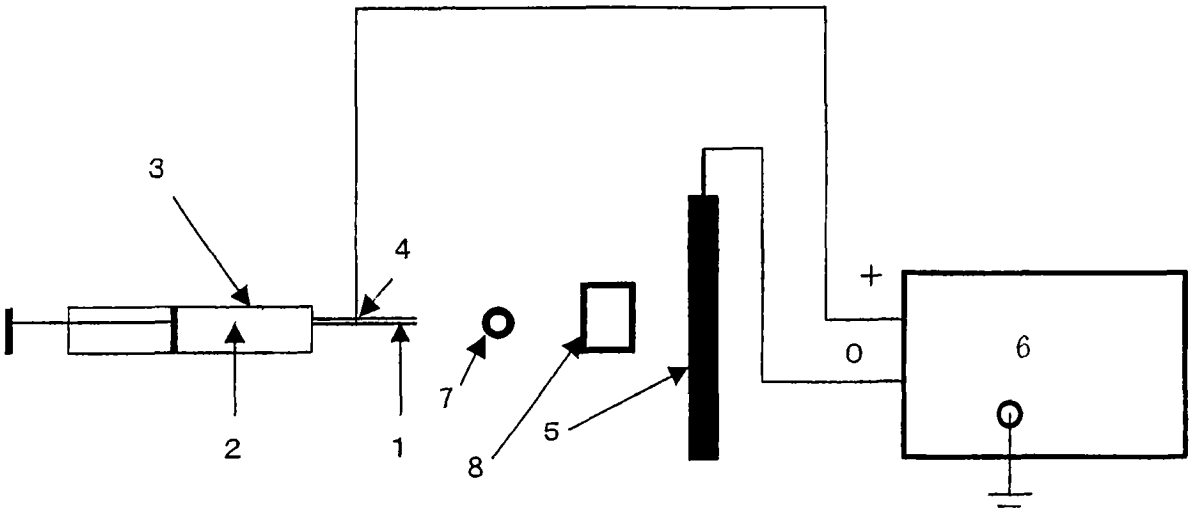


图 4

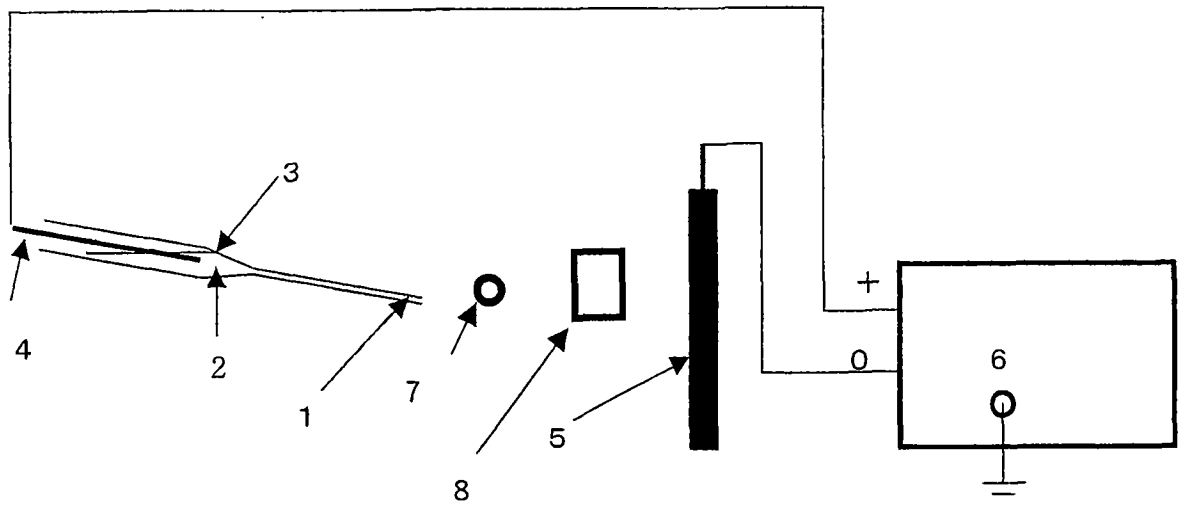


图 5

