



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103458934 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201280016600.6

C·F·怀特

(22)申请日 2012.03.30

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103458934 A

代理人 郭辉

(43)申请公布日 2013.12.18

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

13/078,774 2011.04.01 US

A61L 27/14(2006.01)

A61F 2/24(2006.01)

A61L 27/40(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.29

(56)对比文件

EP 0293090 A2,1988.11.30,

EP 0150608 B1,1985.08.07,

US 4339831,1982.07.20,

WO 2007/002320 A1,2007.01.04,

US 7628803 B2,2009.12.08,

WO 2009/038761 A1,2009.03.26,

WO 95/28899 A1,1995.11.02,

CN 101242889 A,2008.08.13,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/031417 2012.03.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/135603 EN 2012.10.04

(73)专利权人 W.L.戈尔及同仁股份有限公司

地址 美国特拉华州

审查员 唐敏健

(72)发明人 W·C·布鲁奇曼 P·D·加斯乐

C·L·哈特曼 P·J·沃尔什

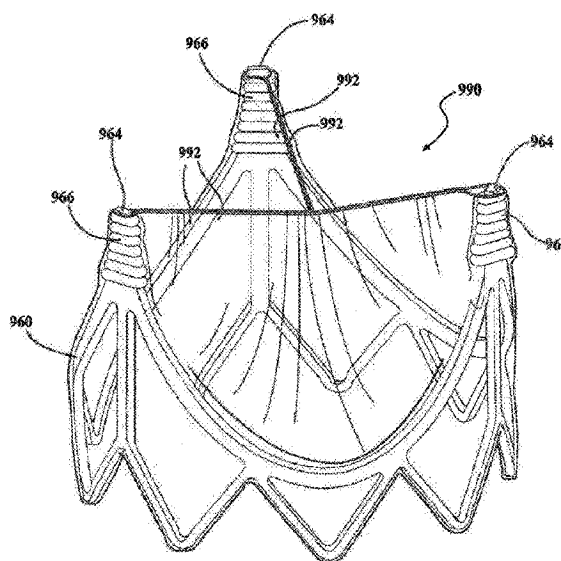
权利要求书3页 说明书16页 附图25页

(54)发明名称

适用于植入物的耐用高强度聚合物复合材料及其制品

(57)摘要

本发明公开了一种薄的、生物相容的、高强度复合材料,所述复合材料适用于各种植入构件。一方面,所述复合材料在高循环弯曲应用中能维持柔性,使得它特别适用于高弯曲植入物如心脏起搏导线或心脏瓣膜瓣叶。所述复合材料包括多孔膨胀含氟聚合物膜和弹性体,其中,弹性体存在于多孔膨胀含氟聚合物的基本上所有孔中,且所述复合材料包括以重量计小于约80%的含氟聚合物。



1. 一种人工心脏瓣膜,其包括:

瓣叶,所述瓣叶包括复合材料,该复合材料包括具有多个孔的至少两层含氟聚合物以及存在于所述至少两层含氟聚合物基本上所有孔中的弹性体,所述复合材料包括以重量计小于80%的含氟聚合物;

所述含氟聚合物是PTFE;和

其中所述弹性体是含氟弹性体。

2. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述复合材料包括以重量计小于70%的含氟聚合物。

3. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述复合材料包括以重量计小于60%的含氟聚合物。

4. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述复合材料包括以重量计小于50%的含氟聚合物。

5. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述复合材料还包括弹性体层。

6. 如权利要求5所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述弹性体层的弹性体为含氟弹性体。

7. 如权利要求6所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述弹性体层的弹性体为TFE/PMVE共聚物。

8. 如权利要求7所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述共聚物主要包括40至80重量百分数的全氟甲基乙烯基醚和余下的60至20重量百分数的四氟乙烯。

9. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述PTFE为ePTFE。

10. 如权利要求9所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述至少两层含氟聚合物的基质抗张强度至少在一个方向上大于96Mpa。

11. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述弹性体为TFE/PMVE共聚物。

12. 如权利要求11所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述共聚物主要包括40至80重量百分数的全氟甲基乙烯基醚和余下的60至20重量百分数的四氟乙烯。

13. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述瓣叶厚度为小于350 μm 。

14. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述瓣叶厚度为小于300 μm 。

15. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述瓣叶厚度为小于200 μm 。

16. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述瓣叶厚度为小于100 μm 。

17. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述瓣叶厚度为小于50 μm 。

18. 如权利要求1所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述瓣叶厚度为小于25 μm 。

19. 一种形成权利要求1所述人工心脏瓣膜的复合材料的方法,所述方法包括:

用溶剂溶解弹性体,所述溶剂适于形成基本填充所述至少两层含氟聚合物的孔的溶液;

基本填充所述至少两层含氟聚合物的孔;以及

使溶剂蒸发,从而使该弹性体残留在所述至少两层含氟聚合物的基本上所有的孔中。

20. 一种形成权利要求1所述人工心脏瓣膜的复合材料的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:通过分散来递送弹性体,以基本填充所述至少两层含氟聚合物的基本上所有的孔。

21.一种形成权利要求1所述人工心脏瓣膜的复合材料的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:在使弹性体基本填充所述至少两层含氟聚合物的基本上所有的孔的热或压力条件下,使所述至少两层含氟聚合物与弹性体片材相接触。

22.一种形成权利要求1所述人工心脏瓣膜的复合材料的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:使弹性体在所述至少两层含氟聚合物的孔中聚合。

23.如权利要求10所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述复合材料包括以重量计小于50%的含氟聚合物。

24.一种人工心脏瓣膜,所述人工心脏瓣膜包括:

支撑结构;

瓣叶,所述瓣叶被支撑在支撑结构上,且能在张开和闭合位置之间运动,从而调节通过所述人工心脏瓣膜的血流;以及

缓冲元件,所述缓冲元件位于支撑结构的至少一部分以及瓣叶的至少一部分之间,其中,所述缓冲元件由复合材料形成,该复合材料包括具有多个孔的至少两层含氟聚合物以及存在于所述至少两层含氟聚合物基本上所有孔中的弹性体,所述复合材料包括以重量计小于80%的含氟聚合物。

25.如权利要求24所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件包括膨胀含氟聚合物。

26.如权利要求24所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件形成为纤维。

27.如权利要求24所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件形成为片材。

28.如权利要求24所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件形成为管材。

29.如权利要求26所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件以基本螺旋的方式包覆支撑结构的至少一部分,从而为该支撑结构的至少一部分和瓣叶之间提供缓冲。

30.如权利要求24所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述支撑结构包括纵向延伸杆,瓣叶的一部分包覆在该延伸杆上,以使瓣叶固定在所述支撑结构上。

31.如权利要求30所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件的至少两层含氟聚合物由多孔ePTFE形成。

32.如权利要求31所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件形成为纤维。

33.如权利要求32所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述纤维件以基本螺旋的方式包覆在杆上,从而为该杆和包覆在杆上的部分瓣叶之间提供缓冲。

34.如权利要求32所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述纤维由具有多个孔的ePTFE片材和存在于基本上所有孔中的弹性体形成。

35.一种人工心脏瓣膜,所述人工心脏瓣膜包括:

基本为环形的支撑结构,所述支撑结构具有第一端部和相反的第二端部,第一端部具有纵向延伸杆;

如权利要求1所述的瓣叶的片材,所述瓣叶的片材沿着支撑结构的外围延伸,形成第一和第二瓣叶,它们各自沿杆的相对面延伸;以及

连接在杆上的缓冲元件,所述缓冲元件为杆和瓣叶之间提供缓冲。

36.如权利要求35所述的人工心脏瓣膜,其特征在于,所述缓冲元件为纤维,该纤维由具有多个孔的ePTFE片材和存在于基本所有孔中的弹性体形成。

37.一种人工心脏瓣膜,所述人工心脏瓣膜包括:

瓣叶,所述瓣叶包括复合材料,该复合材料包括具有多个孔的至少两层含氟聚合物以及存在于所述至少两层含氟聚合物基本上所有孔中的弹性体,所述复合材料包括以重量计小于80%的含氟聚合物。

38.一种用于调节人类患者中血流方向的可植入心脏瓣膜,所述心脏瓣膜包括:

瓣叶,所述瓣叶可在允许血流经过可植入心脏瓣膜的第一构造和基本阻止血流经过可植入心脏瓣膜的第二构造之间循环,且所述瓣叶包括复合材料,该复合材料包括具有多个孔的至少两层含氟聚合物以及存在于所述至少两层含氟聚合物基本上所有孔中的弹性体,其中,该复合材料包括以重量计小于55%的含氟聚合物且厚度为小于120 μm 。

适用于植入物的耐用高强度聚合物复合材料及其制品

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明涉及用于医学植入物的材料。更具体的,本发明涉及生物相容材料,所述生物相容材料适用于高循环弯曲应用包括人工心脏瓣膜。

[0003] 背景

[0004] 人工心脏瓣膜优选的应在体内坚持至少十年。为了坚持那么久,人工心脏瓣膜应展现足够的耐久性,至少能循环4亿次或以上。所述瓣膜,更具体的为心脏瓣膜瓣叶,必须抵御结构退化和不良生物学结果,前者包括形成孔、裂缝等,后者包括钙化和血栓症。

[0005] 含氟聚合物,如膨胀和非膨胀形式的聚四氟乙烯(PTFE)、改性PTFE和PTFE的共聚物,提供了许多所需的性能,包括优异的化学惰性和优越的生物相容性,并且,因此成为理想的候选材料。PTFE和膨胀PTFE(ePTFE)已用于产生心脏瓣膜瓣叶。然而,已证明,PTFE反复弯曲后会硬化,这会导致不可接受的流动性能。还观察到因在材料中形成孔和裂缝而导致的失效。此前已有多种聚合物材料用作人工心脏瓣膜瓣叶。但这些瓣叶在植入两年内就因发生硬化或形成孔而失效。人们尝试通过加厚瓣叶以提高瓣叶耐用性,却导致了瓣膜的不可接受的血流动力学性能,即,穿过张开瓣膜的压力降过高。

[0006] 因此,仍需要提供一种生物相容的人工心脏瓣膜设计,所述人工心脏瓣膜能在体内坚持超过十年并且有足够的耐久性,能循环至少4亿次或更多。

[0007] 发明概述

[0008] 根据本发明的一个方面,提供了一种可植入制品,所述可植入制品用于调节人类患者中的血流方向。在某实施方式中,所述可植入制品包括瓣叶,

[0009] 所述瓣叶包括复合材料,该复合材料包括具有多个孔的至少一层含氟聚合物、存在于所述至少一层含氟聚合物基本所有孔中的弹性体,其中,所述复合材料包括以重量计小于约80%的含氟聚合物。

[0010] 在另一实施方式中,所述可植入制品包括支撑结构;瓣叶,其支撑在支撑结构上,且能在张开和闭合位置之间运动,从而调节通过所述可植入制品的血流;以及缓冲元件,所述缓冲元件位于支撑结构的至少一部分以及瓣叶的至少一部分之间,其中,所述缓冲元件形成由复合材料形成,所述复合材料包括具有多个孔的至少一层含氟聚合物、存在于基本上所有孔中的弹性体。

[0011] 在另一实施方式中,所述可植入制品包括基本为环形的支撑结构,所述环形支撑结构具有第一端部和相反的第二端部。所述支撑结构的第一端部有纵向延伸杆。瓣叶片材,其沿着支撑结构的的外围延伸,形成第一和第二瓣叶,它们各自沿着与杆的相对面延伸。杆上连接了缓冲元件,所述缓冲元件为杆和瓣叶之间提供缓冲,从而将瓣叶的应力、瓣叶在张开和闭合位置循环时对自身的磨损最小化。

[0012] 附图简要说明

[0013] 附图用来帮助进一步理解本发明,纳入说明书中,构成说明书的一部分,附图显示

了本发明的实施方式,与说明书一起用来解释本发明的原理。

[0014] 图1A、1B、1C和1D分别为形成心脏瓣膜瓣叶的工具的前视图、侧视图、俯视图和透视图;

[0015] 图2A是缓冲垫的透视图,所述缓冲垫正处于在瓣叶工具上伸展的状态;

[0016] 图2B为释放层的透视图,所述释放层正处于在如图2A所示的覆盖了缓冲垫的瓣叶工具上伸展的状态;

[0017] 图3A、3B和3C分别为说明形成瓣膜瓣叶步骤时的俯视图、侧视图和前视图,其中,覆盖了缓冲垫和释放层(分别如图2A和2B所示)的瓣叶工具置于复合材料上,以便切割和进一步装配;

[0018] 图4为切割过量瓣叶材料前三瓣叶组件的俯视图;

[0019] 图5A为三瓣叶组件和基底工具的透视图;

[0020] 图5B为三瓣叶组件和基底工具对齐并装配形成基底工具组件的俯视图;

[0021] 图6A为支架框架或支撑结构的平面展开图;

[0022] 图6B为覆盖了聚合物涂层的支撑结构的平面视图;

[0023] 图7A、7B和7C是用于形成瓣膜瓣叶的膨胀含氟聚合物膜的扫描电镜图片;

[0024] 图8是瓣膜组件的透视图;

[0025] 图9A和9B分别为如图8所示的心脏瓣膜组件示例性的处于闭合和张开位置的俯视图;

[0026] 图10为从心脏流动脉冲复制器系统所测输出数据的图谱,所述心脏流动脉冲复制器系统用于测量瓣膜组件的性能;

[0027] 图11A和11B分别为从高速疲劳试验机所测输出的图谱和数据表,所述高速疲劳试验机用于测量瓣膜组件的性能;

[0028] 图12A和12B分别为根据本发明测试瓣膜组件时,所述瓣膜组件循环0次和2.07亿次后从心脏流动脉冲复制器系统所测输出的图谱;

[0029] 图13A和13B分别为测试瓣膜组件时,所述瓣膜组件循环0.79亿次和1.98亿次后从心脏流动脉冲复制器系统所测输出的图谱;

[0030] 图14为用于制造心脏瓣膜组件的心轴的透视图;

[0031] 图15为用于心脏瓣膜的瓣膜框架的透视图;

[0032] 图16为如图15所示的瓣膜框架与如图14所示的心轴嵌入在一起后的透视图;

[0033] 图17是模制瓣膜的透视图;

[0034] 图18为模制瓣膜的透视图,所述模制瓣膜具有附件用以增强相邻瓣膜瓣叶和瓣膜框架上杆之间的连接;

[0035] 图19是瓣膜框架的透视图;

[0036] 图20为如图19所示的瓣膜支架的透视图,所述瓣膜框架的杆都已包覆了缓冲元件;

[0037] 图21是立体光刻技术形成的心轴的透视图。

[0038] 图22为如图20所示的将缓冲元件包覆的瓣膜框架组件安装至如图21所示的心轴的透视图;以及

[0039] 图23为瓣膜的透视图,所述瓣膜的瓣膜瓣叶连接在如图20所示的包覆了缓冲元件

的瓣膜框架上并被其支撑。

[0040] 具体实施方式详述

[0041] 本文所用术语的定义在下文的附录中列出。

[0042] 本发明解决了业界长期以来的需求,开发了能满足高循环弯曲植入物应用如心脏瓣膜瓣叶中的耐用性和生物相容性要求的材料。现已证明,心脏瓣膜瓣叶形成于多孔含氟聚合物或者,更具体的,不含弹性体的ePTFE时,其缺陷是在高循环弯曲测试和动物体内植入时会硬化。

[0043] 在某实施方式中,下文将进一步详细描述,通过在孔中加入相对高百分比却具有相对低强度的弹性体可以显著提高多孔含氟聚合物心脏瓣膜瓣叶的弯曲耐用性。任选的,在复合材料层之间可以加入额外的弹性体层。令人惊讶的是,在某些实施方式中,多孔含氟聚合物膜吸收了弹性体,该弹性体的存在增加了瓣叶的总厚度,但因添加所述弹性体而使含氟聚合物膜变厚的厚度并没有妨害或降低弯曲耐用性。此外,当弹性体以重量计达到最低百分数后,我们发现含氟聚合物膜的性能一般随着弹性体百分比的升高而变好,结果是显著提高了循环寿命,可在体外循环超过4千万次,且在某些可控的实验室条件下没有显示钙化的迹象。

[0044] 根据某实施方式的材料包括复合材料,所述复合材料包括膨胀含氟聚合物膜和弹性体材料。本领域的技术人员应理解,在本发明的精神范围内,多种类型的含氟聚合物和多种类型的弹性材料皆可组合。本领域的技术人员也应理解,在本发明的精神范围内,所述弹性材料可包括多种弹性体、多种类型的非弹性组分如无机填料、治疗剂、辐射不透明标记物等等。

[0045] 在某实施方式中,所述复合材料包括多孔ePTFE膜制成的膨胀含氟聚合物材料,如美国专利No.7,306,729所一般描述的。

[0046] 用于形成所述膨胀含氟聚合物材料的可膨胀含氟聚合物,可包括PTFE均聚物。在另一实施方式中,也可使用PTFE混合物、可膨胀的改性PTFE和/或膨胀PTFE的共聚物。合适的含氟聚合物材料的非限制例子如以下专利文件所描述,例如,布莱克(Branca)的美国专利No.5,708,044、百利(Baillie)的美国专利No.6,541,589、沙波拉(Sabol)等的美国专利No.7,531,611、福特(Ford)的美国专利申请No.11/906,877和徐(Xu)等的美国专利申请No.12/410,050。

[0047] 本发明所述的膨胀含氟聚合物包括任何合适的微结构以获得所需的瓣叶性能。在某实施方式中,所述膨胀含氟聚合物的微结构为小纤维相互连接的节点,如戈尔(Gore)在美国专利No.3,953,566所述。在某实施方式中,所述膨胀含氟聚合物膜的微结构包括小纤维相互连接的节点,如图7A的扫描电镜图片所示。小纤维从节点沿着多个方向延伸,因此所述膜基本为均匀结构。通常,具有这种微结构的膜在两正交方向上的基质抗张强度之比小于2,且可能小于1.5。

[0048] 在另一实施方式中,所述膨胀含氟聚合物膜的微结构为基本只有小纤维,例如,图7B和7C所示,如百西诺(Bacino)在美国专利No.7,306,729所一般描述的。图7C的放大倍数比图7B高,也是膨胀含氟聚合物膜的扫描电镜图片,且更加清楚的显示了基本只含小纤维的均匀结构。含有如图7B和7C所示基本只含小纤维的膨胀含氟聚合物,可具有高表面积,如大于20m²/g或大于25m²/g,并且在某些实施方式中可提供高度平衡的强度材料,在两正交方

