

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6813494号
(P6813494)

(45) 発行日 令和3年1月13日 (2021.1.13)

(24) 登録日 令和2年12月21日 (2020.12.21)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 F 2/24 (2006.01) A 6 1 F 2/24
A 6 1 L 27/44 (2006.01) A 6 1 L 27/44

請求項の数 53 (全 63 頁)

| | | | |
|--------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2017-542435 (P2017-542435) | (73) 特許権者 | 391028362 |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年7月28日 (2015.7.28) | | ダブリュ. エル. ゴア アンド アソシエ |
| (65) 公表番号 | 特表2018-507039 (P2018-507039A) | | イツ, インコーポレイティド |
| (43) 公表日 | 平成30年3月15日 (2018.3.15) | | W. L. GORE & ASSOCIA |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2015/042530 | | TES, INCORPORATED |
| (87) 国際公開番号 | W02016/130173 | | アメリカ合衆国, デラウェア 19711 |
| (87) 国際公開日 | 平成28年8月18日 (2016.8.18) | | , ニューアーク, ペーパー ミル ロード |
| 審査請求日 | 平成30年7月27日 (2018.7.27) | | 555 |
| (31) 優先権主張番号 | 14/622,599 | (74) 代理人 | 100099759 |
| (32) 優先日 | 平成27年2月13日 (2015.2.13) | | 弁理士 青木 篤 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100123582 |
| | | | 弁理士 三橋 真二 |
| | | (74) 代理人 | 100128495 |
| | | | 弁理士 出野 知 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工弁用のコヒーレントシングルのレイヤ高強度合成ポリマー複合体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フレーム；及び、

該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、少なくとも
 1つのコヒーレントシングルのレイヤを備えるリーフレット；

を備える人工弁であって、

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルのレイヤは、各層が細孔を有し、全ての層が
 同一材料を含む複数層 (a plurality of plies) の多孔性合成ポリマー膜を含み、

前記複数層が追加の材料を使用することなく一緒に接合され、これらの複数層が積み重
 ね構成に配置され、前記ポリマーの結晶融解温度を超える温度に昇温されることにより一
 緒に接合され、

前記コヒーレントシングルのレイヤは、細孔を有しかつエラストマー又はエラストマー性
 材料は、前記コヒーレントシングルのレイヤが不透水性であるように前記細孔内に存在する
 、前記人工弁。

【請求項 2】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルのレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間
 の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm未満であり、前記繊維間の空間は、孔径
 が約5 μm未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向
 に約35 MPa超の引張強度を有する、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 3】

10

20

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、請求項1に記載の人工弁。

【請求項4】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、請求項1に記載の人工弁。

【請求項5】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、請求項1に記載の人工弁。

【請求項6】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、請求項1に記載の人工弁。

【請求項7】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、請求項1に記載の人工弁。

【請求項8】

前記複数層が前記ポリマーの結晶融解温度を超える温度に昇温される前に延伸される、請求項1に記載の人工弁。

【請求項9】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の直径は約1 μm 未満であり、前記繊維間の空間は前記細孔を画定する、請求項1に記載の人工弁。

【請求項10】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の平均直径は0.1 μm 未満であり、前記繊維間の空間は前記細孔を画定する、請求項1に記載の人工弁。

【請求項11】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定する、請求項1に記載の人工弁。

【請求項12】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、フルオロポリマーである、請求項1に記載の人工弁。

【請求項13】

前記フルオロポリマーは、PTFEである、請求項12に記載の人工弁。

【請求項14】

前記PTFEは、ePTFEである、請求項13に記載の人工弁。

【請求項15】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、多孔性ポリエチレンである、請求項1に記載の人工弁。

【請求項16】

前記エラストマー又はエラストマー性材料は、フルオロエラストマーである、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 17】

前記エラストマー又はエラストマー性材料は、TFE / PMVE コポリマーである、請求項 14 に記載の人工弁。

【請求項 18】

前記 TFE / PMVE コポリマーは、約 40 ~ 80 重量 % のペルフルオロメチルビニルエーテルと、補完的に 60 ~ 20 重量 % のテトラフルオロエチレンとを本質的に含む、請求項 17 に記載の人工弁。

【請求項 19】

前記リーフレットは、約 350 μ m 未満の厚さを有する、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは延伸 PTFE であり、前記エラストマー又はエラストマー性材料は TFE / PMVE コポリマーであり、かつ前記弁は人工心臓弁として動作可能である、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 21】

前記フレームは、血管内送達および処置部位における展開のために、選択的に直径方向に調節可能であって、前記弁は人工心臓弁として動作可能である、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 22】

各リーフレットは、少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤが折り畳まれ自身に結合している折り畳み縁によって画定された折り畳まれたリーフレット自由縁を有する、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは、2 つの折り畳み部分の折り畳み (a fold about two folding portions) を画定し、該 2 つの折り畳み部分が結合し折り畳み縁と折り畳まれていない縁を画定し、該折り畳み縁はリーフレットの折り畳まれたリーフレット自由縁を画定する、請求項 1 に記載の人工弁。

【請求項 24】

前記折り畳まれていない縁は、フレームに結合されている、請求項 23 に記載の人工弁。

【請求項 25】

フレーム；及び、

該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、複数層の延伸された多孔性合成ポリマー膜を含む少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤを備えるリーフレット；

を備える人工弁であって、

ここで前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは、前記複数層の膜の積み重ね構成の温度を前記ポリマーの結晶融解温度を超える温度に昇温することにより形成され、それにより、前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合され、かつ、エラストマー又はエラストマー性材料は、前記リーフレットが不浸透性であるように細孔内に存在する、前記人工弁。

【請求項 26】

唯一の前記コヒーレントシングルレイヤを備える、請求項 25 に記載の人工弁。

【請求項 27】

各層は、前記複数層と一緒に接合される前に延伸される、請求項 25 に記載の人工弁。

【請求項 28】

前記複数層が積み重ね構成に配置されてから延伸され、その後前記ポリマーの結晶融解温度を超える温度に昇温されることを含む、請求項 25 に記載の人工弁。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

各層は繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の直径は約1 μm 未満であり、前記繊維間の空間は前記細孔を画定する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 3 0】

前記細孔は、5 μm 未満の孔径を有する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 3 1】

各層はフルオロポリマーである、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 3 2】

前記フルオロポリマーは、PTFEである、請求項 3 1 に記載の人工弁。

【請求項 3 3】

前記PTFEは、ePTFEである、請求項 3 2 に記載の人工弁。

10

【請求項 3 4】

前記エラストマー又はエラストマー性材料は、TFE / PMVEコポリマーである、請求項 3 3 に記載の人工弁。

【請求項 3 5】

前記TFE / PMVEコポリマーは、約40～80重量%のペルフルオロメチルビニルエーテルと、補完的に60～20重量%のテトラフルオロエチレンとを本質的に含む、請求項 3 4 に記載の人工弁。

【請求項 3 6】

各層は、多孔性ポリエチレンである、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 3 7】

20

前記エラストマー又はエラストマー性材料は、フルオロエラストマーである、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 3 8】

各層は延伸PTFEであり、前記エラストマー又はエラストマー性材料はTFE / PMVEコポリマーであり、かつ前記弁は人工心臓弁として動作可能である、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 3 9】

前記フレームは、血管内送達および処置部位における展開のために、選択的に直径方向に調節可能であって、前記弁は人工心臓弁として動作可能である、請求項 2 5 に記載の人工弁。

30

【請求項 4 0】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 4 1】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、約1 N / mm超の破断荷重を有する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

40

【請求項 4 2】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 4 3】

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

50

【請求項 4 4】

前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、前記リーフレットは、2 つの直交した方向における引張強度の比が 2 未満を示す、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 4 5】

各リーフレットは、少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤが折り畳まれ自身に結合している折り畳み縁によって画定された折り畳まれたリーフレット自由縁を有する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 4 6】

前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは、2 つの折り畳み部分の折り畳みを画定し、該 2 つの折り畳み部分が結合し折り畳み縁と折り畳まれていない縁を画定し、該折り畳み縁はリーフレットの折り畳まれたリーフレット自由縁を画定する、請求項 2 5 に記載の人工弁。

【請求項 4 7】

前記折り畳まれていない縁は、フレームに結合されている、請求項 4 6 に記載の人工弁。

【請求項 4 8】

フレームを設けること；

各リーフレットが複数層の延伸された多孔性合成ポリマー膜を含む少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤを含む複数のリーフレットを設けること、ここで、前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは、前記複数層の膜を積み重ね構成に配置し、該積み重ね構成の温度を前記ポリマーの結晶融解温度を超える温度に昇温することにより形成され、それにより前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合され、かつ、エラストマー又はエラストマー性材料は、前記リーフレットが不浸透性であるように細孔内に存在する；並びに、

前記リーフレットが開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であるように前記リーフレットを前記フレームに結合すること；
を含む、人工弁を作成する方法。

【請求項 4 9】

前記複数層を一緒に接合する前に、各層を延伸する、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記複数層を一緒に接合する前に積み重ね構成に配置してから延伸する、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

各リーフレットを設けることは、少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤを折り畳み、該レイヤ自身に結合させ、折り畳み縁と折り畳まれていない縁を画定することを含み、リーフレットをフレームに結合することは、前記折り畳まれていない縁を前記フレームに結合することを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 2】

フレーム；及び、

該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤおよびエラストマー又はエラストマー性材料を備えるリーフレット；

を備える人工弁であって、

前記コヒーレントシングルレイヤは、細孔を有しかつ合成ポリマーであって、前記エラストマー又はエラストマー性材料は、前記コヒーレントシングルレイヤが不浸透性であるように前記細孔内に存在し、

前記少なくとも 1 つのコヒーレントシングルレイヤは、各層が同一材料を含む複数層 (a plurality of plies) の多孔性合成ポリマー膜を含み、

10

20

30

40

50

前記複数層が一緒に接合されることは、これらの複数層が積み重ね構成に配置され、これらの複数層が前記ポリマーの結晶融解温度を超える温度に昇温されることを含む、人工弁。

【請求項53】

フレーム；及び、

該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤおよびエラストマー又はエラストマー性材料を備えるリーフレット；

を備える人工弁であって、

前記コヒーレントシングルレイヤは、細孔を有しかつ合成ポリマーであって、前記エラストマー又はエラストマー性材料は、前記コヒーレントシングルレイヤが不浸透性であるように前記細孔内に存在し、

前記少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、複数層の多孔性合成ポリマー膜を含み、前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合され、

各層は、前記複数層が一緒に接合される前に延伸されたポリマー膜である、人工弁。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医療用インプラントで使用される材料に関する。より具体的には、本発明は、人工心臓弁を含めた高サイクルでの屈曲が生じる用途での使用に好適な生体適合性材料に関する。

【背景技術】

【0002】

人工心臓弁は、生体内で少なくとも10年使用できることが好ましい。人工心臓弁は、そのような長期にわたって使用するには、少なくとも4億回以上のサイクルという十分な耐久性を示さねばならない。弁、より具体的には心臓弁リーフレットは、穴や破れの形成といった構造上の劣化に加え、石灰化や血栓形成といった生物学的な悪影響に抵抗せねばならない。

【0003】

これまで、さまざまなポリマー材料が人工心臓弁リーフレットとして使用されてきた。硬直化と穴の形成が原因となるリーフレットの故障が、埋め込み後2年以内に起こっていた。リーフレットを厚くして耐久性を改善する努力の結果、弁の血行力学的性能は許容できない、すなわち開いた弁を通る際の圧力の低下が高すぎるようになっていた。

【0004】

そのため、少なくとも約4億回以上繰り返して屈曲させるのに十分な耐久性を示すことで、生体内において10年を超えて使用できるよう設計された生体適合性のある人工心臓弁を提供することが依然として望まれている。

【0005】

層間剥離は、合成人工心臓弁リーフレットに潜在的な懸念事項である。心臓サイクルの間、心臓弁リーフレットは、曲げによる様々な応力を受ける。リーフレットの特定の部分が曲げに曝され、その部分がリーフレットに裂け目や空隙を生じさせることがある。リーフレットの層間剥離により、生体内環境でのリーフレットが破損してしまう可能性がある。リーフレットが層間剥離すると、空間が生じ、そこに血液成分が浸透する可能性がある。流体のしびき、または血栓が、リーフレットの動きに影響を与え、これにより、石灰化し、弁機能への影響を与え、最終的には弁の早期故障を招く可能性がある。

【0006】

当該技術分野では、合成心臓弁リーフレットの層間剥離耐性を改善する手段に対する必要性が継続的に存在する。

【発明の概要】

【0007】

10

20

30

40

50

1つの一般的な態様は、フレーム、及び、該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤおよびエラストマーを備えるリーフレットを備える人工弁であって、コヒーレントシングルレイヤは、細孔を有しかつ合成ポリマーであって、エラストマーは、コヒーレントシングルレイヤが不透水性であるように細孔内に存在する、人工弁を含む。実施形態として、以下の1つまたは複数の特徴を含んでもよい。唯一のコヒーレントシングルレイヤを備える人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、1層の多孔性合成ポリマー膜である、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、複数層の多孔性合成ポリマー膜を含み、前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合される、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、それらの間にあるエラストマーにより一緒に結合された複数のコヒーレントシングルレイヤである、人工弁。唯一のコヒーレントシングルレイヤを備える人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、1層の多孔性合成ポリマー膜である、人工弁。

10

20

30

40

50

少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、複数層の多孔性合成ポリマー膜を含み、前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合される、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、それらの間にあるエラストマーにより一緒に結合された複数のコヒーレントシングルレイヤである、人工弁。唯一のコヒーレントシングルレイヤを備える人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μm 未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μm 未満であり、前記繊維間

10

20

30

40

50

の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、波長550nmにおける光透過率が60%超である、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。

10

【0008】

1つの一般的な態様は、フレーム、及び、該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤおよびエラストマーを備えるリーフレットを備える人工弁であって、コヒーレントシングルレイヤは、細孔を有しかつ合成ポリマーを含み、エラストマーは、リーフレットの波長550nmにおける光透過率が少なくとも60%であるように前記細孔内に存在する、人工弁を含む。実施形態として、以下の1つまたは複数の特徴を含んでもよい。唯一のコヒーレントシングルレイヤを備える人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、1層の多孔性合成ポリマー膜である、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、複数層の多孔性合成ポリマー膜を含み、前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合される、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N

20

30

40

50

/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは、それらの間にあるエラストマーにより一緒に結合された複数のコヒーレントシングルレイヤである、人工弁。唯一のコヒーレントシングルレイヤを備える人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、約1 N/mm超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、波長550nmにおける光透過率が60%超である、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。

【0009】

1つの一般的な態様は、フレーム、及び、該フレームに連結され、かつ開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であり、複数層の多孔性合成ポリマー膜およびエラストマーを含む少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤを備えるリーフレットを備える人工弁であって、各層は細孔を有しかつ同一材料を含み、前記複数層は追加の材料を使用することなく一緒に接合され、前記エラストマーは、前記リーフレットが不浸透性であるように細孔内に存在する、人工弁を含む。実施形態として、以下の1つまたは複数の特徴を含んでもよい。唯一のコヒーレントシングルレイヤを備える人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は1.0 μ m未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約5 μ m未満である細孔を画定し、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する、人工弁

。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、約 1 N/mm 超の破断荷重を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは圧縮曲げ試験に合格している、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは15%未満の圧縮永久ひずみを有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、10%未満の液体ピックアップ値を有する、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、波長 550nm における光透過率が60%超である、人工弁。少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤは繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定し、該繊維の大部分の直径は $1.0\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は、孔径が約 $5\mu\text{m}$ 未満である細孔を画定し、リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。リーフレットは、2つの直交した方向における引張強度の比が2未満を示す、人工弁。

10

20

【0010】

1つの一般的な態様は、フレームを設けること；各リーフレットが少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤとエラストマーを含む複数のリーフレットを設けること、ここで、前記コヒーレントシングルレイヤは、細孔を有しかつ合成ポリマーであって、前記エラストマーは、前記コヒーレントシングルレイヤが不浸透性であるように細孔内に存在する；並びに、前記リーフレットが開放位置と閉鎖位置との間を移動可能であるように前記リーフレットを前記フレームに結合すること；を含む、人工弁を作成する方法を含む。

【0011】

1つの実施形態において、弁は、血流の方向を調節するために設けられる。1つの実施形態において、弁は、少なくとも1つの合成ポリマー膜を含む複合材料であって、ここで、該少なくとも1つの合成ポリマー膜が繊維を含み、該繊維の大部分の直径は約 $1\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は前記細孔を画定し、エラストマーがその細孔の実質的にすべてに配置されている複合材料を含むリーフレットを含む。

30

【0012】

別の実施形態において、弁は、支持構造、および該支持構造に支持され開放位置と閉鎖位置との間を移動可能である少なくとも1つのリーフレットを備える。各リーフレットは、少なくとも1つの合成ポリマー膜及びエラストマーを備える複合材料を含む。少なくとも1つの合成ポリマー膜は繊維を含み、該繊維の大部分の直径は約 $1\mu\text{m}$ 未満である。該繊維間の空間が、細孔を画定する。エラストマーがその細孔の実質的にすべてに配置されている。

40

【0013】

別の実施形態において、弁は、支持構造、および該支持構造に支持され開放位置と閉鎖位置との間を移動可能である少なくとも1つのリーフレットを備える。各リーフレットは、少なくとも1つの合成ポリマー膜及びエラストマーを備える複合材料を含む。少なくとも1つの合成ポリマー膜は、細孔を含み、エラストマーがその細孔の実質的にすべてに存在する。複合材料は、重量で約10%~90%の範囲の合成ポリマー膜を含む。

【0014】

別の実施形態において、弁は、支持構造、および該支持構造に支持され開放位置と閉鎖位置との間を移動可能である少なくとも1つのリーフレットを備える。各リーフレットは、少なくとも1つの合成ポリマー膜及びエラストマーを備える複合材料を含む。少なくと

50

も１つの合成ポリマー膜は、約 $5\mu\text{m}$ 未満の孔径を有する細孔を含み、エラストマーがその細孔の実質的にすべてに存在する。

【００１５】

別の実施形態において、人工心臓弁のリーフレットを形成する方法を提供する。方法は、少なくとも１つの合成ポリマー膜及びエラストマーを含む複合材料であって、ここで、該少なくとも１つの合成ポリマー膜が繊維を含み、該繊維の大部分の直径は約 $1\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は前記細孔を画定し、前記エラストマーがその細孔の実質的にすべてに配置されている複合材料を設けること；前記複合材料の複数のレイヤと前記複合材料の追加的な複数のレイヤとを接触させること；並びに、前記複合材料のこれらのレイヤと一緒に接合すること；を含む。

10

【００１６】

別の実施形態において、リーフレットを備える人工心臓弁を形成する方法を提供する。方法は、略環状の支持構造を設けること；少なくとも１つの合成ポリマー膜及びエラストマーを含む複合材料であって、ここで、該少なくとも１つの合成ポリマー膜が繊維を含み、該繊維の大部分の直径は約 $1\mu\text{m}$ 未満であり、前記繊維間の空間は前記細孔を画定し、前記エラストマーがその細孔の実質的にすべてに配置されている複合材料を設けること；該複合材料を該支持構造の周囲に巻き付けて、前記複合材料の複数のレイヤと前記複合材料の追加的な複数のレイヤとを接触させること；並びに、前記複合材料のこれらのレイヤをこれらのレイヤ自身と前記支持構造に接合すること；を含む。

【００１７】

20

別の実施形態において、人工心臓弁のリーフレットを形成する方法を提供する。方法は、少なくとも１つの合成ポリマー膜及びエラストマーを含む複合材料であって、ここで、該少なくとも１つの合成ポリマー膜が繊維を含み、該繊維間の空間が、 $5\mu\text{m}$ 未満の孔径を有する細孔を画定し、該エラストマーがその細孔の実質的にすべてに配置されている複合材料を設けること；前記複合材料の複数のレイヤと前記複合材料の追加的な複数のレイヤとを接触させること；並びに、前記複合材料のこれらのレイヤと一緒に接合すること；を含む。

【００１８】

別の実施形態において、リーフレットを備える人工心臓弁を形成する方法を提供する。方法は、略環状の支持構造を設けること；少なくとも１つの合成ポリマー膜及びエラストマーを含む複合材料であって、ここで、該繊維間の空間が、 $5\mu\text{m}$ 未満の孔径を有する細孔を画定し、該エラストマーがその細孔の実質的にすべてに配置されている複合材料を設けること；該複合材料を該支持構造の周囲に巻き付けて、前記複合材料の複数のレイヤと前記複合材料の追加的な複数のレイヤとを接触させること；並びに、前記複合材料のこれらのレイヤをこれらのレイヤ自身と前記支持構造に接合すること；を含む。

30

【００１９】

別の実施形態において、弁は、第１の端部と、該第１の端部の反対側に第２の端部とを有する、略環状の形状の支持構造を備える。第２の端部は、そこから長手方向に延びる複数の柱を備える。複合材料のシートが、柱から柱に向かって延び、ここで、リーフレットは柱の間にある該複合材料により画定される。１つの実施形態において、クッション部材が柱に結合されており、該クッション部材が、リーフレットが開放位置と閉鎖位置との間を往復運動するときに、該リーフレットにかかる応力と摩耗を最小限にすべく、柱とリーフレットとの間のクッションとなる。

40

【００２０】

添付の図面は、本発明のさらなる理解のために含まれ、そして、本明細書の一部として組み込まれており、本明細書の一部を構成し、本発明の実施形態を示す。その記載は、本発明の原理を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１Ａ】心臓弁リーフレットを形成するためのツールの一実施形態の正面図である。

50

【図 1 B】心臓弁リーフレットを形成するためのツールの一実施形態の側面図である。

【図 1 C】心臓弁リーフレットを形成するためのツールの一実施形態の上面図である。

【図 1 D】心臓弁リーフレットを形成するためのツールの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 2 2 】

【図 2 A】リーフレットツールの上に引き伸ばしたクッションパッドの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 2 3 】

【図 2 B】クッションパッドで覆った図 2 A のリーフレットツールの上に引き伸ばした剥離レイヤの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 2 4 】

【図 3 A】一実施形態に従って弁リーフレットを形成中の 1 つのステップを示す上面図であり、この図では、（それぞれ図 2 A と図 2 B に示した）クッションパッドと剥離レイヤで覆ったリーフレットツールが、切断して組み立てるため複合材料の上に配置されている。

【図 3 B】一実施形態に従って弁リーフレットを形成中の 1 つのステップを示す側面図であり、この図では、（それぞれ図 2 A と図 2 B に示した）クッションパッドと剥離レイヤで覆ったリーフレットツールが、切断して組み立てるため複合材料の上に配置されている。

【図 3 C】一実施形態に従って弁リーフレットを形成中の 1 つのステップを示す正面図であり、この図では、（それぞれ図 2 A と図 2 B に示した）クッションパッドと剥離レイヤで覆ったリーフレットツールが、切断して組み立てるため複合材料の上に配置されている。

【 0 0 2 5 】

【図 4】余分なリーフレット材料を切断する前の三リーフレット組立体の一実施形態の上面図である。

【 0 0 2 6 】

【図 5 A】三リーフレット組立体と基部ツールの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 2 7 】

【図 5 B】三リーフレット組立体と基部ツールを揃えて組み立てて基部ツール組立体を形成した状態の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 2 8 】

【図 6 A】ステントフレーム又は支持構造の一実施形態を平坦にした状態の平面図である。

【 0 0 2 9 】

【図 6 B】ポリマー被覆で覆った支持構造の一実施形態を平坦にした状態の平面図である。

【 0 0 3 0 】

【図 7 A】弁リーフレットの形成に使用する延伸フルオロポリマー膜の一実施形態の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【図 7 B】弁リーフレットの形成に使用する延伸フルオロポリマー膜の一実施形態の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【図 7 C】弁リーフレットの形成に使用する延伸フルオロポリマー膜の一実施形態の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【 0 0 3 1 】

【図 8】弁組立体の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 3 2 】

【図 9 A】図 8 の一実施形態による心臓弁組立体の上面図であり、閉鎖位置を示している。

【図 9 B】図 8 の一実施形態による心臓弁組立体の上面図であり、開放位置を示している。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