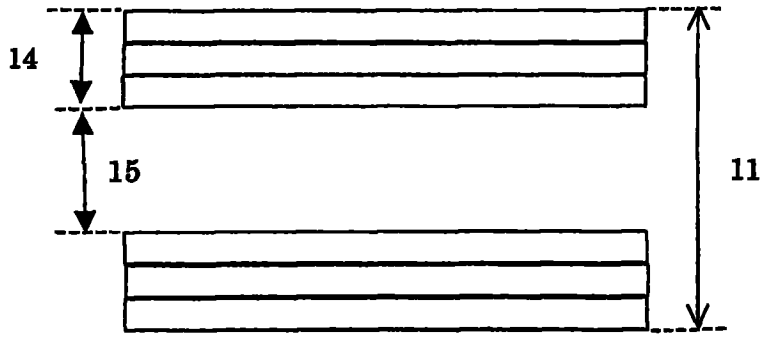


图 6

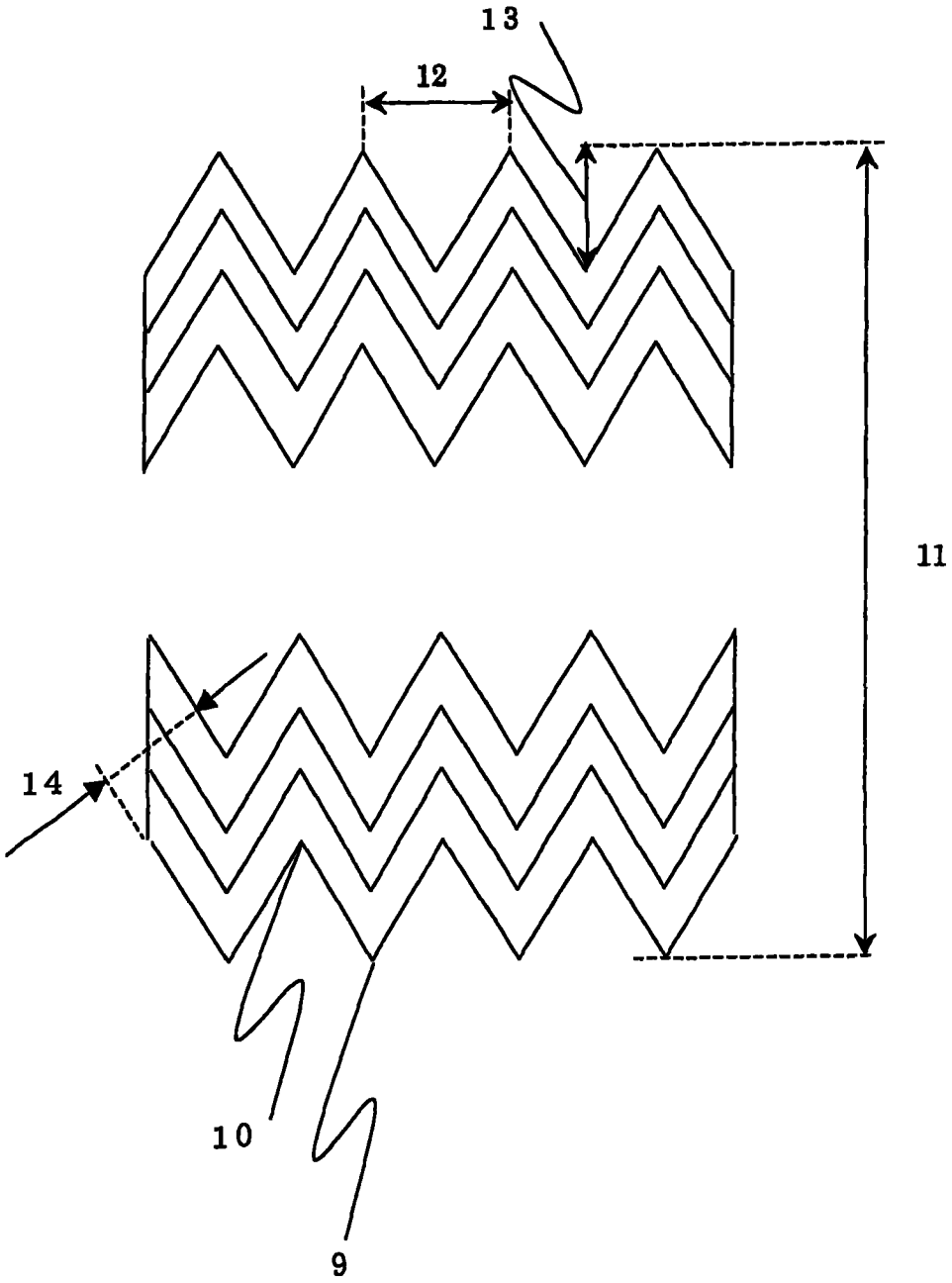


图 7

