

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-501810

(P2017-501810A)

(43) 公表日 平成29年1月19日 (2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/06 (2013.01)	A 6 1 F 2/06	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2016-542932 (P2016-542932)	(71) 出願人	512106355
(86) (22) 出願日	平成26年12月22日 (2014.12.22)		ネオグラフト・テクノロジーズ, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月12日 (2016.8.12)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02780, トーントン, コンスティテューション・ドライブ 470, スイート ビー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/071893	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02015/100238		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成27年7月2日 (2015.7.2)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/921,196		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成25年12月27日 (2013.12.27)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工グラフトデバイスならびに関連システムおよび方法

(57) 【要約】

いくつかの側面では、グラフトデバイスは、生体分解性内側層と、外側層と、第1の端部部分と、第2の端部部分と、それらの間の管腔とを含み得る。生体分解性内側層は、典型的には、内側表面と外側表面とを含む。外側層は、典型的には、内側層の外側表面を取り囲む繊維マトリクスを含む。グラフトデバイスは、補強された端部部分を含み得る。グラフトデバイスの少なくとも10%または少なくとも50%は、埋込から90日後も残留し得る。ある場合には、グラフトデバイスの少なくとも10%または少なくとも50%は、埋込から180日後も残留し得る。グラフトデバイスは、よじれ抵抗性要素を含み得る。グラフトデバイスは、20%/100mmHgまたは5%/100mmHgのうちの少なくとも1つ未満であるか、またはそれに等しい動的伸展性を伴う、少なくとも1つの層を含み得る。

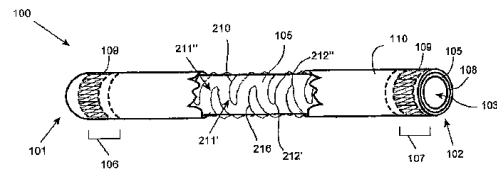


FIG 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グラフトデバイスであって、
第 1 の端部部分、第 2 の端部部分、およびそれらの間の管腔と、
内側表面および外側表面を含む、生体分解性内側層と、
繊維マトリクスを含み、前記内側層の外側表面を取り囲む、外側層と、
を備え：

前記グラフトデバイスはさらに：補強された第 1 の端部部分または補強された第 2 の端部部分のうちの少なくとも 1 つを備えるか、

前記グラフトデバイスの少なくとも 10 % は、埋込から 90 日後も残留するか、

10

前記グラフトデバイスの少なくとも 50 % は、埋込から 90 日後も残留するか、

前記グラフトデバイスの少なくとも 10 % は、埋込から 180 日後も残留するか、

前記グラフトデバイスの少なくとも 50 % は、埋込から 180 日後も残留するか、

前記グラフトデバイスはさらに、よじれ抵抗性要素を備えるか、または

前記グラフトデバイスは、20 % / 100 mmHg または 5 % / 100 mmHg のうちの少なくとも 1 つ未満であるか、またはそれらに等しい動的伸展性を伴う、少なくとも 1 つの層を備えるか、

のうちの少なくとも 1 つであることを含む、デバイス。

【請求項 2】

前記グラフトデバイスは、冠動脈グラフトを含む、前記請求項に記載のグラフトデバイス。

20

【請求項 3】

前記グラフトデバイスは、末梢動脈グラフトを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 4】

前記グラフトデバイスは、新生動脈または新生静脈のうちの少なくとも 1 つを生産するように構築および配列される、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 5】

前記グラフトデバイスは、3 つまたはそれを上回る層を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 6】

前記 3 つまたはそれを上回る層は、外側層より早く生分解するように構築および配列される、内側層を備える、請求項 5 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 7】

前記 3 つまたはそれを上回る層は、中央層と、2 つの取り囲む層とを備え、前記中央層は、前記 2 つの取り囲む層より早く生分解するように構築および配列される、請求項 5 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8】

前記グラフトデバイスは、20 % / 100 mmHg 未満であるか、またはそれに等しい伸展性を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

40

【請求項 9】

前記管腔が、2.0 mm ~ 5.0 mm の直径を含む、請求項 8 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 10】

前記内側層は、生体分解性ポリエステルを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 11】

前記生体分解性ポリエステルは、ポリ(グリセロールセバシン酸)(PGS)を含む、請求項 10 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 12】

50

前記内側層は、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリレート、ポリフェノール、ポリスチレン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 3】

前記内側層は、第 1 の材料および第 2 の材料を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 4】

前記第 1 の材料は、第 1 の硬さを含み、前記第 2 の材料は、第 2 の異なる硬さを含む、請求項 1 3 に記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 1 5】

前記第 1 の材料の硬さは、前記第 2 の材料の硬さ未満であって、前記第 1 の材料は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシドを含む区画を備え、前記第 2 の材料は、芳香族メチレンジフェニルイソシアネートを含む区画を備える、請求項 1 4 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 6】

前記第 1 の材料および前記第 2 の材料は、異なる速度で生分解するように構築および配列される、請求項 1 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 7】

前記第 1 の材料および前記第 2 の材料は、異なる分子量を含む、請求項 1 3 に記載のグラフトデバイス。

20

【請求項 1 8】

前記第 1 の材料および前記第 2 の材料は、異なる程度の架橋を含む、請求項 1 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 9】