向上基质抗张强度的乘积至少为 $1.5 \times 10^5 \text{MPa}^2$, 和/或两正交方向上基质抗张强度之比小于2, 且可能小于1.5。

[0049] 本发明所述膨胀含氟聚合物可定制成任何合适的厚度和重量以获得所需的瓣叶性能。在某些情况下, 可能需要使用非常薄的膨胀含氟聚合物膜, 其厚度小于 $1.0 \mu\text{m}$ 。在其他的某些实施方式中, 可能需要使用膨胀含氟聚合物膜, 其厚度大于 $0.1 \mu\text{m}$ 且小于 $20 \mu\text{m}$ 。所述膨胀含氟聚合物膜的单位质量可为小于约 $1 \text{g}/\text{m}^2$ 至大于约 $50 \text{g}/\text{m}^2$ 。

[0050] 根据本发明某实施方式, 所述膜具有的基质抗张强度范围在约 50MPa 至约 400MPa 或者更大, 基于密度为 $2.2 \text{g}/\text{cm}^3$ 的PTFE。

[0051] 为了提高瓣叶的性能, 可在孔中、组成膜的材料中或者膜的层与层之间结合额外的材料。根据某实施方式的复合材料, 包括膨胀含氟聚合物膜且该膜的厚度范围为从约 $500 \mu\text{m}$ 至小于 $0.3 \mu\text{m}$ 。

[0052] 结合了弹性体的含氟聚合物膜, 赋予了本发明的元件用于高循环弯曲植入物应用(如心脏瓣膜瓣叶)所需的性能特征, 至少在几个比较明显的方面。例如, 弹性体的加入提高了瓣叶的疲劳性能, 消除或减少了仅用ePTFE材料时观察到的硬化现象。此外, 它降低了所述材料进行永久固定变形的可能性, 例如起皱或留下折痕, 这些永久固定变形会损害瓣叶的性能。在某实施方式中, 所述弹性体基本占据了含氟聚合物膜中的所有孔隙体积或者孔状结构之间的空间。在另一实施方式中, 所述弹性体存在于至少一层含氟聚合物基本上所有的孔中。因为弹性体填充了孔隙体积或存在于基本上所有孔中, 所以减少了外来物质结合进入复合材料的空间, 所述结合是不希望发生的。这种外来物质的例子之一是钙。如果钙结合进入所述复合材料, 例如, 在心脏瓣膜瓣叶中使用时, 会在循环中发生机械损坏, 并因此导致在瓣叶上形成孔且使其血流动力学性能下降。

[0053] 在某实施方式中, 所述与ePTFE结合的弹性体是四氟乙烯(TFE)和全氟甲基乙烯基醚(PMVE)热塑性共聚物, 如美国专利No. 7, 462, 675所述。如上文所述, 所述弹性体与膨胀含氟聚合物膜向结合, 因此该弹性体占据了基本上所有的孔隙空间或者膨胀含氟聚合物膜里面的孔。可用多种方法向膨胀含氟聚合物膜的孔里填充弹性体。在某实施方式中, 填充含氟聚合物膜的孔的方法包括以下步骤: 用合适的溶剂溶解弹性体以制备具有适当粘度和表面张力的溶液, 该溶液应能部分的或全部流入含氟聚合物膜的孔中, 以及使溶剂蒸发, 将填料留在孔中。

[0054] 在另一实施方式中, 填充含氟聚合物膜的孔的方法包括以下步骤: 通过分散来递送填料, 部分或全部填充含氟聚合物膜的孔。

[0055] 另一实施方式中, 填充膨胀含氟聚合物膜的孔的方法包括以下步骤: 在使弹性体流入膨胀含氟聚合物膜的孔中的热或压力的条件下, 使使多孔膨胀含氟聚合物膜与弹性体片相接触。

[0056] 另一实施方式中, 填充膨胀含氟聚合物膜的孔的方法包括以下步骤: 使弹性体在膨胀含氟聚合物膜的孔中聚合, 首先在所述孔中加入弹性体的预聚合物, 然后至少部分的固化该弹性体。

[0057] 当弹性体的重量百分数达到最小值后, 由含氟聚合物材料或ePTFE建造成的瓣叶, 通常随着弹性体百分数的升高而具备更好的性能, 结果是显著延长了循环寿命。在某实施方式中, 所述与ePTFE结合的弹性体是四氟乙烯和全氟甲基乙烯基醚热塑性共聚物, 如美国

专利No.7,462,675所述,以及如本领域技术人员所知晓的其他引用所述。例如,在实施例1所示的某实施方式中,瓣叶形成于复合材料并经过了循环测试,所述复合材料中以重量计弹性体为ePTFE的53%。在大约2亿次测试循环后,观察到了硬化现象,但只对血流动力学产生了微小的影响。当弹性体的重量分数以重量计提高至83%时,如实施例2的实施方式所述,在约2亿次循环时没有观察到硬化现象,也没有观察到血流动力学有负面变化。相反,由非复合材料制成的瓣叶,即,全为不含弹性体的ePTFE,如比较例B所述,在4千万次测试循环时就有非常明显的严重硬化现象。如这些实施例所证明,通过在含氟聚合物膜的孔中加入相对高百分数却具有相对低强度的弹性体可以显著提高多孔含氟聚合物膜的耐用性。含氟聚合物膜的高材料强度,使得具体的构造可以非常薄。

[0058] 其他可能适用于本发明的生物相容性聚合物包括但不限于以下组:聚氨酯、聚硅氧烷(有机多分子硅醚)、聚硅氧烷-聚氨酯共聚物、苯乙烯/异丁二烯共聚物、聚异丁二烯、聚乙烯-共聚-聚醋酸乙烯酯、聚酯共聚物、尼龙共聚物、氟化烃聚合物和共聚物或前述聚合物的混合物。

[0059] 提供下面的非限制性实施例来进一步阐述本发明的实施方式。

[0060] 实施例1

[0061] 根据某实施方式,心脏瓣膜瓣叶形成于复合材料并与金属性可膨胀球囊支架连接,所述复合材料包括膨胀含氟聚合物膜和弹性材料,过程如下文所述:

[0062] 1)形成厚的、牺牲性工具缓冲垫或缓冲层,通过重复折叠同一ePTFE层,共形成四层。所述ePTFE层宽约为5cm(2")、厚约为0.5mm(0.02")且具有高度的压缩性,形成缓冲垫。参考图1和图2,所述缓冲垫200然后在瓣叶工具上伸展(图2),该瓣叶工具用100概括标注。所述瓣叶工具100含瓣叶部分102、主体部分104和底部端部106。所述瓣叶工具100的瓣叶部分102通常有一弧形、突出端部表面103。所述缓冲垫200在瓣叶工具100瓣叶部分102的端部表面103伸展和平滑,方法为按箭头所示的方向(图2A)压迫瓣叶工具100。所述缓冲垫200的外周边缘202则在瓣叶工具100的底部端部106上伸展,并且缠绕以把缓冲垫200固定在正确位置(图2B)。

[0063] 2)参考图2B,然后把释放层204在瓣叶工具100瓣叶部分102伸展,所述瓣叶部分102在前一步骤中已经被缓冲垫200覆盖。在某实施方式中,所述释放层204由基本为非孔ePTFE制成,且沿其外部表面和侧面沉积了一层聚氟化乙烯丙烯(FEP)。所述释放层204在瓣叶工具100伸展,使得FEP层面向缓存垫200,而基本为非孔ePTFE制成的一面向外或远离缓冲垫200。所述释放层厚约为25 μ m,且具有足够的长度和宽度以使所述释放层204伸展时能盖住瓣叶工具100的端部106。和上一步骤拉伸缓冲垫200类似,将释放层204的外周边缘206拉向瓣叶工具100的底部端部106,并且缠绕在所述瓣叶工具100的底部端部106上以将持释放层204保持或固定在正确位置。然后,释放层204的FEP层局部熔化,并因此固定在缓冲垫200上,需要时,可以使用电烙铁。

[0064] 3)重复步骤1)和步骤2)分别制备三个瓣叶工具,每个工具都有覆盖了释放层的缓冲垫。

[0065] 4)根据某实施方式,瓣叶材料形成于复合材料,该复合材料包括吸收了含氟弹性体的ePTFE膜。将一块约10cm宽的所述复合材料包裹在圆形心轴上形成管。所述复合材料包括三层:两外层ePTFE以及沉积在它们之间的含氟弹性体内层。所述ePTFE膜是根据一般技

术制造的,如美国专利No.7,306,729所述。所述含氟弹性体是根据一般技术制造的,如美国专利No.7,462,675所述。其他含氟弹性体也可能是适用,如美国出版号No.2004/0024448所述。

[0066] 所述ePTFE膜具有以下性质:厚度=约15 μm 、在最高拉伸方向的MTS=约400MPa、正交方向上拉伸的MTS=约250MPa、密度=约0.34g/cm³、IBP=约660KPa。

[0067] 该共聚物主要由以下组分组成:约65至70重量百分数的全氟甲基乙烯基醚、互补的约35至30重量百分数的四氟乙烯。

[0068] 含氟弹性体相对于ePTFE的重量百分数为约53%。

[0069] 所述多层复合材料具有以下性质:厚度为约40 μm 、密度为约1.2g/cm³、断裂力/最高强度方向宽度=约0.953kg/cm、最高强度方向的拉伸强度=约23.5MPa(3,400psi)、断裂力/正交方向宽度=约0.87kg/cm、正交方向的拉伸强度=约21.4MPa(3100psi)、IPA泡点大于12.3MPa、格瑞指数(Gurley Number)大于约1,800秒、以及质量/面积=约14g/m²。

[0070] 下述测试方法用于表征ePTFE层和多层复合材料。

[0071] 厚度是用日本造的三丰绝对卡规(Mitutoyo Snap Gage Absolute)测量的,所述三丰绝对卡规根端直径(diameter foot)为12.7mm(0.50"),型号为ID-C112E,序列号为10299。密度的测定通过重量/体积计算得出,且使用了购自美国新泽西州的梅特勒分析天平PM400(Analytical Balance Mettler PM400)。断裂力和拉伸强度是在英斯特朗(Instron)5500R型试验机测试的,测试条件如下:载荷传感器质量为50kg、标准长度=25.4cm、十字头速度=25mm/分钟(应变速率=100%每分钟)以及带有平面夹片。IPA泡点用购自美国犹他州盐湖城的IPA泡点测试仪测量的,具体为压力调节工业数据系统模型LG-AP0K,且升压速率为1.38KPa/s(0.2psi/s),测试区域为3.14cm²。格瑞指数(Gurley Number)测定的是100cm³空气在124mm水压下流经6.45cm²样品所花费的以秒为单位的时间,所用测试仪器为购自美国纽约特洛伊的#4110型格瑞测试仪(Gurley Tester)。

[0072] 除非另有说明,否则这些测试方法用于产生下面实施例的数据。

[0073] 将多层复合材料,所述复合材料均包括两外层ePTFE以及沉积在它们之间的含氟弹性体内层,包覆至直径为约28mm(1.1")的心轴上,从而所述膜的拉伸强度更高的方向会沿着心轴的轴向取向。在某实施方式中,将四层所述复合材料以非螺旋的、基本为圆周的方式包覆至心轴上。所述复合材料有少许粘性,使该材料可与自身相黏附。当复合材料仍在心轴上的时,基本上沿心轴的长轴方向纵向切开所述复合材料,从而形成约10cm(4") $\times$ 约90mm(3.5")的片材。

[0074] 5)然后,将得到的瓣叶材料(或来自步骤4的复合材料)片材包覆至瓣叶工具100上,所述瓣叶工具100具有覆盖了释放层204的缓冲垫200。更具体的,如图3A-3C所示,该瓣叶材料300位于平坦的切割表面。具有缓冲垫200和释放层204的瓣叶工具100,大约按图示位置与瓣叶材料300对齐。然后用刀片在瓣叶材料300上形成四道裂缝302、304、306和308。其中,一对裂缝302、304从瓣叶工具100的一侧延伸出来并终止于瓣叶材料300一侧边缘300a,而且另一对裂缝306、308从瓣叶工具100的相反一侧延伸出来并终止于瓣叶材料300相反一侧边缘300b。裂缝302、304、306和308被瓣叶工具100的瓣叶部分102隔开。裂缝302、304、306和308在瓣叶工具100下方没有延伸。应理解每个裂缝的宽度并不是按比例显示的。瓣叶材料300中的裂缝302、304、306和308致使形成了折叠部分310、一对绑带312和314、以

及过量的瓣叶材料315。然后,折叠部分310沿着图3中箭头316概括显示的方向折叠,并在瓣叶工具100上平滑,所述瓣叶工具100在前面的步骤中已经覆盖了缓冲层200和释放层204。

[0075] 6)然后,瓣叶材料315在瓣叶部分102伸展和平滑,具体为瓣叶工具100的端部表面103。重复步骤4)和5)形成三个分开的瓣叶组件。然后,将所述三个瓣叶组件402、404和406夹在一起,形成三瓣叶组件400,如图4所示。所示的为三个分开的瓣叶组件402、404和406,每个组件都有过量的瓣叶材料315沿着径向延伸,且超出三瓣叶组件400的外周。

[0076] 7)然后提供基底工具,所述基底工具具有啮合三瓣叶组件中瓣叶工具端部表面的空腔,并可以裁剪过量的瓣叶区域从而形成三片瓣叶。参考图5A,基底工具通常概括标注为500,并从一端501至相反的底部端503沿纵向延伸。三个凹腔502、504和506形成于基底工具500的端部501。每个凹腔502、504和506的形成是为了匹配或嵌入式的放置三瓣叶组件402、404和406之一的端部表面103。三个径向延伸的元件508、510和512从基底工具500的一端向外延伸。每个元件508、510和512都排布在一对相邻的凹腔502、504和506之间。

[0077] 然后,给基底工具500制备压缩式防震垫和释放层(未显示),与步骤1和2中怎样给瓣叶工具制备缓冲垫和释放层类似。如步骤1和2对每个瓣叶工具所描述的类似,所述压缩式防震垫和释放层也在基底工具500上伸展和固定,形成基底工具组件。

[0078] 8)参考图5B,将所述基底工具组件(为了便于说明,只显示了基底工具而忽略了压缩式防震垫和释放层)和三瓣叶组件(概括的标注为400)沿轴向对齐,以使每个瓣叶工具100的端部表面(未显示)都置于基底工具(概括的标注为500)端部501的凹腔之一中,形成结合的工具组件。

[0079] 9)然后,制造金属性可膨胀球囊支架。用激光切割316不锈钢管,该管壁厚为约0.5mm(0.020")且直径为约2.5cm(1.0")。不锈钢管被图案化切割,以形成环状切割支架框架或支撑结构(概括的标注为600),其示例性平面展开图如图6a所示。所述支撑结构600,包括多个小的闭合空间602、多个大的闭合空间604和多个瓣叶闭合空间606。应注意的是,因为是平面展开图,多个瓣叶闭合空间606中的一个在图6A中看起来像是断开的。空间602、604和606基本一排一排布置,以形成支撑结构600的环状外形。

[0080] 10)将聚合物材料黏附至激光切割的支架框架。首先,将牺牲性压缩层ePTFE膜包无重叠的包覆于直径约为2.5cm(1.0")的心轴(未显示)上。所述牺牲性压缩层ePTFE膜厚度为约0.5mm(0.02")且宽度为约10cm(4"),以及它是弹性的和可压缩的以提供软质的、牺牲性压缩层。

[0081] 11)然后,将四层基本为非孔的ePTFE膜包覆在心轴上,位于压缩层膜的上面。所述基本为非孔的ePTFE膜厚度为约25 μ m(0.001")且宽度为约10cm(4"),且其一侧含有FEP层。包覆所述基本为非孔的ePTFE膜时,FEP层朝着远离心轴的方向。所述基本为非孔的ePTFE膜具有前文步骤2)中所述释放层的性质。

[0082] 12)利用熔体挤出和拉伸方法制造类型1(美国材料测试标准D3368,ASTM D3368)FEP薄膜。将另外10层所述类型1(美国材料测试标准D3368,ASTM D3368)FEP薄膜包覆至心轴上,所述心轴在之前的步骤10中已经包覆了压缩层膜且在步骤11中包覆了四层基本为非孔的ePTFE膜。所述类型1(美国材料测试标准D3368,ASTM D3368)FEP薄膜的厚度为约40 μ m(0.0016")且宽度为约7.7cm(3")。

[0083] 13)然后,将包覆好的心轴置于空气对流炉中进行热处理,在320℃下保持约5分钟

并冷却。

[0084] 14)然后,将支撑结构(图6A标注的600)放在热处理过且包覆好的心轴上。将额外的两层所述类型1(美国材料与测试协会标准D3368,ASTM D3368)FEP薄膜包覆至支撑结构上,所述支撑结构之前已置于包覆好的心轴上。

[0085] 15)然后,将包覆好的心轴以及支撑在其上面的支撑结构置于空气对流炉中进行热处理,在320℃下保持约10分钟并冷却,形成聚合物涂覆的支撑结构。

[0086] 16)然后,用手术刀裁剪聚合物涂覆的支撑结构形成裁剪的支架框架,概括的标注为700且其示例性平面展开图如图6B所示。更具体的,在某实施方式中,聚合物涂层被裁剪得比支撑结构(600,图6A)边缘长约2mm(0.08”),形成各种边缘轮廓708。在另一实施方式中,所述聚合物涂层横跨整个闭合空间,从而在每个闭合空间形成网络。在另一情况下,所述支撑结构600完全被聚合物涂层702封装,形成裁剪好的支架框架700。所述裁剪好的支架框架700包括多个瓣叶开口704,且其数量与形状基本与多个瓣叶闭合的空间606(图6A)相对应。然后,在每个小的闭合空间的聚合物涂层702中形成裂缝706。更具体的,每条裂缝706都是线性的,且基本与环形支撑结构600的纵向中心轴线(未显示)平行。

[0087] 17)然后,将裁剪好的支架框架置于步骤8)中所述的结合的工具组件上。瓣叶工具的瓣叶部分(102)与裁剪好的支架框架瓣叶开口(图6B中的704)对应。将三个过量的瓣叶材料区域(图4中的315)穿过裁剪好的支架框架瓣叶开口。将三对绑带(图3A中的312、314)中的每一条穿过裂缝之一(图6B中的706),并绑在裁剪好的支架框架周围。每一对绑带相对于另一对的捆绑方向都是相反的。然后用电烙铁将六根绑带热固定在裁剪好的支架框架上。