【図 1 0】実施形態による弁組立体の性能測定に用いる心臓血流拍動再現システムからの出力測定値のグラフである。

【 0 0 3 4 】

【図 1 1 A】実施形態により作成した弁組立体の性能測定に用いる高速疲労試験機からの出力測定値のグラフである。

【図 1 1 B】実施形態により作成した弁組立体の性能測定に用いる高速疲労試験機からの出力測定値のデータチャートである。

【 0 0 3 5 】

【図 1 2 A】本発明による弁組立体の試験中、心臓血流拍動再現システムの一実施形態からの出力を、サイクルがゼロ回のときに測定した値のグラフである。 10

【図 1 2 B】本発明による弁組立体の試験中、心臓血流拍動再現システムの一実施形態からの出力を、サイクルが約2.07億回の後に測定した値のグラフである。

【 0 0 3 6 】

【図 1 3 A】弁組立体の試験中、心臓血流拍動再現システムの実施形態からの出力を、サイクルが約7900万回のときに測定した値のグラフである。

【図 1 3 B】弁組立体の試験中、心臓血流拍動再現システムの実施形態からの出力を、サイクルが約1.98億回の後に測定した値のグラフである。

【 0 0 3 7 】

【図 1 4】心臓弁組立体を製造するためのマンドレルの一実施形態の斜視図である。 20

【 0 0 3 8 】

【図 1 5】心臓弁のための弁フレームの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 3 9 】

【図 1 6】図 1 4 のマンドレルを収容した図 1 5 の弁フレームの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 0 】

【図 1 7】成形された弁の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 1 】

【図 1 8】成形された弁の一実施形態の斜視図であり、隣り合ったリーフレットと弁フレームの柱の間の接合を強化するための取り付け部材を示している。 30

【 0 0 4 2 】

【図 1 9】弁フレームの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 3 】

【図 2 0】図 1 9 の弁フレームで柱にクッションを巻いた状態の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 4 】

【図 2 1】ステレオリソグラフィ法によって形成したマンドレルの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 5 】

【図 2 2】クッションを巻いた図 2 0 の弁フレームを図 2 1 のマンドレルに取り付けた状態の一実施形態の斜視図である。 40

【 0 0 4 6 】

【図 2 3】クッションを巻いた図 2 0 の弁フレームに接続されて支持された弁リーフレットを備えた弁の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 7 】

【図 2 4】弁フレームの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 8 】

【図 2 5】クッションレイヤを有する弁フレームの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 4 9 】

【図 2 6】マンドレルの一実施形態の斜視図である。 50

【 0 0 5 0 】

【図 2 7】弁組立体の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 5 1 】

【図 2 8】マンドレルの一実施形態の斜視図である。

【 0 0 5 2 】

【図 2 9】人工弁の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 5 3 】

【図 3 0 A】一実施形態における、弁リーフレットを形成するのに使用される微小孔性ポリエチレン膜の表面の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【 0 0 5 4 】

【図 3 0 B】一実施形態における、図 3 0 B の微小孔性ポリエチレン膜の横断面の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【 0 0 5 5 】

【図 3 1 A】一実施形態における、弁リーフレットを形成するのに使用される微小孔性延伸ポリエチレン膜の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【 0 0 5 6 】

【図 3 1 B】一実施形態における、図 3 1 B の微小孔性ポリエチレン膜の横断面の走査電子顕微鏡写真の画像である。

【 0 0 5 7 】

【図 3 2 A】圧縮曲げ試験に合格しなかった圧縮曲げ試験試料の端面図である。

【 0 0 5 8 】

【図 3 2 B】圧縮曲げ試験に合格した圧縮曲げ試験試料の端面図である。

【 0 0 5 9 】

【図 3 2 C】圧縮曲げ試験に合格した圧縮曲げ試験試料の端面図である。

【 0 0 6 0 】

【図 3 3】圧縮曲げ試験固定具における圧縮曲げ試験試料の端面図である。

【 0 0 6 1 】

【図 3 4】折り畳まれたリーフレット材料を含むリーフレットを有する人工弁の一実施形態の斜視図である。

【 0 0 6 2 】

【図 3 5 A】2つの折り畳み部分を有するリーフレット材料の端面図である。

【 0 0 6 3 】

【図 3 5 B】図 3 5 A のリーフレット材料の上面図である。

【 0 0 6 4 】

【図 3 5 C】2つの折り畳み部分が結合して折り畳まれたリーフレット材料を画定するように、2つの折り畳み部分が折り畳まれ滑らかにされた、図 3 5 A のリーフレット材料の端面図である。

【 0 0 6 5 】

【図 3 5 D】図 3 5 C のリーフレット材料の上面図である。

【 0 0 6 6 】

【図 3 6】マンドレル上に組み立てられ、折り畳まれたリーフレット材料で巻き付けられるプロセス中である弁フレームの斜視図である。

【 0 0 6 7 】

【図 3 7】折り畳まれたリーフレット材料の上面図であり、折り畳み縁と、リーフレットを画定するカットパターンとを示している。

【 0 0 6 8 】

【図 3 8】折り畳まれたリーフレット自由縁を有するリーフレットの平面図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 9 】

図面にて図示する実施形態およびそれを説明するのに使用される特定の用語について記

10

20

30

40

50

載する。しかしながら、このような実施形態は本発明の範囲を限定するものではなく、本明細書に記載する本発明の本質につき、例示した方法及び装置の改変や更なる修飾をも含め、発明に関する当業者にとって通常思いつく範囲の改変も可能であることを理解されたい。

【0070】

本開示において使用される「マトリックス引張強度」は、特定の条件下における多孔性フルオロポリマー試料の引張強度を指す。試料の空隙率は、引張強度に、試料の密度に対するポリマーの密度の比を乗算した値によって求まる。

【0071】

本明細書中で使用される場合、用語「膜」は、限定されないが、例えば、延伸フルオロポリマーといった、単一の組成物を含む材料の多孔性シートを意味する。

10

【0072】

本明細書中で使用される場合、用語「複合材料」は、限定されないが、例えば、延伸フルオロポリマー等の膜と、限定されないが、例えば、フルオロエラストマー等のエラストマーとの組み合わせを指す。エラストマーは、膜の多孔性構造内に吸収されているか、又は、膜の片側又は両側に被覆されているか、又は、膜に被覆されていることと膜内に吸収されていることの組み合わせが可能である。

【0073】

本明細書中で使用される場合、用語「ラミネート」は、膜、複合材料、又はエラストマーなどの他の材料、及びこれらの組み合わせの多層のレイヤを指す。

20

【0074】

本明細書中で使用される場合、用語「吸収」は、細孔の少なくとも一部に第2の材料を充填するのに用いる任意の方法を指す。

【0075】

細孔がエラストマーで実質的に充填された多孔性膜では、所望の特性を測定するため、適切な溶媒を用いてエラストマーを溶解又は分解した後、リンスし得る。

【0076】

本明細書中で使用される場合、用語「エラストマー (elastomer)」は、1つのポリマー又は複数のポリマーの混合物のうちで、元の長さの少なくとも1.3倍まで伸ばすことができ、解放時には迅速にほぼ元の長さに戻る能力を有するものと定義される。「エラストマー性 (elastomeric)」という用語は、ポリマーがエラストマーと同様の引張特性と復元特性を示すが、必ずしも引張及び/又は復元が同程度である必要はない特性を記述するのに用いる。

30

【0077】

本明細書中で使用される場合、用語「熱可塑性」は、溶融加工可能なポリマーと定義される。熱可塑性ポリマーとは異なり、「熱硬化性」ポリマーは、硬化させたときに不可逆的に固化する、又は「固まる」ポリマーと本明細書では定義される。

【0078】

本明細書中で使用される場合、用語「微細繊維 (fibril)」及び「繊維 (fiber)」は互換的に使用される。

40

【0079】

本明細書中で使用される場合、用語「合成ポリマー」は生物組織に由来しないポリマーを指す。

【0080】

人工弁に関連して本出願で使用する場合、用語「リーフレット」は、圧力差の影響を受けて開放位置と閉鎖位置との間を移動するように作動する一方向弁の部品を指す。開放位置において、リーフレットは、血液が弁を通過して流れるようにする。閉鎖位置において、リーフレットは、弁を通過する逆流を実質的に遮断する。複数のリーフレットを備える実施形態において、各リーフレットは、少なくとも1つの隣接するリーフレットと協働して、血液の逆流を遮断する。本明細書における実施形態にかかるリーフレットは、複合材

50

のレイヤを1枚又は複数枚含む。

【0081】

「フレーム」および「支持構造」という用語は、交換可能に使用され、人工弁として動作可能のようにリーフレットが結合または支持される要素を指す。支持構造は、ステントや導管 (conduits) であってもよいが、これに限定されない。

【0082】

本明細書で使用する場合、「結合 (couple)」とは、直接的または間接的に、永久にまたは一時的に、接続 (connect)、取付 (attach)、付着 (adhere)、貼付 (affix)、または接合 (bond) することを意味する。

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「接合」および「一緒に接合される」は、これに限定されないが、接着剤の使用といった結合を達成するために用いられる追加の材料を使用することなく、任意の適切な手段を用いて永久的に結合することを指す。複数の層を隣接する複数の層といった膜同士と一緒に接合するために使用される1つの方法は、焼結であるが、これに限定されない。接合は、複数の層が直接接触しているときに、複数の層と一緒にカレンダー加工したり延伸するとある程度生じる。

【0084】

本明細書で使用される場合、「層間剥離 (delamination)」は、曲げにより裂けてしまう (split) ことを意味する。

【0085】

本明細書中で使用される場合、用語「焼結」とは、材料を構成する物質の結晶融解温度以上の温度に材料を昇温させるプロセスを指す。

【0086】

本明細書中で使用される場合、用語「多孔性 (porous)」とは、細孔を有することを指す。

【0087】

本明細書で使用される場合、用語「微小孔性 (microporous)」および「微小孔性構造 (microporous structure)」とは、小さな細孔および繊維を有することを指す。具体的には、膜中の繊維の平均直径は1マイクロメートル未満でなければならず、膜の平均流孔径は5マイクロメートル未満でなければならず、あるいは膜の比表面積は4.0m²/cc超でなければならない。これらの特徴のいずれかを有していれば、微小孔性を実証するのに十分である。

【0088】

本明細書で使用する場合、用語「不浸透性」は、以下に説明する液体ピックアップ試験の性能において約10%未満の質量増加を示す物質を指す。あるいは、「不透過性」は、通気性試験にて説明されるような1000秒を超えるガーレー数を指す。いずれの特徴でも不透過性を実証するのに十分である。

【0089】

本明細書中で使用される場合、用語「モノレイヤ (monolayer)」は、1層 (single ply) の薄いシート状の材料からなる構造体を指す。モノレイヤの一例は、1層 (single ply) の薄いシート状の延伸PTFEである。よって、この延伸PTFEは、PTFEの結晶融解温度以上の温度に昇温してもしなくてもよい。モノレイヤの他の一例は、1層 (single ply) の薄いシート状の延伸ポリエチレンである。

【0090】

本明細書中で使用される場合、用語「コヒーレントシングルレイヤ」は、少なくとも1層 (one ply)、つまり、1層 (one ply) 又は隣接する複数の層が互いに結合するように一緒に接合した2層以上 (two or more plies) が、通常混入してしまう不純物を除き唯1つの物質のみからなる同一材料からなる構造体を指す。「同一材料」としては、例えば、前述又は後述するような様々な形態のPTFEが挙げられる。さらに、例えば、「同一材料」として、コヒーレントシングルレイヤ内の様々な微細構造および/または微細繊維配向の

10

20

30

40

50

ePTFE材料が挙げられる。同様に、例えば、「同一材料」は、コヒーレントシングルレイヤ内の様々な微細構造の多孔質ポリエチレン膜が挙げられる。

【0091】

コヒーレントシングルレイヤは、織り物、編み物、フェルトまたは発泡体ではない。コヒーレントシングルレイヤには、これに限定されないが、引き伸ばされて細孔を生成したまたは生じた材料は含む。本明細書で使用される場合、コヒーレントシングルレイヤは繊維または微細繊維構造を画定するが、別個の繊維または微細繊維が長さ方向に絡み合っている（entwined）材料を形成しているのではない。そうではなく、図7A、図7B、図7C、図30A、図30B、図31A、図31Bに示すように、多数の小径の微細繊維が相互接続されて（interconnected）コヒーレントシングルレイヤを形成する。コヒーレントシングルレイヤは、繊維を含み、該繊維はそれらの間の空間を画定する。

10

【0092】

コヒーレントシングルレイヤの一例はモノレイヤである。コヒーレントシングルレイヤの別の一例は、押出助剤を含んでいてもいなくてもよく、引き伸ばされていてもまたはカレンダー加工されてもされていなくてもよいPTFE押出物の2層以上からなる積層体（stack）である。ここで、該積層体は延伸されるが、特に、寸法安定性をもたらす、これらの層を互いに接合させ又はさらに一緒に接合させるために、その後PTFEの結晶融解温度以上の温度に昇温してもよいししなくてもよい。これらの処理工程により、得られた物品の層はそれらの境界面で互いに接合され、それによりコヒーレントシングルレイヤが生成される。コヒーレントシングルレイヤの別の一例は、2層以上の延伸されたPTFE膜からなる積層体であり、特に、寸法安定性をもたらす、これらの層を互いに接合させ又はさらに一緒に接合させるために、PTFEの結晶融解温度以上の温度に昇温されたものである。これらに限定されないが、ポリエチレンおよびポリプロピレンを含む他の材料を使用して、コヒーレントシングルレイヤを形成してもよい。

20

【0093】

本明細書中で使用される場合、用語「不浸透性コヒーレントシングルレイヤ」は、エラストマーが細孔に含まれて該コヒーレントシングルレイヤが不透過性にされている多孔性のコヒーレントシングルレイヤを指す。

【0094】

本明細書中で使用される場合、用語「曲げ破壊」とは、例えば、以下に示すような圧縮曲げ試験の実施において裂け目（split）が生じる場合のように、材料構造が分かれてしまうことを指す。

30

【0095】

本開示は、長く必要とされてきた、心臓弁リーフレット等の高サイクル屈折インプラント用途（high-cycle flexural implant applications）における耐久性及び生体適合性の要求を満たす材料に関する。多孔性フルオロポリマー材料、より具体的にはエラストマーを含まないePTFEで形成された心臓弁リーフレットは、高サイクル屈折試験（high-cycle flex testing）及び動物移植において硬化することが観察されている。

【0096】

一実施形態では、以下により詳しく説明するように、多孔性ポリマー製心臓弁リーフレットの屈曲耐久性は、比較的低強度のエラストマーを細孔に比較的大きな割合で添加することによって有意に増大した。場合により、追加のエラストマーレイヤを複合レイヤの間に追加してもよい。驚くべきことに、多孔性ポリマー膜にエラストマーを吸収させた実施形態では、エラストマーの存在によってリーフレットの全体的な厚さが増大し、エラストマーが付加されたことにより厚さが増大したポリマー部材は、屈曲耐久性を妨げたり低下させることがなかった。さらに、フルオロポリマー部材は、エラストマーの重量%の最小値に始まり、エラストマーの重量%が増大するにつれてよりよい性能を示し、その結果としてインビトロで4000万回超とサイクル寿命が有意に延長し、所定の制御された実験室条件では石灰化（calcification）の兆候を示さなかった。

40

【0097】

50

一実施形態による材料として、延伸フルオロポリマー膜とエラストマー性材料を含む複合材料がある。本発明の精神の範囲内でさまざまなタイプのフルオロポリマー膜とさまざまなタイプのエラストマー性材料の組み合わせが可能であることを容易に理解できるはずである。また、本発明の精神の範囲内で、エラストマー性材料には多数のエラストマーやさまざまなタイプの非エラストマー性成分（例えば無機充填剤、治療薬、放射線不透過性マーカーなど）を含めることが可能であることも容易に理解できるはずである。

【0098】

いくつかの実施形態において、複合材料は、例えば米国特許第7,306,729号に一般的に記載されているように、多孔性ePTFE膜製の延伸フルオロポリマー材料を包含する。他のいくつかの実施形態において、複合材料は、多孔性ポリエチレン膜製のポリエチレン材料

10

【0099】

実施形態で説明する延伸フルオロポリマー材料の形成に用いられる延伸可能なフルオロポリマーは、PTFEホモポリマーを含んでもよい。別の実施形態において、PTFEの混合物、延伸可能な修飾されたPTFE、及び/又はPTFEの延伸コポリマーを使用してもよい。好適なフルオロポリマー材料の例が、例えばBrancaの米国特許第5,708,044号、Baillieの米国特許第6,541,589号、Sabolらの米国特許第7,531,611号、Fordの米国特許出願第11/906,877号、Xuらの米国特許出願第12/410,050号に記載されているが、これらに限定されない。

【0100】

いくつかの実施形態にかかる延伸フルオロポリマーは、リーフレットを所望の性能にするため、好適な任意の微細構造を含んでもよい。一実施形態において、延伸フルオロポリマーは、例えばGoreの米国特許第3,953,566号に記載されているように、微細繊維によって相互に接続されたノードからなる微細構造を含むことができる。一実施形態において、延伸フルオロポリマー膜の微細構造は、図7Aの電子顕微鏡写真に示してあるように、微細繊維によって相互に接続されたノードからなる微細構造を含んでいる。微細繊維はノードから複数の方向へと延びているため、膜は一般に均一な構造を有する。この微細構造を持つ膜は、直交した2つの方向でのマトリックス引張強度の比が、約2未満、おそらくは約1.5未満でありうる。

20

【0101】

別の一実施形態において、延伸フルオロポリマーは、例えば図7Bと図7Cに示してあるように、そしてBacinoの米国特許第7,306,729号に一般に教示されているように、実質的に微細繊維のみからなる微細構造を有してもよい。図7Cは、図7Bに示した延伸フルオロポリマー膜の拡大図で、実質的に微細繊維のみからなる均一な微細構造をより明瞭に示す。図7Bと図7Cに示す実質的に微細繊維のみからなる延伸フルオロポリマー膜は、例えば約 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 超、又は約 $25 \text{ m}^2/\text{g}$ 超という大きな表面積を有してもよく、いくつかの実施形態において、強度のバランスが非常によく、直交した2つの方向でのマトリックス引張強度の積が少なくとも $1.5 \times 10^5 \text{ MPa}^2$ 、及び/又は直交した2つの方向でのマトリックス引張強度の比が約2未満、おそらくは約1.5未満という材料を提供することができる。実施形態によると、延伸フルオロポリマー膜が約 $5 \mu\text{m}$ 未満、約 $1 \mu\text{m}$ 未満、及び約 $0.10 \mu\text{m}$ 未満の平均流孔径を有し得ると予想される。

30

40

【0102】

リーフレットを所望の性能にするため、いくつかの実施形態による延伸フルオロポリマーは適切な任意の厚さと質量にしてもよい。非常に薄くて厚さが約 $1.0 \mu\text{m}$ 未満の延伸フルオロポリマー膜を用いることが望ましい場合がある。別の実施形態において、厚さが約 $0.1 \mu\text{m}$ 超且つ約 $20 \mu\text{m}$ 未満の延伸フルオロポリマー膜を使用することが望ましい場合も。延伸フルオロポリマー膜は、約 $1 \text{ g}/\text{m}^2$ 未満～約 $50 \text{ g}/\text{m}^2$ 超の比質量を有することがある。

【0103】

一実施形態による延伸フルオロポリマーを含む膜は、密度が約 $2.2 \text{ g}/\text{cm}^3$ のPTFEで約50 MPa～約400 MPa以上の範囲のマトリックス引張強度を有することがある。

【0104】

50

追加の材料を細孔の中、又は膜の材料の中、又は膜の層の間に組み込んでリーフレットの所望の特性を増大させてもよい。一実施形態による複合体は、厚さが約500 μm ~ 約0.3 μm 未満のフルオロポリマー膜を含み得る。

【0105】

少なくともいくつかの重要なやり方では、エラストマーと組み合わせた延伸フルオロポリマー膜の実施形態で、高サイクルで屈曲させるインプラントの用途、例えば心臓弁リーフレットで用いるのに必要な性能属性が得られる。例えば、エラストマーを添加すると、ePTFEのみの材料で観察される硬直がなくなるか減少することにより、リーフレットの疲労特性が改善される。それに加え、材料の永続的な変形、例えばしわや折れ目が生じる結果として性能が低下する可能性が減少する。一実施形態において、エラストマーは、延伸フルオロポリマー膜の多孔性構造内の細孔の体積又は空間の実質的にすべてを占める。別の一実施形態において、エラストマーは、少なくとも1つのフルオロポリマー層の実質的にすべての細孔の中に存在する。エラストマーが細孔の体積を充填している、すなわちエラストマーが実質的にすべての細孔の中に存在していることで、望みに反して複合体に組み込まれる可能性のある異物のための空間が小さくなる。そのような異物の一例は、カルシウムである。カルシウムが例えば心臓弁リーフレットで使用する複合材料に組み込まれると、繰り返して動作させている間に物理的損傷が発生し、リーフレットに穴が形成されて血行力学が悪化する可能性がある。

【0106】

一実施形態において、ePTFEと組み合わせたエラストマーは、例えば米国特許第7,462,675号に記載されているように、テトラフルオロエチレン (TFE) とペルフルオロメチルビニルエーテル (PMVE) の熱可塑性コポリマーである。上述のように、エラストマーを延伸フルオロポリマー膜と組み合わせ、エラストマーが、延伸フルオロポリマー膜の中の実質的にすべての空隙又は細孔を占めるようにする。延伸フルオロポリマー膜の細孔へのエラストマーのこのような充填は、さまざまな方法で実行できる。一実施形態において、延伸フルオロポリマー膜の細孔を充填する方法は、延伸フルオロポリマー膜の細孔の一部又は全体に好適に流入するような粘度と表面張力を持つ溶液を作るのに適した溶媒にエラストマーを溶かすステップと、その溶媒を蒸発させて充填剤を残すステップを含む。

【0107】

別の一実施形態において、延伸フルオロポリマー膜の細孔を充填する方法は、分散液によって充填剤を延伸フルオロポリマー膜の細孔の一部又は全体に満たすステップを含む。

【0108】

別の一実施形態において、延伸フルオロポリマー膜の細孔を充填する方法は、熱及び/又は圧力の条件下で多孔性延伸フルオロポリマー膜をエラストマーのシートと接触させ、エラストマーを延伸フルオロポリマー膜の細孔に流入させるステップを含む。

【0109】

別の一実施形態において、延伸フルオロポリマー膜の細孔を充填する方法は、最初にエラストマーのプレポリマーを細孔に満たし、次いでそのエラストマーを少なくとも部分的に硬化させることにより、延伸フルオロポリマー膜の細孔の中でエラストマーを重合させるステップを含む。

【0110】

フルオロポリマー材料又はePTFEから構成されたリーフレットは、エラストマーの重量%が最小値に到達した後、一般にエラストマーの割合が増加するにつれて性能が向上し、その結果としてサイクルの寿命が有意に延長した。一実施形態において、ePTFEと組み合わせたエラストマーは、米国特許第7,462,675号や、当業者に公知である他の文献に記載されているように、テトラフルオロエチレンとペルフルオロメチルビニルエーテルの熱可塑性コポリマーである。例えば実施例1に示す別の一実施形態において、ePTFEに対して53重量%のエラストマーを含む複合体からリーフレットを形成してサイクル試験を実施した。サイクルが約2億回でいくらかの硬直化が観察されたが、流体力学への影響はほんのわずかであった。実施例2のようにエラストマーの重量%を約83重量%まで増やすと、約

10

20

30

40

50

2億回のサイクルでは、硬直化、又は流体力学のマイナスの変化は観察されなかった。逆に、比較例Bのような非複合体製リーフレットでは、すなわちすべてがePTFEであってエラストマーを含まないリーフレットでは、サイクルが約0.4億回になるまでに深刻な硬直化が明らかになった。これらの実施例から証明されるように、多孔性フルオロポリマー膜の耐久性は、比較的強度のエラストマーをフルオロポリマー部材の細孔にかなり大きな割合で添加することによって有意に増大させることができる。フルオロポリマー膜の材料強度が大きいことによっても特定の構造を非常に薄くすることができる。