前記内側層は、ポリ乳酸、ポリグリコリド、多糖類、タンパク質、ポリエステル、ポリヒドロキシアルカノアート、ポリアルケレンエステル、ポリアミド、ポリカプロラクトン、ポリビニルエステル、ポリアミドエステル、ポリビニルアルコール、ポリ酸無水物およびそれらのコポリマー、カプロラクトンポリマーの修飾誘導体、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ヒドロゲル、光硬化性ヒドロゲル、末端ジオール、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 2 0】

前記内側層は、ポリグリセロールセバシン酸、ヒアルロン酸、絹フィブロイン、コラーゲン、エラスチン、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ(β-マロン酸)、ポリ(ポリプロピレンフマレート)、ポリ酸無水物、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、生体分解性ポリウレタン、ポリホスファゼン、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、材料を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

40

【請求項 2 1】

前記内側層はさらに、経時的に放出されるように構築および配列される、薬剤を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 2 2】

前記内側層はさらに、生体非分解性材料を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 2 3】

前記内側層は、主に、表面浸食を介して生分解するように構築および配列される、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 2 4】

50

前記内側層は、少なくとも最小多孔率を伴う部分を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 25】

前記最小多孔率の部分は、前記内側層の最外部分を含む、請求項 24 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 26】

前記最小多孔率の部分は、前記内側層の全周の副層を含む、請求項 24 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 27】

前記内側層は、600 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さを含み、前記最小多孔率の部分は、510 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さを含む、請求項 26 に記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 28】

前記最小多孔率の部分は、伸展性チャンバを含む、請求項 26 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 29】

前記内側層は、その長さに沿って比較的均一な外径を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 30】

前記内側層は、その長さに沿って可変外径を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

20

【請求項 31】

前記内側層は、比較的真っ直ぐな幾何学形状を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 32】

前記内側層は、湾曲した幾何学形状を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 33】

前記内側層はさらに、マイクロスフェア、ポリマー層状ケイ酸塩等のナノ粒子、金属、金属合金、セラミック、ガラス、自己アセンブルされた単分子膜、および固有の抗血栓特性を伴うリン脂質層等の生体模倣材料のうちの 1 つまたはそれを上回るものを備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 34】

前記内側層は、均質構造；不均質構造；結晶構造；半結晶構造；非晶質構造；繊維構造；開セル構造；閉セル構造；織布構造；球状凝集；塩浸出等の球状粒子浸出；熱誘導位相分離；および／または熱誘導粒子浸出によって生産されるもの等の相互接続細孔構造；およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、構造を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 35】

前記内側層は、少なくとも浸透性部分を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

40

【請求項 36】

前記浸透性部分は、酸素、細胞栄養素、細胞、水、血液、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される材料に浸透性である、請求項 35 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 37】

伸展性チャンバをさらに備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 38】

前記伸展性チャンバは、前記内側層内、前記内側層上、または前記内側層中のうちの少なくとも 1 つに位置付けられる、請求項 37 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 39】

50

前記伸展性チャンバは、前記内側層の相対的に全周の副層を含む、請求項 38 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 40】

前記伸展性チャンバは、最小多孔性の材料を含む、請求項 37 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 41】

前記伸展性チャンバは、発泡体構造を含む、請求項 37 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 42】

前記外側層は、前記伸展性チャンバを取り囲む、請求項 37 に記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 43】

前記内側層は、複数の副層を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 44】

前記内側層は、制御サイズの不溶解粒子を含有する溶液の浴の中への円筒形ロッドの制御浸漬後、前記粒子の溶解が続き、相互接続細孔が残る（例えば、凍結乾燥ステップを介して）、粒子浸出（例えば、塩、ろう、および／または糖粒子浸出）；制御サイズの不溶解粒子を含有する溶液の管状鋳型の中への鋳造後、前記粒子の溶解が続き、相互接続細孔が残る（例えば、凍結乾燥ステップを介して）、粒子浸出（例えば、塩、ろう、および／または糖粒子浸出）；管状鋳型の中への鋳造後、凍結乾燥が続く、溶液の熱誘導分離；管状鋳型の中に鋳造されるか、または浴中に浸漬されるか、合成および／または生物学的ベースのヒドロゲルの凍結乾燥；円筒形テンプレート上に巻かれた脱細胞組織の平坦シートの凍結乾燥、脱細胞管状組織の凍結乾燥；円筒形テンプレートの周囲への材料の合成メッシュの平坦シートの巻回；管状構造体の熱可塑性押出成形後、レーザエキシマによるミクロおよび／またはマクロ多孔率の生成が続く、管状メッシュ構造または多孔性管状構造の形成；熱可塑性ポリマー粒子の焼結；ワイヤネットワーク成形；ポリマーと高内相エマルジョンの合成；およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、プロセスを使用して生産される層を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

20

【請求項 45】

前記内側層は、電界紡糸デバイス、溶融紡糸デバイス、溶融電界紡糸デバイス、3D プリンタ、ミクロ 3D プリンタ熱溶解積層デバイス、選択的レーザ焼結デバイス、レーザエキシマ微小ドリルデバイス、噴霧器、織り機、組紐機、編み機、浸漬機械、鋳造機械、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、デバイスを使用して生産される層を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 46】

抗血栓剤をさらに備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 47】

前記抗血栓剤は、前記内側層の内側表面の周りに位置付けられる、請求項 46 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 48】

前記抗血栓剤は、ヘパリンを含む、請求項 46 に記載のグラフトデバイス。

40

【請求項 49】

前記デバイスはデバイス厚さを含み、前記管腔は管腔直径を含み、前記デバイス厚さは、前記管腔直径に関連する、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 50】