[0088] 18)然后,将结合好的工具组件(步骤8)、包覆且热固定了绑带的裁剪好的支架框架组装至旋转卡盘机械。然后,给所述旋转卡盘机械施加轻度的、纵向压缩负荷。然后,用电烙铁将过量的瓣叶材料区域(图4中的315)热固定在基底工具(图5的500)上。

[0089] 19)然后,用额外的两层类型1(美国材料与测试协会标准D3368,ASTM D3368)FEP薄膜(来自步骤12)包覆步骤18所述的结合的工具。然后,用额外的三层复合材料(步骤4)再次包覆并固定在裁剪好的支架框架上。

[0090] 20)为了进行最后的热处理,在步骤19所述组件的圆周方向、纵向都使用了由压缩胶带和压缩纤维组成的释放层和牺牲层。在后面的热处理中,上述压缩性胶带/纤维会同时沿着圆周方向和纵向接触并压缩所述组件。由压缩胶带组成的牺牲层以螺旋的方式包覆在步骤19所述的组件外周。所述压缩胶带具有步骤10中所述的ePTFE牺牲性压缩层的性质。然后,将ePTFE压缩纤维紧紧的包覆在压缩胶带上。将压缩纤维以间隔非常近的螺旋方式应用在胶带上,且包覆约100次。所述ePTFE压缩纤维直径约为1mm(0.04”),并在吸收足够热量时会沿纵向收缩。然后,将夹紧的组件从旋转卡盘机械上取下来。然后,将三层牺牲性压缩胶带以纵向方式包覆该组件。然后,用压缩纤维沿纵向包覆组件的压缩胶带,且包覆约20次。

[0091] 21).然后,将从步骤20的组件置于空气对流炉中进行热处理,在280℃下保持约90分钟,并用常温的水淬冷。该热处理步骤促使热塑性含氟聚物流进ePTFE膜的孔中,所述ePTFE膜用于制备步骤4所述的瓣叶材料。

[0092] 22)然后,除去牺牲性压缩胶带/纤维。裁剪聚合物材料,以使瓣叶与基底工具分开。然后,裁剪支架聚合物层,以移除连接着瓣叶的支架框架。然后裁剪瓣叶,形成如图8所示的瓣膜组件,且概括标注为800。

[0093] 所述瓣膜组件800,根据某实施方式,包括瓣叶802,所述瓣叶802形成于复合材料,该复合材料包括具有多个孔的至少一层含氟聚合物、基本存在于所述至少一层含氟聚合物所有孔中的弹性体。每个瓣叶802都可在闭合位置和张开位置之间运动,关闭位置如图9A所示,此时血流无法流过所述瓣膜组件,张开位置如图9B所示,此时血流可以流经所述瓣膜组件。因此,瓣膜组件800上的瓣叶802在闭合和张开位置循环,通常用于调节人类患者的血流方向。

[0094] 每个瓣膜组件中的瓣膜瓣叶性能都在实时脉冲复制器上表征,所述实时脉冲复制器测量穿过瓣膜的典型解剖学压力和流动,产生针对某具体瓣膜组件的初始或“零疲劳”数据组。然后,将所述瓣膜组件转移到高速疲劳试验机上,并使其循环约2.07亿次。在每组约1亿次循环时,将所述瓣膜返回至实时脉冲复制器并且重新测试其性能参数。

[0095] 流动性能由下述过程表征:

[0096] 1)将瓣膜组件放入硅氧烷环形圈(支撑结构),以使该瓣膜组件接下来可在实时脉冲复制器上进行评价。所述放入过程根据脉冲复制器制造商(加拿大维多利亚维维特罗实验室公司(ViVitro Laboratories Inc.))的推荐进行。

[0097] 2)然后,将放入的瓣膜组件置于实时左心脏流动脉冲复制器系统。所述流动脉冲复制器系统包括由加拿大维多利亚VSI维维特罗实验室公司(VSI ViVitro Laboratories Inc.)提供的下述组件:超级泵,伺服功率放大器零件号SPA3891;超级泵头,零件号码SPH5891B,38.320cm²油缸面积;阀门站/固定装置;波形发生器,TriPack零件号TP2001;传感器界面,零件号VB2004;传感器放大组件,零件号AM9991;以及方波电磁流测试仪,购自美国美国北卡罗来纳州东海岸的卡罗来纳医疗电器公司(Carolina Medical Electronics Inc.)。

[0098] 一般的,流动脉冲复制器系统使用固定的位移、活塞泵以在测试产生所需的流经瓣膜的流体流动。

[0099] 3)调节心脏流动脉冲复制器系统以产生所需的流动、平均压力和模拟脉冲频率。然后使测试的瓣膜循环5至20分钟。

[0100] 4)测试期间测量和收集压力和流动数据,包括心室压力、主动脉压、流动速率、以及泵的活塞位置。图10示例性显示的是心脏流动脉冲复制器系统的典型数据输出的图谱。

[0101] 5)用于表征瓣膜和比较后疲劳数值的参数包括压力降、有效开口面积,和反流分数,所述压力降为顺流正压部分穿过张开瓣膜的压力降。

[0102] 表征以后,将瓣膜组件从流动脉冲复制器系统取下,并放入高速疲劳试验机。六位心脏瓣膜耐久性测试仪,零件号M6,由美国密苏里州的加利纳的迪纳特克公司(Dynatek)提供且由Dynatek Delta DC7000控制器驱动。该高速疲劳试验机使流体穿过瓣膜组件移动,且其典型循环速率为约780循环每分钟。在测试中,可用调谐闪光灯对瓣膜组件进行视觉检查。穿过闭合瓣膜的压力降也可以监控,如图11A和11B所示。图11A和11B所示的典型数组确认了所述高速疲劳试验机正产生持续的压力波形。

[0103] 瓣膜组件持续的循环,并周期性的监控其视觉和压力降的变化。在大约2亿次循环后,将瓣膜组件从高速疲劳试验机取下,并返回至实时脉冲复制器。收集压力和流动数据,并将其与收集的初始数据比较。

[0104] 图12A所示为屏幕截图,显示了实时心脏流动脉冲复制器系统的典型所测数据输

出。显示的是心室压、主动脉压和流动速率。图12A示例性的显示了某具体瓣膜的初始或零疲劳数据。同一具体瓣膜循环2.07亿次后,进行了同样的测试且收集了数据。图12B示例性的显示了所述具体瓣膜循环2.07亿次后的数据。测量所述两组数据时,流动速率都为5升每分钟且循环速率为70次每分钟。比较图12A和12B,应容易理解波形基本相似,表明瓣膜瓣叶在循环2.07亿次后也没有发生实质性变化。下文的表1总结了循环零次和2.07亿次后测得的压力降、有效开口面积(EOA)和反流分数。

[0105]	循环次数(百万)	压力降 (mm Hg)	EOA (cm ²)	反流分数 (%)
	0	5.7	2.78	12.7
	207	7.7	2.38	9.6

[0106] 表1

[0107] 总的来说,我们观察到,根据本发明某实施方式建造的瓣膜瓣叶在循环2.07亿次后没有物理性的或机械性的退化,如裂缝、孔、永久性变形等等。因此,甚至在循环2.07亿次后,瓣膜瓣叶的闭合和张开构造也没有发生可观察到的变化或退化。

[0108] 实施例2

[0109] 建造了一种心脏瓣膜,所述心脏瓣膜包括结合至刚性金属框架的聚合物瓣叶,根据下列步骤:

[0110] 用PTFE制造心轴900,所述心轴900具有如图14所示的形状。所述心轴900有第一个端部902和相反的第二端部904,以及在它们之间的纵向延伸件。所述心轴900的外表面910有三个(显示了两个)基本为弧形的凸面裂片912,每个裂片都用于形成成品瓣膜组件(未显示)的瓣叶(未显示)。外部表面910还包括框架座位区域920,在瓣膜框架上形成瓣叶前,用于将瓣膜框架(图15中的930)平行于凸面裂片912放置。

[0111] 如图15所示,用激光切割一定长度的316不锈钢管形成瓣膜支架930,其形状如图15所示,所述不锈钢管外部直径为约25.4mm且壁厚为约0.5mm。在所示的实施方式中,所述瓣膜框架930沿轴向在底部端部932和相反的顶部端部之间延伸,所述顶部顶端通常由多个轴向延伸件限定,该延伸件通常为螺旋形的杆934且其数量对应于所设计成品瓣膜组件(未显示)中瓣叶的数量。在所示的具体实施方式中,三根杆934形成于瓣膜框架930中。

[0112] 将两层约为4μm厚的FEP膜(未显示)包覆瓣膜支架930,并在炉子中在约270℃下烘烤约30分钟并冷却。然后,将所述覆盖好的瓣膜支架(为了清楚,图示的是未覆盖的瓣膜支架且用930标注)滑入心轴900,使瓣膜支架930和心轴900上互补的特征嵌在一起,如图16所示。

[0113] 然后,用吸收了含氟聚合物的ePTFE膜层制备瓣叶材料。更具体的,所述ePTFE膜层是根据一般技术制造的,如美国专利No.7,306,729所述。所述ePTFE膜根据附录所述的方法进行测试。所述ePTFE膜的质量/面积为约0.57g/m²、孔隙率为约90.4%、厚度为约2.5μm、泡点为约458KPa、纵向基质抗张强度为约339MPa以及横向为约257MPa。该膜吸收了与实施例1所述相同的含氟弹性体。将含氟聚合物溶于购自美国明尼苏达州圣保罗市3M公司的Novec HFE7500(Novec HFE7500,3M),浓度为约2.5%。将所述溶液通过棒涂涂覆于ePTFE膜上(同时

被聚丙烯缓释膜支撑),然后在对流炉中于约145℃下干燥约30秒。两个涂覆步骤后,得到的ePTFE/含氟弹性体复合材料的质量/面积为约3.6g/m²。

[0114] 然后,将所述复合材料(未显示)缠绕组装好的心轴900和瓣膜框架930。在某实施方式中,总共使用了20层ePTFE/含氟弹性体复合材料。将任何延伸至心轴900端部以外的过量复合材料缠绕,并轻轻的按向心轴900的端部902、904。

[0115] 然后,将复合材料包覆的心轴安装至压力容器上,使心轴900底部或第二端部904的排气部分906(图14)直通大气。所述排气部分906从第二端部904穿过心轴900沿纵向延伸,并与一般为正交的、穿过心轴900外部表面910的延伸排气部分908相通。所述排气部分906、908,以及其他需要时(未显示)安装在心轴的排气部分,允许在复合材料和心轴之间俘获的气体在模制过程中逃逸。

[0116] 对压力容器施加约690Kpa(100psi)的氮气压力,把ePTFE/含氟弹性体压向心轴900和瓣膜框架930。对压力容器加热,直到容器内部温度达到300℃,约3小时以后。关闭加热器,压力容器过夜冷却到室温。这个过程使ePTFE/含氟弹性体复合材料层相互之间、及其与涂覆在瓣膜框架930上的FEP之间因受热而连接。释放压力,把心轴从压力容器取出。

[0117] 沿周向在两个位置裁剪所述ePTFE/含氟弹性体复合材料:第一,在瓣膜支架930的底部端部932,以及第二,接近瓣膜支架930的顶部端部沿着一个圆,所述圆一般与每个杆934接近中点的地方相交。将所得瓣膜组件940与心轴分开且滑出心轴,所述瓣膜组件940由瓣膜支架930和裁剪后的复合材料组成。所述模制的瓣膜组件940,如图17所示,包括瓣膜支架930和许多形成于裁剪后的复合材料的瓣叶950。在某实施方式中,所述瓣膜组件940包括三片瓣叶。在另一实施方式中,所述瓣膜组件940的每个瓣叶950厚度为约40μm。

[0118] 为了帮助控制瓣膜张开的程度,每个杆周围相邻瓣叶都连接在一起。如图18所示,相邻的瓣叶950a、950b包覆在杆934上并连接在一起形成缝954。缝954的深度956离杆934延伸至少约2mm。为了支撑相邻瓣叶950a、950b之间的连接,把连接件952固定在相邻瓣叶950a、950b的内部表面之间,因此使相邻瓣叶950a、950b之间的缝954桥接在一起。如图18所示,所述连接件952通常为矩形。当然,应理解,其他形状的连接件也可以使用。所述连接件952形成于用于形成瓣叶950的同种类型的复合材料。使用前述的含氟弹性体溶液,把连接件952固定在相邻瓣叶950a、950b的内部表面之间。在瓣膜组件的其他相邻的瓣叶对之间重复这些步骤。

[0119] 本实施例中瓣膜瓣叶的性能和耐久性分析方法与实施例1相同。所述瓣膜组件首先在实施例1所述的实时脉冲复制器上表征,该实时脉冲复制器测量穿过瓣膜的典型解剖学压力和流动,产生针对某具体瓣膜组件的初始或“零疲劳”数据组。然后,与实施例1类似,将瓣膜用于加速测试。在循环约0.79亿次后,把瓣膜从高速疲劳试验机中取出,并再次表征其血流动力学性能,与实施例1类似。最终,在循环约1.98亿次后,取下瓣膜。下文的表2总结了循环约0.79亿次和约1.98亿次后测得的压力降、EOA和反流分数。

[0120] 图13A和13B对相似的瓣膜显示了相似的结果。图13A为所述瓣膜组件循环约0.79亿次后心脏流动脉冲复制器系统所测数据输出的图谱。对循环约1.98亿次的类似瓣膜也进行了相同的测试,图13B示例性的显示了所测图谱。测量所述两组数据时,流动速率都为约4升每分钟且循环速率为约70循环次数每分钟。比较图13A和13B,应再次理解波形基本相似,表明瓣膜瓣叶性能在循环约1.98亿次后也没有发生实质性变化。下文的表2总结循环零次、

0.79亿次和1.98亿次后测得的压力降、有效开口面积(EOA)、和反流分数。这些数据表明瓣膜瓣叶性能在循环约1.98亿次后没有发生实质性变化。

[0121]

循环次数 (百万)	压力降 (mm Hg)	EOA (cm ²)	反流分数 (%)
0	6.8	2.56	7.8
79	5.4	2.58	10.25
198	4.4	2.60	10.1

[0122] 表2

[0123] 实施例3

[0124] 建造了一种心脏瓣膜,所述心脏瓣膜包括结合至刚性金属框架的聚合物瓣叶,根据下列步骤:

[0125] 用激光切割一定长度的316不锈钢管形成瓣膜支撑结构或框架960,其形状如图19所示,所述不锈钢管外部直径为约25.4mm且壁厚为约0.5mm。在所示的实施方式中,所述框架960沿轴向在底部端部962和相反的顶部端部之间延伸,所述顶部端部一般由多个轴向延伸件限定,该延伸件一般为螺旋形的杆964且其数量对应于所设计成品瓣膜组件(未显示)中瓣叶的数量。抛物线状顶部边缘968在相邻的杆964之间延伸。在某具体实施方式中,三根杆964和三根顶部边缘968形成了框架960的顶部端部。将框架中与瓣叶材料接触的角落用砂轮机磨圆,并手工抛光。用水冲洗框架,然后使用PT2000P等离子处理系统对框架进行等离子清洗,所述PT2000P等离子处理系统购自美国加利福尼亚州埃尔塞贡多三星技术公司(Tri-Star Technologies)。

[0126] 在某实施方式中,在框架的至少一部分以及瓣叶的至少一部分之间提供了缓存元件以最小化框架和瓣叶直接接触涉及的应力。制备包括ePTFE和聚硅氧烷的复合材料纤维,首先在ePTFE膜中吸收聚硅氧烷MED-6215(美国加利福尼亚卡平特里亚的努苏尔公司(NuSil,)),裁成宽为约25mm的长条,且旋转成基本为圆形的纤维。所述纤维中用的ePTFE膜根据附录所述的方法进行测试。所述ePTFE膜的泡点为约217KPa、厚度为约10 μ m、质量/面积为约5.2g/m²、孔隙率为约78%、一方向上的基质抗张强度为约96MPa、以及在正交方向上的基质抗张强度为55MPa。所述复合材料纤维966包覆在框架960的每个杆964上,如图20所示。

[0127] 用立体光刻技术制备心轴970,所述心轴970具有如图21所示的形状。所述心轴970有第一个端部972和相反的第二端部974,以及在它们之间的纵向延伸件。所述心轴970的外表面980有三个(显示了两个)基本为弧形的凸面裂片982,每个裂片都用于形成成品瓣膜组件(未显示)的瓣叶(未显示)。外部表面980还包括框架座位区域984,在瓣膜框架上形成瓣叶前,用于将框架(图19中的960)平行于凸面裂片982放置。

[0128] 然后在心轴970上喷涂PTFE脱模剂。将四层本实施例前文所述的ePTFE膜包覆在心轴上。在ePTFE膜上涂覆MED-6215,使其润湿进入且填充ePTFE大部分的孔。擦干过量的MED-6215,将框架960沿着框架座位区984放置在心轴970上,所述框架960的杆964包覆了复合材料纤维966,如图22所示。将聚硅氧烷MED-4720,购自美国加利福尼亚卡平特里亚的努苏尔

公司(NuSil)沿框架960的顶部边缘968以及框架960的杆964放置,在瓣叶(未显示)内形成应变消除器(strain relief)。将额外的八层ePTFE膜包覆在框架960和心轴970上。在ePTFE膜上涂覆额外的MED-6215,使其润湿进入且基本上填充ePTFE的孔。将另外八层ePTFE膜包覆在框架960和心轴970上。这些层形成吸墨纸,以吸收模制过程中任何过量的聚硅氧烷,且在聚硅氧烷固化后被移除。

[0129] 预先为3个瓣叶一形成特征的每一个制造聚硅氧烷橡胶模板(未显示),该聚硅氧烷橡胶模板有一模制的表面,与心轴表面的逆形状精确匹配。在这些模板上喷涂PTFE脱模剂,然后配对至心轴上相匹配的特征。将ePTFE纤维(未显示)沿着聚硅氧烷模板缠绕约50次,以给瓣膜施加面向心轴的径向压力。