【0111】

使用するのに適した別の生体適合性ポリマーとして、ウレタン、シリコン（有機ポリシロキサン）、ケイ素-ウレタンのコポリマー、スチレン/イソブチレンコポリマー、ポリイソブチレン、ポリエチレン-コ-ポリ（酢酸ビニル）、ポリエステルコポリマー、ナイロンコポリマー、フッ化炭化水素ポリマーと、これらそれぞれのコポリマー又は混合物からなる群が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0112】

延伸フルオロポリマーに加えて、他の生体適合性合成ポリマーも多孔性膜としての使用に好適であり得る。以下に提供するように、微小孔性ポリエチレンを含む実施形態が、特定の目的に好適な生体適合性ポリマーとして提供される。

【0113】

微小孔性ポリエチレン膜の一実施形態には、実質的に全ての繊維が約1 μ m未満の直径を有する繊維を含む材料のシートが含まれる。微小孔性ポリエチレン膜の別の実施形態には、実質的に全ての繊維が約1 μ m未満の直径を有する繊維を含む不織布材料のシートが含まれる。場合によっては、約10.0 μ m未満の厚みを有する非常に薄い微小孔性ポリエチレン膜を使用することが望まれることもある。他の実施形態において、約0.6 μ m未満の厚みを有する微小孔性ポリエチレン膜を使用することが望まれることもある。

20

【0114】

本明細書における実施形態で開示する微小孔性膜の構造は、その材料の比表面積から判断することによって、織物や、ニットや、繊維巻き（fiber windings）などの他の構造と区別され得ることが理解される。本明細書における微小孔性膜の実施形態は、約4.0 m^2/cc 超の比表面積を有する。本明細書における微小孔性膜の他の実施形態によると、約10.0 m^2/cc 超の比表面積を有する。本明細書中における実施形態は、約4.0 m^2/cc 超～約60 m^2/cc 超の比表面積を有する膜が、リーフレット材料として使用したときに心臓弁の少なくとも、これらに限定されないが、耐久性や耐用年数に有意な改善を提供することが理解される。

30

【0115】

本明細書における実施形態で開示した微小孔性膜は、その材料の繊維直径から判断することによって、織物や、ニットや、繊維巻きなどの他の構造と区別され得ることが理解される。本明細書における微小孔性膜の実施形態は、繊維の大部分が約1 μ m未満の直径を有する繊維を含む。本明細書における微小孔性膜の他の実施形態は、その大部分が約0.1 μ m未満の直径を有する繊維を含む。本明細書における実施形態は、その大部分が約1 μ m～約0.1 μ m未満の繊維を含む膜は、リーフレット材料として使用されるときに心臓弁の少なくとも、これらに限定されないが、耐久性と耐用年数に有意な改善を提供することが認識される。

40

【0116】

実施形態の微小孔性ポリマー膜は、所望のリーフレット性能を達成するための任意の好適な微細構造及びポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態において、微小孔性ポリマー膜は、例えば実施例4に含まれる材料に関して図30A及び30Bに示されている、及び実施例5に含まれる材料に関して図31A及び31Bに示されているものといった、実質的に繊維のみからなる微細構造を有する多孔性ポリエチレンである。図30は、約1 μ m未満の直径を有する繊維のみを実質的に有する多孔性ポリエチレン膜の実質的に均一な微細構造を示す。多孔性ポリエチレン膜は、0.010mmの厚み、31.7%の空隙率、6.42g/

50

m²の質量/面積、及び28.7m²/ccの比表面積を有していた。

【0117】

それぞれ表面及び横断面図である図31A及び31Bは、実施例5に関して以下で記載したプロセスに従って延伸した、それぞれ表面及び横断面図である図30A及び30Bで示したのと同じ多孔性ポリエチレン膜である。延伸ポリエチレン膜は、約1μm未満の直径を有する繊維のみを実質的に有する実質的に均一の微細構造を保っている。延伸ポリエチレン膜は、0.006mmの厚み、44.3%の空隙率、3.14g/m²の質量/面積、及び18.3m²/ccの比表面積を有していた。実施形態によると、微小孔性ポリエチレン膜が、約5μm未満、約1μm未満、さらに約0.10μm未満の平均流孔径を有しうることが予想される。

【0118】

延伸フルオロポリマーに加えて、限定されないが、例えば、延伸ポリマー膜といった他の生体適合性合成ポリマーも多孔性膜としての使用に好適であり得る。以下に提供するように、微小孔性ポリエチレンを含む実施形態が、特定の目的に好適な生体適合性ポリマーとして提供される。

【0119】

複数の実施形態において、人工弁リーフレットは、多孔性合成ポリマーのシングルレイヤ、つまり、多孔性であるコヒーレントシングルレイヤを備え、ここで、細孔がエラストマーを含むことで該コヒーレントシングルレイヤが不浸透性になり、リーフレット材料が画定され、これからリーフレットが作成される。コヒーレントシングルレイヤを備えるリーフレット材料は、圧縮曲げ試験において立証されるように層間剥離抵抗性を示す。

【0120】

他の複数の実施形態において、人工弁リーフレットは、多孔性である少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤを備え、ここで、細孔がエラストマーを含むことで該少なくとも1つのコヒーレントシングルレイヤが不浸透性になる。

【0121】

他の複数の実施形態において、人工弁リーフレットは、多孔性である複数のコヒーレントシングルレイヤを備え、ここで、細孔がエラストマーを含むことで該複数のコヒーレントシングルレイヤが不浸透性になり、これにより前記リーフレットも不浸透性になる。複数のコヒーレントシングルレイヤは、それらの間のエラストマーにより一緒に結合され、マルチコヒーレントシングルレイヤラミネートを形成する。このマルチコヒーレントシングルレイヤラミネートは、リーフレット材料を画定し、この材料からリーフレットを作成できる。

【0122】

本明細書に提示される実施形態によって提供されるリーフレット材料は、人工弁として機能する構造を提供するリーフレットに形成できることが理解される。このようなリーフレットは、更に、縫製、接着、クリップ止め、その他の機械的取り付けを含む任意の適切な手段によってフレームに取り付けてもよい。一実施形態によれば、フレームは、治療部位における血管内送達および展開のために選択的に直径方向に調整可能である。

【0123】

複数の実施形態において、フレームおよび該フレームに結合したリーフレットを備える人工弁を提供する。リーフレットは、唯一のコヒーレントシングルレイヤおよびエラストマーを備える。コヒーレントシングルレイヤは、多孔性構造を有する。エラストマーは細孔内に存在することでコヒーレントシングルレイヤが不浸透性になる。複数の実施形態において、コヒーレントシングルレイヤは、モノレイヤを備える。換言すれば、コヒーレントシングルレイヤは、1層の多孔性合成ポリマー膜を備える。

【0124】

他の複数の実施形態において、コヒーレントシングルレイヤは、本質的にその材料のみからなり、一緒に接合した、複数層の同一材料の多孔性合成ポリマー膜を備える。他の複数の実施形態において、コヒーレントシングルレイヤは、本質的にその材料のみからなり、一緒に接合した、複数層の同一材料の延伸合成ポリマー膜を備える。他の複数の実施形

10

20

30

40

50

態において、コヒーレントシングルレイヤは、複数層のePTFE膜の積み重ね焼結体 (sintered stack) を備える。いくつかの実施形態によれば、合成ポリマー膜は多孔性にされてから、積み重ね構成に配置され、追加の材料を使用することなく、任意の適切な手段により一緒に接合される。いくつかの実施形態によれば、ePTFE膜は、延伸されてから、積み重ね構成に配置され、複数層のePTFE膜と一緒に接合させるためにPTFEの結晶融解温度を超える温度に昇温される。他の複数の実施形態において、複数層の多孔性又は非多孔性合成ポリマー膜は積み重ね構成に配置されてから、多孔性又はより多孔性 (つまり、細孔をより大きくする) にされ、そしてその後、追加の材料を使用することなく、任意の適切な手段により一緒に接合される。他の複数の実施形態において、複数層のPTFE押出シートは積み重ね構成に配置されてから、延伸され、そしてその後複数の延伸PTFEシートと一緒に接合させるためにPTFEの結晶融解温度を超える温度に昇温される。

10

【0125】

いくつかの実施形態によれば、コヒーレントシングルレイヤは、5 μm 未満の孔径を有する。

【0126】

いくつかの実施形態によれば、コヒーレントシングルレイヤは、約1 μm 未満の孔径を有する。

【0127】

いくつかの実施形態によれば、唯一のコヒーレントシングルレイヤを備え、該コヒーレントシングルレイヤの細孔内にエラストマーを含むリーフレットは、少なくとも10重量%のエラストマーを有する。

20

【0128】

いくつかの実施形態によれば、リーフレットは、少なくとも2つの直交した方向に約35 MPa超の引張強度を有する。本明細書に記載のいくつかの実施形態によれば、リーフレットは、最も強い方向の引張強度の、該最も強い方向に直交する方向の引張強度に対する比が約2未満である。

【0129】

複数の実施形態において、リーフレットは、本明細書に記載の圧縮曲げ試験に合格している。圧縮曲げ試験は、高応力状態で長時間保持された場合の材料の凝集破壊 (cohesive failure) に対する抵抗性を評価する。図32Aは、圧縮曲げ試験に合格しなかった圧縮曲げ試験試料36の端面図である。図32B、図32Cは、圧縮曲げ試験に合格した圧縮曲げ試験試料36の端面図を示す。圧縮曲げ試験試料36が圧縮曲げ試験に合格しない場合、少なくとも1つのスプリット39が圧縮曲げ試験試料36の厚さ内に形成される。合成ポリマー膜のモノレイヤを備えるコヒーレントシングルレイヤの実施形態では、スプリットがモノレイヤ内に形成されてもされなくてもよい。複数層の多孔性合成ポリマー膜を備えるコヒーレントシングルレイヤの実施形態では、スプリットが合成ポリマー膜の2層の間に形成されてもされなくてもよい。屈曲部38における圧縮曲げ試験試料36はしわまたは膨らみ37を示すことがあり、これは1つまたは複数のスプリット39が形成されない限り、圧縮曲げ試験に不合格となる破壊状態とはみなされない。

30

【0130】

複数の実施形態において、リーフレットは、本明細書に記載の圧縮永久ひずみ試験において10%未満の圧縮永久ひずみを有する。圧縮永久ひずみ試験は、材料を圧縮荷重下に置き、それを回復させた後の厚さの変化に抵抗する材料の能力を評価する。例えば、圧縮永久ひずみの値が低い場合、間接的に、多孔性材料の細孔がエラストマーを含有することを示す。多孔性材料にエラストマーを添加することにより、圧縮永久ひずみを減少させることができる。

40

【0131】

エラストマーを多孔性構造体に導入する前後の材料を区別するために光透過率試験を行った。コヒーレントシングルレイヤ及びエラストマーを備えるリーフレット材料は、少なくとも60%の光透過率を示した。いくつかの実施形態によれば、リーフレットは、本明細

50

書に記載の光透過率試験において少なくとも80%の光透過率を有する。光透過率試験は、光が散乱せずサンプルを透過する能力を評価する。光透過率が高い場合、多孔性材料が不浸透性になるように多孔性材料の孔がエラストマーで十分に充填されていることを示す。

【0132】

コヒーレントシングルレイヤの構造体は、以下の3つの方法のいずれかで作成することができる。

1. 1層の多孔性合成ポリマー膜、換言すれば、モノレイヤを作成する。
2. 同一材料の多孔性合成ポリマー膜を複数層積み重ねて、追加の材料を使用することなく、任意の適切な手段を用いて一緒に接合する。
3. 多孔性又は非多孔性の合成ポリマー膜を複数層積み重ねて、多孔性又はより多孔性（つまり、細孔をより大きくする）にし、追加の材料を使用することなく、任意の適切な手段を用いて一緒に接合する。

10

【0133】

コヒーレントシングルレイヤ、具体的にはPTFE膜の実施形態の例として、上述のコヒーレントシングルレイヤの3種の構造体は、以下のように作成される。以下ではPTFEについて説明するが、ポリエチレンおよびポリプロピレンを含むがこれらに限定されない他の材料を使用して、実施例9に示すようなコヒーレントシングルレイヤを形成してもよい。

【0134】

1つの実施形態によれば、リーフレットは、多孔性である少なくとも1つのePTFE膜を備え、ここで、細孔がエラストマーを含むことで該ePTFE膜が不浸透性になり、これによりリーフレットも不浸透性になる。本明細書では、唯一のePTFE膜をモノレイヤと呼ぶ。

20

【0135】

1つの実施形態によれば、細孔内に存在するエラストマーは架橋されていてもよい。

【0136】

1つの実施形態によれば、リーフレットは、多孔性であるモノレイヤを備え、モノレイヤは、リーフレットが不浸透性になるように細孔内にエラストマーを含む。1つの実施形態によれば、リーフレットは、少なくとも60%の光透過率を有し得る。少なくとも60%の光透過率だと、モノレイヤが不透過性になるのに十分なエラストマーが細孔内に存在することが確実である。

【0137】

モノレイヤから構築されたリーフレットは、約150 μm 以下の厚さを有してもよい。

30

【0138】

別の1つの実施形態によれば、リーフレットは、多孔性である複数層のePTFE膜を備え、これらの複数層は、延伸されてから、積み重ね構成に配置され、これらの複数層と一緒に接合するようにPTFEの結晶融解温度を超える温度に昇温され、多孔性のコヒーレントシングルレイヤは作成される。リーフレットは、コヒーレントシングルレイヤの細孔にエラストマーを更に含むことで、コヒーレントシングルレイヤが不浸透性になり、これによりリーフレットも不浸透性になる。

【0139】

1つの実施形態によれば、リーフレットは、上述の方法で形成された多孔性である複数層のePTFE膜を備え、これらの複数層と一緒に接合されて多孔性のコヒーレントシングルレイヤは作成される。リーフレットが、少なくとも60%の光透過率を有するように、リーフレットは、細孔内にエラストマーを更に含む。少なくとも60%の光透過率だと、コヒーレントシングルレイヤが不浸透性になり、これによりリーフレットも不浸透性になるのに十分なエラストマーが細孔内に存在することが確実である。

40

【0140】

1つの実施形態によれば、細孔内に存在するエラストマーは架橋されていてもよい。

【0141】

上述のようなコヒーレントシングルレイヤを含むリーフレットは、約150 μm 以下の厚さを有してもよい。

50

【0142】

別の1つの実施形態によれば、リーフレットは、複数層のPTFE押出シートを備え、これらの複数層が積み重ねられてから、多孔性又はより多孔性になるように延伸され、そして延伸後、これらの複数層を更に接合するようにPTFEの結晶融解温度を超える温度に昇温され、多孔性のコヒーレントシングルレイヤは作成される。リーフレットが、少なくとも60%の光透過率を有するように、リーフレットは、コヒーレントシングルレイヤの細孔内にエラストマーを更に含み、これによりコヒーレントシングルレイヤが不浸透性になっている。

【0143】

1つの実施形態によれば、細孔内に存在するエラストマーは架橋されていてもよい。

10

【0144】

1つの実施形態によれば、リーフレットは、上述の方法で形成された複数層のePTFE膜を備え、これらの複数層と一緒に接合されて多孔性のコヒーレントシングルレイヤは作成される。リーフレットが、少なくとも60%の光透過率を有するように、リーフレットは、細孔内にエラストマーを更に含む。少なくとも60%の光透過率だと、コヒーレントシングルレイヤが不浸透性になるのに十分なエラストマーが細孔内に存在することが確実である。

【0145】

上述のようにコヒーレントシングルレイヤから構築されたリーフレットは、約150 μm 以下の厚さを有してもよい。

20

【0146】

図34は、折り畳まれたリーフレット材料からなるリーフレット60を有する人工弁70の一実施形態の斜視図である。各リーフレット60は、それを構成するリーフレット材料が折り畳まれている折り畳み縁(folded edge)54によって画定されるリーフレット自由縁62を有する。リーフレット材料50内に形成された切断縁によって画定されるリーフレット自由縁62とは対照的に、折り畳み縁54は、リーフレット材料50の1つまたは複数のレイヤおよび/または層の切断縁を露出させない。

【0147】

図35Aおよび図35Bは、それぞれ、折り畳み線(fold line)53に沿って矢印59によって示されるおおよその方向に折り畳み可能な2つの折り畳み部分(folding portions)52a、52bを有するリーフレット材料50の端面図および上面図である。図35Cおよび図35Dは、それぞれ、2つの折り畳み部分52a、52bが折り畳まれた、図35Aのリーフレット材料50の端面図および上面図であり、2つの折り畳み部分52a、52bが重なって折り畳まれたリーフレット材料50aを画定している。折り畳まれたリーフレット材料50aは、折り畳み縁54と、この折り畳み縁54の反対側の折り畳まれていない縁55とを画定する。折り畳み縁54は、図34に示されるような、人工弁70として組み立てられたときにリーフレット60が折り畳まれたリーフレット自由縁64を画定する。換言すれば、この実施形態では、リーフレット自由縁62は、折り畳まれたリーフレット自由縁64である。

30

【0148】

図36は、図34の折り畳まれたリーフレット自由縁64を有する人工弁70を製造する方法の一実施形態による、マンドレル1200上に組み立てられ、折り畳まれたリーフレット材料50aで巻き付けられるプロセス中である弁フレーム1000の斜視図である。弁フレーム1000は、マンドレル1200上にスライドされる。折り畳まれたリーフレット材料50aは、弁フレーム1000の弁フレーム外面1002の周りに一旦巻き付けられ、これに結合される。折り畳み縁54は、弁フレーム1000のフレームベース1103と反対側に面しており、折り畳まれたリーフレット自由縁64を画定する。図34は、上述の方法によって作成した折り畳まれたリーフレット自由縁64を示す人工弁70の斜視図である。

40

【0149】

他の複数の実施形態において、折り畳まれたリーフレット材料50aは、弁フレーム外面ではなく、弁フレーム1000の弁フレーム内面に結合されてもよい。別の実施形態によれば

50

、リーフレット材料50がマンドレル1200の周りに巻き付けられ、弁フレーム1000は、折り畳み部分52aなどのリーフレット材料50の一部の上をスライドする。弁フレームを過ぎて伸びるリーフレット材料50の部分、例えば折り畳み部分52bは、フレーム外面上で裏返り、折り畳み縁54を画定する。リーフレット材料50は、弁フレーム1000およびリーフレット材料50自身と結合し、折り畳まれたリーフレット材料50aおよび折り畳まれたリーフレット自由縁64を画定する。

【0150】

他の複数の実施形態において、折り畳まれたリーフレット材料50aから単一のリーフレット60を切り出すことができる。図37は、折り畳まれたリーフレット材料50aの上面図であり、折り畳み縁54と、リーフレット60を画定するカットパターン58とを示している。図38は、折り畳まれたリーフレット材料50aからカットパターン58に沿って切断された後、折り畳まれたリーフレット自由縁64を有するリーフレット60の平面図である。折り畳まれたリーフレット材料50aは、カットパターン58に沿って切断され、リーフレット60のカットライン57を形成する。カットライン57に隣接するリーフレット60の部分は、限定されないが、例えば、弁フレーム1000または導管のような構造体に後に結合することができる部分である。折り畳まれたリーフレット材料50aの折り畳み縁54の、構造体に直接結合されていない部分は、折り畳まれたリーフレットの自由縁64を画定する。

【0151】

複数の実施形態において、折り畳まれたリーフレットの自由縁64を含むリーフレット60のリーフレット材料50は、1つまたは複数の膜、ラミネート、および/またはコヒーレントシングルレイヤを有する複合材料を含んでもよい。

【0152】

以下の非限定的な実施例は、様々な実施形態をさらに例示するために提供される。

【0153】

実施例1

一実施形態により、心臓弁リーフレットを、延伸フルオロポリマー膜とエラストマー性材料を有する複合材料から形成し、バルーンを伸展可能な金属製ステントに接合した。そのプロセスを以下に記載する。

【0154】

1つのePTFE層を折り曲げて合計で4つの層にすることにより、ツール用の厚い犠牲クッションパッド又は層を形成した。ePTFE層は、幅が約5cm(2インチ)、厚さが約0.5mm(0.02インチ)であり、圧縮性が大きいいため、クッションパッドを形成する。図1と図2からわかるように、次にこのクッションパッド200を、全体を100で示したリーフレットツールの上で引き伸ばした(図2)。リーフレットツール100は、リーフレット部102と、本体部104と、底端部106を備えている。リーフレットツール100のリーフレット部102は、一般にアーチ形凸状である端部面103を有する。リーフレットツール100を矢印(図2A)で示した方向に押し付けることにより、クッションパッド200をリーフレットツール100のリーフレット部102の端部面103の上で引き伸ばして滑らかにした。クッションパッド200の周縁部202をリーフレットツール100の底端部106の上まで引き伸ばし、擦ってクッションパッド200を所定の位置に保持した(図2B)。

【0155】

図2Bを参照すると、次に、前のステップにおいてクッションパッド200で覆ったリーフレットツール100のリーフレット部102の上に剥離層204を引き伸ばした。一実施形態において、剥離層204は、フッ化エチレンプロピレン(FEP)の層を外面又は外側に沿って配置した実質的に非多孔性のePTFEから作製した。FEP層がクッションパッド200の方を向くとともに、実質的に非多孔性のePTFEがクッションパッド200の外側を向くようにして、すなわちクッションパッド200から離れるようにして、リーフレットツール100の上で剥離層204を引き伸ばした。剥離層204は、厚さが約25 μ mであり、十分な長さがあるため、リーフレットツール100の底端部106の上まで引っ張ることができた。前のステップにおけるクッションパッド200と同様、剥離層204の周縁部206をリーフレットツール100の底端部10

6に向かって引っ張った後、拭いてリーフレットツール100の底端部106に取り付け、剥離層204を所定の位置に保持した。次に、必要に応じ、剥離層204のFEP層を点状に熔融させ、ハンダごてを用いてクッションパッド200に固定した。

【0156】

上記ステップ1)及び2)の操作を繰り返し、3つの独立したリーフレットツールを用意した。それぞれのリーフレットツールが、剥離層で覆ったクッションパッドを有していた。

【0157】

フルオロエラストマーを吸収させたePTFE膜を含む複合材料から、一実施形態によるリーフレット材料を形成した。円形マンドレルを幅が約10cmの複合材料のシートで包み、チューブを形成した。複合材料は、3つの層で構成されていた。すなわち、2つのePTFE製外側層と、その間に挟まれたフルオロエラストマー製内側層である。ePTFE膜は、米国特許第7,306,729号に記載されている一般的な教示内容に従って製造した。フルオロエラストマーは、米国特許第7,462,675号に記載されている一般的な教示内容に従って製造した。別のフルオロエラストマーも好適であることがあり、米国特許出願公開第2004/0024448号に記載されている。

【0158】

ePTFE膜は以下の特性を有していた：厚さ = 約15 μm ；最大強度の方向のMTS = 約400 MPa；直交する方向のMTS強度 = 約250 MPa；密度 = 約0.34 g/cm^3 ；IBP = 約660 kPa。

【0159】

コポリマーは、約65～70重量%のペルフルオロメチルビニルエーテルと、それと補完的に (complementally) 約35～30重量%のテトラフルオロエチレンから本質的になる。

【0160】

ePTFEに対するフルオロエラストマーの重量%は約53%であった。

【0161】

多層複合体は以下の特性を有していた：厚さ約40 μm ；密度約1.2 g/cm^3 ；破断させるための力/最大強度の方向の幅 = 約0.953 kg/cm ；最大強度の方向の引張強度 = 約23.5 MPa (3,400 psi)；破断させるための力/直交する方向の幅 = 約0.87 kg/cm ；直交する方向の引張強度 = 約21.4 MPa (3,100 psi)；IPA泡立ち点 (バブルポイント) = 約12.3 MPa 超；ガーレー数 = 約1,800秒超；質量/面積 = 約14 g/m^2 。