前記デバイス厚さは、前記管腔直径に比例する、請求項 49 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 51】

前記デバイスはデバイス厚さを含み、前記内側層は内側層厚さを含み、前記内側層厚さは、前記デバイス厚さの 1/3 を上回る、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

50

【請求項 5 2】

前記デバイスはデバイス厚さを含み、前記内側層は内側層厚さを含み、前記内側層厚さは、前記デバイス厚さの 1 / 2 未満である、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 5 3】

前記デバイスはデバイス厚さを含み、前記デバイス厚さは、300 μm を上回るか、またはそれに等しい、もしくは 800 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さのうちの少なくとも 1 つを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 5 4】

前記内側層は内側層厚さを含み、前記内側層厚さは、100 μm を上回るか、またはそれに等しい、もしくは 300 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さのうちの少なくとも 1 つを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 5 5】

前記外側層は外側層厚さを含み、前記外側層厚さは、200 μm を上回るか、またはそれに等しい、もしくは 500 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さのうちの少なくとも 1 つを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 5 6】

前記管腔は、2.0 mm ~ 10.0 mm の直径を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 5 7】

20

前記管腔は、2.0 mm ~ 5.0 mm の直径を含む、請求項 5 6 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 5 8】

前記繊維マトリクスは、生体分解性である、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 5 9】

前記繊維マトリクスは、前記内側層より遅い速度で生分解するように構築および配列される、請求項 5 8 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 6 0】

前記繊維マトリクスは、生体非分解性材料を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 6 1】

前記繊維マトリクスは、生体分解性および生体非分解性材料の両方を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 6 2】

前記繊維マトリクスは、ポリ(カプロラクトン)(PCL)を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 6 3】

前記外側層は、複数の副層を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 6 4】

40

前記外側層は、前記内側層の伸展性を制限するように構築および配列される、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 6 5】

前記繊維マトリクスは、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリレート、ポリフェノール、ポリスチレン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 6 6】

前記繊維マトリクスは、第 1 の材料と、第 2 の材料とを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

50

【請求項 67】

前記第1の材料は、第1の硬さを含み、前記第2の材料は、第2の異なる硬さを含む、請求項66に記載のグラフトデバイス。

【請求項 68】

前記第1の材料の硬さは、前記第2の材料の硬さ未満であって、前記第1の材料は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシドを含む区画を備え、前記第2の材料は、芳香族メチレンジフェニルイソシアネートを含む区画を備える、請求項67に記載のグラフトデバイス。

【請求項 69】

前記内側層は、ポリ乳酸、ポリグリコリド、多糖類、タンパク質、ポリエステル、ポリヒドロキシアルカノアート、ポリアルケレンエステル、ポリアミド、ポリカプロラクトン、ポリビニルエステル、ポリアミドエステル、ポリビニルアルコール、ポリ酸無水物およびそれらのコポリマー、カプロラクトンポリマーの修飾誘導体、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ヒドロゲル、光硬化性ヒドロゲル、末端ジオール、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 70】

前記内側層は、ポリグリセロールセバシン酸、ヒアルロン酸、絹フィブロイン、コラーゲン、エラスチン、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ(β-マロン酸)、ポリ(ポリプロピレンフマレート)、ポリ酸無水物、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、生体分解性ポリウレタン、ポリホスファゼン、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、材料を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

20

【請求項 71】

前記内側層はさらに、経時的に放出されるように構築および配列される、薬剤を含む、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 72】

細孔をさらに備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 73】

前記細孔は、前記内側層内に位置付けられる、請求項72に記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 74】

前記内側層は、第1の副層と、第2の副層とを含む、請求項73に記載のグラフトデバイス。

【請求項 75】

前記細孔は、前記第1の副層内の第1の細孔セットと、前記第2の副層内の第2の細孔セットとを含み、前記第1の細孔セットは、前記第2の細孔セットと異なる平均直径を備える、請求項74に記載のグラフトデバイス。

【請求項 76】

前記第2の副層は、最小多孔率を備える、請求項74に記載のグラフトデバイス。

40

【請求項 77】

前記第2の層は、伸展性チャンバを含む、請求項76に記載のグラフトデバイス。

【請求項 78】

前記第2の層は、前記第1の層を円周方向に取り囲む、請求項76に記載のグラフトデバイス。

【請求項 79】

前記細孔は、前記外側層内に位置付けられる、請求項72に記載のグラフトデバイス。

【請求項 80】

前記細孔は、直径10 μm ~ 100 μmを備える、請求項72に記載のグラフトデバイス。

50

【請求項 8 1】

前記細孔は、直径 $20\ \mu\text{m}$ ~ $30\ \mu\text{m}$ を備える、請求項 8 0 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 2】

前記細孔は、前記内側層の部分的円周部分内に位置付けられる、請求項 7 2 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 3】

前記細孔は、前記内側層の全周部分内に位置付けられる、請求項 7 2 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 4】

前記細孔は、前記内側層の最も内側の副層内に位置付けられる、請求項 7 2 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 5】

前記細孔は、第 1 の細孔セットと、第 2 の細孔セットとを含む、請求項 7 2 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 6】

前記第 1 の細孔セットは、前記第 2 の細孔セットと異なる平均直径を備える、請求項 8 5 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 7】