[0130] 将这个组件置于炉中,在约100℃下保持约1小时以固化聚硅氧烷。冷却后,移除纤维和聚硅氧烷模板,撕掉8层吸墨纸ePTFE膜并扔掉,且将得到的瓣膜(未显示)滑出心轴。用钢丝钳裁剪杆,以及用剪刀小心裁剪过长的瓣叶材料、框架底部过长的材料,以形成完成的瓣膜组件,如图23所示并用990概括标注。因此,在某实施方式中,形成的瓣膜组件990包括:框架或支撑结构960;支撑在支撑结构960上的多个瓣叶992,且所述瓣叶992可在张开和闭合位置运动以调节通过瓣膜组件990的血流;以及包覆了复合材料纤维966的杆964,所述杆964位于支撑结构960的至少一部分和每个瓣叶992的至少一部分之间,目的是减少瓣叶中因瓣叶与支撑结构连接和/或接近产生的应力。在另一实施方式中,所述缓冲元件形成于复合材料,该复合材料包括具有多个孔的至少一层含氟聚合物和存在于基本上所有孔中的弹性体,如上文所述。

[0131] 应理解,除了如图所示的支撑结构外,也可以使用其他支撑结构。另外,缓冲元件在必要时可沿支撑结构的任何位置使用,以减少瓣叶中因瓣叶与支撑结构连接和/或接近产生的应力。例如,缓冲元件可沿着抛物线状的顶部边缘与支撑结构连接。

[0132] 还应理解,缓冲元件可形成为片材并包覆在沿支撑结构所需的位置,或者形成为具有不同截面形状和尺寸的纤维。

[0133] 还应理解,缓冲元件可形成为管状然后套在支撑结构的端部,或者沿纵向切割然后环绕在沿支撑结构所需的位置。

[0134] 经测量,完成的瓣膜组件中瓣膜的每片瓣叶中心平均厚度为约120 μm 。

[0135] 然后,表征瓣膜组件的流动性能和进行加速测试,与实施例1类似。在每组循环约5千万次后,把瓣膜组件从高速疲劳试验机中取出,并再次表征其血流动力学性能,与实施例1类似。最终,当循环约1.5亿次后,取出瓣膜组件,所述瓣膜组件表现出可接受的性能并且没有形成孔。

[0136] 比较例A

[0137] 按实施例1的方法建造了6个瓣膜,除了没有结合弹性体。比较例用的ePTFE材料与实施例1所述的相同,但它没有吸收含氟弹性体共聚物,却涂覆了一层不连续的FEP共聚物作为热塑性胶黏剂。瓣膜建造得与实施例1类似,每个瓣叶由3层薄膜组成,得到的最终瓣叶厚度平均为约20 μm 。表征血流动力学后,将瓣膜安装在实施例1所述的迪纳特克(Dynatek)加速测试仪上。循环约4千万次后,观察到瓣叶边缘脱层且有孔形成,因此停止了测试。

[0138] 比较例B

[0139] 按实施例1的方法建造了两个瓣膜,但没有包括本发明中的弹性体部分。使用的材

料为ePTFE薄膜,所述ePTFE薄膜具备下述类似的性质:质量/面积为约 $2.43\text{g}/\text{m}^2$ 、孔隙率为约88%、IBP为约4.8KPa、厚度为约 $13.8\mu\text{m}$ 、某方向上的基质抗张强度为约662MPa、以及正交方向上的拉伸强度为约1.2MPa。所述ePTFE膜根据附录所述的方法进行测试。将10层薄膜交替放成一堆,然后置于实施例1所述的工具上。然后,将工具暴露在空气对流炉中,于约 350°C 下保持约25分钟,然后取出并用水浴淬冷。然后,将3个工具插入支架框架,且用FEP把瓣叶与瓣膜组件连接,与实施例1类似。

[0140] 每个瓣叶都用实时心脏流动脉冲复制器系统进行高速疲劳测试,如上文所述。其中一个瓣膜循环约3千万次后,另一个循环约4千万次后,可观察到诸如硬化和变形的可视退化、且性能发生可测的降低。除了性能上的可视和可测退化,下文的表3综合了瓣膜循环约4千万次后的压力降、有效开口面积(EOA)和反流分数。

[0141]	循环次数 (百万)	压力降 (mm Hg)	EOA (cm^2)	反流分数 (%)
	0	3.9	3.11	8.1
	40×10^6	6.5	2.85	14.1

[0142] 表3

[0143] 对本领域技术人员而言显而易见的是,可以在不偏离本发明的精神或范围的情况下对本发明进行各种修改和变动。因此,本发明应涵盖对本发明的这些修改和变动,只要这些修改和变动在所附权利要求及其等同方案的范围之内。

[0144] 附录

[0145] 如在本文中所使用的,基质抗张强度(matrix tensile strength)指含氟聚合物样品在规定条件下的拉伸强度。样品的孔隙率是这样计算的:用拉伸强度乘以聚合物密度与样品密度的比值。

[0146] 本文所用术语“膜”指多孔的含氟聚合物物体、“复合材料”指吸收了的多孔含氟聚合物、以及“瓣叶”指用于调节血流方向的可植入物体中的组件。本发明的瓣叶是一层或多层复合材料。

[0147] 本文所用术语“吸收”指用于使辅助材料至少部分填充孔的任何工艺。

[0148] 对于孔基本填充了弹性体的多孔含氟聚合物瓣叶,其中的弹性体可用合适的溶剂溶解或降解、且被冲洗掉以测量所需性能。

[0149] 本文所用术语“弹性体”定义了单一聚合物、聚合物的混合物、或者一种或多种聚合物与一种或多种非聚合物组分的混合物,它们可伸展至原始长度的至少1.3倍且在释放时能快速回缩至约原始长度。术语“弹性体的”旨在描述一种性质,借助该性质聚合物展现出与弹性体类似的伸展和回缩性质,但伸展和/或回缩的程度不必完全一样。

[0150] 本文所用术语“热塑性”定义了一种聚合物,所述聚合物在保持时会软化、且冷却至室温时可恢复至其原始状态。这种聚合物可以软化、流动或具有新形状,而该聚合物的原始状态不会发生明显的退化或改变,通过加热或同时加热加压的方式。与热塑性聚合物相反,本文所用的“热固性”聚合物定义了一种聚合物,所述聚合物固化时会不可逆的变成固体或“固定”。要决定一种聚合物是否是本文含义的“热塑性”聚合物,只需对加压样品缓慢

升温,然后观察其变形。如果所述聚合物可以软化、流动或具有新形状,而该聚合物的原始状态不会发生明显的退化或改变,那么这种聚合物就被认为是热塑性的。如果可用材料的量很小,可能需要使用热台显微镜来决定。

[0151] 瓣膜质量的测量之一是有效开口面积(EOA),可按下式计算: $EOA(\text{cm}^2) = Q_{\text{rms}} / (51.6 * (\Delta P)^{1/2})$,式中 Q_{rms} 为收缩/舒张流动速率均方根(cm^3/s)、 ΔP 为平均收缩/舒张压力降(mmHg)。

[0152] 如本文所使用,单位质量的表面积,以 m^2/g 为单位表达的,是在购自美国加利福尼亚州富勒顿贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter Inc)的Coulter SA3100气体吸附分析仪上通过布鲁诺—埃梅特—特勒(BET, Brunauer-Emmett-Teller)方法测量的。为了进行该测试,从膨胀含氟聚合物膜的中心切下一块样品,然后放入小样品管中。样品的质量为约0.1至0.2g。将管放入购自美国加利福尼亚州富勒顿贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter)的Coulter SA-Prep表面积脱气仪(型号为SA-Prep、零件号为5102014),然后在约110℃下鼓入约两小时的氦气。将样品管从SA-Prep脱气仪取出并称重。然后,将样品管放入SA3100气体吸附分析仪,根据仪器说明书进行BET表面积分析,利用氦气计算自由体积以及氮气作为吸附气体。

[0153] 使用型号CFP1500AEXL,购自纽约伊萨卡的多孔材料公司(Porous Materials Inc.)毛细管流动气孔计,根据美国材料与测试协会标准F316-03(ASTM F316-03)所述的一般技术测试泡点和平均流量孔径。将样品膜放置于样品室,用表面张力为约20.1达因/厘米的SilWick聚硅氧烷流体(可从多孔材料公司购买,Porous Materials Inc.)润湿。样品室的底部夹具有直径为约2.54cm的孔。使用7.73.012版的Capwin软件,按下表所示设定以下参数。

[0154]	参数	设定点
[0155]	最大流量(cm^3/m)	200000
[0156]	气泡流量(cm^3/m)	100
[0157]	F/PT(旧气泡时间(old bubltime))	50
[0158]	最小气泡压力(Psi)	0
[0159]	零点(秒)	1
[0160]	阀2增量(计数)((v2incr(cts)))	10
[0161]	压力调节器增量(计数)	1
[0162]	脉冲延迟(秒)	2
[0163]	最大压力(Psi)	500
[0164]	脉冲宽度(秒)	
[0165]	最小当量时间(秒)(Mineqtime(sec))	30
[0166]	压力摆幅(计数)(Presslew(cts))	10
[0167]	流量摆幅(计数)(flowslew(cts))	50
[0168]	平衡器(Eqiter)	3
[0169]	平均器(Aveiter)	20
[0170]	最大压差(Psi)	0.1
[0171]	最大流动差(Psi)	50

[0172] 起始压力(Psi) 1

[0173] 起始流量(cm^3/m) 500

[0174] 将膜放置于购自德国巴登-符腾堡州的凯发量表公司(Käfer Messuhrenfabrik GmbH,)的Kafer FZ1000/30卡规的两块平板之间对隔膜厚度进行测试。取三次测量的平均值。

[0175] 本领域所属技术人员可用多种已知方法确定弹性体存在于孔中,如表面和/或截面观察,或其他分析。这些分析可在把弹性体从瓣叶除去之前或之后进行。

[0176] 将膜样品冲切形成约2.54厘米 $\times$ 约15.24厘米的矩形部分,测量确定其质量(使用梅特勒-托伦脱分析天平(Mettler-Toledo analytical balance),型号AG204)和厚度(使用Kafer FZ1000/30卡规)。使用这些数据,按照下式计算密度: $\rho=m/w \cdot l \cdot t$,其中: ρ =密度(g/cm^3)、 m =质量(g)、 w =宽度(cm)、 l =长度(cm)、以及 t =厚度(cm)。取三次测量的平均值。使用组件有平面夹具(flat-faced grip)和0.445千牛负载单元的英斯特朗(INSTRON)122型拉伸测试仪测量拉伸断裂负荷。量规长度为约5.08厘米,十字头速度为约50.8厘米/分钟。样品尺寸为约2.54厘米乘约15.24厘米。纵向测试时,样品中更长的维度沿最高强度方向取向。正交MTS测试时,样品中更长的维度与最高强度方向垂直取向。使用梅特勒-托伦脱AG204型号天平(Mettler Toledo Scale Model AG204)对各样品称重,再使用Kafer FZ1000/30卡规测量样品的厚度。然后将样品在抗张测试仪上分别进行测试。分别测量每个样品的三个不同部分。取测得的三次最大负荷(即,峰值力)的平均值。采用下式计算纵向和横向的基质抗张强度MTS: $\text{MTS} = (\text{最大负荷}/\text{横截面积}) \cdot (\text{PTFE的体密度})/(\text{多孔膜的密度})$,其中PTFE的体密度为约2.2 g/cm^3 。根据美国材料与测试协会标准D790(ASTM D790)所列的一般步骤测量抗弯刚度。除非有可用的大测试样品,否则测试样品需缩小。测试条件如下所述。瓣叶样品是在三点弯曲测试仪上测试的,使用了尖端杆,所述尖端杆水平方向相互间距为约5.08mm。用一根直径约为1.34mm、重约80mg的钢棒产生y(向下)方向的变形,但样品的x方向没有任何约束。将所述钢棒缓慢的置于膜样品的中心点。等待约5分钟后,测量y方向的形变。按上述支撑的弹性梁的形变可用下式表示: $d = F \cdot L^3 / 48 \cdot EI$,式中F(N)为施加在梁长度中心的负荷、长度L(m),因此L=1/2悬挂杆之间的距离,以及EI为弯曲硬度(Nm)。可根据这个关系计算EI的值。当截面为长方形时: $I = t^3 \cdot w / 12$,式中I=截面转动惯量、t=样品厚度(m)、w=样品宽度(m)。根据这个关系,可以计算所测弯曲形变范围内的平均弹性模量。