【0162】

以下の試験法を利用してePTFE層と多層複合体の特徴を調べた。

【0163】

厚さは、日本で製造されたミットヨ社の挟みゲージAbsolute、直径12.7mm (0.50インチ)、モデルID - C112E、シリアル番号10299を用いて測定した。密度は、化学天秤Mettler PM400 (ニュージャージー州、米国)を用いて重量/体積を計算することによって求めた。破断させる力と引張強度は、平坦な向かい合った顎部を有するInstron社のモデル5500R (ノーウッド、マサチューセッツ州)を用い、負荷セル50kg、ゲージ長 = 25.4cm、クロスヘッド速度 = 25mm/分 (歪み速度 = 100%/分)で測定した。IPA泡立ち点は、圧力勾配の速度を1.38 kPa/秒 (0.2 psi/秒)、試験面積を3.14 cm^2 にして、IPA泡立ち点試験機であるPressure Regulator Industrial Data Systems社のモデルLG-APOK (ソールトレイクシティ、ユタ州、米国)によって測定した。ガーレー数は、ガーレー試験機 (モデル4110 (トロイ、ニューヨーク州、米国))を用い、124mmの水圧下で100 cm^3 の空気が6.45 cm^2 のサンプルを通過する時間 (単位は秒)として求めた。

【0164】

特に断わらない限り、これらの試験法を利用して以下の実施例のデータを得た。

【0165】

膜の強度が大きい方向がマンドレルの軸方向を向くようにして、直径約28mm (1.1インチ)のマンドレルを複合材料層で包んだ。それぞれの複合材料層は、2つのePTFE製外側層と、その間に配置されたフルオロエラストマー製内側層を備えている。一実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、一般にマンドレルの外周を、螺旋状にせずに、4つの複合材料層で包んだ。複合材料はわずかに粘着性を持っていたため、自己接着が可能であった。マンドレルの表面上のまま、おおそマンドレルの長軸に沿って複合材料に長手方向に切り込みを入れ、約10cm（4インチ）×約90mm（3.5インチ）のシートを形成した。

【0166】

得られたリーフレット材料（すなわちステップ4からの複合材料）のシートを切断し、剥離層204で覆ったクッションパッド200を有するリーフレットツール100を包んだ。より具体的には、図3A～図3Cに示してあるように、リーフレット材料300を平坦な切断面の上に置いた。次に、クッションパッド200と剥離層204を有するリーフレットツール100をリーフレット材料300の上にほぼ図示してあるように揃えた。次に、カミソリの刃を用いてリーフレット材料300に4つのスリット302、304、306、308を形成した。一対のスリット302、304は、リーフレットツール100の一方の側から延びて、リーフレット材料300の一端300aで終わっている。他方の一対のスリット306、308は、リーフレットツール100の反対側から延びて、リーフレット材料300の反対側の端300bで終わっている。スリット302、304、306、308は、リーフレットツール100のリーフレット部102から離れていた。スリット302、304、306、308は、リーフレットツール100の下方で突起していなかった。個々のスリットの幅は実際の縮尺では示していないことに注意されたい。リーフレット材料300のスリット302、304、306、308により、折り畳み部分310と、一対の帯状部312、314と、リーフレット材料315の過剰材料部が形成された。次に、折り畳み部分310を全体として図3Cの矢印316で示した方向に折り曲げ、これまでのステップでクッションパッド200と剥離層204によって覆ってあったリーフレットツール100の上で滑らかにした。

【0167】

次に、リーフレット材料315をリーフレット部102の上、特にリーフレットツール100の端面103の上に引き伸ばし、滑らかにした。ステップ4）と5）を繰り返し、3つの独立なリーフレット組立体を形成した。次に、これら3つのリーフレット組立体402、404、406をまとめて固定し、図4に示すような三リーフレット組立体400を形成した。図には3つの独立なリーフレット組立体402、404、406が示されていて、それぞれが、三リーフレット組立体400の周辺部を超えておおそ径方向に延びるリーフレット材料315の過剰材料部を有する。

【0168】

次に、三リーフレット組立体のリーフレットツールの端面と係合するキャビティを有し、余分なリーフレット領域を切除して3つのリーフレットを形成する基部ツールを設けた。図5Aを参照すると、基部ツールは全体を500で示してあり、端部501と反対側の底端部503の間を長手方向に延びている。3つの凹状キャビティ502、504、506が基部ツール500の端部501に形成されている。それぞれの凹状キャビティ502、504、506は、3つのリーフレット組立体402、404、406のうちの1つの端面103をフィットさせるように、又は収容するように形成される。径方向に延びる3つの要素508、510、512が、基部ツール500のその端部から外側に延びている。それぞれの要素508、510、512は、隣り合ったペアの凹状キャビティ502、504、506の間に配置されている。

【0169】

次に、ステップ1と2でリーフレットツールを用意したのと同様のやり方で、圧縮パッドと剥離層（図示せず）を有する基部ツール500を用意した。それぞれのリーフレットツールに関してステップ1と2で説明したように、圧縮パッドと剥離層を同様にして引き伸ばして基部ツール500に固定し、基部ツール組立体を形成した。

【0170】

図5Bに示すように、次に、基部ツール組立体（便宜上、基部ツール500として示し、クッションパッドと剥離層は示さない）と三リーフレット組立体（全体を400で示す）をおおよそ軸方向で揃えて各リーフレットツール100の端面（図示せず）を基部ツール（全体を500で示す）の端部501の凹状キャビティ（図示せず）のうちの1つの中に収容し、組み合わされたツール組立体を形成した。

【 0 1 7 1 】

次に、バルーンを延伸させることのできる金属製ステントを製造した。壁の厚さが約0.5mm (0.020インチ) で直径が約2.5cm (1.0インチ) のステンレス鋼製チューブ316をレーザーで切断した。このチューブにパターンを刻み、環状に切断したステントフレーム又は支持構造を形成し、図 6 A において、全体を600とし、平坦にした状態の平面図として示してある。支持構造600は、複数の小さな閉鎖セル602と、複数の大きな閉鎖セル604と、複数のリーフレット閉鎖セル606を備えている。図 6 A では、平坦にした状態の平面図であるという理由で、複数のリーフレット閉鎖セル606のうちの1つが開放セルのように見えることに注意されたい。小さな閉鎖セル602、大きな閉鎖セル604、及びリーフレットの閉鎖セル606は、およそ列に沿って配置され、支持構造600の環状形を形成する。

10

【 0 1 7 2 】

次に、レーザーで切断したステントフレームにポリマー材料を付着させた。最初に、直径が約2.5cm (1.0インチ) のマンドレル (図示せず) をePTFE膜の犠牲用圧縮層で重複がないようにして包んだ。ePTFE膜の犠牲用圧縮層は、厚さが約0.5mm (0.02インチ)、幅が約10cm (4インチ) であり、柔軟性と圧縮性を有しており柔軟な犠牲用圧縮層になっていた。

【 0 1 7 3 】

次に、実質的に非多孔性のePTFEフィルムの4つの層で、圧縮層膜の上からマンドレルを包んだ。実質的に非多孔性のePTFEフィルムは、厚さが約25 μm (0.001インチ)、幅が約10cm (4インチ) であり、一方の側にFEP層を備えていた。実質的に非多孔性のePTFEフィルムを、FEPがマンドレルとは逆の方向を向くようにして包んだ。実質的に非多孔性のePTFEフィルムは、ステップ2) で上述して剥離層の特性を有していた。

20

【 0 1 7 4 】

溶融押し出しと引き伸ばしを利用してタイプ1 (ASTM D3368) FEPの薄いフィルムを構成した。ステップ10では圧縮層膜で包み、ステップ11では実質的に非多孔性のePTFEフィルムの4つの層で包んだマンドレルに、このタイプ1 (ASTM D3368) FEPの薄いフィルムをさらに10層追加した。タイプ1 (ASTM D3368) FEPフィルムは、厚さが約40 μm (0.0016インチ)、幅が約7.7cm (3インチ) であった。

【 0 1 7 5 】

次に、この包まれた状態のマンドレルを空気対流炉の中で約320 °Cにて約5分間にわたって熱処理した後、冷却した。

30

【 0 1 7 6 】

次に、支持構造 (図 6 A では600で示す) を、包まれた状態で熱処理したマンドレルの上に配置した。次に、包まれた状態のマンドレルの上に配置した支持構造を、(ステップ12で用意した) タイプ1 (ASTM D3368) FEPフィルムの2つの追加層で包んだ。

【 0 1 7 7 】

次に、包まれた状態のマンドレルとその上に支持されている支持構造を空気対流炉の中で約320 °Cにて約10分間にわたって熱処理した後、冷却することにより、ポリマーで被覆した支持構造を形成した。

【 0 1 7 8 】

40

次に、ポリマーで被覆した支持構造を外科用メスでトリムし、トリムされたステントフレームを形成した。このステントフレームは、図 6 B では全体を700で、平坦にした状態の平面図として示してある。より具体的には、1つのやり方では、支持構造 (図 6 A、600) の縁部から約2mm (0.08インチ) はみ出した状態でポリマー被覆をトリムし、縁部の輪郭708をさまざまな形態にした。別のやり方では、ポリマー被覆をすべてのセルに広げ、各セルの中にウェブを形成した。どちらの場合にも、支持構造600がポリマー被覆702の中に完全に封入された状態で、トリムしたステントフレーム700が形成された。トリムしたステントフレーム700は、数と一般に形状が複数のリーフレット閉鎖セル606 (図 6 A) に対応する複数のリーフレット開口部704を含む。さらに、図 6 B に示してあるように、小さな閉鎖セルのポリマー被覆702のそれぞれにスリット706が形成されている。具体的には

50

、各スリット706は直線状であり、環状支持構造600の長手方向の中心軸（図示せず）におおよそ平行である。

【0179】

次に、トリムしたステントフレームを、ステップ8から得た組み合わされたツール組立体の上に配置した。リーフレットツールのリーフレット部（102）を、トリムしたステントフレームのリーフレット開口部（図6Bでは704）に揃えた。3つの余分なリーフレット材料領域（図4では315）をステントフレームのリーフレット開口部を通じて引き出した。3対の帯状部（図3Aでは312、314）のそれぞれをスリット（図6Bでは706）の1つを通じて引き出し、トリムしたステントフレームの周囲に巻いた。帯状部の各ペアを、互いに反対側の向きに巻いた。次に、ハンダごてを用い、6つの帯状部を、トリムしたステントフレームに熱融着させた。

10

【0180】

次に、組み合わされたツール組立体（ステップ8）と、巻いて熱融着させた帯状部を有するトリムしたステントフレームを、回転チャック機構に取り付けた。次に、この回転チャック機構を調節して長手方向の圧縮負荷を軽くかけた。次に、ハンダごてを用い、余分なリーフレット材料領域（図4では315）を基部ツール（図5では500）に付着させた。

【0181】

次に、ステップ18の組み合わされたツールを、（ステップ12からの）タイプ1（ASTM D3368）FEPフィルムの2つの追加層で包んだ。次に、複合体（ステップ4）の3つの追加層で上から包み、トリムしたステントフレームに付着させた。

20

【0182】

最終熱処理の準備として、圧縮テープと圧縮繊維の剥離層と犠牲層を、ステップ19から得た組立体の周辺部と長手方向の両方に付着させた。その後の熱処理の間、圧縮テープ／繊維が周辺部と長手方向の両方から組立体と接触してその組立体を圧縮する。圧縮テープの犠牲層をステップ19から得た組立体の周囲に螺旋状に巻いた。この圧縮テープは、ステップ10にて前述したePTFEの犠牲圧縮層の特性を有していた。次に、ePTFE圧縮繊維を圧縮テープの上からきつく巻いた。外周に圧縮繊維を密な間隔で螺旋状に約100回巻いた。ePTFE圧縮繊維は直径が約1mm（0.04インチ）であり、十分に加熱すると長手方向に収縮する構造であった。次に、固定された組立体を回転チャック機構から外した。次に、犠牲圧縮テープの3つの層を組立体のまわりに長手方向に巻いた。次に、長手方向の圧縮テープの上から圧縮繊維を約20回長手方向に巻いた。

30

【0183】

次に、ステップ20から得た組立体を空気対流炉の中で約280℃にて約90分間にわたって熱処理した後、室温の水で急冷した。この熱処理ステップにより、ステップ4に記載したリーフレット材料の製造に用いるePTFE膜の細孔の中に熱可塑性フルオロエラストマーが流入しやすくなる。

【0184】

次に、犠牲用圧縮テープ／繊維を除去した。ポリマー材料をトリムしてリーフレットと基部ツールを分離した。次に、ステントのポリマー層をトリムし、リーフレットが付着したステントフレームを取り出した。次にリーフレットをトリムし、図8に全体を800で示す弁組立体を得た。

40

【0185】

得られた弁組立体800は、一実施形態によれば、複数の細孔を有する少なくとも1つのフルオロポリマー層と、その少なくとも1つのフルオロポリマー層の実質的にすべての細孔の中に存在するエラストマーとを含む複合材料から形成されたリーフレット802を備えている。各リーフレット802は、血液が弁組立体を通して流れることを阻止する図9Aに示す閉鎖位置と、血液が弁組立体を通して流れることが可能な図9Bに示す開放位置の間を移動可能である。したがって弁組立体800のリーフレット802は、閉鎖位置と開放位置の間を繰り返して移動して、ヒト患者の血流の方向をおおよそ調節する。

【0186】

50

弁を横断する典型的な解剖学的圧力と流れをリアルタイム脈拍再現装置で測定して特定の弁組立体に関する初期データセット、すなわち“ゼロ疲労”データセットを生成させることにより、各弁組立体のリーフレットの性能を特徴づけた。次に弁組立体を高速疲労試験機に移し、約2.07億回にわたってサイクルさせた。約1億回の各ブロックが終了した後、弁をリアルタイム脈拍再現装置に戻し、性能パラメータを再度測定した。

【0187】

流れ性能は以下の方法で特徴づけた。

【0188】

弁組立体をシリコン製環状リング（支持構造）に嵌め込み、リアルタイム脈拍再現装置で弁組立体を評価した。嵌め込みは、脈拍再現装置の製造者（ViVitro Laboratories社、ヴィクトリア、ブリティッシュコロンビア州、カナダ国）の推奨に従って実施した。

【0189】

次に、嵌め込んだ弁組立体をリアルタイム左心臓血流拍動再現システムの中に配置した。この流れ脈拍再現システムは、VSI ViVitro Systems社（ヴィクトリアBC、カナダ国）製であり以下の部品を備えていた：スーパーポンプ、サーボパワー増幅器、部品番号SPA3 891；スーパーポンプヘッド、部品番号SPH 5891B、シリンダの面積38.320 cm²；弁ステーション／固定部；波形発生装置、TriPack、部品番号TP 2001；センサーインターフェイス、部品番号VB 2004；センサー増幅部品、部品番号AM 9991；矩形波電磁流量計（Carolina Medical Electronics社、イーストベンド、ノースカロライナ州、米国）。

【0190】

一般に、流れ脈拍再現装置では固定変位ピストンポンプを利用して試験中の弁を通過する所望の流体流を発生させる。

【0191】

心臓血流拍動再現システムを調節し、所望の流れ、平均圧力、シミュレーション脈拍数を生成させた。次に、試験対象の弁を約5～20分間にわたってサイクルさせた。

【0192】

試験期間中に圧力と流れのデータを測定して収集した。データには、心室圧、大動脈圧、流速、ポンプのピストン位置が含まれている。図10は、心臓血流拍動再現システムからのデータのグラフである。

【0193】

弁を特徴づけるためと、疲労試験後の弁と比較するために用いたパラメータは、前進流の圧力がプラスである間に開放状態の弁を横断する圧力低下と、オリフィスの有効面積と、逆流率である。

【0194】

特徴づけの後、弁組立体を流れ脈拍再現システムから外し、高速疲労試験機の中に配置した。Dynatek（ガレーナ、ミズーリ州、米国）から供給された6位置心臓弁耐久性試験機、部品番号M6を、Dynatek Delta DC 7000制御装置で駆動した。この高速疲労試験機は、約780回／分という反復速度で流体に弁組立体を通過させる。試験中、チューニングしたストロボ光を用いて弁組立体を目視で調べることができる。図11Aと図11Bに示すように、閉鎖状態の弁を横断する圧力低下もモニタすることができる。図11Aと図11Bには、高速疲労試験機が一定の圧力波形を生成し続けていたことが確認できるデータセットを示す。

【0195】

弁組立体を連続的にサイクルさせ、目視での変化と圧力低下の変化を定期的にモニタした。約2億回のサイクルの後、弁組立体を高速疲労試験機から外し、リアルタイム脈拍再現装置に戻した。圧力と流れのデータを回収し、回収してある元のデータと比較した。

【0196】

図12Aに、リアルタイム心臓血流拍動再現システムからの測定データ出力を示すスクリーンショットを示す。図示されるのは心室圧、大動脈圧、流速である。特定の弁の初期データ、すなわち「ゼロ疲労」データを図12Aに示す。特定の同じ弁で同じ測定を実施

10

20

30

40

50

し、2.07億回のサイクルの後にデータを収集した。その特定の弁での2.07億回のサイクル後のデータを図12Bに示す。両方の測定値のセットは、5リットル/分の流速と、サイクル70回/分の速度で採取した。図12Aと12Bを比較することで、波形が実質的に同じであることが容易にわかる。これは、約2.07億回のサイクルの後にリーフレットの性能が実質的に変化しなかったことを示している。サイクルが0回と2.07億回の時点で測定した圧力低下、オリフィスの有効面積（EOA）、逆流率を以下の表1にまとめてある。

【0197】

【表1】

| サイクル回数 (億回) | 圧力低下 (mm Hg) | EOA (cm ²) | 逆流率 (%) |
|----------------|-----------------|---------------------------|------------|
| 0 | 5.7 | 2.78 | 12.7 |
| 2.07 | 7.7 | 2.38 | 9.6 |

10

【0198】

一般に、本明細書に記載の実施形態に従い構成した弁リーフレットは、2.07億回のサイクルの後で、破れ、穴、永続的な歪みなどの物理的又は機械的な劣化は見られなかった、その結果として、2.07億回のサイクルの後でさえ、弁リーフレットの閉鎖状態と開放状態において視認可能な変化又は劣化が見られなかった。

20

【0199】

実施例2

堅固な金属製フレームに接合したポリマー製リーフレットを備える心臓弁の一実施形態を以下のプロセスの実施形態に従って構成した。

【0200】

図14に示す形状のPTFEからマンドレル900を加工した。マンドレル900は、第1の端部902と、その第1の端部902の反対側である第2の端部904を有し、その両端部の間を長手方向に延びている。マンドレル900は、一般に3つのアーチ形凸状葉部912（図示してあるのは2つ）を有する外面910を持つ。各葉部は、完成した弁組立体（図示せず）のリーフレット（図示せず）をおおよそ形成する。外面910には、弁フレーム（図15では930）の表面にリーフレットを形成する前に弁フレームを凸状葉部912に対して位置決めするためのフレーム着座領域920も含まれている。

30

【0201】

外径が約25.4mmで壁厚が約0.5mmのある長さの316ステンレス鋼製チューブから、図15に示す形状の弁フレーム930にレーザーで切断した。図示した実施形態において、弁フレーム930は、底端部932と、反対側の上端の間を軸方向に延びている。反対側の上端は、想定する完成した弁組立体（図示せず）のリーフレットの数に対応する、軸方向に延びる尖塔形の複数の柱934によっておおよそ規定される。図示した具体的な実施形態において、弁フレーム930に3つの柱934が形成されている。

【0202】

厚さ約4μmのFEPフィルム（図示せず）の2つの層で弁フレーム930のまわりを包み、炉の中で約270℃にて約30分間にわたって焼成した後、冷却した。次に、得られた被覆された弁フレーム（見やすくするため、被覆されていない状態を930で示してある）を滑らせてマンドレル900の表面に取り付けた。そのとき、弁フレーム930とマンドレル900の間で相補的な凹凸が互いに嵌まるようにした。その状態を図16に示してある。

40

【0203】

次に、フルオロエラストマーを吸収させたePTFEの膜を有するリーフレット材料を用意した。より具体的には、ePTFEの膜は、米国特許第7,306,729号に記載される一般的な教示に従って製造した。ePTFE膜は、付記に記載した方法に従って試験した。ePTFE膜は、単位面積あたりの質量が約0.57 g/m²、細孔率が約90.4%、厚さが約2.5μm、泡立ち点が約45

50

8 kPa、マトリックス引張強度が長手方向で約339 MPa、横断方向で約257 MPaであった。この膜には、実施例 1 に記載したのと同じフルオロエラストマーを吸収させた。フルオロエラストマーは、Novec HFE7500 (3M社、セントポール、ミネソタ州、米国) に約2.5%の濃度で溶かした。(ポリプロピレン製離型フィルムで支持しながら)メイヤー棒を用いてこの溶液でePTFE膜を被覆し、約145 に設定した対流炉の中で約30秒間乾燥させた。2つの被覆ステップの後、得られたePTFE/フルオロエラストマー複合材料は、単位面積あたりの質量が約3.6 g/m²であった。

【0204】

次に、この複合材料(図示せず)を、組み立てたマンドレル900と弁フレーム930のまわりに巻いた。一実施形態において、合計で20層のePTFE/フルオロエラストマー複合体を

10

【0205】

次に、複合材料を巻いたマンドレルを圧力容器の中に入れ、マンドレル900の基部又は第2の端部904にある通気ポート906(図14)が鉛直に大気に通じる状態にした。通気ポート906は、第2の端部904からマンドレル900を通して軸方向に延び、一般に直交して延びる通気ポート908に通じている。通気ポート908は、マンドレル900の外面910を貫通して延びている。通気ポート906、908は、必要に応じてマンドレルに設けられた他の通気ポート(図示せず)とともに、成形プロセスの間に複合材料とマンドレルの間に捕えられた空気を逃がすことができる。

20

【0206】

約690 kPa(100 psi)の窒素圧を圧力容器に印加し、ePTFE/フルオロエラストマー複合体をマンドレル900と弁フレーム930に押し付けた。約3時間後に圧力容器内の温度が約300 に達するまで、熱を加えた。加熱装置をオフにし、一晩かけて圧力容器を室温まで冷却した。このプロセスによってePTFE/フルオロエラストマー複合体の層が互いに熱接合されるとともに、弁フレーム930にFEP被覆が熱接合された。圧力を解放し、マンドレルを圧力容器から取り出した。

【0207】

ePTFE/フルオロエラストマー複合体を外周に沿って2箇所でトリムした。第1の箇所は、弁フレーム930の底端部932の位置であり、第2の箇所は、弁フレーム930の上端に近く、それぞれの柱934の中点付近で一般に交差する円に沿った位置である。弁フレーム930とトリムした複合材料からなる得られた弁組立体940をマンドレルから分離し、マンドレルから滑らせて離れた。図17に示した成形された弁組立体940は、弁フレーム930と、トリムした複合材料から形成された複数のリーフレット950を備えている。一実施形態において、弁組立体940は、3つのリーフレットを備えていた。別の一実施形態において、弁組立体940のそれぞれのリーフレット950は、厚さがほぼ40 μmであった。

30

【0208】

弁の開き具合を制御しやすくするため、それぞれの柱の近くにある隣り合ったリーフレットを互いに接合した。図18に示すように、隣り合ったリーフレット950a、950bで柱934の周囲を包み、互いに接合して継目954を形成した。継目954は、柱934から少なくとも約2mmまでの深さ956で延びていた。隣り合ったリーフレット950a、950bの間の接合をサポートするため、取り付け部材952を隣り合ったリーフレット950a、950bの内面に固定し、継目954が隣り合ったリーフレット950aと950bにまたがるようにした。図18に示すように、付着部材952は一般に長方形であった。しかし取り付け部材を別の形にしてもよいことに注意されたい。取り付け部材952は、リーフレット950の形成に用いたのと同じタイプの複合材料から形成した。取り付け部材952は、すでに説明したフルオロエラストマー溶液を用いて隣り合ったリーフレット950a、950bの内面に固定した。これらのステップを弁組立体の隣り合ったリーフレットの別のペアで繰り返した。

40

【0209】

この実施例のリーフレットの性能と耐久性は、実施例1に記載したのと同じ方法で分析

50

した。最初に、実施例 1 に記載したのと同じリアル - タイム脈拍再現装置で弁を横断する典型的な解剖学的圧力と流れを測定して特定の弁組立体に関する初期データセット、すなわち「ゼロ疲労」データセットを生成させることにより、弁組立体を特徴づけた。次に、弁に対して実施例 1 のような加速試験を実施した。約 0.79 億回のサイクルの後、弁を高速度疲労試験機から外し、流体力学的性能を実施例 1 のようにして再び特徴づけた。弁は、最終的に約 1.98 億回のサイクルの後に外した。約 0.79 億回と約 1.98 億回の時点で測定した圧力低下、EOA、逆流率を以下の表 2 にまとめてある。