前記内側層は、前記第 1 の細孔セットを備える第 1 の副層と、前記第 2 の細孔セットを備える第 2 の副層とを含む、請求項 8 6 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 8】

前記細孔は、相互接続細孔を含む、請求項 7 2 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 8 9】

前記細孔の少なくとも 50 % は、相互接続細孔を含む、請求項 8 8 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 0】

前記相互接続は、前記グラフトデバイスの半径方向に沿って変動する、請求項 8 8 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 1】

前記相互接続は、継続的または離散的のうちの少なくとも 1 つにおいて変動する、請求項 9 0 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 2】

前記細孔は、前記内側層内側表面に近接する第 1 の細孔セットと、前記内側層外側表面に近接する第 2 の細孔セットとを含み、前記第 1 の細孔セットは、前記第 2 の細孔セットより高い相互接続を備える、請求項 8 8 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 3】

前記端部部分のうちの少なくとも 1 つは、吻合接続を支持するように構築および配列される、補強された端部部分を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 4】

前記第 1 の端部部分は、第 1 の補強された端部部分を含み、前記第 2 の端部部分は、第 2 の補強された端部部分を含む、請求項 9 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 5】

前記補強された端部部分は、小繊維束を備える、請求項 9 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 6】

前記補強された端部部分は、断裂防止コーティングを備える、請求項 9 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 7】

前記補強端部部分は、補強要素を含む、請求項 9 3 に記載のグラフトデバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 9 8】

前記補強要素は、全周補強要素を含む、請求項 9 7 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 9 9】

前記補強要素は、補強バンドを含む、請求項 9 7 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 0】

前記補強バンドは、布製バンドを含む、請求項 9 9 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 1】

前記補強要素は、吻合クリップを含む、請求項 9 7 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 2】

前記補強端部部分は、前記内側層または前記外側層のうちの少なくとも 1 つの厚化部分を含む、請求項 9 3 に記載のグラフトデバイス。 10

【請求項 1 0 3】

よじれ抵抗性要素をさらに備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 4】

前記よじれ抵抗性要素は、複数のよじれ抵抗性要素を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 5】

前記よじれ抵抗性要素は、前記内側層と前記外側層との間に位置付けられる、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 6】

前記外側層は、第 1 の副層と、第 2 の副層とを含み、前記よじれ抵抗性要素は、前記第 1 の副層と前記第 2 の副層との間に位置付けられる、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。 20

【請求項 1 0 7】

前記よじれ抵抗性要素は、スパインを含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 8】

前記スパインは、複数の互いに組み合わせられた突起を含む、請求項 1 0 7 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 0 9】

前記よじれ抵抗性要素は、複数のリングを含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。 30

【請求項 1 1 0】

前記よじれ抵抗性要素は、生体分解性材料を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 1】

前記よじれ抵抗性要素の生体分解性材料は、前記内側層よりゆっくり生分解するように構築および配列される、請求項 1 1 0 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 2】

前記内側層は、第 1 の材料を含み、前記よじれ抵抗性要素は、前記第 1 の材料に類似の第 2 の材料を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。 40

【請求項 1 1 3】

前記外側層は、第 1 の材料を含み、前記よじれ抵抗性要素は、前記第 1 の材料に類似の第 2 の材料を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 4】

前記よじれ抵抗性要素は、金属を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 5】

前記よじれ抵抗性要素は、生体分解性金属を含む、請求項 1 1 4 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 6】

前記よじれ抵抗性要素は、前記よじれ抵抗性要素に近接する前記デバイスの機械的特性 50

における有意な変化を回避するように構築および配列される、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 7】

前記よじれ抵抗性要素は、材料の自由端で終わるストランドを含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 8】

前記よじれ抵抗性要素は、粒子を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 1 9】

前記粒子は、縫合糸がそれを通して通過することを可能にするように構築および配列される、請求項 1 1 8 に記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 1 2 0】

前記よじれ抵抗性要素は、座屈、よじれ、内側層変形、管腔変形、血行停止、渦巻、再循環、または乱流等の速度ベクトルの有意な二次成分を特徴とする流動、管腔圧潰、および/または血栓形成等の望ましくない条件を最小限にすること；前記グラフトデバイスを通した血流、前記グラフトデバイスの近位の血流、および/または前記グラフトデバイスの遠位の血流等、速度の最小限の二次成分を伴う層流の保存等の層流を保存すること；前記埋込手技の間および/またはその後には生じる屈曲等、前記グラフトデバイスの屈曲を防止するか、そして/または適切な屈曲を可能にすること；残骸の蓄積を防止すること；前記管状壁にかかる応力集中を防止すること；前記内側層内の画定された幾何学形状を維持すること；前記内側層の長さの周りの軸方向回転を防止すること；およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、1 つまたはそれを上回る機能を提供するように構築および配列される請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

20

【請求項 1 2 1】

前記外側層は、第 1 の弾性係数を含み、前記よじれ抵抗性要素は、前記第 1 の弾性係数に類似する第 2 の弾性係数を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 2 2】

前記よじれ抵抗性要素は、弾性によってバイアスされる要素を含む、請求項 1 0 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 2 3】

コーティングをさらに備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

30

【請求項 1 2 4】

前記コーティングは、抗血栓性コーティングを含む、請求項 1 2 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 2 5】

前記抗血栓性コーティングは、ヘパリンを含む、請求項 1 2 4 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 2 6】