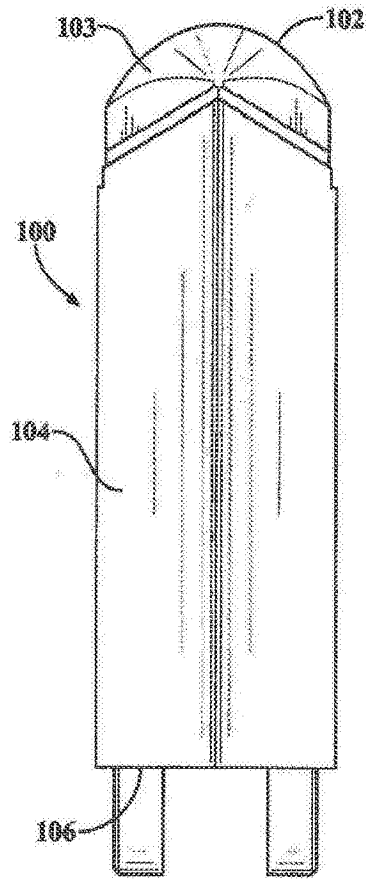


图1A

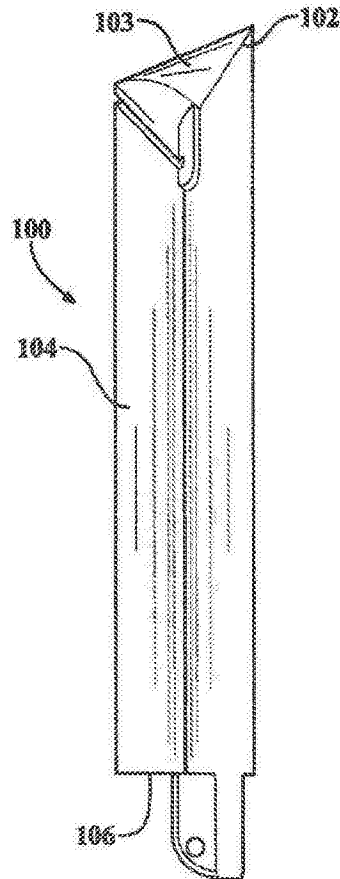


图1B

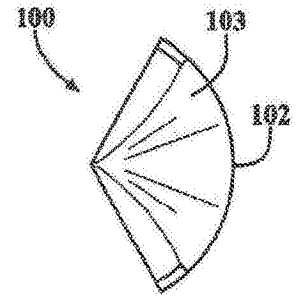


图1C

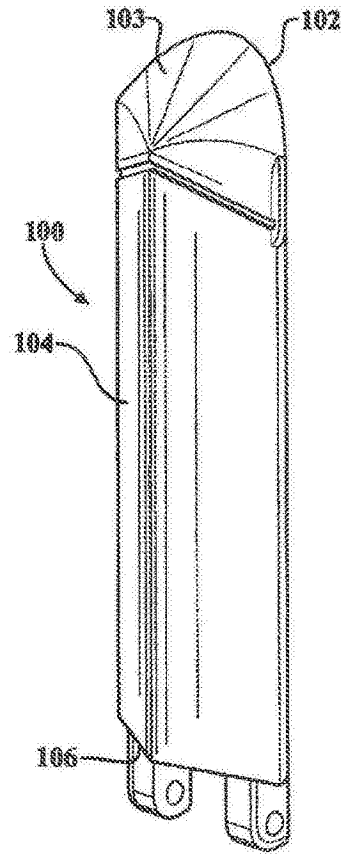


图1D

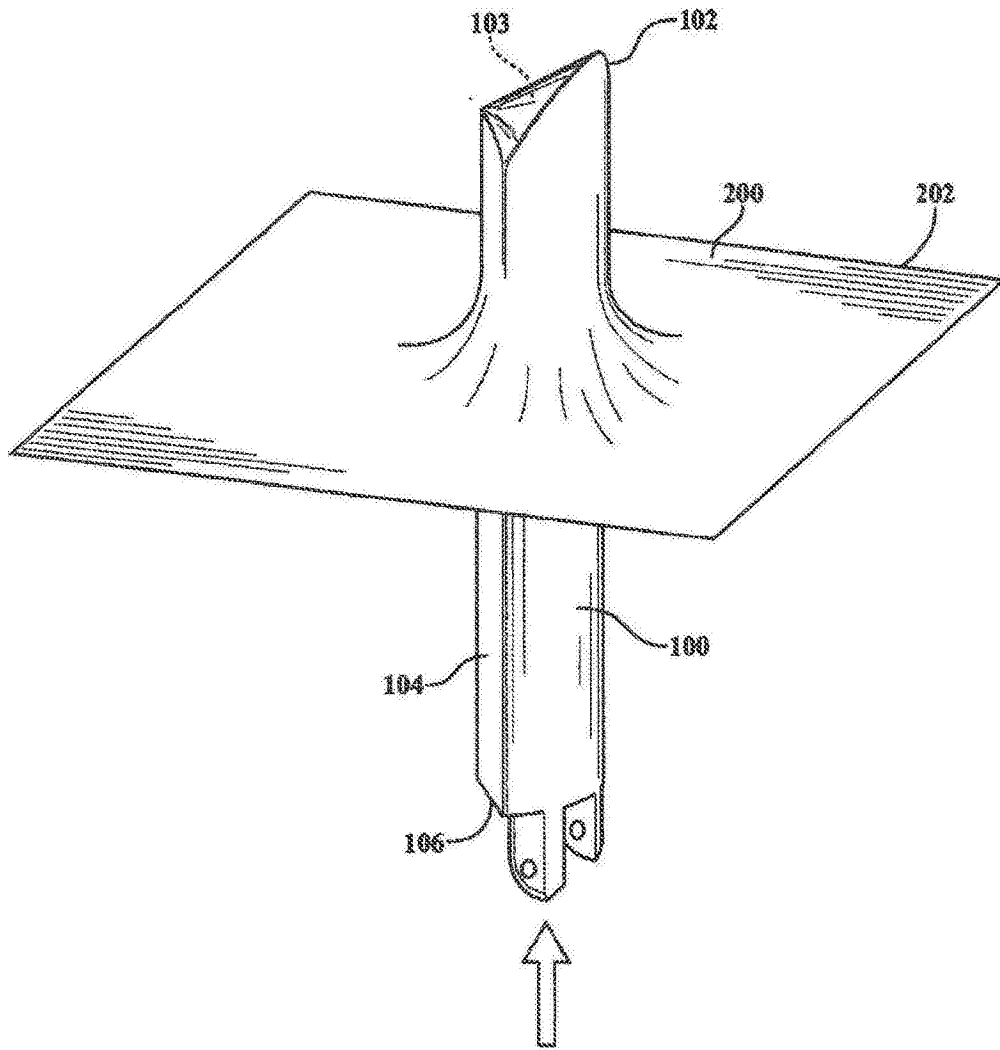


图2A

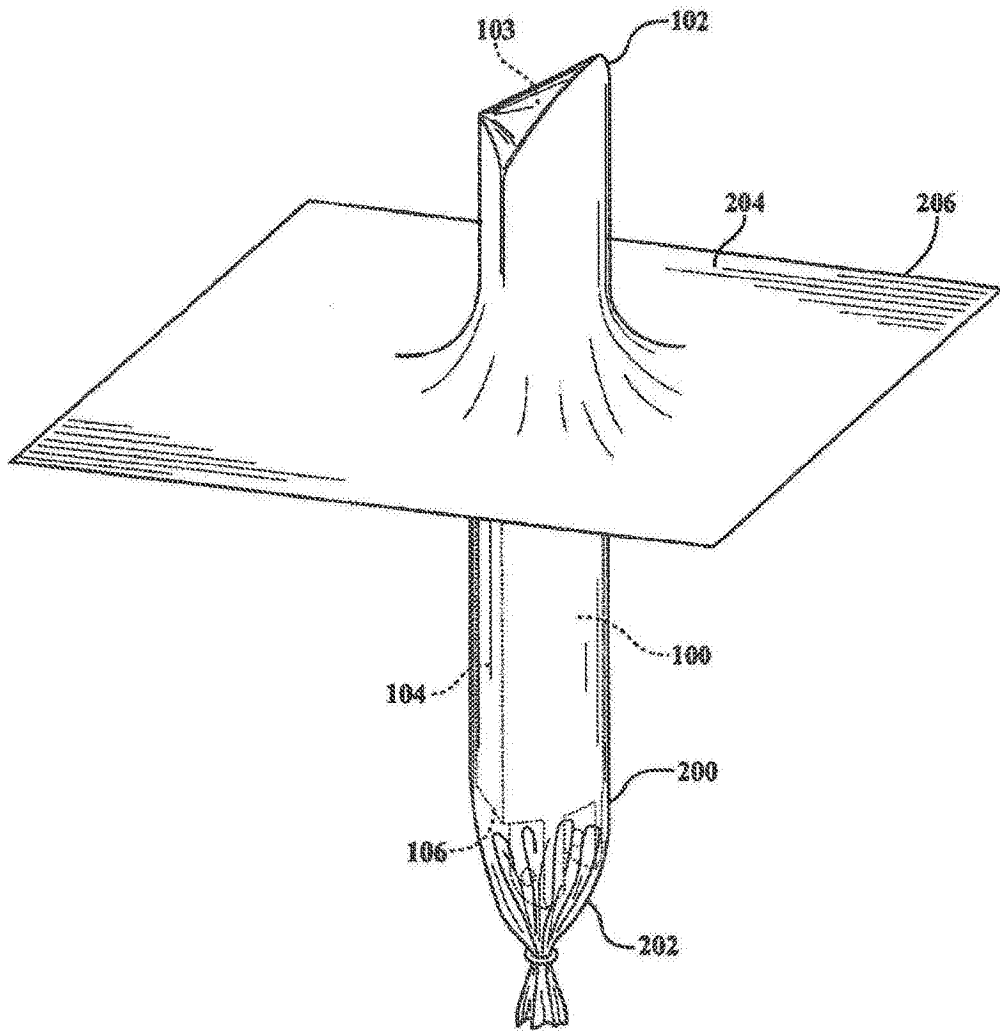


图2B

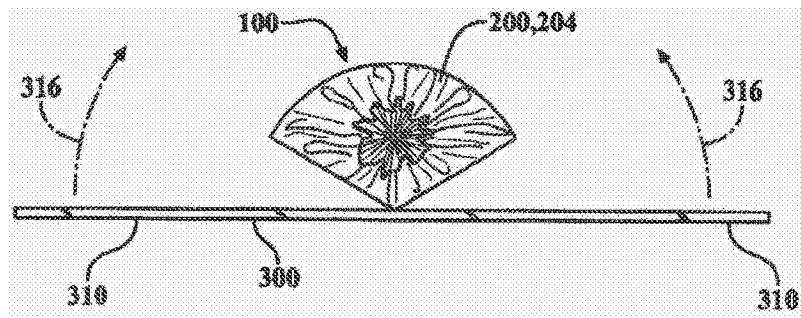


图3C

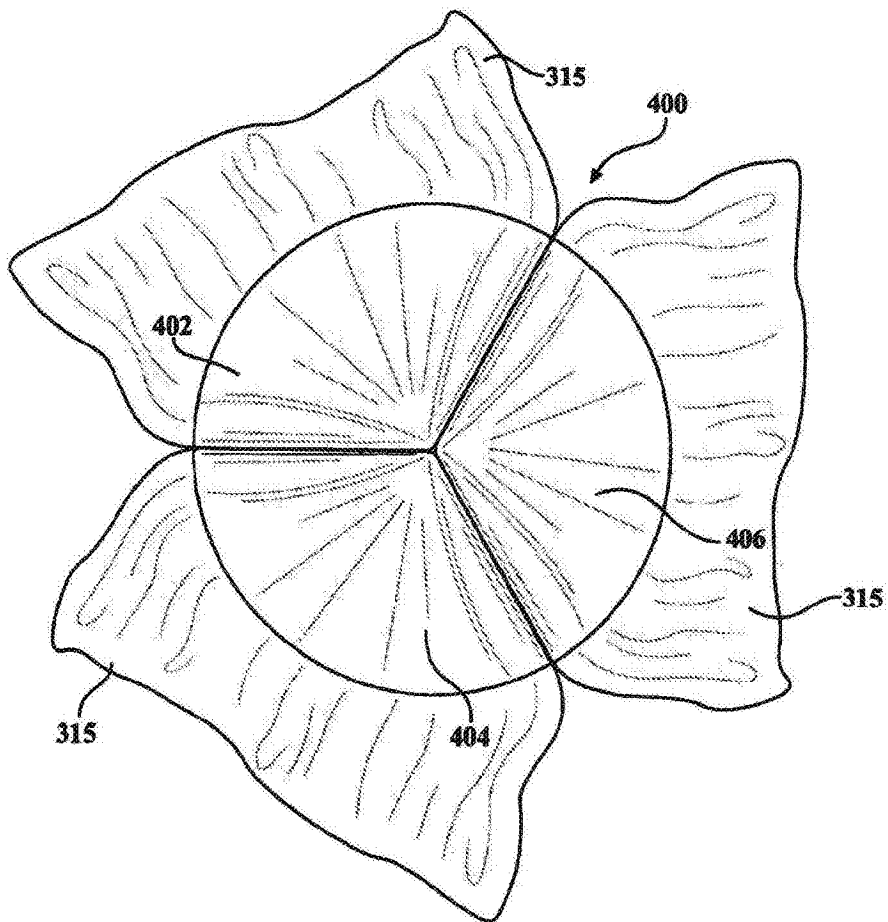


图4

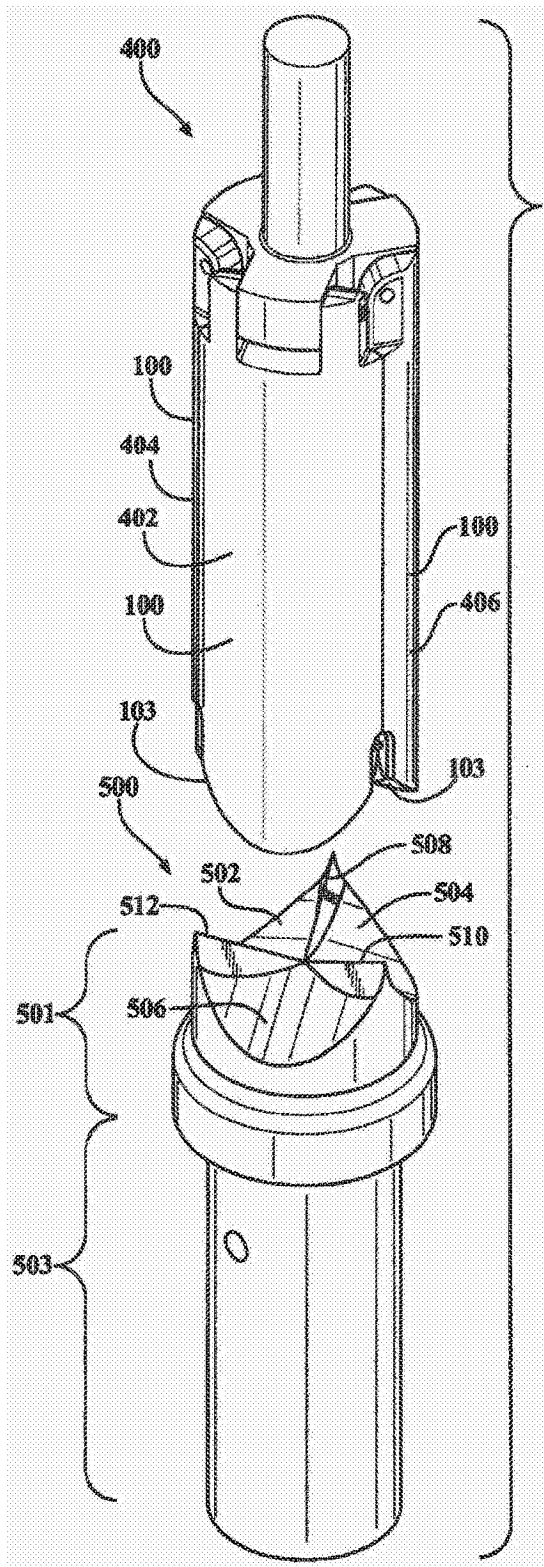