【 0 2 1 0 】

図 1 3 A と図 1 3 B は、同様の弁に関する同様の結果を示している。図 1 3 A は、約 0.79 億回のサイクルの後に心臓流脈拍再現システムで測定した出力データのグラフである。その同様の弁で約 1.98 億回のサイクルの後に同じ測定を実施し、得られたデータのグラフを図 1 3 B に示してある。どちらの測定値のセットも、約 4 リットル / 分の流速と、サイクル約 70 回 / 分の速度で取得した。図 1 3 A と図 1 3 B を比較することにより、波形が有意に似ていることに再度気づくはずである。これは、約 1.98 億回のサイクルの後にリーフレットの性能が実質的に変化していないことを示している。サイクルが 0 回、約 0.79 億回、約 1.98 億回の時点で測定した圧力低下、オリフィスの有効面積 (EOA)、逆流率を以下の表 2 にまとめてある。これらのデータは、約 1.98 億回のサイクルの後にリーフレットの性能が実質的に変化していないことを示している。

【 0 2 1 1 】

【表 2】

| サイクル回数 (億回) | 圧力低下 (mmHg) | EOA (cm ²) | 逆流率 (%) |
|----------------|----------------|---------------------------|------------|
| 0 | 6.8 | 2.56 | 7.8 |
| 0.79 | 5.4 | 2.58 | 10.25 |
| 1.98 | 4.4 | 2.60 | 10.1 |

【 0 2 1 2 】

実施例 3

堅固な金属製フレームに接合したポリマー製リーフレットを備えた心臓弁の一実施形態を以下の実施形態のプロセスに従って構成した。

【 0 2 1 3 】

外径が約 25.4mm で壁厚が約 0.5mm のある長さの 316 ステンレス鋼製チューブから、図 1 9 に示す形状の弁支持構造又はフレーム 960 をレーザーで切断した。図示した実施形態において、フレーム 960 は、底端部 962 と、反対側の上端の間を軸方向に延びている。反対側の上端は、想定する完成した弁組立体 (図示せず) のリーフレットの数に対応する、軸方向に延びる一般に尖塔形の複数の柱 964 によって規定される。放物線形の上縁 968 が、隣り合った柱 964 の間を延びている。図示した具体的な実施形態において、3 つの柱 964 と 3 つの上縁 968 が、フレーム 960 の上端を形成している。リーフレット材料と接触する可能性のあるフレームの角部は、回転式紙ヤスリ機と手作業での研磨によって丸くした。フレームを水で洗浄した後、PT2000P プラズマ処理システム (Tri - Star Technologies 社、エルセグンド、カリフォルニア州、米国) を用いてプラズマ洗浄した。

【 0 2 1 4 】

一実施形態において、クッション部材をフレームの少なくとも一部とリーフレットの少なくとも一部の間に設置し、フレームとリーフレットが直接接触することに付随する応力を最小にする。最初に ePTFE 膜にシリコン MED-6215 (NuSil 社、カーピンテリア、カリフォルニア州、米国) を吸収させ、それを幅約 25mm に切断し、巻いて実質的に丸い繊維にすることにより、ePTFE とシリコンの複合繊維を作った。この繊維で使用する ePTFE は、本明細に記載した方法に従って試験した。ePTFE 膜は、泡立ち点が約 217 kPa、厚さが約 10 μ

m、単位面積あたりの質量が約 5.2 g/m^2 、細孔率が約78%、一方向のマトリックス引張強度が約96 MPa、直交方向のマトリックス引張強度が約55 MPaであった。この複合繊維966を、図20に示してあるようにフレーム960のそれぞれの柱964に巻いた。

【0215】

次に、ステレオリソグラフィ法を利用して図21に示す成形マンドレル970を形成した。マンドレル970は、第1の端部972と、その反対側の第2の端部974を有し、その両端部の間を長手方向に延びている。マンドレル970は、3つ（図示してあるのは2つ）の一般にアーチ形凸状葉部982を有する外面980を持つ。それぞれの葉部は、一般に、完成した弁組立体（図示せず）のリーフレット（図示せず）を形成する。外面980には、弁フレーム（図19では960）の表面にリーフレットを形成する前に弁フレームを凸状葉部982に対して位置決めするためのフレーム着座領域984も含まれている。

【0216】

次に、マンドレル970にePTFE型剥離剤をスプレー被覆した。この実施例で前述のePTFE膜の4つの層でマンドレルを包んだ。MED-6215をePTFEの表面に塗布してePTFEの細孔の中に染み込ませることにより、細孔を実質的に満たした。余分なMED-6215を除去し、複合繊維966を巻いた柱964を備えるフレーム960を、図22に示すように、フレーム着座領域984に沿ってマンドレル970の上に配置した。シリコンMED-4720（NuSil社、カリフォルニア州、米国）をフレーム960の上縁968とフレーム960の柱964に沿って配置し、リーフレットの中に応力緩和部（図示せず）を形成した。ePTFEの8つの追加層でフレーム960とマンドレル970を包んだ。追加のMED-6215をePTFEに塗布してePTFEの細孔の中に染み込ませることにより、細孔を実質的に満たした。ePTFEの別の8つの層でフレーム960とマンドレル970を包んだ。これらの層が、成形中に余分なすべてのシリコンを吸収する吸収部を形成する。これらの層は、シリコンが硬化した後に除去した。

【0217】

1つの面がマンドレルの表面を反転させた形状と正確に一致するように成形したシリコンゴム成形体（図示せず）を、三リーフレットを形成する突起部のそれぞれのためにあらかじめ製造した。これらの成形体を離型用PTFEともにスプレーして被覆した後、マンドレルの合致する突起部に一致させた。ePTFE繊維（図示せず）をシリコン成形体のまわりに約50回巻くことによって一般に径方向の圧力を弁に加え、マンドレルに押し付けた。

【0218】

次に、この組立体を約100 °Cの炉の中に約1時間入れてシリコンを硬化させた。冷却後、繊維とシリコンの成形体を取り出し、吸収部であるePTFEの8つの層を剥がして廃棄した。得られた弁（図示せず）をマンドレルからスライドさせて外した。ワイヤカッターを用いて柱をトリムし、余分な長さのリーフレット材料と余分な長さのフレームの基部位置の材料をハサミで注意深く切除し、完成した弁組立体を形成した。その全体を990で図23に示す。したがって一実施形態において、弁組立体990として、フレーム960又は支持構造と；フレーム960に支持され、弁組立体990を通過する血流を調節するように開放位置と閉鎖位置の間を移動可能であり複数のリーフレット992；フレーム960の少なくとも一部と各リーフレット992の少なくとも一部の間に位置していて、支持構造にリーフレットが接続されている及び／又はリーフレットが支持構造の近くにあることに起因するリーフレットでの応力を最小にするために複合繊維966を巻いた柱964とを備える弁組立体が形成された。別の一実施形態において、上記のように、複数の細孔を有する少なくとも1つのフルオロポリマー層と、実質的にすべての細孔に存在するエラストマーとを備える複合材料からクッション部材を形成する。

【0219】

図面に具体的に示したのとは異なる支持構造を使用してもよいことを理解されたい。さらに、クッション部材は、支持構造にリーフレットが接続されている及び／又はリーフレットが支持構造の近くにあることに起因するリーフレットでの応力を最小にするため、必要に応じて支持構造に沿ったどの位置で使用してもよい。例えばクッション部材は、放物線形の上縁に沿って支持構造に接続することができる。

【0220】

クッション部材は、シートとして形成して支持構造に沿いの所望の位置に巻き付けてもよいし、さまざまな断面形状とサイズの繊維から形成してもよいことも理解されたい。

【0221】

クッション部材は、チューブとして形成して支持構造の端部の上をスライドさせてもよいし、長手方向に切り込みを入れ、支持構造に沿いの所望の位置の周辺に位置させてもよいことも理解されたい。

【0222】

完成した弁組立体のリーフレットを測定し、各リーフレットの中心における平均の厚さが約120 μm であることを確認した。

10

【0223】

次に、実施例1のようにして弁組立体の流れ特性を特徴づけ、加速試験を実施した。約0.5億回のサイクルの各ブロックが終了した後、弁組立体を高速疲労試験機から外し、実施例1のようにして流体力学的性能を再び特徴づけた。弁組立体は、最終的に約1.5億回の時点で外したが、許容可能な性能を示し、穴の形成はなかった。

【0224】

比較例A

実施例1のようにして6つの弁を構成したが、エラストマーを組み込まなかった点が異なっていた。ePTFE材料は、実施例1に記載したものと同じだったが、フルオロエラストマーコポリマーを吸収させず、代わりに熱可塑性接着剤として機能するFEPコポリマーの不連続な層で被覆した。弁は実施例1のようにして構成した。それぞれのリーフレットは膜の3つの層を備えていて、リーフレットの最終的な厚さの平均は約20 μm になった。流体力学的特徴づけの後、弁を実施例1で説明したDynatek加速試験機に取り付けた。サイクルが約0.4億回になるまでにリーフレットで縁部の剥離と穴の形成が観察されたため、試験を停止した。

20

【0225】

比較例B

実施例1のようにして2つの弁を構成したが、本明細書中に提示した様々な実施形態のエラストマー部は組み込まなかった。使用した材料は、以下のような特性を持つ薄いePTFE膜であった：単位面積あたりの質量が約2.43 g/m^2 、空隙率が約88%、IBPが約4.8 kPa、厚さが約13.8 μm 、一方向のマトリックス引張強度が約662 MPa、直交方向のマトリックス引張強度が約1.2 MPa。このePTFE膜を本明細書に記載した方法に従って試験した。この膜を10層、向きを交互に変えて積み重ねて配置した後、実施例1に記載したツールの上に配置した。次に、そのツールを対流空気炉の中で約25分間にわたって約350 $^{\circ}\text{C}$ にした後、取り出し、水浴の中で急冷した。次に、ツールの3つの部品をステントフレームに挿入し、実施例1のようにFEPでリーフレットを弁組立体に接合した。

30

【0226】

上記のようにして、リアル - タイム心臓血流拍動再現システムを用いてそれぞれの弁で高速疲労試験を実施した。1つの弁では約0.3億回のサイクルの後、別の弁では約0.4億回のサイクルの後、硬化および変形を含む目視での劣化が観察され、測定可能な性能の低下が認められた。目視での劣化と測定可能な性能の低下に加え、表3に、約0.4億回のサイクルの後に測定した圧力低下、オリフィスの有効面積 (EOA)、逆流率をまとめてある。

40

【0227】

【表 3】

| サイクル回数 (億回) | 圧力低下 (mm Hg) | EOA (cm ²) | 逆流率 (%) |
|----------------|-----------------|---------------------------|------------|
| 0 | 3.9 | 3.11 | 8.1 |
| 0.40 | 6.5 | 2.85 | 14.1 |

【0228】

実施例 4

10

金属製弁フレームに接合した、先に記載の多孔性ポリエチレン膜とエラストマー性材料を含む複合材料を含むポリマー製リーフレットを備えた心臓弁の一実施形態を、以下の実施形態のプロセスに従って構成した。

【0229】

弁フレーム1000を、26mmの外径と0.60mmの壁厚を有するフルハードテンパーを用いてASTM F. 562に従って作製されたシームレスMP35N管の全長からレーザーマシン加工した。柱1001を規定するパターンを管に切り込んで、図24の斜視図に示したように、弁フレーム1000を形成した。

【0230】

弁フレーム1000を、縁部を周囲に軽くビードブラスト処理を施し、表面を粗くした。弁フレーム1000を、水ですすぎ、その後、当業者に一般的に知られている方法を使用してプラズマ洗浄処理にかけた。

20

【0231】

次に、シリコンを吸収させた二軸延伸ePTFE膜を有する複合材料を用意した。より詳しく述べると、米国特許第3953566号に記載の一般的な教示に従ってePTFE膜を製造した。先に記載した方法に従って、ePTFE膜を試験した。二軸延伸ePTFE膜は非晶質に固定されて、以下の特性を有した：厚さ = 0.045 mm、密度 = 0.499g / cc、最も強い方向へのマトリックス引張強度 = 95.6MPa、最も強い方向と直交した方向へのマトリックス引張強度 = 31.1MPa、最も強い方向における最大負荷での伸長 = 37%、及び最も強い方向直交した方向における最大負荷での伸長 = 145%。

30

【0232】

最初に0.102mmのドロウダウンバーを使用してPETフィルム上にシリコンをコーティングすることによって、このePTFE膜にシリコン732 Multi Purpose Sealant (Dow Corning社、ミッドランド、ミシガン州) を吸収させた。次に、ePTFE膜を、シリコンコーティングの上に乗せ、そしてシリコンを膜中に浸み込ませた。複合材料の幅20mmの細長切片をPETフィルムから取り外し、繊維の形状へと巻き上げ、図25の斜視図に示すように、図24の弁フレーム1000の各柱1001に螺旋状に巻き付けた。この螺旋状に巻き付けられた複合繊維は、図25の斜視図に示しているように、弁フレーム1000の一部とリーフレット1102の間に位置するクッション部材1030を作り出して、弁フレーム1000とリーフレット1102との間の直接的な接触に関連した応力を最小にする。

40

【0233】

マンドレル1200は、アルミニウムから図26の斜視図に示す略管形状へと機械加工した。マンドレル1200は、第1の端部1202と反対側の第2の端部1203を備えていた。

【0234】

マンドレルは、外面1204からマンドレル1200の中心に通っている中心キャビティ1206まで通じている直径0.5mmの12個の通気孔1207を有した。12個の通気孔1207は、マンドレル1200の円周方向に2列で分布して配置されるが、1列は図26の弁フレームによって隠れていた。中心キャビティ1206とつながっている、これらの通気孔1207は、成形中に弁組立体から排気される空気の捕捉を可能にした。

【0235】

50

約0.004mmの厚さを有するePTFEとポリイミドを含んでいる犠牲用複合材料の2層を、マンドレル1200に巻き付けた。

【0236】

次に、シリコーンを吸収させた微小孔性ポリエチレン膜を有する複合材料を用意した。微小孔性ポリエチレン膜を、疎水性高密度ポリエチレン（HDPE）膜を含んでいるPall社（ポートワシントン、ニューヨーク）製のPE Kleen 5nmウォーターフィルターカートリッジ ABD1 UG53EJから得た。微小孔性ポリエチレン膜は、上述の方法によって試験したところ、以下の特性を有していた：厚さ = 0.010mm、密度 = 0.642g / cc、最も強い方向へのマトリックス引張強度 = 214MPa、最も強い方向と直交した方向へのマトリックス引張強度 = 174MPa、最も強い方向への最大負荷での伸長 = 62%、最も強い方向と直交した方向への最大負荷での伸長 = 157%、約1μm未満の繊維直径、0.0919μmの平均流孔径、及び28.7m² / ccの比表面積。実施形態によると、微小孔性ポリエチレン膜が約5μm未満、約1μm未満、及び約0.10μm未満の平均流孔径を有する可能性があることが予想される。

10

【0237】

微小孔性ポリエチレン膜を、約72時間アセトンに浸し、室温で風乾させた。732 Multipurpose Sealantのコーティングを、0.51mmのドロダウンバーを使用してPETフィルム上に塗布した。次に、微小孔性ポリエチレン膜をシリコーンコーティングの上に乗せ、シリコーンを膜中に浸み込ませた。シリコーンとポリエチレンの複合材料をPETから取り外し、そして、合わせて2つの層となるようにマンドレル1200及び犠牲用PTFE / ポリアミド複合材料の周りに巻き付けた。

20

【0238】

クッション部材1030で覆った柱1001を有する弁フレーム1000を、2つの層の上部に接するように、マンドレル1200上でスライドさせた。穴は、通気孔上に前もって付加された層を突き抜け、弁フレーム1000の基部1003が図26に示されているように通気孔1207（隠されている）の1列を覆うように、弁フレーム1000を配置した。

【0239】

シリコーン / ポリエチレン複合材料のさらに5つの層を、弁フレーム1000に巻き付けた。

【0240】

この実施例で先に記載した8層のePTFE膜を先の層の上に巻き付けて、すべての余分なシリコーンを吸収するように犠牲用吸取層を作り出した。約0.004mmの厚さを有するePTFEとポリイミドを含む2層の犠牲用複合材料を、マンドレル及び先に加えられた部品の上に巻き付けた。裏面粘着性ポリイミドテープを、各端部でePTFE / ポリイミド複合材料をマンドレルに取り付けるため、そして長手方向の継目をシールするために使用した。

30

【0241】

次に、マンドレル1200の第1の端部1202で中心キャビティ1206と連通している通気ポート1211が雰囲気中に配管されるように、前もって加えた部品を有するマンドレル1200を圧力容器に備え付けた。中心キャビティ1206は、第1の端部1202からマンドレル1200を軸方向に通って延び、そして12個の先に記載した通気孔1207と連通している。

【0242】

約414KPa（60psi）のヘリウム圧を圧力容器に加え、マンドレル1200及び弁フレーム1000に対して微小孔性ポリエチレンとシリコーンの複合材料を押し付けた。約28分後にマンドレル内の温度が約95℃に達するまで、圧力容器に加熱した。熱を冷まして、圧力容器を室温まで冷ました。このプロセスにより、互いに、及び弁フレーム1000にシリコーン / ポリエチレン複合材料の層を接合した。圧力を解放し、そして圧力容器からマンドレル1200を取り出した。開放位置にあるリーフレット1102を示す図27の斜視図に示すように、弁組立体1010をマンドレル1200からスライドさせて抜き取り、外側の層の犠牲用ePTFE / ポリイミド複合材料を取り除いた。

40

【0243】

成形マンドレル1300を、アルミニウムから図28の斜視図に示す略円筒形状へと機械加

50

工した。マンドレル1300は、第1の端部1302、反対側の第2の端部1303、及びそれらの間で凹形状1309を画定している中央部1305を備える。

【0244】

マンドレル1300は、外面1304からマンドレル1300の中心に通っている中心キャビティ1306まで通じている直径0.5mmの3つの穴1307を有していた。穴1307は、成形マンドレルの第1の端部1302に最も近い凹状外観の端部に位置していて、中心キャビティ1306と連通している。これらの穴1307により、成形中の弁組立体1010から排気される空気の捕捉が可能になった。

【0245】

弁組立体1010を成形マンドレル1300上でスライドさせ、そして図28に示すように、弁フレーム1000をマンドレル1300の凹形状1309と整列させた。犠牲層を有する複合材料をマンドレル1300に押し付け、そして裏面接着性ポリイミドテープを使用して、マンドレル1300のいずれかの端部にテープで貼った。ePTFEとポリイミドを含む犠牲用複合材料のチューブを、複合材料のシートを23.9mmのマンドレルの周りに巻き付け、そして軸方向の継目を裏面接着性ポリイミドテープで貼り付けることにより用意した。このチューブを、成形マンドレル上に載置しながら、弁組立体1010上でスライドさせ、そして裏面接着性ポリイミドテープを使用して、成形マンドレルの端部にテープで貼り付けた。

【0246】

次に、マンドレル1300の第1の端部1302で中心キャビティ1306と連通している通気ポート1311が雰囲気配管されるように、前もって加えた部品を有する成形マンドレル1300を圧力容器に備え付けた。中心キャビティ1306は、第1の端部1302からマンドレル1300を軸方向に通って延び、そして先に記載した通気孔1307に連通している。

【0247】

約689KPa (100psi) のヘリウム圧を圧力容器に加え、マンドレル1300と弁フレーム1000に対して微小孔性ポリエチレンとシリコンの複合材料を押し付けた。約13分後にマンドレル内の温度が約98℃に達するまで、圧力容器に熱を加えた。熱を冷まして、圧力容器を室温まで冷ました。このプロセスにより、シリコン/ポリエチレン複合材料の層を、リーフレット部分1109を有する成形マンドレル1300の形状をとるように押し付け、そして凹形状1309の一部の形状に吸い込むようにしその形状をとらせた。弁組立体1010をマンドレル1300からスライドさせて抜き取り、犠牲用ePTFE/ポリイミド複合材料及び犠牲用ePTFE吸取材料を取り除いた。

【0248】

図29に示すように、複合体がフレームの基部を超えて、かつ、フレーム柱の先端を超えて約2mm延びるように、微小孔性ポリエチレンとシリコン複合体をトリムした。

【0249】

リーフレット1102の厚さは約139µmであり、そして、複合材料中のシリコンの重量パーセントは約69%であった。

【0250】

弁を通り抜ける典型的な解剖学的圧力と流れをリアルタイム脈拍再現装置で測定して特定の弁組立体に関する初期データセット、すなわち「ゼロ疲労」データセットを生成させることにより、この弁組立体のリーフレットの性能を特徴づけた。流れ性能は以下の方法で特徴づけた。

【0251】

弁組立体をシリコン製環状リング(支持構造)に押し込み、リアルタイム脈拍再現装置で弁組立体を評価した。

【0252】

次に、嵌め込んだ弁組立体をリアルタイム左心臓血流拍動再現システムの中に載置した。この血流拍動再現システムは、VSI ViVitro Systems社(ヴィクトリア、ブリティッシュコロンビア州、カナダ)から供給された以下の部品を備えていた: スーパーポンプ、サーボパワー増幅器、部品番号SPA3891; スーパーポンプヘッド、部品番号SPH 5891B、シリ

10

20

30

40

50

ンダの面積 38.320 cm^2 ；弁ステーション／固定部；波形発生装置、TriPack、部品番号TP 2001；センサーインターフェイス、部品番号VB 2004；センサー増幅部品、部品番号AM 99 91；矩形波電磁流量計（Carolina Medical Electronics社、イーストベンド、ノースカロライナ州、米国）。

【0253】

一般に、血流拍再現装置では固定変位ピストンポンプを利用して試験中の弁を通過する所望の流体流を発生させる。

【0254】

心臓血流拍動再現装置を調節し、所望の流れ、平均圧力、シミュレーションした脈拍数を生成させた。次に、試験対象の弁を約5～20分間にわたってサイクルにかけた。

10

【0255】

試験期間中の圧力と流れのデータを測定して回収した。データには、心室圧、大動脈圧、流速、ポンプのピストン位置が含まれている。

【0256】

この実施例の弁は、 11.3 mm Hg の圧力低下、 2.27 cm^2 のEOA、及び 15.4% の逆流率を有していた。

【0257】

実施例 5

金属製弁フレームに接合した、上述の多微小孔性ポリエチレン膜とエラストマー材料を含む複合材料を含むポリマー製リーフレットを備えた心臓弁の他の実施形態を、以下の実施形態のプロセスに従って構成した。

20

【0258】

弁フレーム1000を実施例4のように用意した。

【0259】

シリコンを吸収させた微小孔性ポリエチレンの膜を有する複合材料を用意した。微小孔性ポリエチレン膜を、疎水性高密度ポリエチレン（HDPE）膜を含んでいるPaII社（ポートワシントン、ニューヨーク州、米国）製のPE Kleen 5nmウォーターフィルターカートリッジABD1 UG53EJから得た。微小孔性ポリエチレン膜を二軸延伸機により延ばした。微小孔性ポリエチレン膜を、第1の方向に 70 mm 離れ、且つ、第1の方向と直交した方向に 150 mm 離れて配置されたピンを有する延伸機のピンに載置した。微小孔性ポリエチレン膜を、二軸伸展機内の加熱チャンバ内で60秒間に置くと、 129°C のウェブ温度に達した。次に、第1の方向と直交した方向のピンを 10% / 秒の速度で 150 mm から 420 mm まで移動させながら、ピンを第1の方向において 0.7% / 秒の速度で 70 mm から 84 mm へ移動させた。膜を、ピンによって拘束しながら加熱チャンバから取り出し、室温まで冷ました。

30

【0260】

延伸微小孔性ポリエチレン膜は、上述の方法によって試験したところ、以下の特性を有していた：厚さ $=0.006\text{ mm}$ 、密度 $=0.524\text{ g/cc}$ 、最も強い方向へのマトリックス引張強度 $=156\text{ MPa}$ 、最も強い方向と直交した方向へのマトリックス引張強度 $=474\text{ MPa}$ 、最も強い方向への最大負荷での伸長 $=167\%$ 、最も強い方向と直交した方向への最大負荷での伸長 $=19\%$ 、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ 未満の繊維直径、 $0.1011\text{ }\mu\text{m}$ の平均流孔径、及び $18.3\text{ m}^2/\text{cc}$ の比表面積。実施形態によると、微小孔性ポリエチレン膜が約 $5\text{ }\mu\text{m}$ 未満、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ 未満、及び約 $0.10\text{ }\mu\text{m}$ 未満の平均流孔径を有する可能性があることが予想される。