前記抗血栓性コーティングは、前記内側層の内側表面上に位置付けられるコーティングを含む、請求項 1 2 4 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 2 7】

前記コーティングは、接着剤を含む、請求項 1 2 3 に記載のグラフトデバイス。

40

【請求項 1 2 8】

前記接着剤コーティングは、前記内側層の外側表面上に位置付けられるコーティングを含む、請求項 1 2 7 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 2 9】

前記コーティングは、採取した組織を含む、請求項 1 2 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 3 0】

前記コーティングは、内皮細胞を含む、請求項 1 2 9 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 3 1】

前記採取した組織コーティングは、前記内側層の内側表面上に位置付けられる、請求項

50

1 2 9 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 3 2】

前記コーティングは、抗血栓性、抗細胞増殖、抗石灰化、血管緊張低下、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、機能を提供するように構築および配列される、請求項 1 2 3 に記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 3 3】

少なくとも第 3 の端部部分をさらに備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス。

【請求項 1 3 4】

前記第 1 の端部部分は、第 1 の直径を含み、前記第 2 の端部部分は、第 2 の直径を含み、前記第 3 の端部部分は、第 3 の直径を含み、前記第 1 の直径は、前記第 2 の直径または前記第 3 の直径のうちの少なくとも 1 つより大きい、請求項 1 3 3 に記載のグラフトデバイス。

10

【請求項 1 3 5】

前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイスを生産する方法。

【請求項 1 3 6】

前記内側層は、粒子浸出プロセスを使用して生成される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記外側層は、繊維マトリクス送達デバイスを使用して生成される、前記請求項のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 1 3 8】

前記繊維マトリクス送達デバイスは、電界紡糸デバイスを含む、請求項 1 3 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記デバイスの少なくとも 1 つの端部部分を補強するステップを含む、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイスを生産するためのグラフトデバイス製作システム。

30

【請求項 1 4 1】

前記システムは、繊維マトリクス送達アセンブリを備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス製作システム。

【請求項 1 4 2】

前記繊維マトリクス送達アセンブリは、電界紡糸デバイスを備える、請求項 1 4 1 に記載のグラフトデバイス製作システム。

【請求項 1 4 3】

前記システムは、ポリマー溶液を備える、前記請求項のいずれかに記載のグラフトデバイス製作システム。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願)

本出願は、2013 年 12 月 27 日に提出された米国仮出願番号第 61 / 921, 196 号の利益を主張しており、この仮出願の内容はそれらの全体が参考として本明細書中に援用される。本出願は、2008 年 1 月 30 日に提出された米国特許出願番号第 12 / 022, 430 号；2012 年 6 月 14 日に提出された米国特許出願番号第 13 / 515, 996 号；2013 年 1 月 18 日に提出された米国特許出願番号第 13 / 811, 206 号；2013 年 7 月 11 日に提出された米国特許出願番号第 13 / 979, 243 号；2013 年 8 月 7 日に提出された米国特許出願番号第 13 / 984, 249 号；2014 年

50

4月24日に出願された米国特許出願番号第14/354,025号;2014年8月12日に出願された米国特許出願番号第14/378,263号;2014年9月18日に出願された国際特許出願番号第PCT/US2014/056371号;および2014年11月14日に出願された国際特許出願番号第PCT/US2014/065839号に関連しており、これら出願の各々の内容は、それらの全体が参考として本明細書中に援用される。

【0002】

(技術分野)

本願は、概して、グラフトデバイスに関し、より具体的には、哺乳類患者のための心血管バイパスを提供するためのグラフトデバイスに関する。

10

【背景技術】

【0003】

心筋梗塞や虚血に至る冠動脈疾患は、世界的に罹病率および死亡率の主要原因である。現在の治療の選択肢としては、経皮経管的血管形成術、ステント挿入、および冠動脈バイパス移植術(CABG)が挙げられる。CABGは、動脈または静脈導管のいずれかを使用して行うことができ、冠動脈狭窄をなくそうとする取り組みに有効であって、最も広く用いられている治療であり、年間500,000件近くの処置が行われている。加えて、年間約80,000件の下肢バイパス手術が行われている。バイパス術に用いられる静脈導管は、最も頻繁には自家伏在静脈であり、また、これらのバイパス術を実施する外科医の95%が依然としてグラフトを選択している。米国心臓病協会によれば、2004年には、249,000人の患者において427,000件のバイパス術が行われた。これらの処置の長期転帰は、数ヶ月から数年の時間枠で起こり得る内膜過形成(IH)の結果としてグラフト静脈または吻合部位が閉塞するために制限される。

20

【0004】

良好な小径の合成または組織工学による血管グラフトの開発はまだ成し遂げられておらず、また動脈グラフト(例えば、内胸動脈、橈骨動脈、または胃大網動脈)の使用は、これらの血管の短い寸法、小さな直径、および入手可能性によって制限されている。それらの普及にもかかわらず、動静脈グラフト(AVG)の不全は依然として主要な問題であり、AVGの12%~27%は1年目で閉塞し、その後、年間2%~4%の閉塞率を有する。AVG不全を有する患者は、通常、付加的な外科手術のような臨床的介入を必要とする。

30

【0005】

IHは、CABG手術後の最初の5年以内における全てのAVG不全のうちの20%~40%を占める。いくつかの研究により、IHは全ての成人AVGにおいてある程度発症することが分かっており、この発症は移植に対する静脈の不可避の反応であると考えられる人が多い。IHは、表現型調節と、それに続く中膜および外膜の平滑筋細胞(SMC)ならびに筋線維芽細胞の脱接着およびそれらが増殖する内膜への移動とを特徴とする。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