图5A

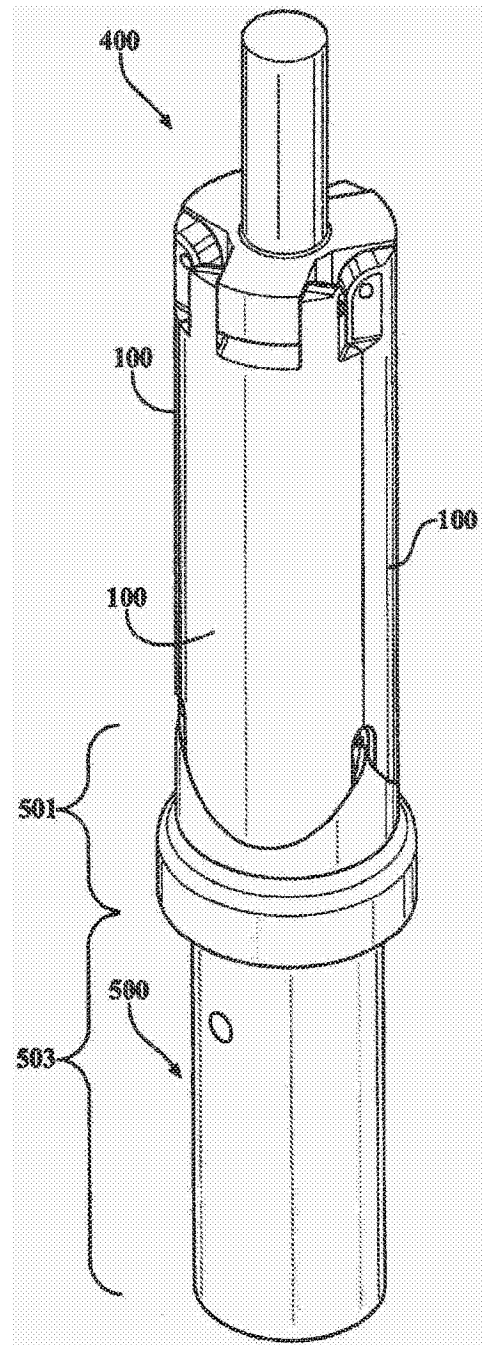


图5B

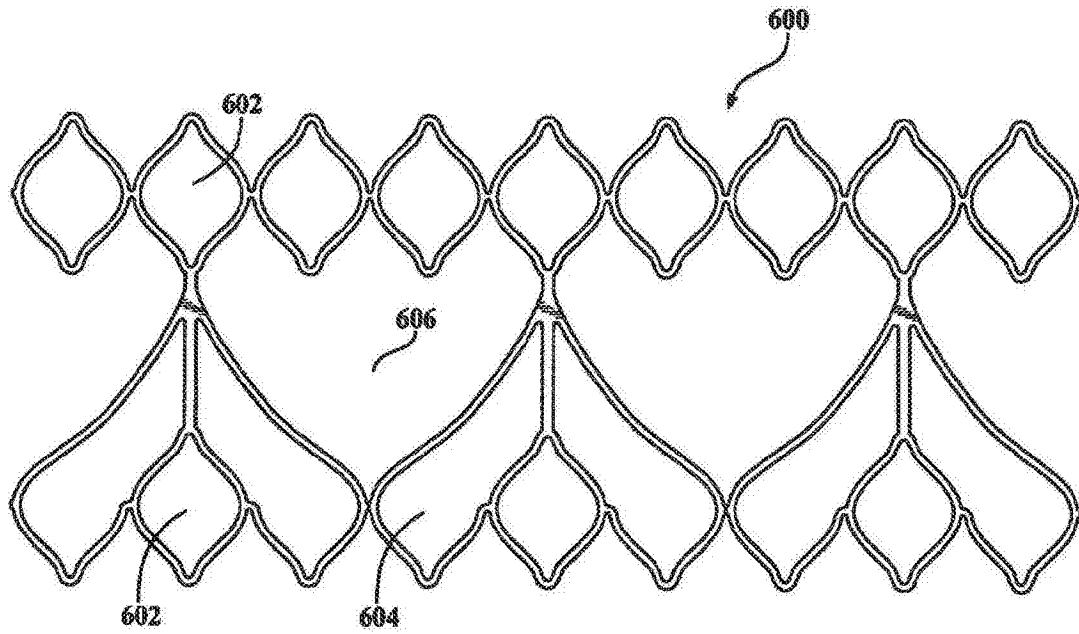


图6A

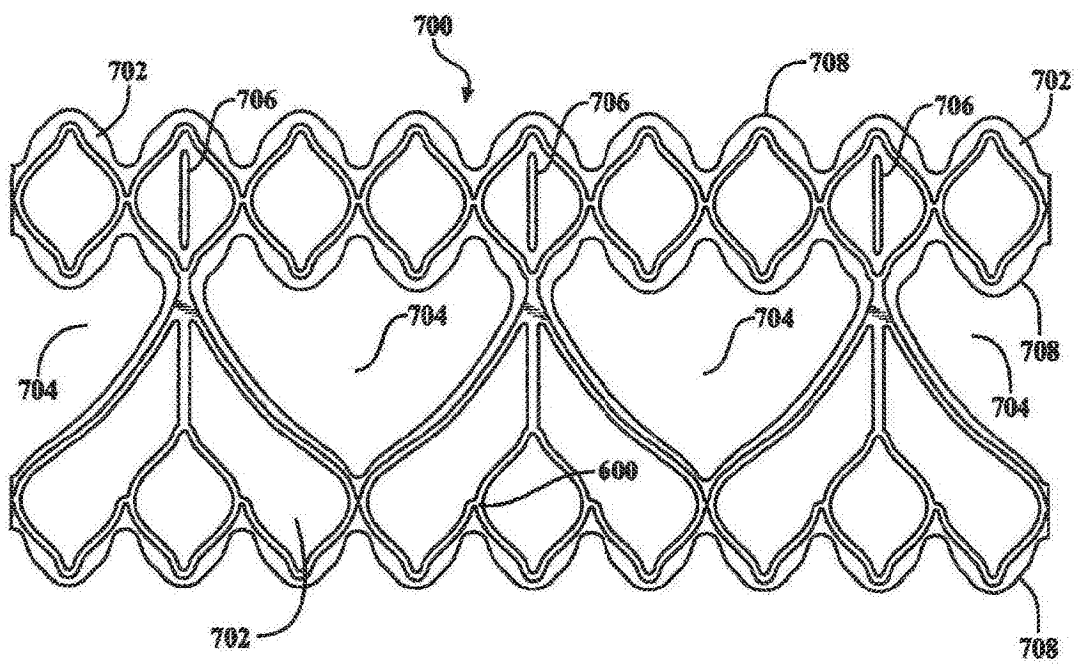


图6B

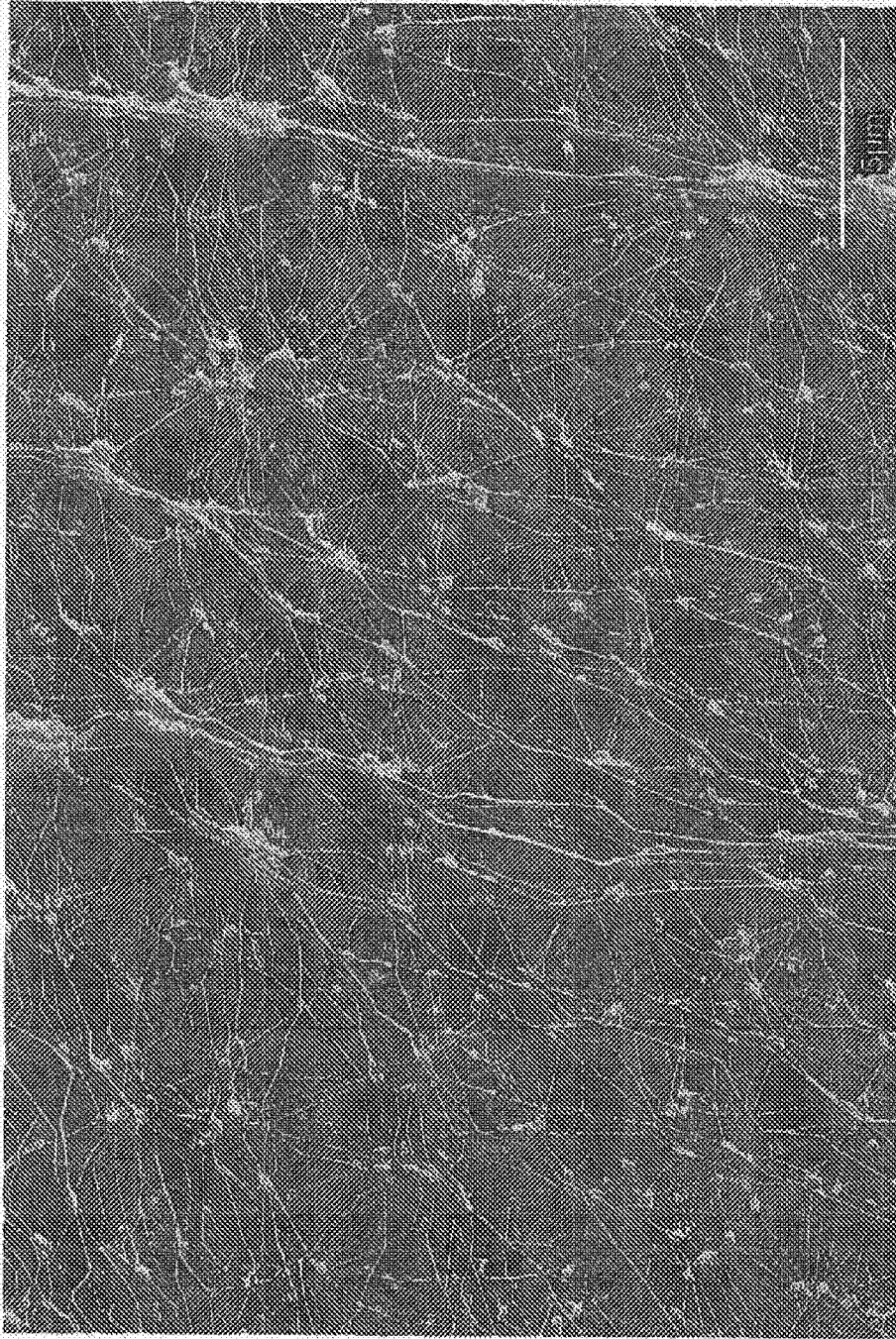


图7A

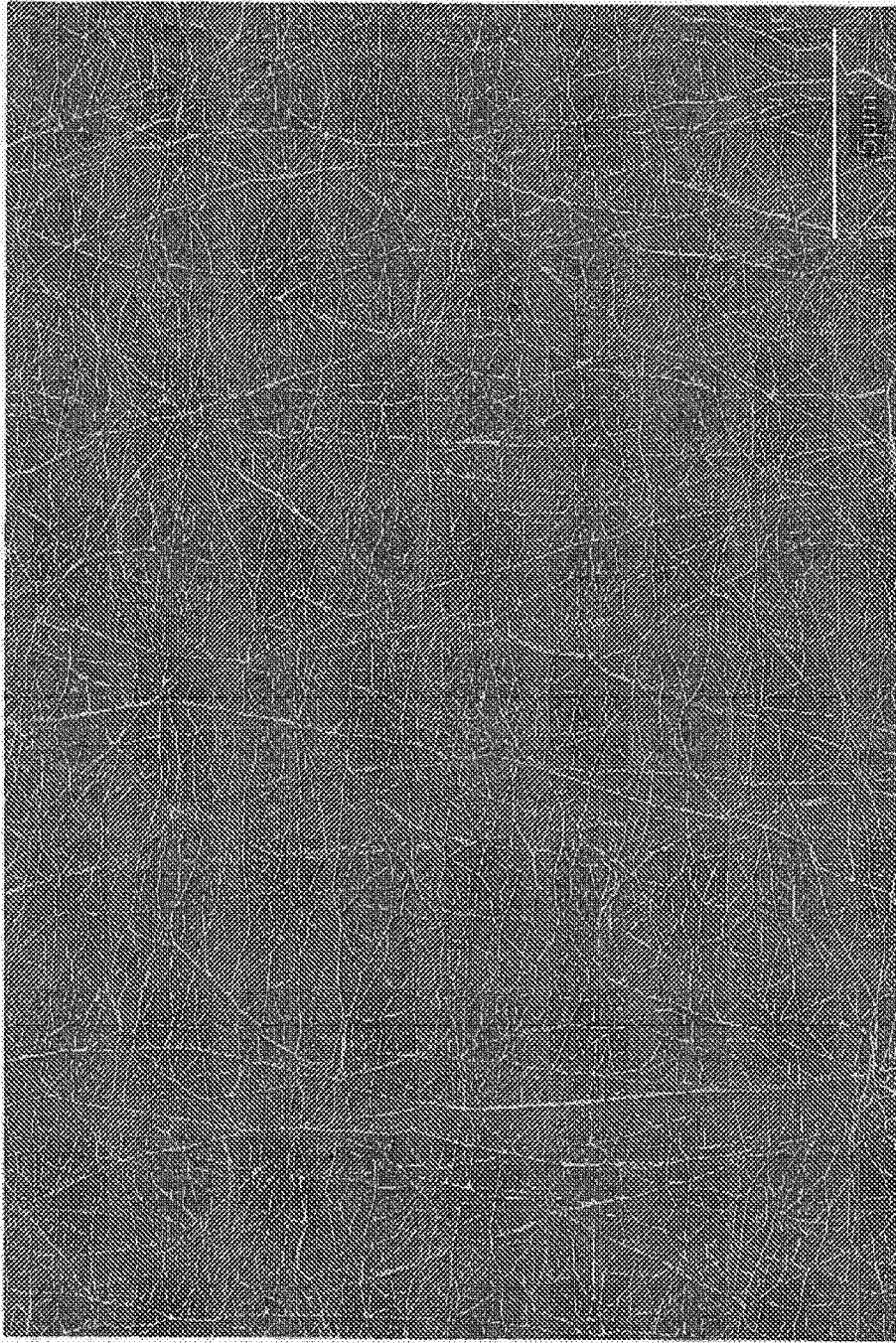


图7B

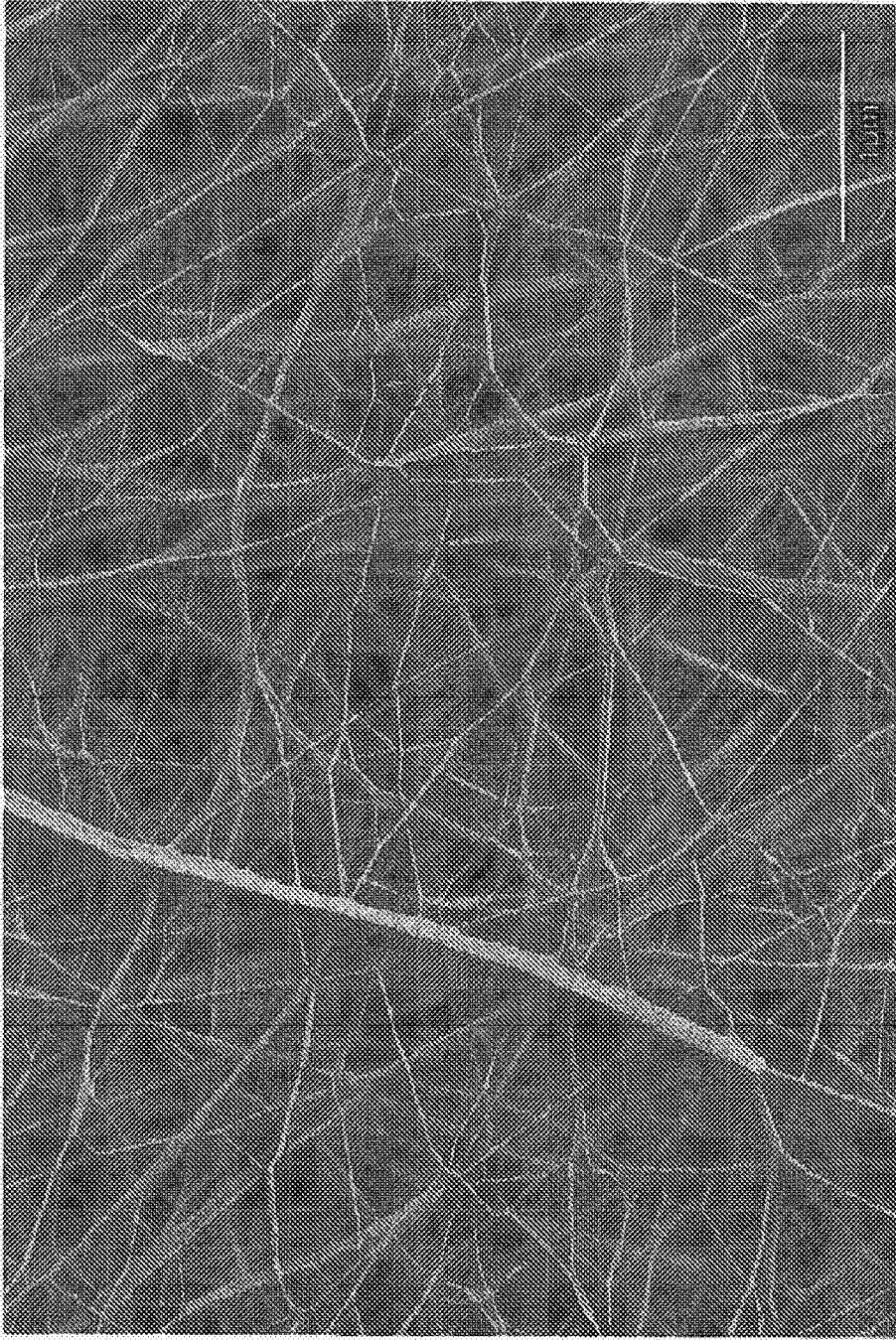


图7C

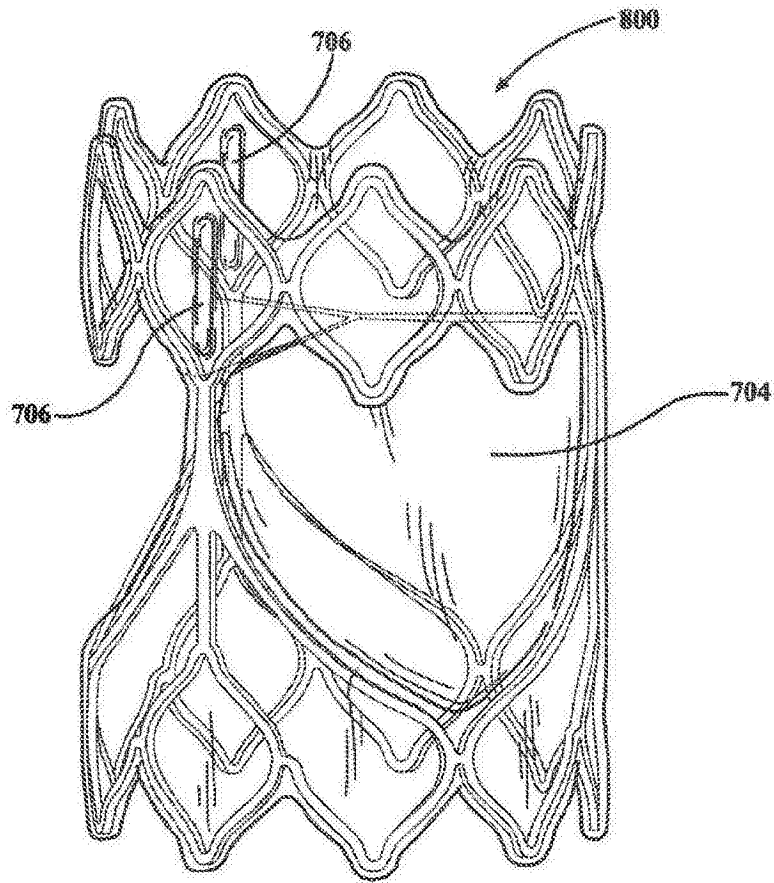


图8

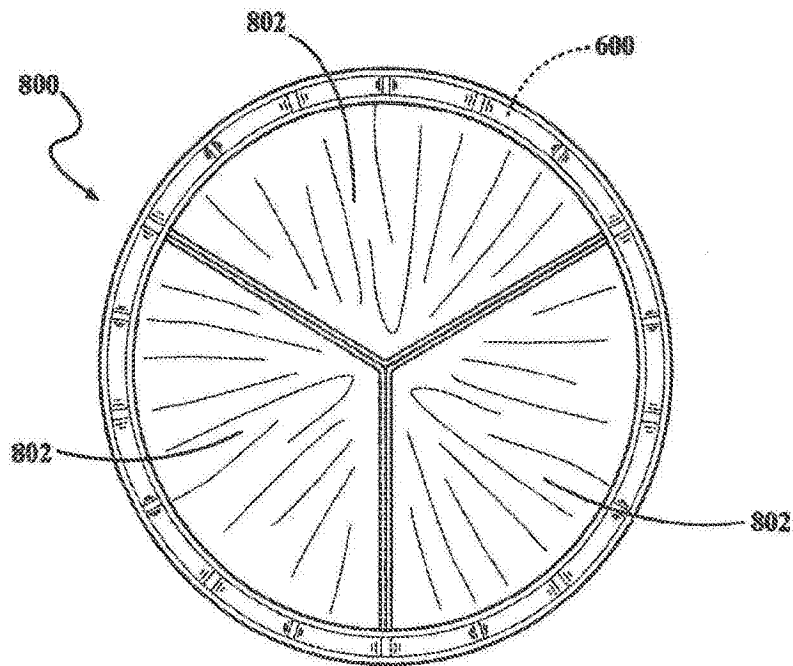


图9A

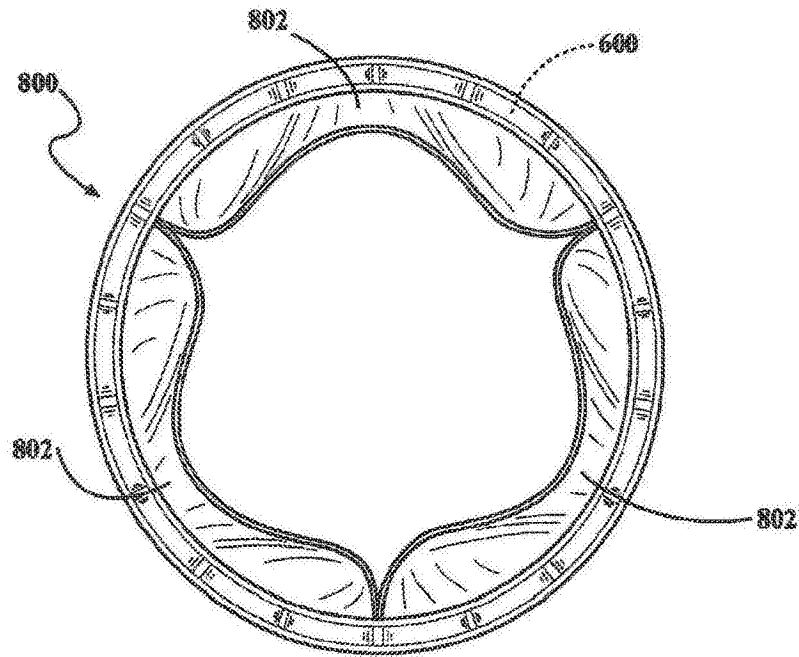