40

【0261】

最初に 0.25 mm のドロウダウンバーを使用してPETフィルム上にシリコンをコーティングすることによって、延伸微小孔性ポリエチレン膜にシリコン734 Flowable Sealant（Dow Corning社、ミッドランド、ミシガン州）を吸収させた。次に、ポリエチレン膜を、シリコンコーティングの上に乗せ、そしてシリコンを膜中に浸み込ませた。複合材料の幅 20 mm の細長切片をPETフィルムから取り外し、繊維の形状へと巻き上げ／ねじり、図25の弁フレーム1000の各柱1001に螺旋状に巻き付けた。この螺旋状に巻き付けられた複合繊維は、図29に示しているように、弁フレーム1000の一部とリーフレット1102の間に

50

位置してクッション部材1030を作り出して、弁フレーム1000とリーフレット1102との間の直接的な接触に関連した応力を最小にする。

【0262】

実施例1に記載のように図26に示すマンドレル1200を得た。約0.004mmの厚さを有するePTFEとポリイミドを含んでいる犠牲用複合材料の2層を、マンドレル1200に巻き付けた。

【0263】

延伸微小孔性ポリエチレン膜とシリコーンの複合材料を、この実施例において上述のように用意した。

【0264】

シリコーンと微小孔性ポリエチレン膜の複合材料を、合わせて2層になるように、円周方向にマンドレル1200と犠牲用PTFE/ポリアミド複合材料に巻き付けた。延伸微小孔性ポリエチレン膜の第1の方向を、マンドレル1300の長軸と整列させながらこの膜を巻き付けた。

【0265】

繊維で覆われた柱1001を有する弁フレーム1000を、2つの層の上部に接するように、マンドレル1200上でスライドさせた。穴は、通気孔上の前もって付加された層を突き抜け、弁フレーム1000の基部1003が図26に示されているように通気孔1207（隠されている）の1列を覆うように、弁フレーム1000を配置した。

【0266】

少量のシリコーンをフレームに手で塗って、フレームと円周方向に巻き付けた複合材料との間を追加的に接着させた。

【0267】

シリコーンとポリエチレンの複合材料のさらに4つの層を、弁フレーム1000に巻き付けた。

【0268】

この実施例で先に記載した8層のePTFE膜を先の層の上に巻き付けて、すべての余分なシリコーンを吸収するように犠牲用吸取層を作り出した。約0.004mmの厚さを有するePTFEとポリイミドを含む2層の犠牲用複合材料を、マンドレル及び先に加えられた部品の上に巻き付けた。裏面粘着性ポリイミドテープを、各端部でePTFE/ポリイミド複合材料をマンドレルに取り付けるため、そして長手方向の継目をシールするために使用した。

【0269】

次に、マンドレル1200の第1の端部1202で中心キャビティ1206と連通している通気ポート1211が雰囲気中に配管されるように、前もって加えた部品を有するマンドレル1200を圧力容器に備え付けた。中心キャビティ1206は、第1の端部1202からマンドレル1200を軸方向に通って延び、そして12個の先に記載した通気孔1207と連通している。

【0270】

約414KPa（60psi）のヘリウム圧を圧力容器に加え、マンドレル1200及び弁フレーム1000に対して微小孔性ポリエチレンとシリコーンの複合材料を押し付けた。約20分後にマンドレル内の温度が約66℃に達するまで、圧力容器に加熱した。熱を冷まして、圧力容器を室温まで冷ました。このプロセスにより、互いに、及び弁フレーム1000にシリコーン/ポリエチレン複合材料の層を接合した。圧力を解放し、そして圧力容器からマンドレル1200を取り出した。図26の斜視図に示すように、弁組立体1010をマンドレル1200からスライドさせて抜き取り、外側の層の犠牲用ePTFE/ポリイミド複合材料を取り除いた。

【0271】

図28に示す成形マンドレル1300を、実施例4に記載したように得た。弁組立体1010を成形マンドレル1300上でスライドさせ、そして図28に示すように、弁フレーム1000をマンドレル1300の凹形状1309と整列させた。犠牲層を有するシリコーンと微小孔性ポリエチレン膜の複合材料をマンドレル1300に押し付け、そして裏面接着性ポリイミドテープを使用して、マンドレル1300のいずれかの端部にテープで貼った。ePTFEとポリイミドを含

10

20

30

40

50

む犠牲用複合材料のチューブを、複合材料のシートを23.9mmのマンドレルの周りに巻き付け、そして軸方向の継目を裏面接着性ポリイミドテープで貼り付けることにより用意した。このチューブを、成形マンドレル上に載置しながら、弁組立体1010上でスライドさせ、そして裏面接着性ポリイミドテープを使用して、成形マンドレルの端部にテープで貼り付けた。

【0272】

次に、マンドレル1300の第1の端部1302で通気ポート1311が雰囲気配管されるように、前もって加えた部品を有する成形マンドレル1300を圧力容器に備え付けた。

【0273】

約551kPa (80psi) の空気圧を圧力容器に加え、マンドレル1300と弁フレーム1000に対して微小孔性ポリエチレンとシリコン複合材料を押し付けた。約13分後にマンドレル内の温度が約95℃に達するまで、圧力容器に熱を加えた。熱を冷まして、圧力容器を室温まで冷ました。このプロセスにより、シリコンと微小孔性ポリエチレン膜の複合材料の層を、リーフレット部分1109を有する成形マンドレル1300の形状をとるように押し付け、そして凹形状1309の一部の形状に吸い込むようにしその形状をとらせた。弁組立体1010をマンドレル1300からスライドさせて抜き取り、犠牲用ePTFE / ポリイミド複合材料及び犠牲用ePTFE吸取材料を取り除いた。

10

【0274】

図29に示すように、複合体がフレームの基部を超えて、かつ、フレーム柱の先端を超えて約2mm延びるように、ポリエチレン / シリコン複合体をトリムした。

20

【0275】

リーフレット1102の厚さは約53μmであり、そして、複合材料中のシリコンの重量パーセントは約65%であった。

【0276】

弁を通り抜ける典型的な解剖学的圧力と流れをリアルタイム脈拍再現装置で測定して特定の弁組立体に関する初期データセット、すなわち「ゼロ疲労」データセットを生成させることにより、この弁組立体のリーフレットの性能を特徴づけた。流れ性能は実施例4に記載のプロセスで特徴づけた。

【0277】

本実施例の弁は、8.7mm Hgの圧力低下、2.49cm²のEOA、及び16.7%の逆流率を有していた。

30

【0278】

実施例6

細孔内に存在するエラストマーを有する多孔性であるモノレイヤを備える人工心臓弁リーフレット材料を構築した。細孔内にエラストマーを有する多孔性であるモノレイヤは上述した通りである。

【0279】

直径40mmのステンレス鋼マンドレルを得、一連の材料で巻き付けた。すべての場合において、巻き付けは円周方向に行われ、特に明記しない限り、全ての材料の幅は約125mmであった。マンドレルを、犠牲FEP被覆ePTFE複合フィルムの5つの層でFEP側がマンドレルに隣接するように包んだ。米国特許第7,462,675号に記載されている一般的な教示に従って配合されたフルオロエラストマーを得て、0.0762mmの厚さのフィルムに延伸した。コポリマーは約65重量%のペルフルオロメチルビニルエーテルと補完的に (complementally) 約35重量%のテトラフルオロエチレンから成っていた。約70mm²の当該フルオロエラストマーフィルムを3層犠牲複合フィルムの上に配置した。15層の犠牲ePTFEフィルムをフルオロエラストマーフィルムの上に巻き付けた。犠牲ePTFEフィルム4は、PTFEの結晶融解温度以上の温度に付され、本明細書に記載の方法に従って試験したところ以下の特性を有していた。犠牲ePTFEフィルムは、単位面積あたりの質量が約0.5 g / m²、厚さが約500 nm、IPA泡立ち点が約200 kPa、マトリックス引張強度が長手方向で約700 MPa、横断方向で約380 MPaであった。長さ125mm、幅40mmのポリイミドフィルム (Kapton 200HN、E. I. DuPont de

40

50

Nemours & Company、Wilmington、ドイツ国)の細長切片を犠牲ePTFE膜の上に配置した。

【0280】

上記PTFEの結晶融解温度以上の温度に付された延伸PTFE膜の形態のコヒーレントシングルレイヤは以下の特性を有していた：厚さが53.3 μm 、密度が0.83 g/cc、最も強い方向のMTSが251 MPa、最も強い方向と直交した方向のMTSが218 MPa。試験方法は、引張強度試験片がASTM D412 Die Fに従い、歪み速度が13.33%/秒であったこと以外は、膜について本明細書に記載した通りであった。このePTFE膜の1つのレイヤまたは層を、ePTFE膜が重ならないようにマンドレル上にある材料の周りに巻き付けて、モノレイヤとしてコヒーレントシングルレイヤを画定した。

【0281】

上記と同じ材料を同じ回数以下の順序で巻き付けた：ポリイミドフィルム、ここで確実にポリイミドフィルム層が互いに重なり合って配置されるようにする；犠牲ePTFEフィルム；フルオロエラストマーフィルム；およびFEP被覆ePTFE複合フィルム。ホースクランプを使用して端部をマンドレルに固定した。組立体全体を280 に設定した強制空気オープン中に24~48時間置いて、フルオロエラストマーを溶融しePTFE膜の細孔に吸収させた。組立体をオープンから取り出した。ポリイミドフィルムを使用して、フルオロエラストマーが吸収されたePTFE膜から外側犠牲層の剥離を開始し、外側犠牲層をマンドレルから長手方向にスライドして剥がした。ポリイミドフィルムを用いて剥離を開始し、フルオロエラストマーが吸収されたePTFE膜を長手方向にスライドし、内側犠牲層から剥がし、これにより細孔内にエラストマーを有するモノレイヤとしてのコヒーレントシングルレイヤを含むリーフレット材料を作製した。リーフレット材料は明らかに透明であり、エラストマーがePTFE膜の細孔を十分に充填してePTFE膜を不浸透性にしたことが示され、このことは、その後の試験により確認された。リーフレット材料は上述のように試験した。リーフレット材料は、以下の特性を有していた：圧縮曲げ試験において凝集破壊を示さなかった、厚さが45.8 μm 、圧縮永久ひずみが1.75%、最大強度の方向の引張強度が107 MPa、最大強度の方向に直交する方向の引張強度が84 MPa、引張強度比が1.3、最大強度の方向の破断荷重が478 g/mm、直交する方向の破断荷重が379 g/mm、液体ピックアップ値が1%、ガーレー数による通気度が>3600秒、及び光透過率が83%であった。

【0282】

比較のために、エラストマーを細孔に添加する前のモノレイヤは、液体ピックアップ値が81.5%、圧縮永久ひずみが25.5%、ガーレー数による通気度が240秒、及び光透過率が16%であった。

【0283】

実施例7

コヒーレントシングルレイヤを備える人工心臓弁リーフレット材料を構築した。

【0284】

直径40mmのステンレス鋼マンドレルを得た。75 mm x 100 mmで厚さが0.1 mmの多孔性ePTFE膜片(0.1 mm GORE(登録商標) PRECLUDE(登録商標) Pericardial Membrane, W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ)を、重なり合わないようにして長さ方向が周方向に巻き付けられるように、マンドレル上に配置した。

【0285】

幅約125mmの犠牲ePTFEフィルムをePTFE膜の上に円周方向に3回巻き付けた。犠牲ePTFEフィルムは、単位面積あたりの質量が約0.5 g/m²、厚さが約500 nm、IPA泡立ち点が約200 KPa、マトリックス引張強度が長手方向で約700 MPa、横断方向で約380 MPaであった。シリコンLSR化合物(NUSIL MED-6215, Nusil Technology, Carpinteria、カリフォルニア州、米国)を静的ミキサーによりカートリッジから分注し、続いて遠心機で脱気した。ePTFE膜の細孔に完全に浸透するのに十分な厚い層の液体化合物を、包装されたマンドレルの表面に塗布し、透明になるまでePTFE膜に浸漬させた。

【0286】

犠牲ePTFEフィルムを除去し、それにより、ePTFE膜の表面から過剰のシリコンを除去

10

20

30

40

50

した。得られた組立体を150℃に設定した強制空気オープン中に30分間置いてシリコーンを硬化させ、次いで室温まで冷却させた。得られたリーフレット材料、つまり細孔内にエラストマーを有するePTFE膜をマンドレルから剥がした。リーフレット材料は明らかに透明であり、エラストマーがePTFE膜の細孔を充填したことが示され、このことは、その後の試験により確認された。リーフレット材料は上述のように試験した。

【0287】

リーフレット材料は、以下の特性を有していた：圧縮曲げ試験において凝集破壊を示さなかった、厚さが94 μm 、圧縮永久ひずみが1.1%、最大強度の方向の引張強度が39.3 MPa、最大強度の方向に直交する方向の引張強度が35.7 MPa、引張強度比が1.1、最大強度の方向の破断荷重が373 g/mm、直交する方向の破断荷重が338 g/mm、液体ピックアップ値が1.2%、ガーレー数による通気度が>3600秒、及び光透過率が73%であった。

10

【0288】

比較のために、エラストマーを細孔に添加する前のコヒーレントシングルレイヤは、液体ピックアップ値が94.5%、圧縮永久ひずみが19.5%、ガーレー数による通気度が44秒、及び光透過率が10%であった。

【0289】

実施例 8

コヒーレントシングルレイヤを備える人工心臓弁リーフレット材料を構築した。コヒーレントシングルレイヤは、多孔性である複数層のePTFE膜を備え、これらのePTFE膜は延伸されてから、積み重ね構成に配置され、これらの層を接合するために、PTFEの結晶融解温度を超える温度に昇温されることにより、多孔性であるコヒーレントシングルレイヤは作成される点が上述の通りである。

20

【0290】

PTFEの結晶融解温度以上の温度に供された多孔性であるePTFE膜の各膜は、米国特許第7,306,729号に記載された一般的な教示に従って製造した。ePTFE膜は、単位面積あたりの質量が約0.5 g/m²、厚さが約500 nm、IPA泡立ち点が約200 KPa、マトリックス引張強度が長手方向で約700 MPa、横断方向で約380 MPaであった。

【0291】

直径125mmのePTFE膜を直径42mmのステンレス鋼マンドレルの周りに60回巻き付けた。ホースクランプを125mm幅の部分の端部に適用した。

30

【0292】

組立体を380℃に設定した空気循環オープンに20分間入れ、オープンから取り出し、周囲温度まで冷却させた。ホースクランプを取り除き、ePTFE膜を軸方向にスライドさせ、マンドレルから剥がして、多孔性のコヒーレントシングルレイヤを形成した。ePTFE膜の層は一緒に接合されていた、つまり、手で層を分離することはできなかった。

【0293】

コヒーレントシングルレイヤを直径約100mmのエンブroidアリーフープ (embroidery hoop) の内側部分に配置した。実施例 1 で使用したのと同じ0.5g/m²の犠牲ePTFEフィルムの単一の犠牲層をコヒーレントシングルレイヤの上に配置し、エンブroidアリーフープを閉じた。

40

【0294】

熱可塑性シリコーンウレタンコポリマー (Elast-Eon 5-130, Polymer Technology Group, Inc, バークレー、カリフォルニア州、米国) を得て、ロールミルを用いテトラヒドロフラン (THF) 溶液に25質量%で溶解した。

【0295】

10ミリリットルの溶液を、単一の犠牲層を有するコヒーレントシングルレイヤの一面に塗布し、表面を覆うように回転させた。

【0296】

組立体は、この組立体に適合するようやや大きい密閉チャンバ内で、室温で16時間乾燥させた。エンブroidアリーフープを取り外し、犠牲ePTFEフィルムを、コヒーレントシン

50

グルレイヤと該コヒーレントシングルレイヤの細孔内にエラストマーを含むリーフレット材料から剥がした。リーフレット材料は明らかに透明であり、エラストマーが細孔を十分に充填してコヒーレントシングルレイヤを不浸透性にしたことが示され、このことは、その後の試験により確認された。リーフレット材料は上述のように試験した。

【0297】

リーフレット材料は、以下の特性を有していた：圧縮曲げ試験において凝集破壊を示さなかった、厚さが28 μm、圧縮永久ひずみが4.3%、最大強度の方向の引張強度が240.3 MPa、最大強度の方向に直交する方向の引張強度が163.7 MPa、引張強度比が1.5、最大強度の方向の破断荷重が710 g/mm、直交する方向の破断荷重が484 g/mm、液体ピックアップ値が1.1%、ガーレー数による通気度が>3600秒、及び光透過率が81%であった。

10

【0298】

比較のために、エラストマーを細孔に添加する前のコヒーレントシングルレイヤは、光透過率が32%であった。

【0299】

実施例9

細孔内に存在するエラストマーを有する多孔性ポリエチレンモノレイヤのコヒーレントシングルレイヤを備える人工心臓弁リーフレット材料を構築した。リーフレット材料は、以下の点を除いて実施例7と同様に構築した。

【0300】

フィルターカートリッジから取り出した延伸ポリエチレン(PE)膜(PE-Kleen Filter Part Number ABD1UG53EJ, Pall Corporation, ポートワシントン、ニューヨーク州、米国)を多孔性コヒーレントシングルレイヤとして使用した。これは、実施例5で使用した微小孔性ポリエチレンを同じ膜であった。PE膜を本明細書に記載の方法に従って試験したところ以下の特性を有していた。厚さが約10ミクロン、強い方向のマトリックス引張強度が214 MPa、上記強い方向と直交する方向のマトリックス引張強度が174 MPa、空隙率が31%。シリコンLSR 化合物は、NUSIL MED-1137であった。シリコンの硬化は室温で24時間であった。

20

【0301】

リーフレット材料は上述のように試験した。

【0302】

リーフレット材料は、以下の特性を有していた：圧縮曲げ試験において凝集破壊を示さなかった、厚さが9.7 μm、圧縮永久ひずみが-1%、最大強度の方向の引張強度が137 MPa、最大強度の方向に直交する方向の引張強度が107.3 MPa、引張強度比が1.3、最大強度の方向の破断荷重が140 g/mm、直交する方向の破断荷重が112 g/mm、液体ピックアップ値が0%、ガーレー数による通気度が>3600秒、及び光透過率が85%であった。

30

【0303】

比較のために、エラストマーを細孔に添加する前のPE膜は、液体ピックアップ値が65%、ガーレー数による通気度が270秒、及び光透過率が53%であった。

【0304】

試験方法

以下に特定の方法及び装置について説明するが、当業者が適切と判断する任意の方法又は装置を代わりに利用できることを理解されたい。

40

【0305】

オリフィスの有効面積

弁の品質の1つの指標は、オリフィスの有効面積(EOA)であり、それは、 $EOA (cm^2) = Q_{rms} / (51.6 \times (P)^{1/2})$ から計算することができる。ただし、 Q_{rms} は、収縮期/拡張期の流速(cm^3/s)の二乗平均であり、 P は、収縮期/拡張期の圧力低下(mmHg)である。

【0306】

単位質量あたりの表面積

50

本明細書では、単位質量あたりの表面積（単位は m^2/g ）は、ブルナウアー - エメット - テラー（BET）法を利用してCoulter SA3100気体吸着分析器（Beckman Coulter社、フラートン、カリフォルニア州、米国）で測定した。測定を実施するため、延伸フルオロポリマー膜の中心部からサンプルを切り出し、小さなサンプルチューブの中に配置した。サンプルの質量は約0.1～0.2gであった。チューブをBeckman Coulter社（フラートン、カリフォルニア州、米国）のCoulter SA - Prep表面領域脱ガス装置（モデルSA-Prep、P/n 5102014）の中に配置し、約110 にて約2時間にわたってヘリウムでパージした。次にサンプルチューブをSA - Prep脱ガス装置から取り出し、秤量した。次に、サンプルチューブをSA3100気体吸着分析器の中に配置し、装置の使用説明書に従ってBET表面積分析を実施した。そのとき、自由空間を計算するためにヘリウムと、吸着可能なガスとしての窒素を用いた。

10

【0307】

泡立ち点と平均流孔径

泡立ち点と平均流孔径は、Porous Materials社（イサカ、ニューヨーク州、米国）の毛細流ポロメータ（モデルCFP 1500AEXL）を使用し、ASTM F31 6-03の一般的な教示内容に従って測定した。サンプル膜をサンプルチャンバの中に配置し、表面張力が約20.1ダイン/cmのSilWickシリコーン流体（Porous Materials社から入手できる）で湿らせた。サンプルチャンバの底部クランプは、穴の直径が約2.54cmであった。イソプロピルアルコールを試験液として使用した。Capwinソフトウェアのバージョン7.73.012を使用し、以下のパラメータを以下の表に記載したように設定した。本明細書中に使用される場合、平均流孔径及び細孔径は互換的に使用される。

20

【0308】

【表4】

| パラメーター | 設定点 |
|--|--------|
| 最大流 (Maxflow) (cm^3/m) | 200000 |
| 泡流 (Bubflow) (cm^3/m) | 100 |
| F/PT (旧泡路間 (old bubtime)) | 50 |
| 最小泡圧 (Minbpress) (PSI) | 0 |
| ゼロ時間 (Zerotime) (sec) | 1 |
| V2増加 (V2incr) (cts) | 10 |
| Preg増加 (Preginc) (cts) | 1 |
| パルス遅延 (Pulse delay) (sec) | 2 |
| 最大圧 (Maxpre) (PSI) | 500 |
| パルス幅 (Pulse width) (sec) | 0.2 |
| 最小eq時間 (Mineqtime) (sec) | 30 |
| 圧歪み (Presslew) (cts) | 10 |
| 流れ歪み (Flowslew) (cts) | 50 |
| Eqiter | 3 |
| Aveiter | 20 |
| 最大圧力差 (Maxpdif) (PSI) | 0.1 |
| 最大流差 (Maxfdif) (PSI) | 50 |
| Sart圧 (Sartp) (PSI) | 1 |
| Sart流 (Sartf) (cm^3/m) | 500 |

30

40

【0309】

細孔内のエラストマーの存在

細孔内におけるエラストマーの存在は、当業者に公知のいくつかの方法（例えば表面及び/又は断面の視覚的分析や、他の分析法）で決定できる。これらの分析は、リーフレッ

50

トからエラストマーを除去する前と後に実施できる。

【0310】

微細繊維と繊維の直径

微細繊維と繊維の平均直径は、図7A～C、図30及び図31の走査電子顕微鏡（SEM）写真など、多数の微細繊維と繊維を示すために適する倍率を有する走査電子顕微鏡写真を調べることによって、推定した。複合材料の場合、エラストマー又は細孔を充填しているその他の材料を任意の適切な手段によって抽出して微細繊維と繊維を露出する必要があるかも知れない。

【0311】

ePTFE膜の質量、厚さ、及び密度

膜厚は、Kaefer FZ1000 / 30厚さ挟みゲージ（Kaefer Messuhrenfabrik GmbH社、ヴィリンゲン - シュヴェニンゲン、ドイツ国）の2枚のプレートの間に膜を挟んで測定した。3回の測定の平均値を記録した。

【0312】

膜サンプルをダイカットし、約2.54cm×約15.24cmの長方形の切片を形成し、重量（Mettler - Toledo社の化学天秤のモデルAG204を使用）と厚さ（Kaefer FZ1000 / 30挟みゲージを使用）を測定した。これらのデータを用いて密度を以下の式： $\rho = m / w \times l \times t$ によって計算した（ただし ρ = 密度（g / cm³）：m = 質量（g）、w = 幅（cm）、l = 長さ（cm）、t = 厚さ（cm））。3回の測定の平均値を記録した。