40

(要旨)

これらおよび他の理由から、哺乳類患者のための改良されたグラフトデバイスを提供する、システム、方法、およびデバイスが必要とされている。望ましくは、システム、方法、およびデバイスは、長期開存性を改善し、グラフトデバイスのよじれによって生じるものまたは動脈瘤形成につながるグラフトの不十分な耐久性によって生じるもの等、外科手術およびデバイス合併症を低減させ得る(例えば、最小限にする)。

【0007】

本発明の概念の実施形態は、哺乳類患者のためのグラフトデバイスならびにこれらのグラフトデバイスを生産するためのシステムおよび方法を対象とすることができる。

【0008】

50

いくつかの側面では、グラフトデバイスは、生体分解性の内側層と、外側層と、第1の端部部分と、第2の端部部分と、それらの間の管腔とを備える。生体分解性の内側層は、内側表面と、外側表面とを含むことができる。外側層は、繊維マトリクスを含み、内側層の外側表面を取り囲む。

【0009】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスはさらに、補強された第1の端部部分または補強された第2の端部部分のうちの少なくとも1つを備える。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスの少なくとも10%は、埋込から90日後も残留する。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスの少なくとも50%は、埋込から90日後も残留する。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスの少なくとも10%は、埋込から180日後も残留する。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスの少なくとも50%は、埋込から180日後も残留する。

10

【0010】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスはさらに、よじれ抵抗性要素を備える。

【0011】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、20%/100mmHgまたは5%/100mmHgのうちの少なくとも1つ未満であるか、またはそれらに等しい動的伸展性(dynamic compliance)を伴う、少なくとも1つの層を備える。

【0012】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、冠動脈グラフトを含む。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、末梢動脈グラフトを含む。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、新生動脈または新生静脈のうちの少なくとも1つを生産するように構築および配列される。

20

【0013】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、3つまたはそれを上回る層を備える。3つまたはそれを上回る層は、外側層より早く生分解するように構築および配列される、内側層を備えることができる。3つまたはそれを上回る層は、中央層と、2つの取り囲む層とを備えることができ、中央層は、2つの取り囲む層より早く生分解するように構築および配列されることができる。

【0014】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、20%/100mmHg未満であるか、またはそれに等しい伸展性を備える。管腔は、直径2.0mm~5.0mmを備えることができる。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、内側層は、生体分解性ポリエステルを含む。生体分解性ポリエステルは、ポリ(グリセロールセバシン酸)(PGS)を含むことができる。いくつかの実施形態では、内側層は、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリレート、ポリフェノール、ポリスチレン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびこれらまたは他の材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む。

40

【0016】

いくつかの実施形態では、内側層は、第1の材料および第2の材料を含む。第1の材料は、第1の硬さを備えることができ、第2の材料は、第2の異なる硬さを備えることができる。第1の材料の硬さは、第2の材料の硬さ未満であることができ、第1の材料は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシドを含む区画を備えることができ、第2の材料は、芳香族メチレンジフェニルイソシアネートを含む区画を備えることができる。第1の材料および第2の材料は、異なる速度で生分解するように構築および配列される。第1の材料および第2の材料は、異なる分子量を備えることができる。第1の材料および第2の材料は、異なる架橋の程度を備えることができる。

【0017】

50

いくつかの実施形態では、内側層は、ポリ乳酸、ポリグリコリド、多糖類、タンパク質、ポリエステル、ポリヒドロキシアルカノアート、ポリアルケレンエステル、ポリアミド、ポリカプロラクトン、ポリビニルエステル、ポリアミドエステル、ポリビニルアルコール、ポリ酸無水物およびそれらのコポリマー、カプロラクトンポリマーの修飾誘導体、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ヒドロゲル、光硬化性ヒドロゲル、末端ジオール、およびこれらまたは他の材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、内側層は、ポリグリセロールセバシン酸、ヒアルロン酸、絹フィブロイン、コラーゲン、エラスチン、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ(β-マロン酸)、ポリ(ポリプロピレンフマレート)、ポリ酸無水物、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、生体分解性ポリウレタン、ポリホスファゼン、およびこれらまたは他の材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、材料を含む。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、内側層はさらに、経時的に放出されるように構築および配列される、薬剤を含む。いくつかの実施形態では、内側層はさらに、生体非分解性材料を含む。いくつかの実施形態では、内側層は、主に、表面浸食を介して生分解するように構築および配列される。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、内側層は、少なくとも最小多孔率を伴う部分を備える。最小多孔率の部分は、内側層の最外部分を備えることができる。最小多孔率の部分は、内側層の全周に副層を備えることができる。内側層は、600 μm未満であるか、またはそれに等しい厚さを備えることができ、最小多孔率の部分は、510 μm未満であるか、またはそれに等しい厚さを備えることができる。最小多孔率の部分は、伸展性(compliance)チャンバを備えることができる。

【0021】

いくつかの実施形態では、内側層は、その長さに沿って比較的均一な外径を備える。いくつかの実施形態では、内側層は、その長さに沿って可変外径を備える。いくつかの実施形態では、内側層は、比較的真っ直ぐな幾何学形状を備える。いくつかの実施形態では、内側層は、湾曲幾何学形状を備える。