图9B

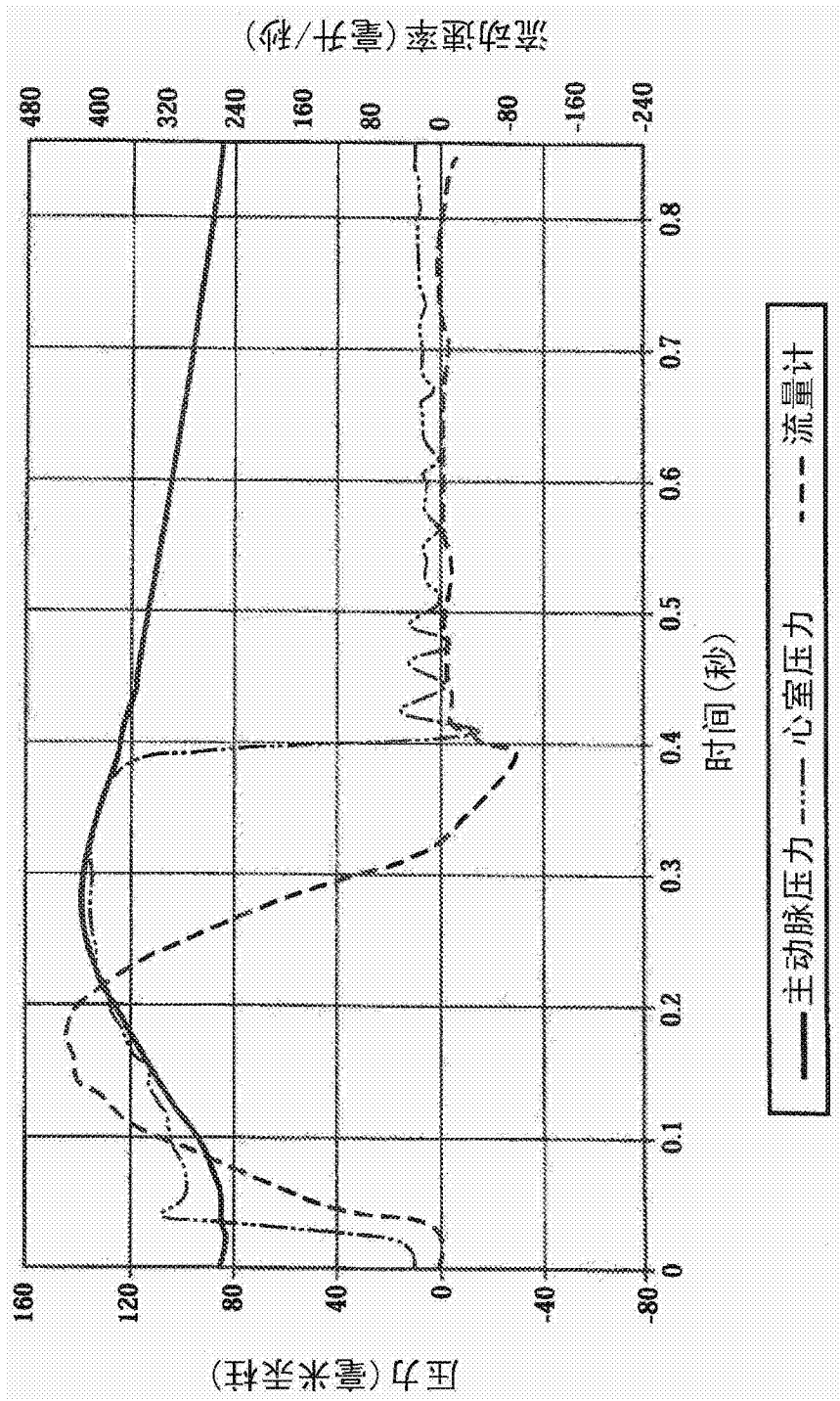


图10

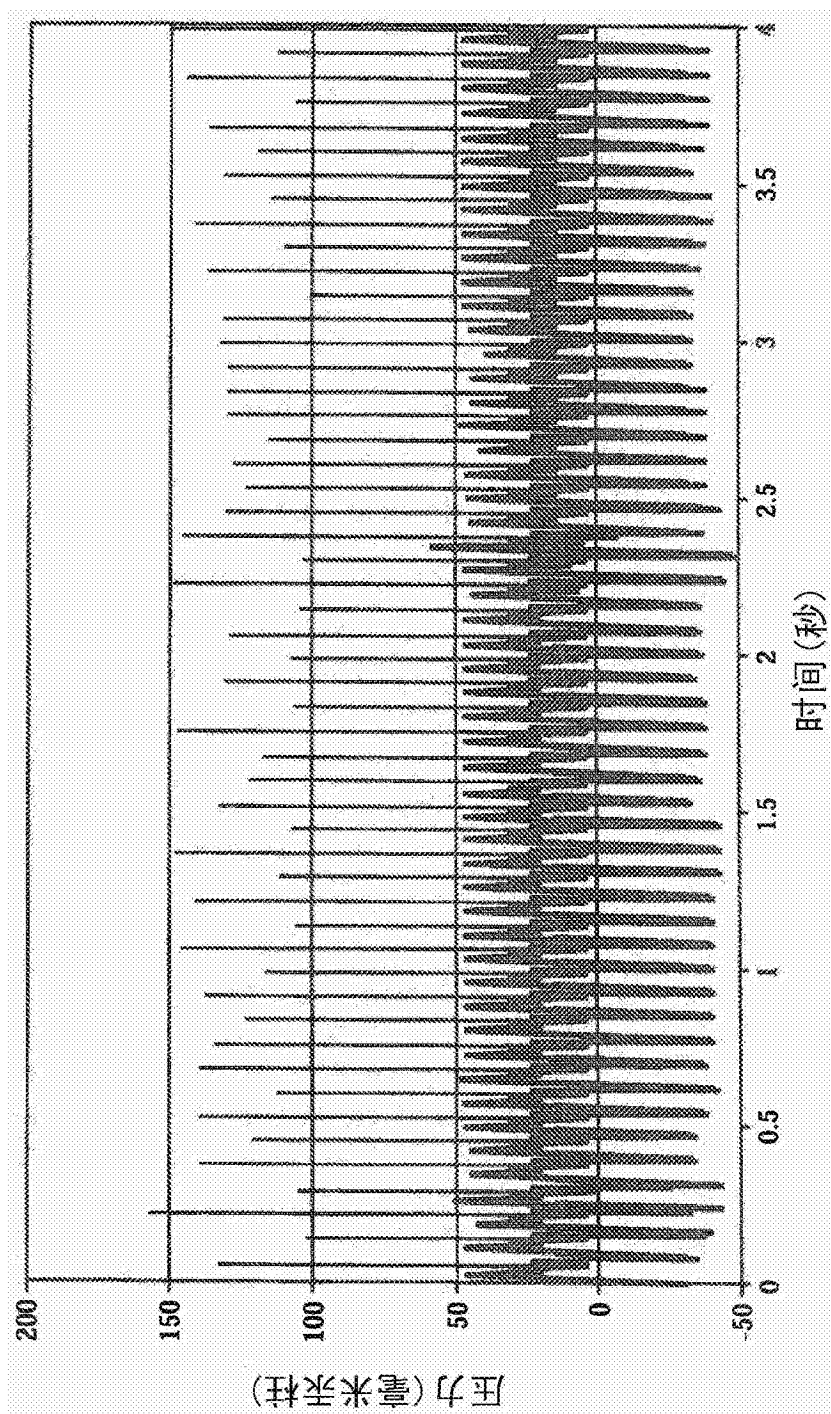


图11A

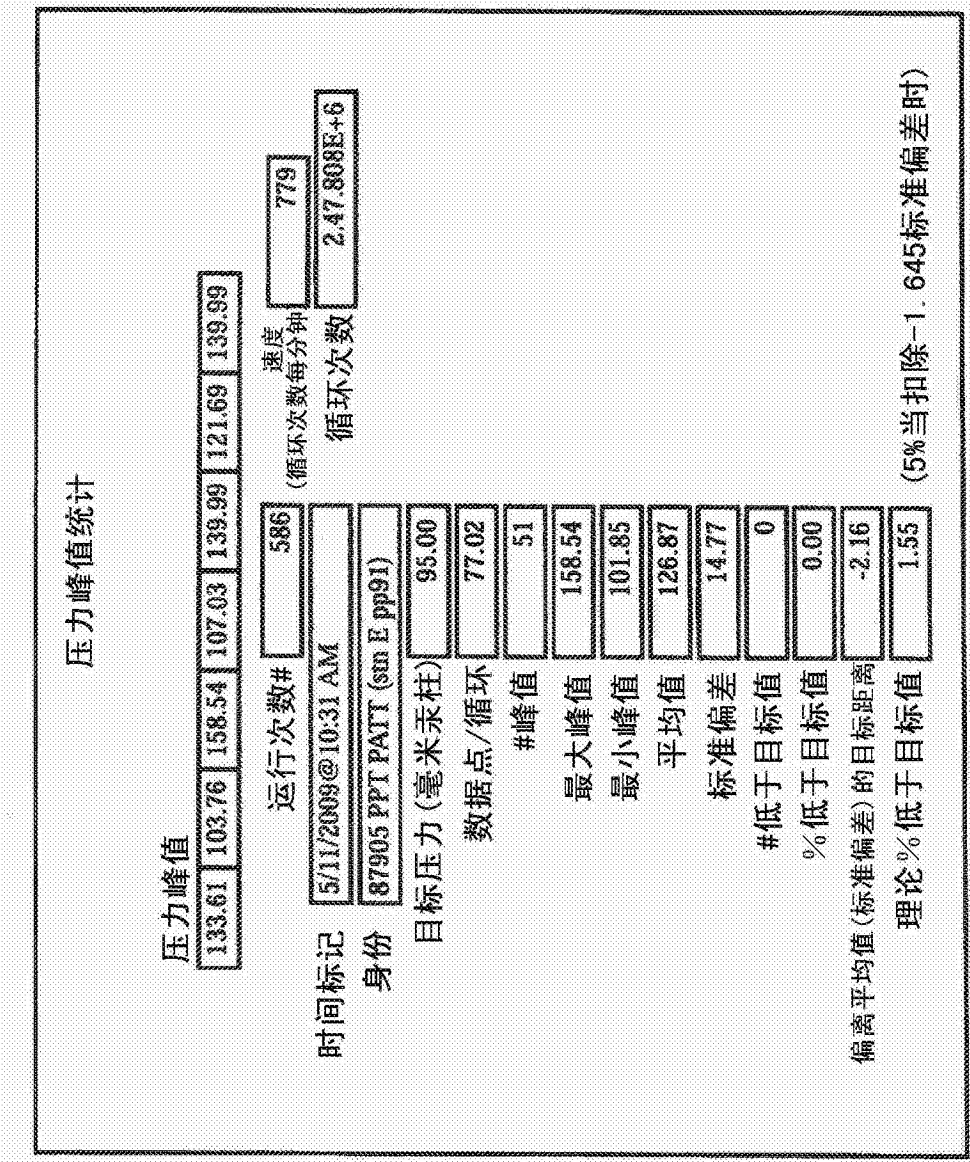


图11B

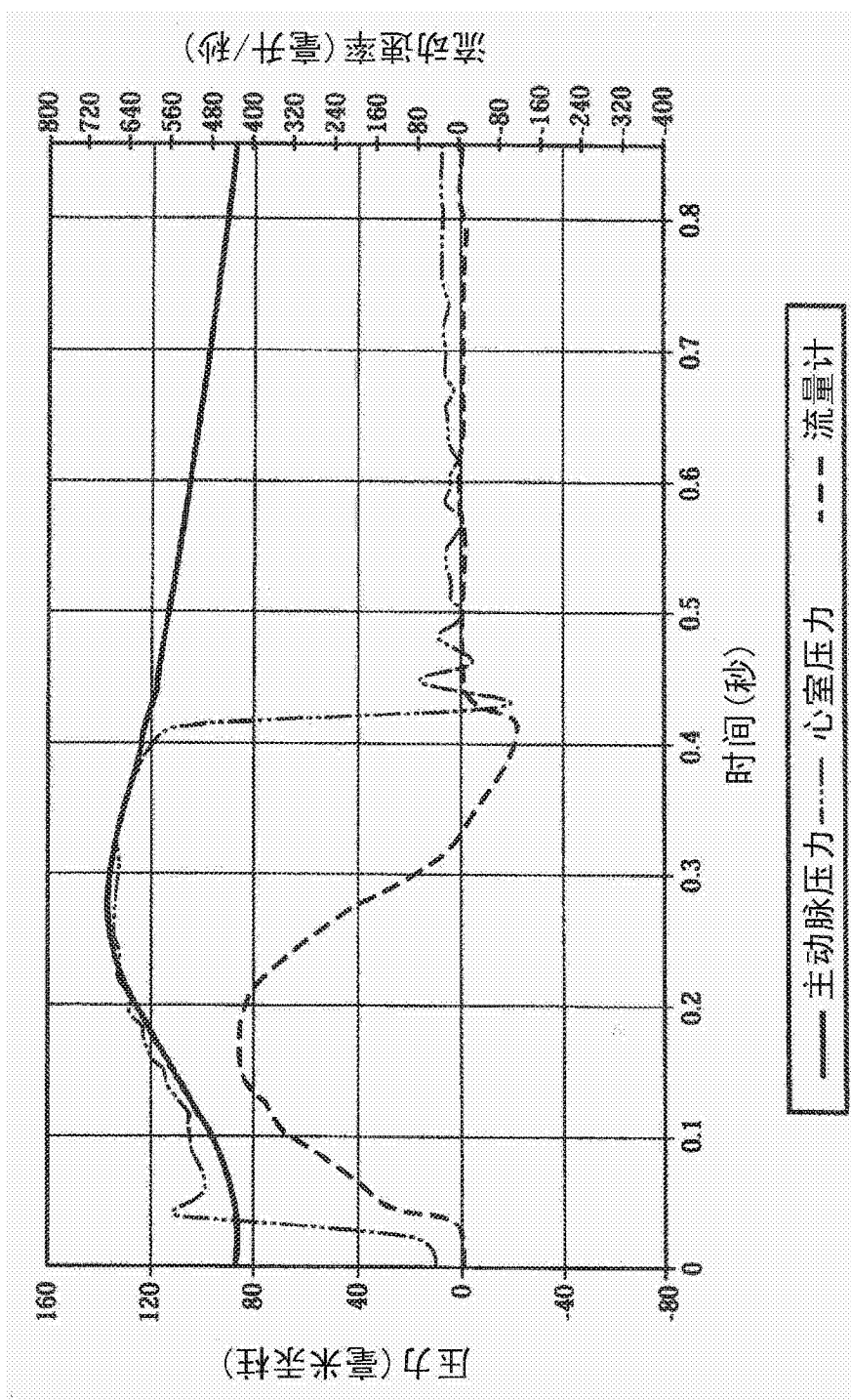


图12A

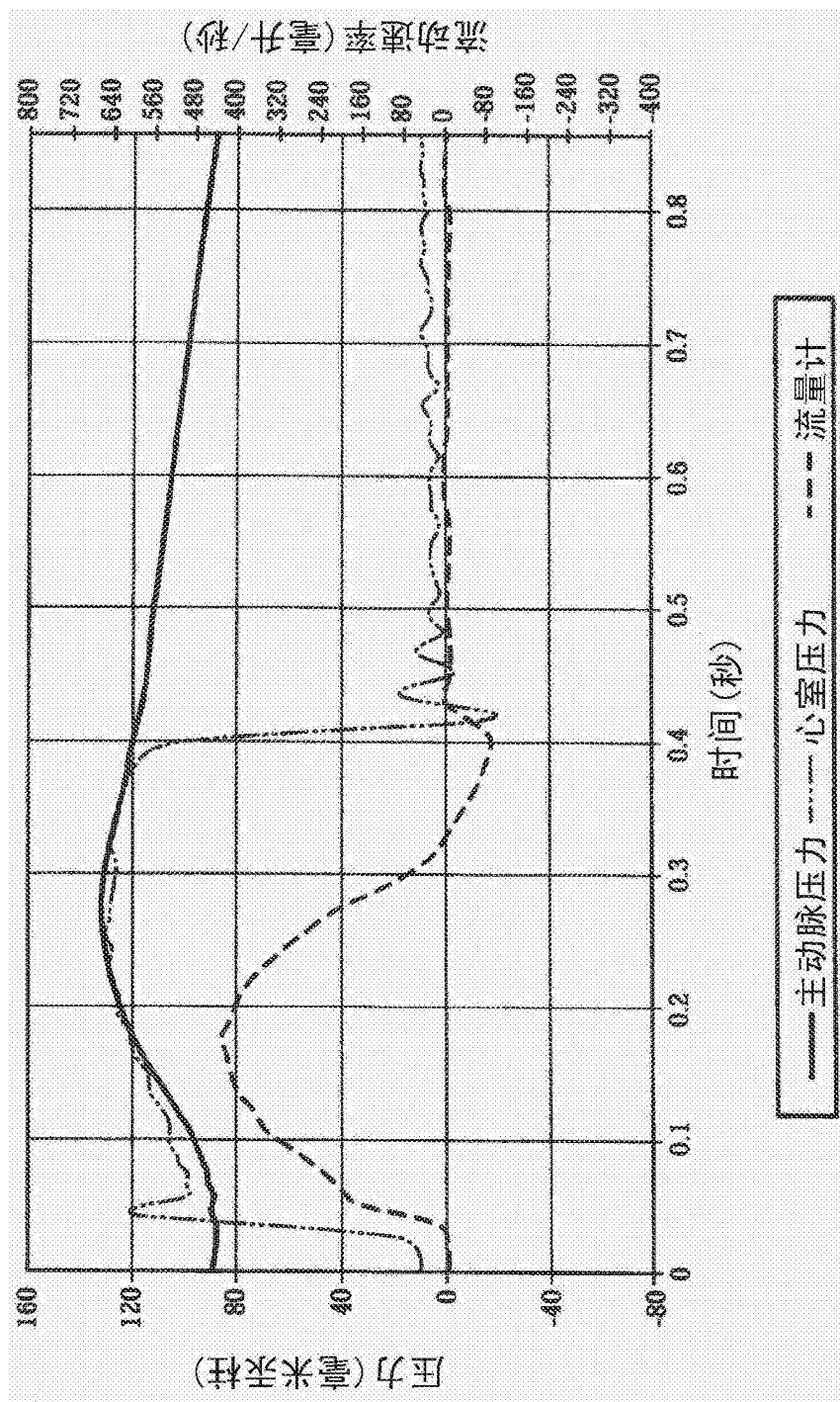


图12B

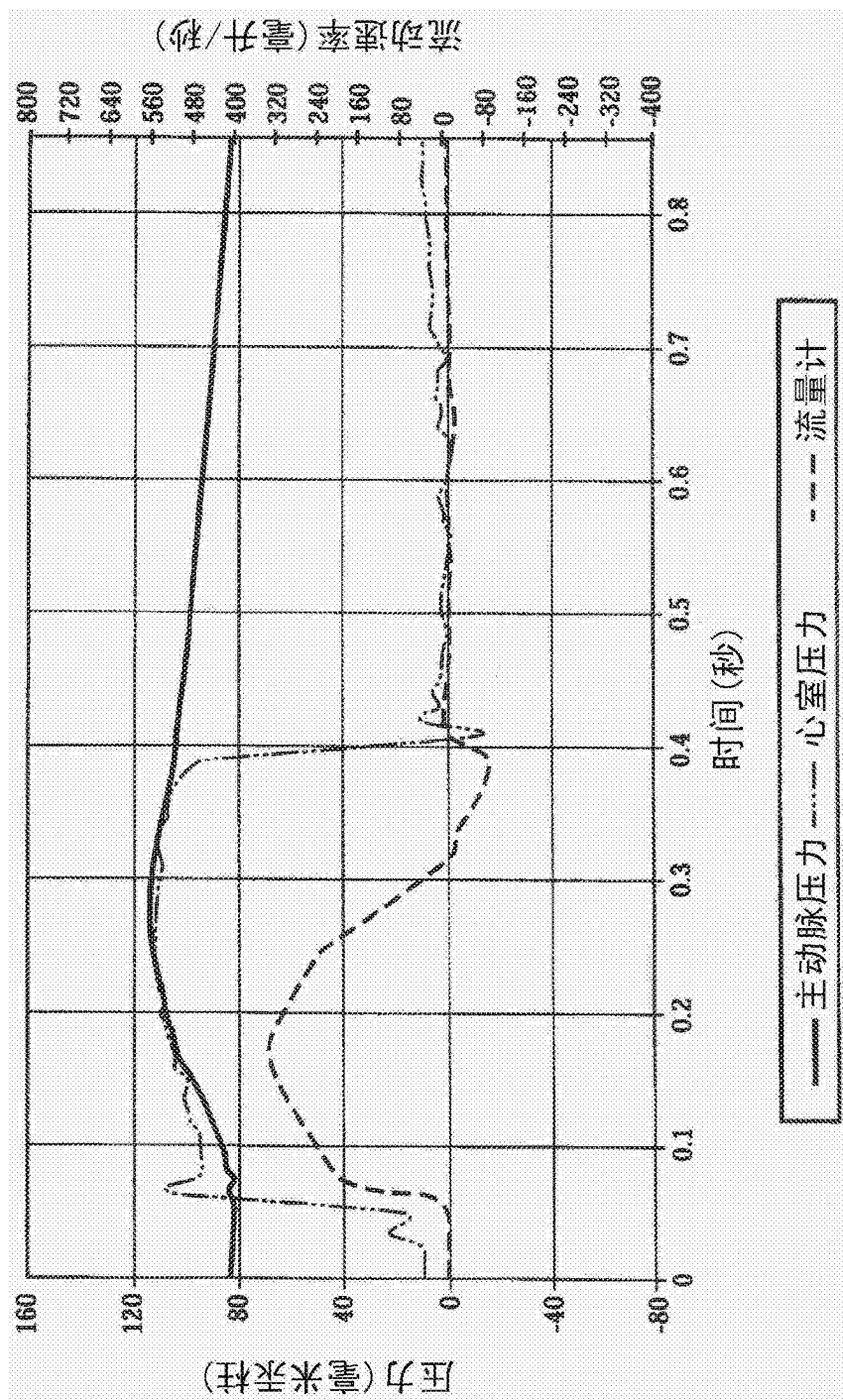


图13A

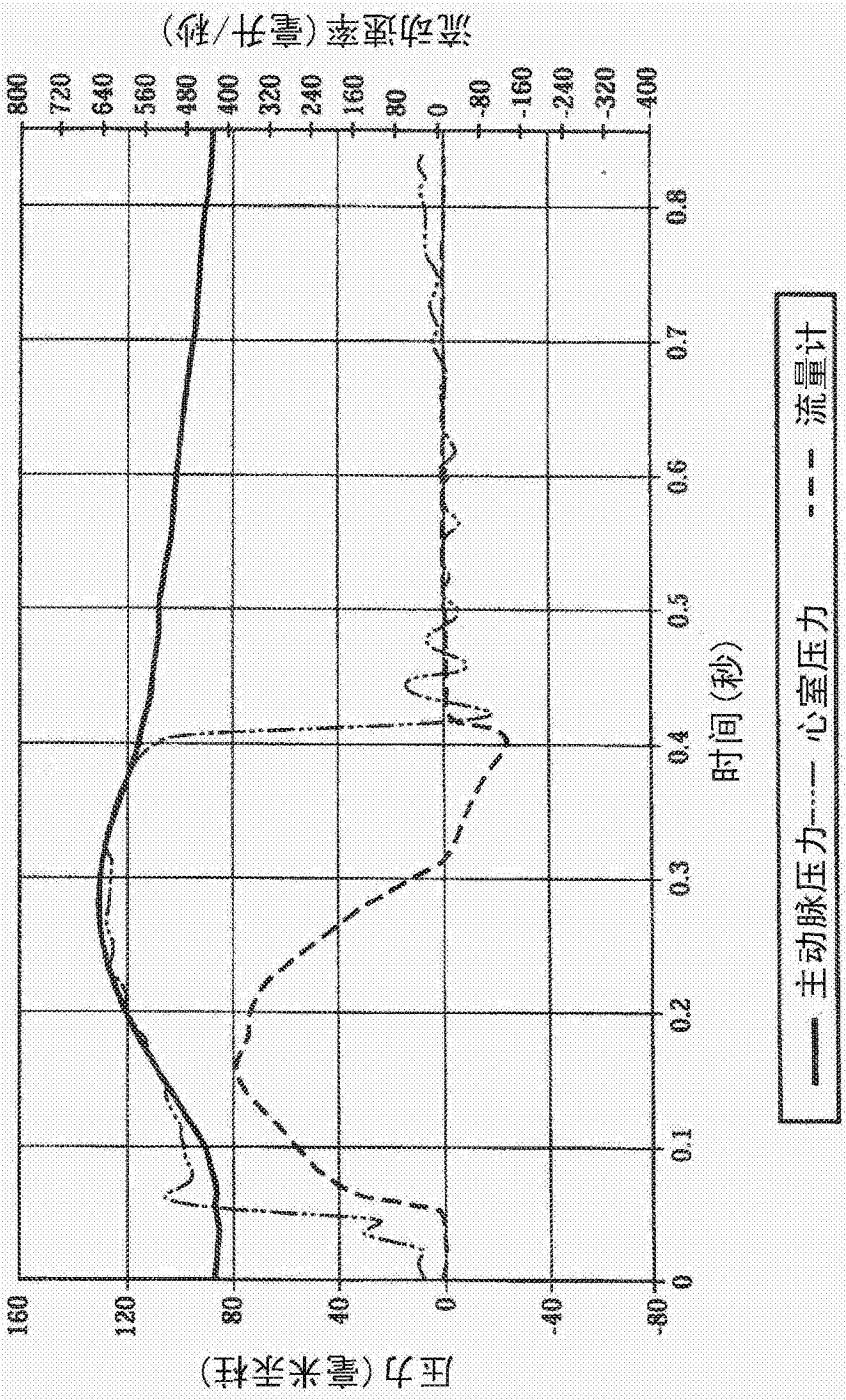


图13B

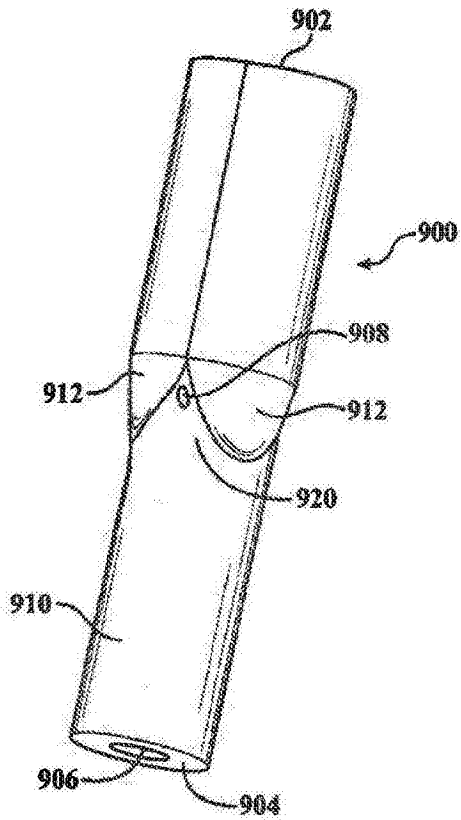


图14