【0313】

ePTFE膜のマトリックス引張強度（MTS）

引張破断負荷は、面が平坦な握りと0.445 kNの負荷セルを備えるINSTRON 122引張試験機を用いて測定した。ゲージの長さは約5.08cm、クロスヘッド速度は約50.8 cm / 分であった。サンプルの寸法は約2.54cm×約15.24cmであった。最大強度の測定では、サンプルの長いほうのサイズを最大強度の方向に向けた。直交MTS測定では、サンプルの長いほうのサイズを最大強度に垂直な方向に向けた。Mettler - Toledo社の化学天秤のモデルAG204を使用して各サンプルを秤量した後、Kaefer FZ1000 / 30挟みゲージを使用して厚さを測定したが、代替的に厚さを測定するための任意の好適な手段を使用してもよい。次にサンプルを引張試験機で個別に試験した。各サンプルの3つの異なる区画を測定した。3回の最大負荷（すなわちピークの力）の測定値の平均を記録した。長手方向と横断方向の最大引張強度（MTS）を、以下の式： $MTS = (最大負荷 / 断面の面積) \times (PTFEのバルク密度) / (多孔性膜の密度)$ を用いて計算した（ただし、PTFEのバルク密度は約2.2g / cm³とした）。

【0314】

ポリエチレン膜の質量、厚さ、及び密度

膜サンプルをダイカットして直径の約5.0cmの円形断面を形成し、重量（Sartorius社の化学天秤のモデルMC210Pを使用）と厚さ（Starrett社の3732XFL - 1マイクロメーターを使用）を測定した。これらのデータを用いて密度を以下の式： $\rho = m / w \times l \times t$ によって計算した（ただし ρ = 密度（g / cm³）：m = 質量（g）、w = 幅（cm）、l = 長さ（cm）、t = 厚さ（cm））。3回の測定の平均値を記録した。

【0315】

ポリエチレン膜のマトリックス引張強度（MTS）

引張破断負荷は、面が平坦な握りと0.890 kNの負荷セルを備えるINSTRON 5500R引張試験機を用いて測定した。ゲージの長さは約2.54cm、ひずみ速度は約1000% / 分であった。サンプルの寸法は約0.47cm×約3.90cmであった。最大強度の測定では、サンプルの長いほうのサイズを最大強度の方向に向けた。直交MTS測定では、サンプルの長いほうのサイズを最大強度に垂直な方向に向けた。各サンプルの厚さを、Starrett社の3732XFL - 1マイクロメーターを使用して測定したが、代替的に厚さを測定するための任意の好適な手段を使用してもよい。次にサンプルを引張試験機で個別に試験した。各サンプルの5つの異なる区画を測定した。5回の最大負荷（すなわちピークの力）測定の平均値を記録した。長手

方向と横断方向の最大引張強度 (MTS) を、以下の式： $MTS = (\text{最大負荷} / \text{断面の面積}) \times (\text{ポリエチレンのバルク密度}) / (\text{多孔性膜の密度})$ を用いて計算した (ただし、ポリエチレンのバルク密度は約 $0.94 \text{ g} / \text{cm}^3$ とした)。

【 0 3 1 6 】

曲げ剛性は、ASTM D790に記載されている一般的な手続きに従って測定した。大きな試験試料が入手できない場合、試験試料をスケールダウンせねばならない。試験条件は以下の通りであった。互いに約5.08mm離して水平に配置した尖った柱を使用し、リーフレット試料を三点屈曲試験装置で測定した。直径が約1.34mmで重さが約80mgの鋼鉄製の棒を使用してy (下) 方向に反らせた。試料はx方向に拘束しなかった。この鋼鉄製の棒をゆっくりと膜試料の中心点に載せた。約5分間待った後、y方向の反り具合を測定した。上記のように支持したエラストマー性梁の反り具合は、 $d = F \times L^3 / 48 \times EI$ で表わすことができる。ただし、F (単位はニュートン) は、梁の長さL (単位はm) の中心に加える負荷であり、したがってLは懸隔用柱の間の距離の半分であり、EIは曲げ剛性 (単位はNm) である。この関係式からEIの値を計算することができる。長方形の断面に関しては、 $I = t^3 \times w / 12$ である。ただし、I = 断面二次モーメント、t = サンプルの厚さ (単位はメートル)、w = サンプルの幅 (単位はメートル) である。この関係式を用い、曲げ変形の測定範囲全体での平均エラストマー性率を計算することができる。

【 0 3 1 7 】

表面積の測定

m^2 / g 単位で表される微小孔性ポリマー膜の単位質量あたりの表面積 (比表面積) は、ブルナウアー - エメット - テラー (BET) 法を利用してCoulter SA3100 Gas Adsorption Analyzer (Beckman Coulter社、フラートン、カリフォルニア州) で測定した。微小孔性ポリマー膜シートからサンプルを切り出し、小さなサンプルチューブの中に入れた。サンプルの質量は約0.1~0.2グラムであった。チューブをBeckman Coulter社 (フラートン、カリフォルニア州) 製のCoulter SA - Prep Surface Area Outgasser (モデルSA-PR EP、P/N 5102014) 内に入れ、110 にて2時間、ヘリウムでパージした。次にサンプルチューブをSA-Prep Outgasserから取り出し、秤量した。次に、サンプルチューブをSA310 Gas Adsorption Analyzer内に入れ、装置の使用説明書に従ってBET表面積分析を実施した。そのとき、自由空間を計算するためのヘリウムと、吸着可能なガスとしての窒素を用いた。単回の測定値を各サンプルに関して記録した。

【 0 3 1 8 】

異なった密度の材料の比表面積を比較するために、 m^2 / g 単位で表される比表面積を m^2 / cc 単位で表された比表面積に変換することは有用である。そうするために、 m^2 / g で表された比表面積に、 g / cc で表されたサンプル材料の密度を掛ける。PTFEの密度を $2.2 \text{ g} / \text{cc}$ とし、そしてポリエチレンの密度を $0.98 \text{ g} / \text{cc}$ とした。

【 0 3 1 9 】

コヒーレントシングルレイヤの実施形態に関する材料の試験方法
厚さ

リーフレットおよびリーフレット材料の厚さは、Mitutoyo Litematic VL-50A厚さ試験機 (Mitutoyo America Corporation Aurora、イリノイ州、米国) を用いて室温にて測定した。厚さを測定するための任意の好適な方法を使用してもよい。

【 0 3 2 0 】

膜厚は、Kaefer FZ1000 / 30厚さ挟みゲージ (Kaefer Messuhrenfabrik GmbH社、ヴィリンゲン - シュヴェニンゲン、ドイツ国) の2枚のプレートの間に膜を挟んで測定した。厚さを測定するための任意の好適な方法を使用してもよいことを理解されたい。

【 0 3 2 1 】

微細繊維と繊維の直径

微細繊維と繊維の平均直径は、図7A~C、図30及び図31の走査電子顕微鏡 (SEM) 写真など、多数の微細繊維と繊維を示すために適する倍率を有する走査電子顕微鏡写真を調べることによって、推定した。少なくとも1つの代表的な視野における20本の繊維ま

たはフィブリルの直径を推定し、平均した。複合材料の場合、エラストマー又は細孔を充填しているその他の材料を任意の適切な手段によって抽出して微細繊維と繊維を露出する必要があるかも知れない。

【0322】

微細繊維と繊維の直径は、図7A～C、図30及び図31の走査電子顕微鏡（SEM）写真など、多数の微細繊維と繊維を示すために適する倍率を有する走査電子顕微鏡写真を調べることによって、推定した。少なくとも1つの代表的な視野における20本の繊維またはフィブリルの直径を推定した。直径を特定の限界（例えば、 $0.1\mu\text{m}$ または $1\mu\text{m}$ ）と比較した。大多数が特定の限界よりも小さいとみなすには、少なくとも90%の繊維または微細繊維の直径が特定の限界よりも小さい。複合材料の場合、エラストマー又は細孔を充填して

10

【0323】

液体ピックアップ試験

液体ピックアップ試験では、液体が材料に浸透する能力を評価した。10mm×10mmの正方形のリーフレットまたはリーフレット材料を適切な実験用天秤で秤量して、初期質量を決定した。その後、シリコーン流体（100,000cSt、Clearco Products、ペンシルベニア州ベンセラム）に約30分間浸漬した。サンプルをシリコーン流体から取り出し、糸くずのない布で拭き取り、余分な表面液体を除去し、再度秤量して最終質量を決定した。液体ピックアップ値はパーセントで表した。

20

【0324】

液体ピックアップ値 = $100 \times (\text{最終質量} - \text{初期質量}) / \text{初期質量}$

【0325】

通気性試験

通気性試験では、材料を通して空気が流れる能力を測定することにより、ISO 5636-5の一般的教示に従ってサンプルの空隙率を評価した。リーフレットまたはリーフレット材料の試験試料を、 0.25インチ^2 (1.61 cm^2) のオリフィスで設定したガーレー密度計（Model 4110 Gurley Precision Instruments, Troy, NY）に設置した。100ccの空気がサンプルを通して流れる時間を測定し、4で割ってガーレー時間（秒）を得た。約1000秒を超えるガーレー時間は、サンプルが空気に不浸透性であり、本明細書の定義によれば不浸透性であると判断されることを示す。

30

【0326】

密度

膜の密度は、Analytical Balance Mettler PM400 ニュージャージー州、米国を使用し、重量／体積の計算によって決定した。膜の厚さを上述のようにして決定し、既知の膜面積の質量を分析天秤で決定した。

【0327】

ePTFE膜の引張強度

膜のマトリックス引張強度（MTS）は、まず好適な試験機、例えば、面が平坦な握りと0.445 kNの負荷セルを備えるINSTRON 122引張試験機（Instron, Norwood, マサチューセッツ州、米国）を用いて膜の引張強度（TS）を測定することにより測定した。ゲージの長さは約5.08cm、クロスヘッド速度は50 cm / 分であった。サンプルの寸法は約2.54cm×約15.24cmであった。マトリックス引張強度、MTSを、引張強度及び密度より、以下の式： $\text{MTS} = (\text{最大負荷} / \text{断面の面積}) \times (\text{PTFEのバルク密度}) / (\text{多孔性膜の密度})$ を用いて計算した（ただし、PTFEのバルク密度は約 $2.2\text{g} / \text{cm}^3$ とした）。

40

【0328】

ポリエチレン膜の質量、厚さ、密度、およびマトリックス引張強度（MTS）は、上述のようにして決定した。

【0329】

リーフレット材料の引張強度

50

リーフレットおよびリーフレット材料の引張強度を、動的機械分析装置を用いリーフレット材料の細長切片にて決定した。サンプルを、互いに平行な2本のカミソリの刃を保持する治具で切断し、光学顕微鏡で測定したところ、サンプル幅は1.623mmであった。各サンプルの厚さは、スナップゲージを用いてフィルム上の5つの位置の測定値の平均から決定した。TA Instruments (New Castle、デラウェア州、米国) のRSA II DMA装置を使用した。温度は、試験中ずっと37℃で一定に保持し、試験前に2分間の調整期間を設けた。滑りを最小限に抑えるために、サンプルをフィルム/繊維グリップに配置して一片の両面テープで留めた。サンプルの初期公称ゲージ長さは5mmであり、試験は 0.1 s^{-1} の一定の歪み速度 (strain rate) で行われた。試験開始時のグリップ分離に基づく実際のゲージ長を、歪み速度の計算に用いた。試験中、荷重および応力を装置に記録した。破断荷重は最大の力をサンプル幅で割ったものである。引張強度は最大応力である。本明細書に記載した値は、3回の試験の平均である。引張強度比は、リーフレット材料の最も強い方向の、該リーフレット材料の最も強い方向と直交する方向の引張強度に対する引張強度の比として計算した。

10

【0330】

泡立ち点試験

IPA泡立ち点

IPA泡立ち点は、圧力勾配の速度を1.38 kPa / 秒 (0.2 psi / 秒)、試験面積を 3.14 cm^2 にして、IPA泡立ち点試験機であるPressure Regulator Industrial Data Systems社 (ソールトレイクシティ、ユタ州、米国) のモデルLG-APOKによって測定した。

20

【0331】

圧縮永久ひずみ試験

圧縮永久ひずみ試験では、材料を圧縮荷重下に置き、それを回復させた後の厚さの変化に抵抗する材料の能力を評価した。

【0332】

約12mmの直径の寸法を有する材料試験試料を、メスを用いてリーフレットまたはリーフレット材料から切断した。試験領域を示すために、材料試験試料に直径8.5mmの円形の印をつけた。

【0333】

Mitutoyo Litematic VL-50A厚さ試験機 (Mitutoyo America Corporation、Aurora、Illinois) を用いて、試料の中心付近の測定値である初期厚さを室温で測定した。任意の適切な測定技術を用いた厚さ測定を使用することができる。

30

【0334】

材料試験試料を平らな硬い表面上に置き、5gで直径8.5mmのアンビルディスクを印の領域の中央に配置した。直ちに、1kgの重りをアンビルディスクの中央に配置した。室温で1分後、試験用の重りとアンビルの両方を除去した。材料試験試料を室温で10分間回復させた。回復期間の直後に、中央部における材料試験試料の永久ひずみ厚さ (set thickness) を上記のように測定した。

【0335】

圧縮永久ひずみの割合 (%) は、 $100 \times (\text{初期厚さ} - \text{永久ひずみ厚さ}) / \text{初期厚さ}$ として計算した。

40

【0336】

圧縮曲げ試験

圧縮曲げ試験では、高応力状態で長時間保持された場合のリーフレット又はリーフレット材料の凝集破壊に対する抵抗性を評価した。

【0337】

図33は、圧縮曲げ試験固定具30における圧縮曲げ試験試料36の端面図である。メスを用いてリーフレット又はリーフレット材料から、幅約3mm×長さ約12mmの寸法を有する圧縮曲げ試験試料を、長辺が所望の試験方向になるよう切断した。切断している間、圧縮曲げ試験試料に対して垂直にメスを保持した。長さ5mm×幅3mmの寸法を有するスペーサ34を

50

、材料の隣接部分から切断した。

【 0 3 3 8 】

圧縮曲げ試験試料を図 3 3 に示すようにスペーサ34上に折り曲げて、屈曲部38と2つの脚部35を形成した。2つの剛性板32（すなわち、ガラス顕微鏡スライド）を2つの脚部35の外側に配置し、圧縮曲げ試験試料36とスペーサ34の厚さを圧縮曲げ試験試料の厚さの約3倍に拘束するためにクランプで共締めし、圧縮曲げ試験試料がほとんどまたは全く圧縮されないようにした。これにより、屈曲部38における圧縮曲げ試験試料の厚さの半分の曲げ半径が確立された。屈曲部38を顕微鏡で観察し易くするために、圧縮曲げ試験試料36の屈曲部38を剛性板32の端部近傍に配置した。

【 0 3 3 9 】

10

圧縮曲げ試験試料36、剛性板32、およびスペーサ34からなる組立体を空気中で50 の温度で7日間保持した。圧縮曲げ試験試料36を剛性板32から取り外すことなく、屈曲部38を、顕微鏡を用いて図 3 2 A に示すスプリット39の形態の凝集破壊について検査した。図 3 2 B および図 3 2 C に示すように圧縮曲げ試験試料36がスプリット39を示さなかった場合、圧縮曲げ試験に合格したとみなした。圧縮曲げ試験試料36は屈曲部38においてしわまたは膨らみ37を示すことがあるが、これは圧縮曲げ試験に不合格となる破壊状態とはみなされない。

【 0 3 4 0 】

光透過率試験

光透過率試験では、リーフレットまたはリーフレット材料の光透過率（パーセンテージとして表される）を評価した。UV Winlabソフトウェア（PerkinElmer、Waltham、MA）によって制御され、Labsphere RSA - PE - 18（PerkinElmer、マサチューセッツ州ウォルサム）の全半球反射率アタッチメントと結合したPerkinElmer UV/VIS分光器を用いてリーフレットまたはリーフレット材料の光透過率を試験した。分光器を白色標準で較正してから光透過率を測定した。試験結果は、550nm波長での光透過率として報告された。偽ピークの場合、報告された値は、540nmから560nmの範囲にわたる平均光透過率である。この試験には、任意の適切な分光器を使用することができる。

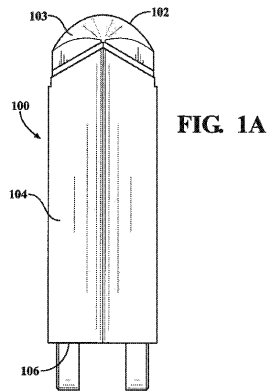
20

【 0 3 4 1 】

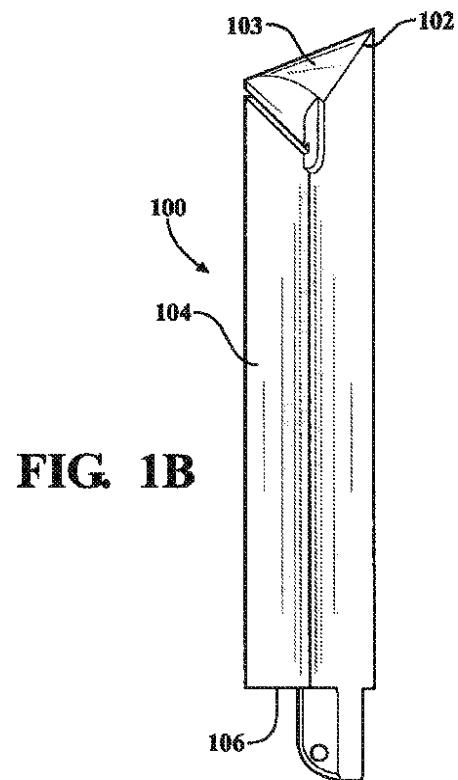
本発明の精神または範囲から逸脱することなく、本発明に様々な変更および変形を加えることができることは、当業者には明らかであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物の範囲内に入る限り本発明の変更および変形を包含する意図である。

30

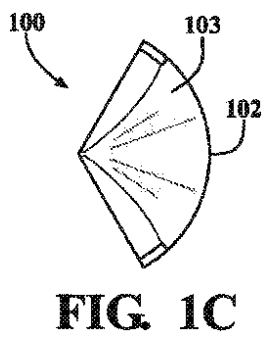
【図 1 A】



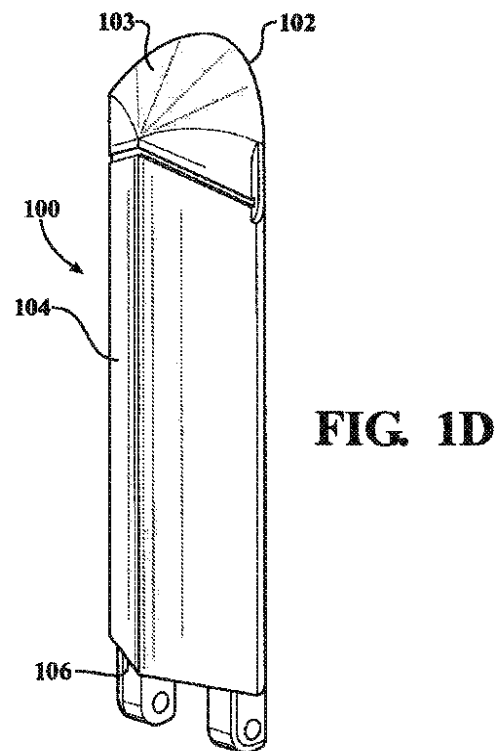
【図 1 B】



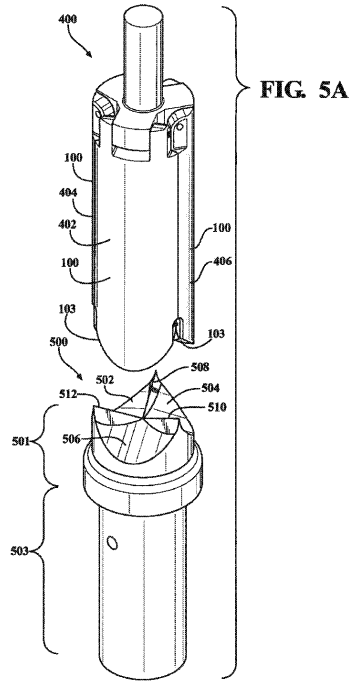
【図 1 C】



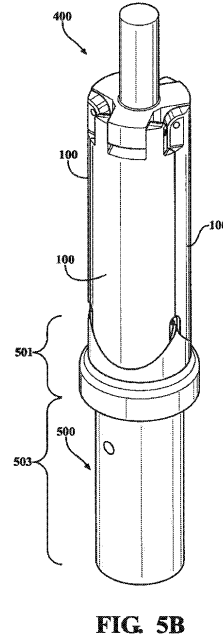
【図 1 D】



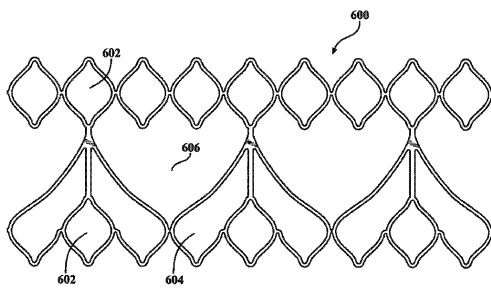
【図 5 A】



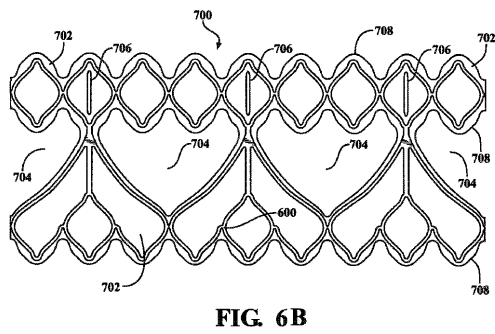
【図 5 B】



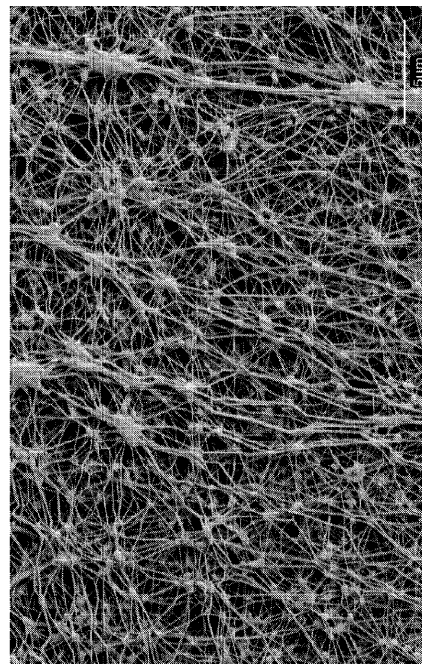
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 7 A】