30

【0022】

いくつかの実施形態では、内側層はさらに、マイクロスフェア、ポリマー層状ケイ酸塩等のナノ粒子、金属、金属合金、セラミック、ガラス、自己アセンブルされた単分子膜、および固有の抗血栓症特性を伴うリン脂質層等の生体模倣材料のうちの1つまたはそれを上回るものを含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、内側層は、均質構造；不均質構造；結晶構造；半結晶構造；非晶質構造；繊維構造；開セル構造；閉セル構造；織布構造、球状凝集、塩浸出等の球状粒子浸出、熱誘導位相分離、および/または熱誘導粒子浸出によって生産されるもの等の相互接続細孔構造；およびこれらまたは他の材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、構造を備える。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、内側層は、少なくとも浸透性部分を備える。浸透性部分は、酸素、細胞栄養素、細胞、水、血液、およびこれらの材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、材料に浸透性であることができる。

【0025】

いくつかの実施形態では、グラフトはさらに、伸展性チャンバを備える。伸展性チャンバは、内側層内、上、またはその中のうちの少なくとも1つに位置付けられることができ

50

る。伸展性チャンバは、内側層の相対的に全周に副層を備えることができる。伸展性チャンバは、最小多孔性の材料を含むことができる。伸展性チャンバは、発泡体構造を含むことができる。外側層は、伸展性チャンバを取り囲むことができる。

【0026】

いくつかの実施形態では、内側層は、複数の副層を含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、内側層は、制御サイズの不溶解粒子を含有する溶液の浴の中への円筒形ロッドの制御浸漬後、粒子の溶解が続き、相互接続細孔が残る（例えば、凍結乾燥ステップを介して）、粒子浸出（例えば、塩、ろう、および/または糖粒子浸出）；制御サイズの不溶解粒子を含有する溶液の管状鑄型の中への鑄造後、粒子の溶解が続き、相互接続細孔が残る（例えば、凍結乾燥ステップを介して）、粒子浸出（例えば、塩、ろう、および/または糖粒子浸出）；管状鑄型の中への鑄造後、凍結乾燥が続く、溶液の熱誘導分離；管状鑄型の中に鑄造されるか、または浴中に浸漬される、合成および/または生物学的ベースのヒドロゲルの凍結乾燥；円筒形テンプレート上に巻かれた脱細胞組織の平坦シートの凍結乾燥；脱細胞管状組織の凍結乾燥；円筒形テンプレートの周囲への材料の合成メッシュの平坦シートの巻回；管状構造体の熱可塑性押出成形後、レーザエキシマによるミクロおよび/またはマクロ多孔率の生成が続く、管状メッシュ構造または多孔性管状構造の形成；熱可塑性ポリマー粒子の焼結；ワイヤネットワーク成形；ポリマーと高内相エマルジョンの合成；およびこれらのプロセスのうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、プロセスを使用して生産される層を備える。

10

20

【0028】

いくつかの実施形態では、内側層は、電界紡糸デバイス、熔融紡糸デバイス、熔融電界紡糸デバイス、3Dプリンタ、ミクロ3Dプリンタ熱溶解積層デバイス、選択的レーザ焼結デバイス、レーザエキシマ微小ドリルデバイス、噴霧器、織り機、組紐機、編み機、浸漬機械、鑄造機械、およびこれらのデバイスのうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、デバイスを使用して生産される層を備える。

【0029】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスはさらに、抗血栓剤を備える。抗血栓剤は、内側層の内側表面の周りに位置付けられることができる。抗血栓剤は、ヘパリンを含むことができる。

30

【0030】

いくつかの実施形態では、デバイスはデバイス厚さを含み、管腔は管腔直径を含み、デバイス厚さは、管腔直径に関連することができる。デバイス厚さは、管腔直径に比例することができる。

【0031】

いくつかの実施形態では、デバイスはデバイス厚さを含み、内側層は、ある内側層厚さを含み、内側層厚さは、デバイス厚さの1/3を上回ることができる。いくつかの実施形態では、デバイスはデバイス厚さを含み、内側層は内側層厚さを含み、内側層厚さは、デバイス厚さの1/2未満であることができる。

40

【0032】

いくつかの実施形態では、デバイスはデバイス厚さを含み、デバイス厚さは、300 μm を上回るか、またはそれに等しい、もしくは800 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さのうちの少なくとも1つを含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、内側層は内側層厚さを含み、内側層厚さは、100 μm を上回るか、またはそれに等しい、もしくは300 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚さのうちの少なくとも1つを含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、外側層は外側層厚さを含み、外側層厚さは、200 μm を上回るか、またはそれに等しい、もしくは500 μm 未満であるか、またはそれに等しい厚

50

さのうちの少なくとも1つを含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、管腔は、2.0mm～10.0mmの直径を備える。

【0036】

管腔は、2.0mm～5.0mmの直径を備えることができる。

【0037】

いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、生体分解性である。繊維マトリクスは、内側層より遅い速度で生分解するように構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、生体非分解性材料を含む。いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、生体分解性および生体非分解性材料の両方を含む。いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、ポリ(カプロラクトン)(PCL)を含む。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、外側層は、複数の副層を含む。いくつかの実施形態では、外側層は、内側層の伸展性を制限するように構築および配列される。

【0039】

いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリレート、ポリフェノール、ポリスチレン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびこれらの材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む。