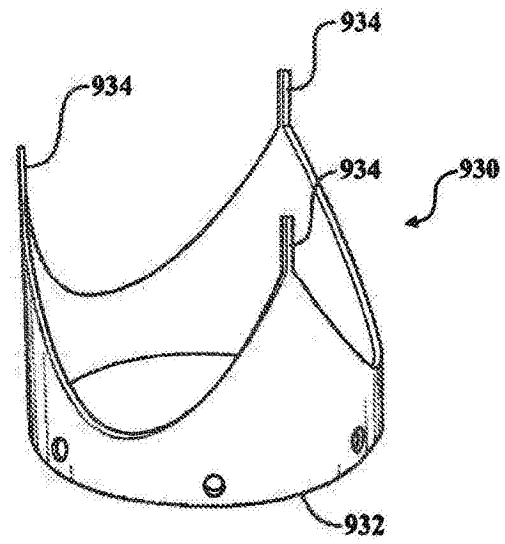


图15

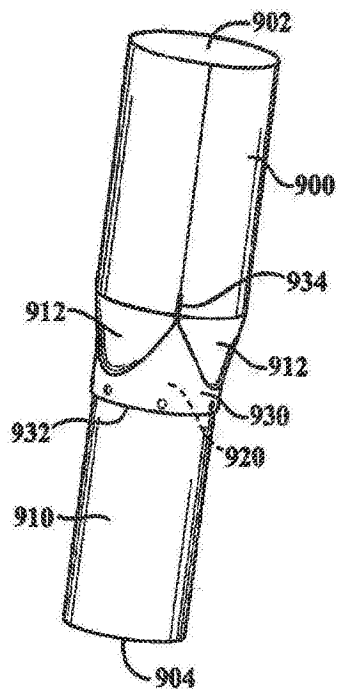


图16

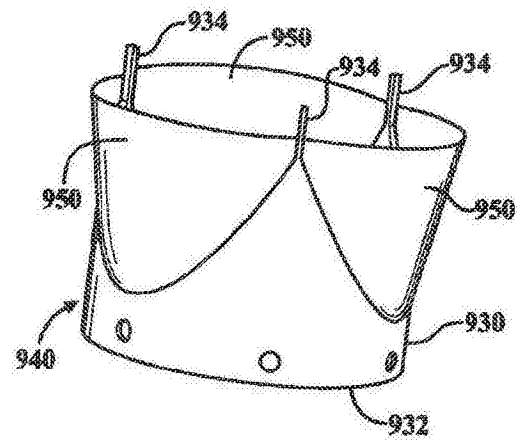


图17

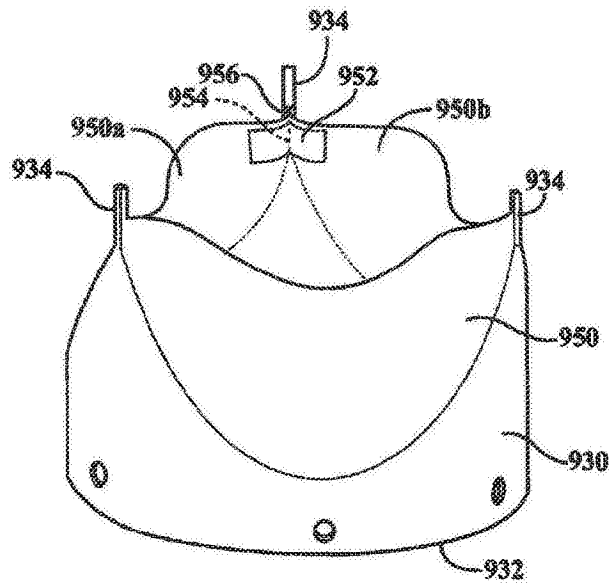


图18

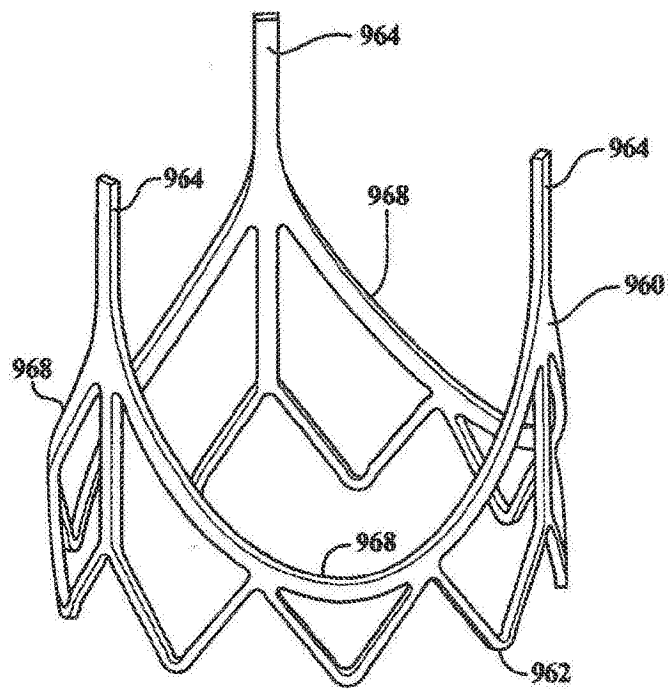


图19

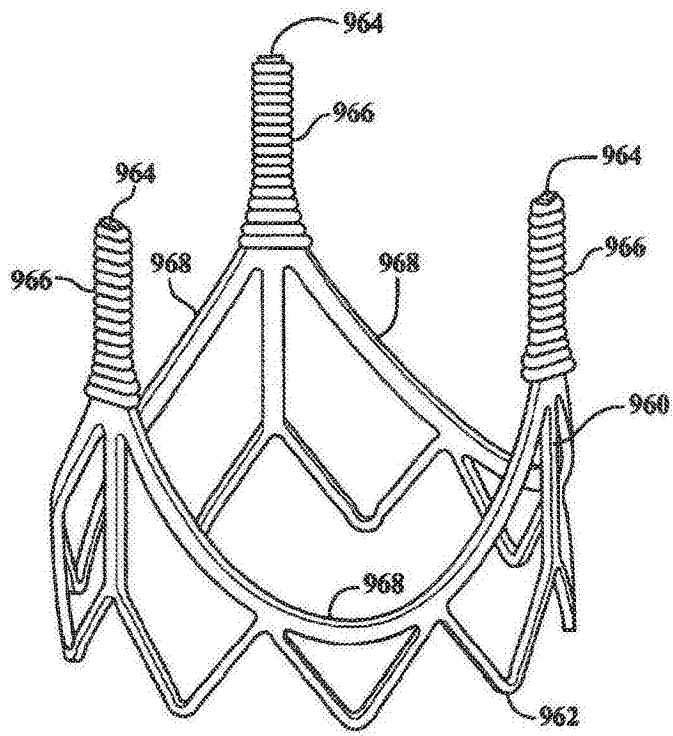


图20

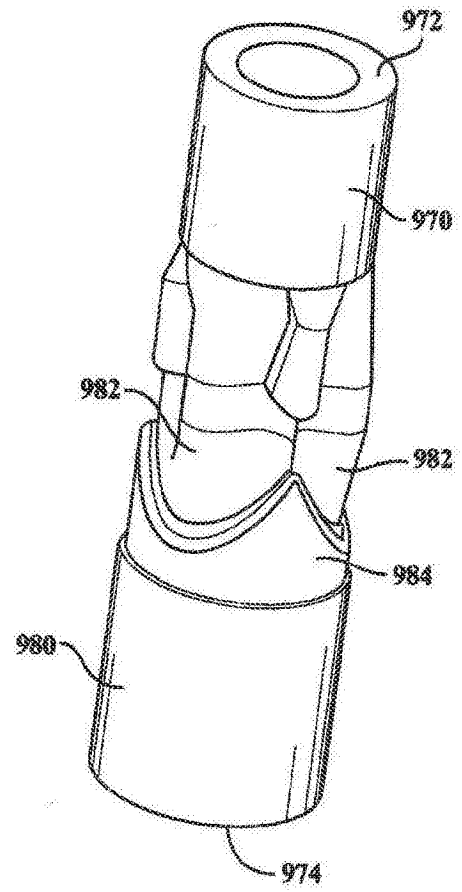


图21

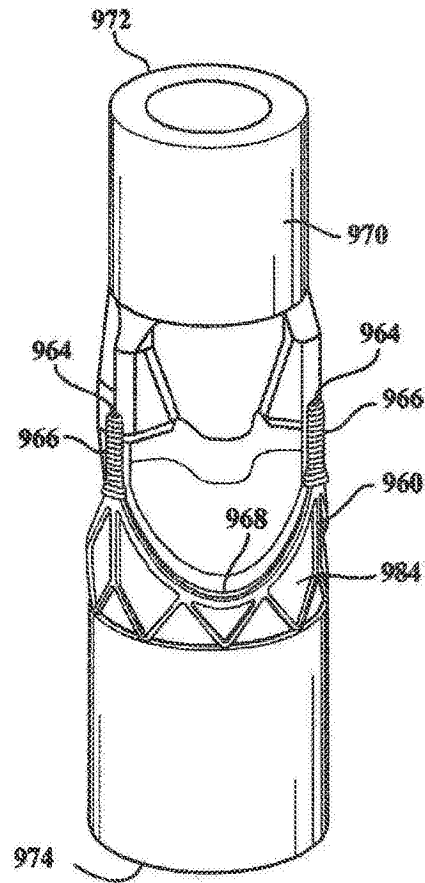


图22

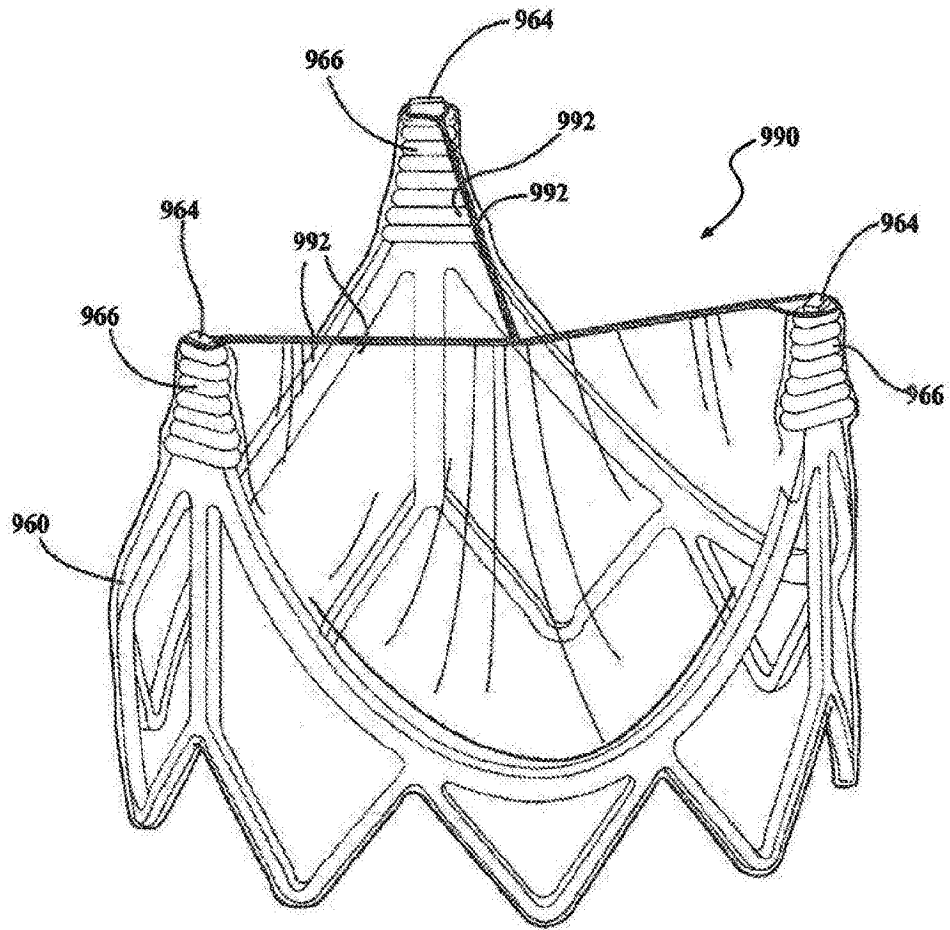


图23