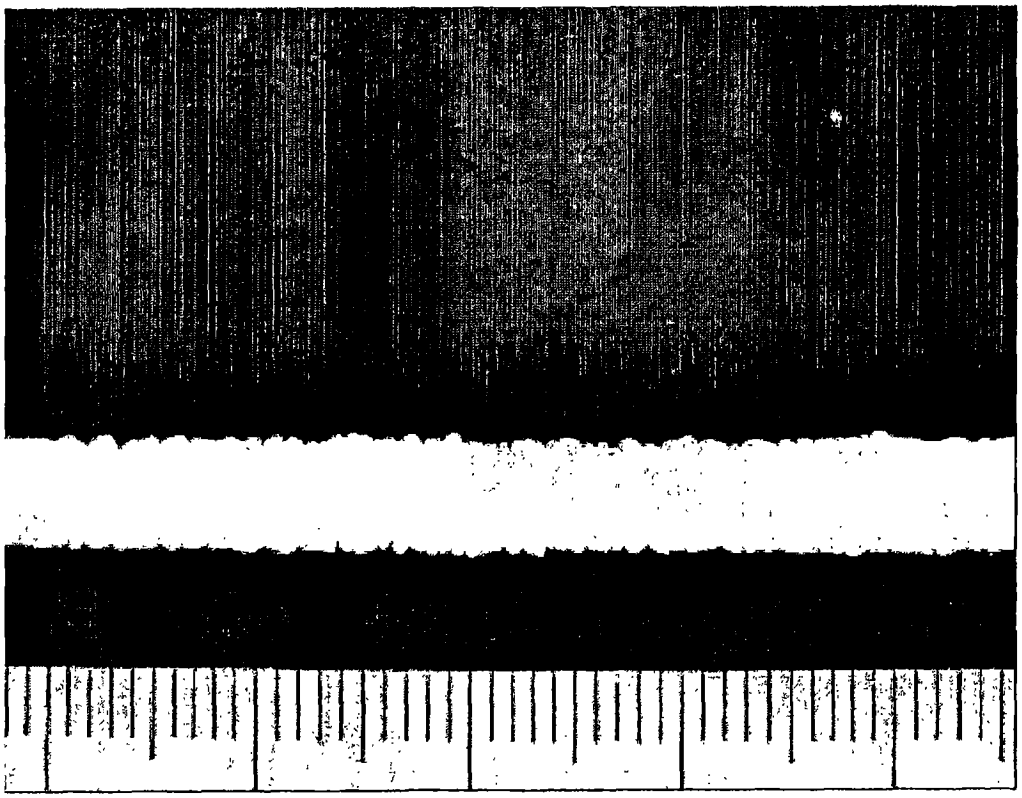


图 8

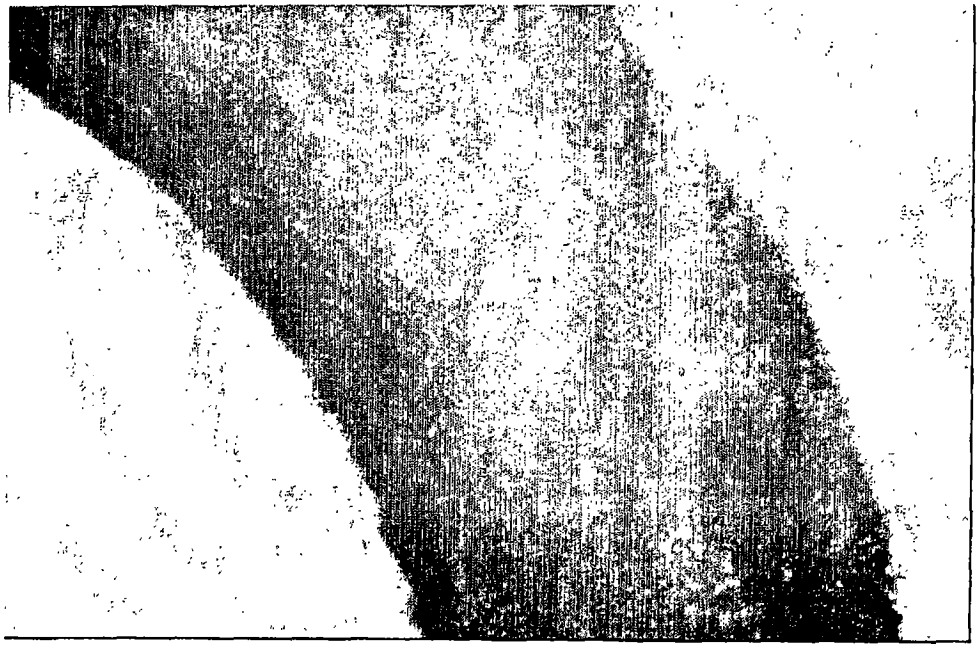


图 9