【図 7 B】

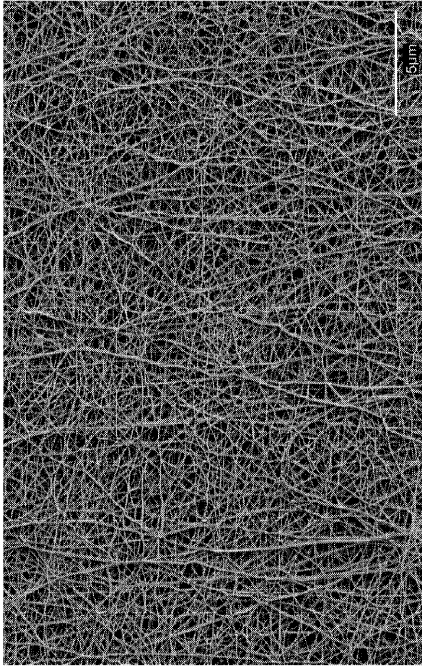


FIG. 7B

【図 7 C】

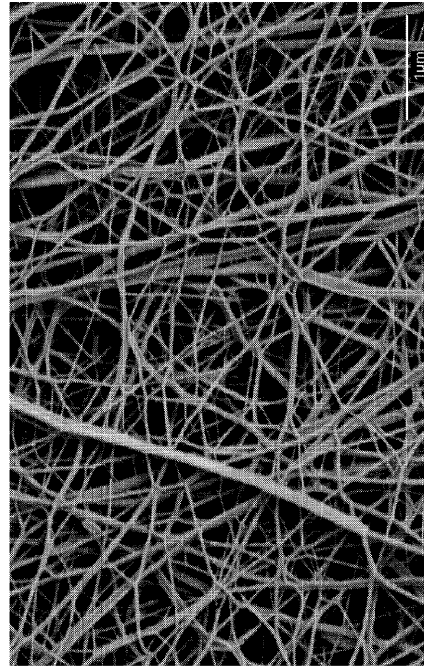


FIG. 7C

【図 8】

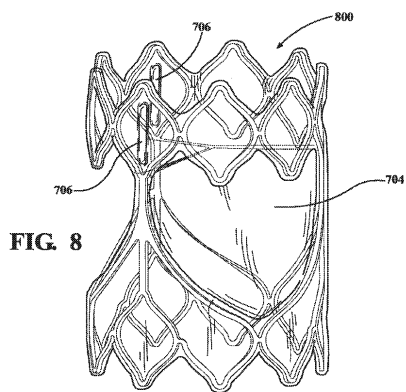


FIG. 8

【図 9 B】

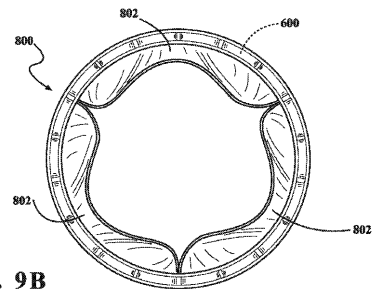


FIG. 9B

【図 9 A】

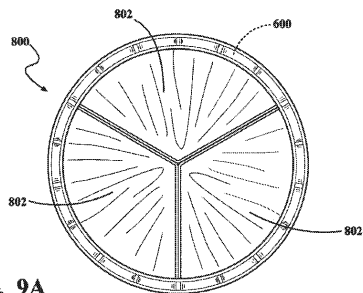


FIG. 9A

【図 10】

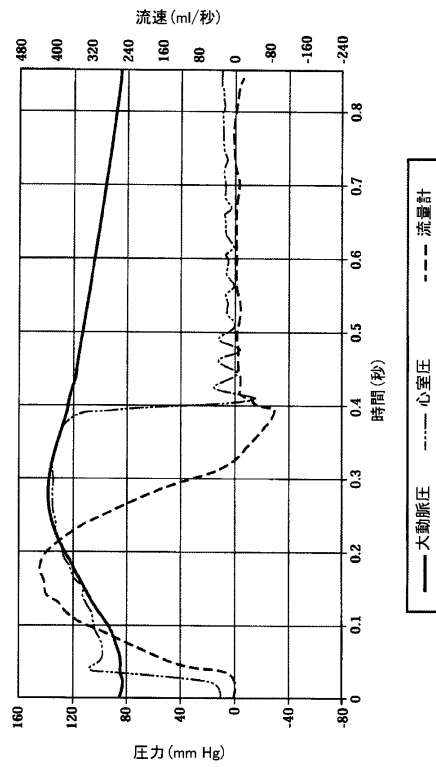


FIG. 10

【図 11A】

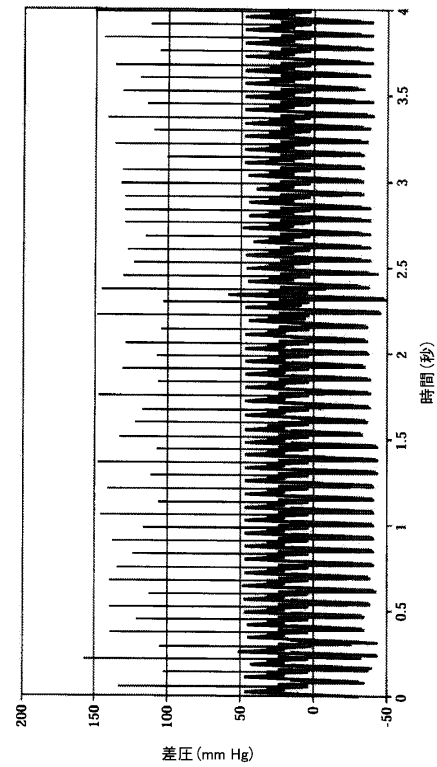


FIG. 11A

【図 11B】

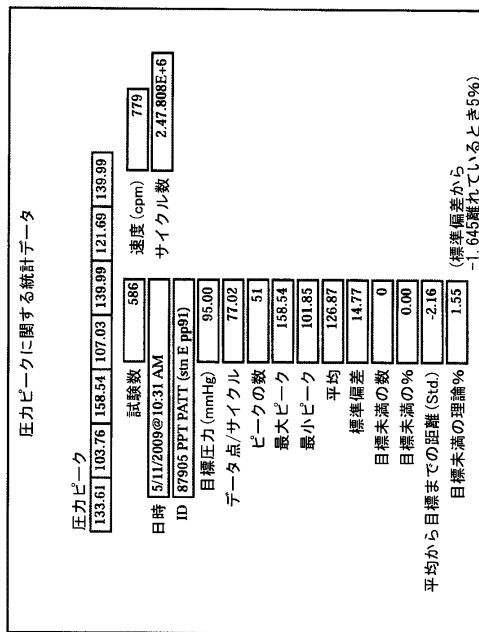


FIG. 11B

【図 12A】

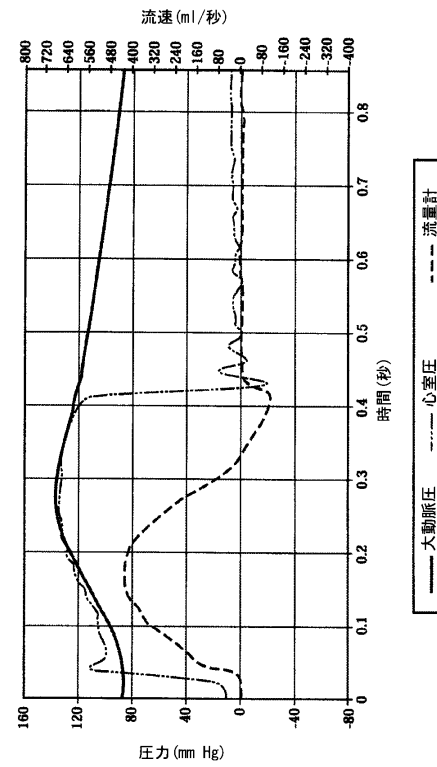


FIG. 12A

【図 12B】

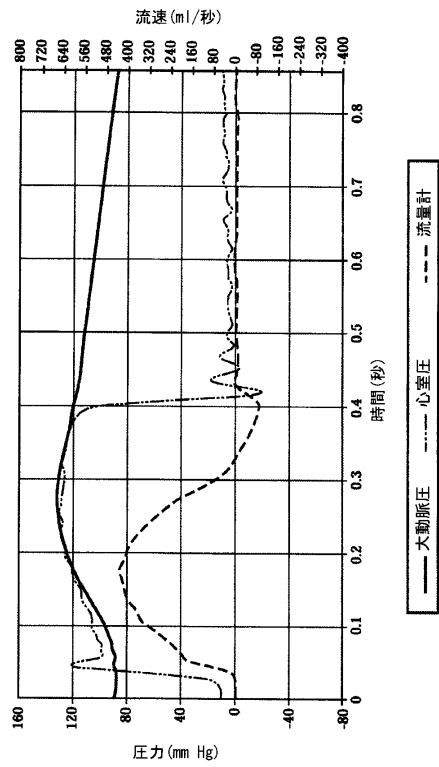


FIG. 12B

【図 13A】

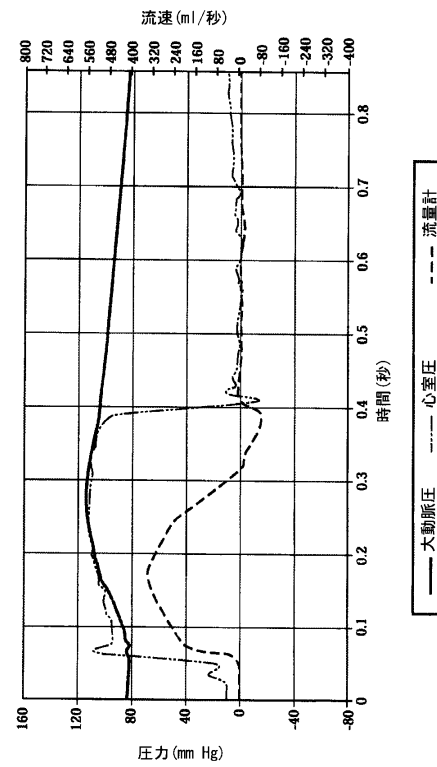


FIG. 13A

【図 13B】

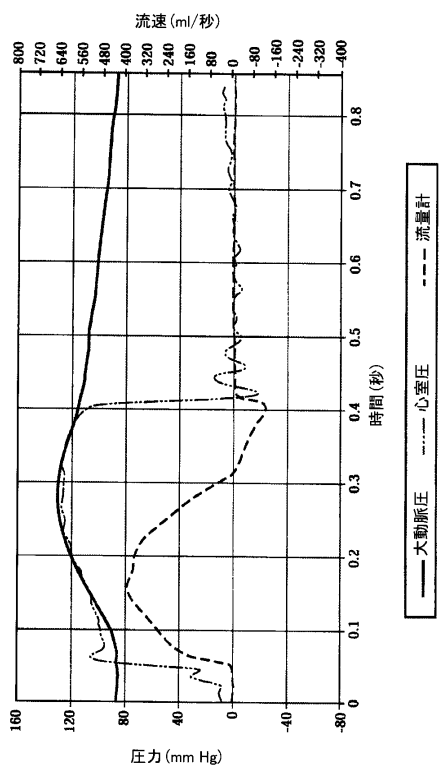


FIG. 13B

【図 14】

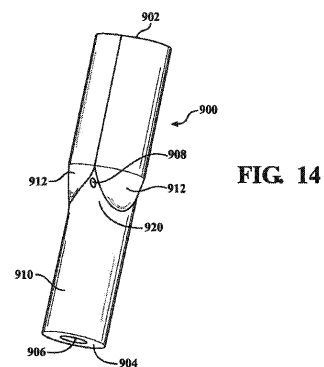


FIG. 14

【図 15】

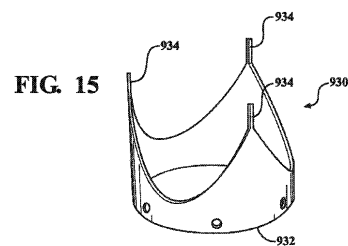
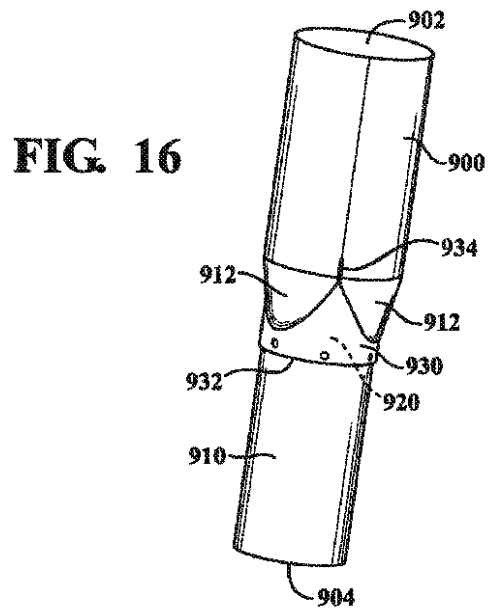
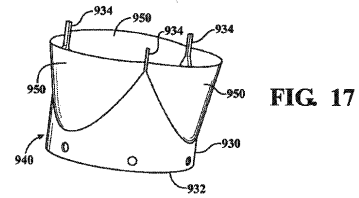


FIG. 15

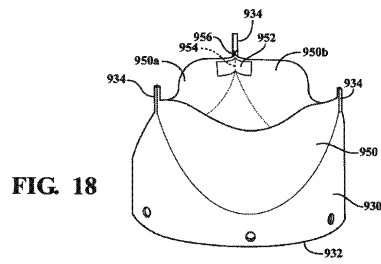
【図 16】



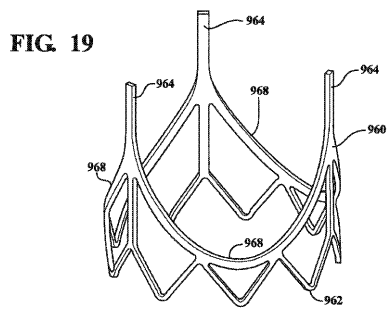
【図 17】



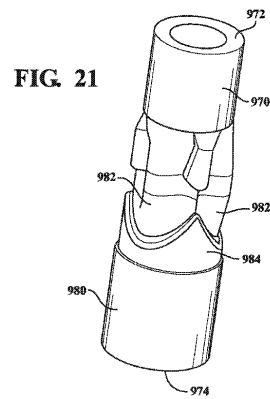
【図 18】



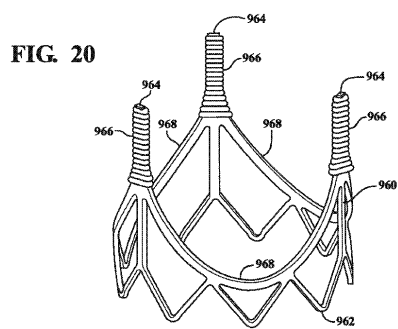
【図 19】



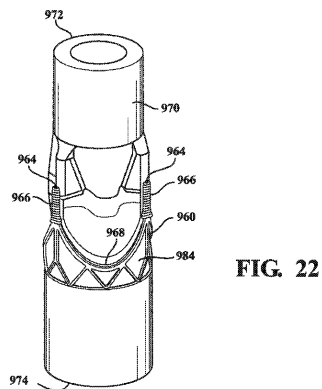
【図 21】



【図 20】



【図 22】



【 図 2 3 】

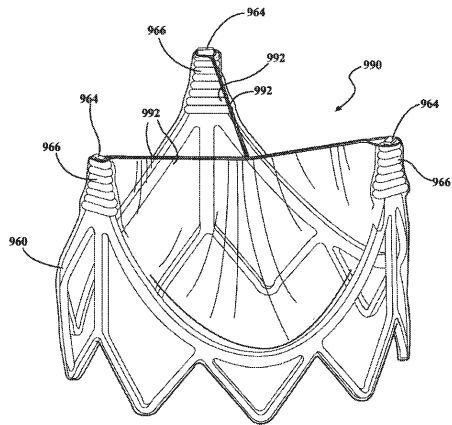


FIG. 23

【 図 2 4 】

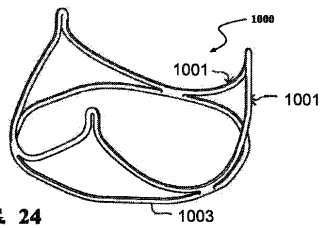


FIG. 24

【 図 2 7 】

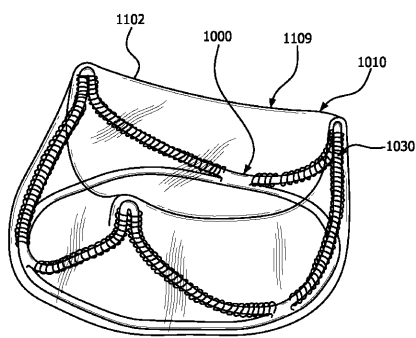


FIG. 27

【 図 2 5 】

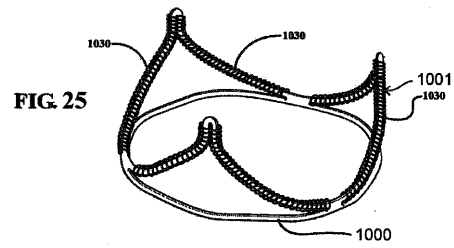


FIG. 25

【 図 2 6 】

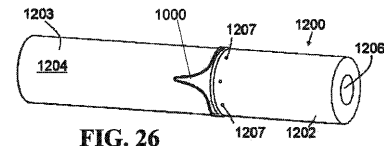


FIG. 26

【 図 2 8 】

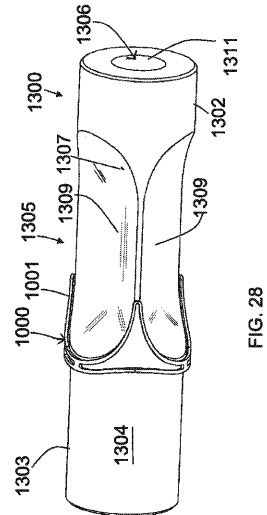


FIG. 28

【図 29】

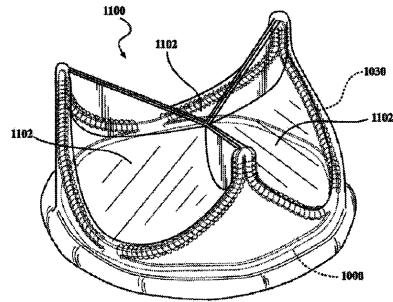


FIG. 29

【図 30 A】

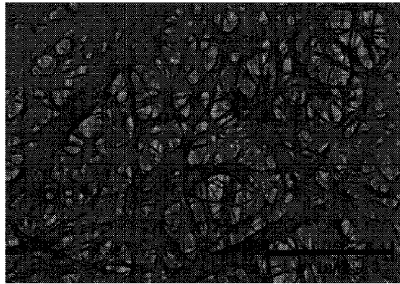


FIG. 30A

【図 30 B】

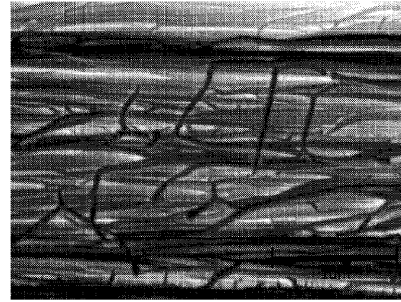


FIG. 30B

【図 31 A】

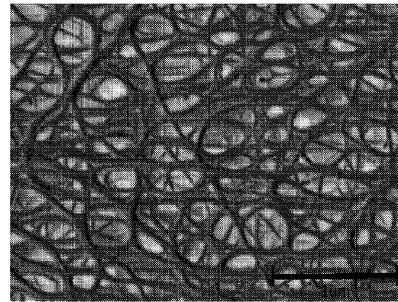


FIG. 31A

【図 31 B】

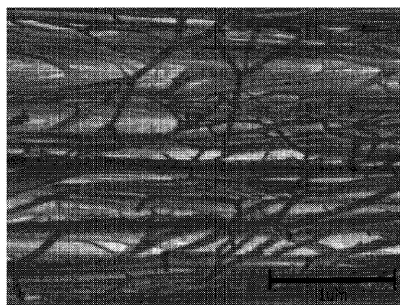


FIG. 31B

【図 32 B】

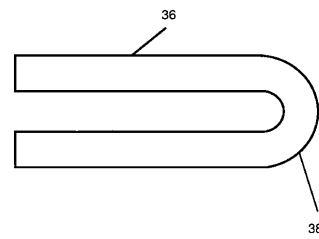


FIG. 32B

【図 32 A】

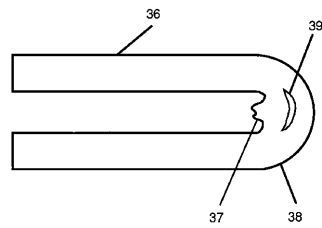


FIG. 32A

【図 32 C】

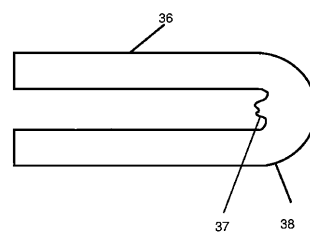


FIG. 32C

【図 33】

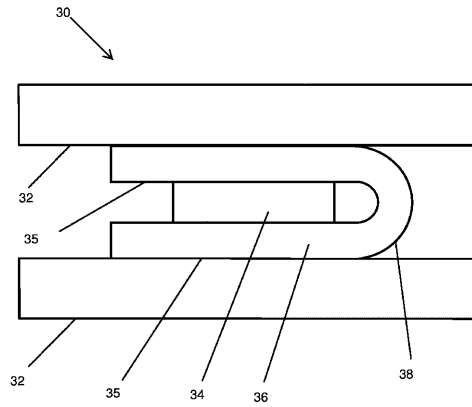


FIG. 33

【図 34】

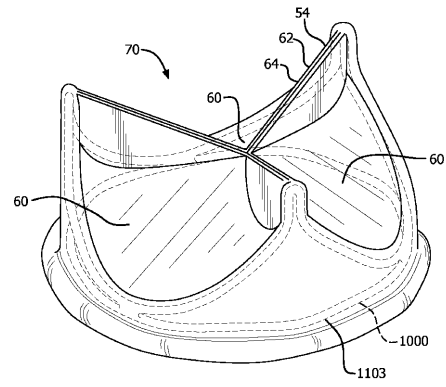


FIG. 34

【図 35 A】

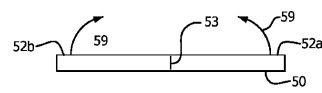


FIG. 35A

【図 35 B】

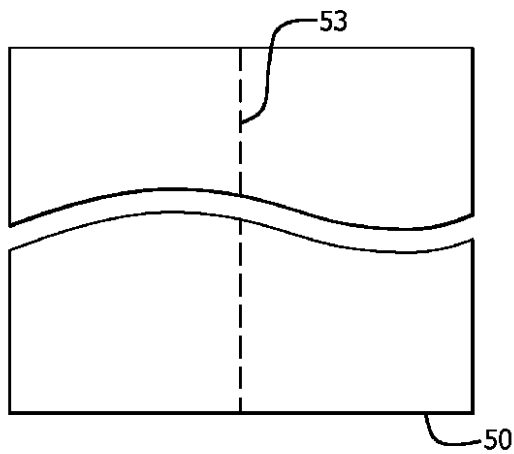


FIG. 35B

【図 35 C】

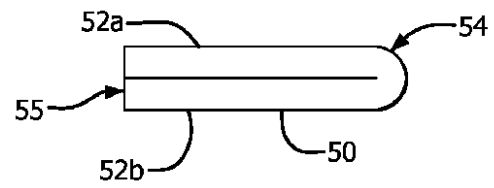


FIG. 35C

【図 35 D】

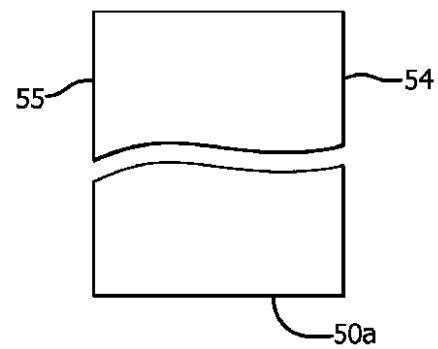


FIG. 35D

【図 36】

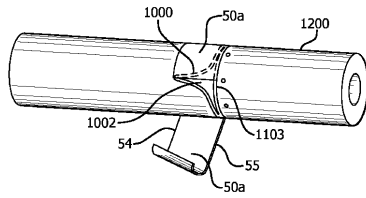


FIG. 36

【図 37】

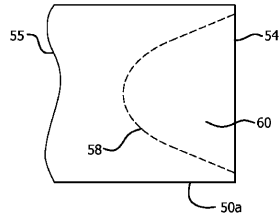


FIG. 37

【図 38】

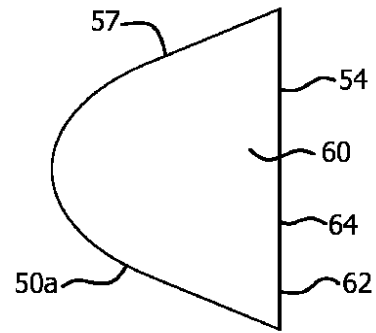


FIG. 38

フロントページの続き

(74)代理人 100093665

弁理士 蛭谷 厚志

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(72)発明者 ウィリアム シー・ブルックマン

アメリカ合衆国, デラウェア 19711, ニューアーク, ペーパー ミル ロード 551

(72)発明者 ビル アール・フィニー

アメリカ合衆国, デラウェア 19711, ニューアーク, ペーパー ミル ロード 551

(72)発明者 ポール ディー・ガスラー

アメリカ合衆国, デラウェア 19711, ニューアーク, ペーパー ミル ロード 551

(72)発明者 コーディー エル・ハートマン

アメリカ合衆国, デラウェア 19711, ニューアーク, ペーパー ミル ロード 551

(72)発明者 ピーター ジェイ・ウォルシュ

アメリカ合衆国, デラウェア 19711, ニューアーク, ペーパー ミル ロード 551

審査官 木村 立人

(56)参考文献 特表2014-524767(JP, A)

国際公開第2014/163795(WO, A1)

特表2014-517720(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/24

A61L 27/00 27/60