【0040】

20

いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、第1の材料と、第2の材料とを含む。第1の材料は、第1の硬さを備えることができ、第2の材料は、第2の異なる硬さを備えることができる。第1の材料の硬さは、第2の材料の硬さ未満であることができ、第1の材料は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシドを含む区画を備えることができ、第2の材料は、芳香族メチレンジフェニルイソシアネートを含む区画を備えることができる。

【0041】

いくつかの実施形態では、内側層は、ポリ乳酸、ポリグリコリド、多糖類、タンパク質、ポリエステル、ポリヒドロキシアルカノアート、ポリアルケレンエステル、ポリアミド、ポリカプロラクトン、ポリビニルエステル、ポリアミドエステル、ポリビニルアルコール、ポリ酸無水物およびそれらのコポリマー、カプロラクトンポリマーの修飾誘導体、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ヒドロゲル、光硬化性ヒドロゲル、末端ジオール、およびこれらの材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、ポリマーを含む。

30

【0042】

いくつかの実施形態では、内側層は、ポリグリセロールセバシン酸、ヒアルロン酸、絹フィブロイン、コラーゲン、エラスチン、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ(β-マロン酸)、ポリ(ポリプロピレンフマレート)、ポリ酸無水物、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、生体分解性ポリウレタン、ポリホスファゼン、およびこれらの材料のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、材料を含む。

40

【0043】

いくつかの実施形態では、内側層はさらに、経時的に放出されるように構築および配列される、薬剤を含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、グラフトはさらに、細孔を備える。細孔は、内側層内に位置付けられることができる。内側層は、第1の副層と、第2の副層とを備えることができる。細孔は、第1の副層内の第1の細孔セットと、第2の副層内の第2の細孔セットとを含むことができ、第1の細孔セットは、第2の細孔セットと異なる平均直径を備えることが

50

できる。第2の副層は、最小多孔率を備えることができる。第2の層は、伸展性チャンバを備えることができる。第2の層は、第1の層を円周方向に取り囲むことができる。細孔は、外側層内に位置付けられることができる。細孔は、 $10\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ の直径を備えることができる。細孔は、 $20\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$ の直径を備えることができる。細孔は、内側層の部分的円周部分内に位置付けられることができる。細孔は、内側層の全周部分内に位置付けられることができる。細孔は、内側層の最も内側の副層内に位置付けられることができる。細孔は、第1の細孔セットと、第2の細孔セットとを備えることができる。第1の細孔セットは、第2の細孔セットと異なる平均直径を備えることができる。内側層は、第1の細孔セットを備える第1の副層と、第2の細孔セットを備える第2の副層とを含むことができる。細孔は、相互接続細孔を含むことができる。細孔の少なくとも50%は、相互接続細孔を含むことができる。相互接続は、グラフトデバイスの半径方向に沿って変動することができる。相互接続は、継続的または離散的のうちの少なくとも1つにおいて変動することができる。細孔は、内側層内側表面に近接する第1の細孔セットと、内側層外側表面に近接する第2の細孔セットとを含むことができ、第1の細孔セットは、第2の細孔セットより高い相互接続を備えることができる。

【0045】

いくつかの実施形態では、端部部分のうちの少なくとも1つは、吻合接続を支持するように構築および配列される、補強された端部部分を備える。第1の端部部分は、第1の補強された端部部分を備えることができ、第2の端部部分は、第2の補強された端部部分を備えることができる。補強された端部部分は、小繊維束を備えることができる。補強された端部部分は、断裂防止コーティングを備えることができる。補強端部部分は、補強要素を備えることができる。補強要素は、全周補強要素を備えることができる。補強要素は、補強バンドを備えることができる。補強バンドは、布製バンドを含むことができる。補強要素は、吻合クリップを含むことができる。補強端部部分は、内側層または外側層のうちの少なくとも1つの厚化部分を備えることができる。

【0046】

いくつかの実施形態では、グラフトはさらに、よじれ抵抗性要素を備える。よじれ抵抗性要素は、複数のよじれ抵抗性要素を含むことができる。よじれ抵抗性要素は、内側層と外側層との間に位置付けられることができる。外側層は、第1の副層と、第2の副層とを備えることができ、よじれ抵抗性要素は、第1の副層と第2の副層との間に位置付けられることができる。よじれ抵抗性要素は、スパインを含むことができる。スパインは、複数の互いにかみ合う突起を含むことができる。よじれ抵抗性要素は、複数のリングを含むことができる。よじれ抵抗性要素は、生体分解性材料を含むことができる。よじれ抵抗性要素生体分解性材料は、内側層よりゆっくり生分解するように構築および配列されることができる。内側層は、第1の材料を含むことができ、よじれ抵抗性要素は、第1の材料に類似の第2の材料を含むことができる。外側層は、第1の材料を含むことができ、よじれ抵抗性要素は、第1の材料に類似の第2の材料を含むことができる。よじれ抵抗性要素は、金属を含むことができる。よじれ抵抗性要素は、生体分解性金属を含むことができる。よじれ抵抗性要素は、よじれ抵抗性要素に近接するデバイスの機械的特性の有意な変化を回避するように構築および配列されることができる。よじれ抵抗性要素は、材料の自由端のあるストランドを含むことができる。よじれ抵抗性要素は、粒子を備えることができる。粒子は、縫合糸がそれを通して通過することを可能にするように構築および配列されることができる。よじれ抵抗性要素は、座屈、よじれ、内側層変形、管腔変形、血行停止、渦巻、再循環、または乱流等の速度ベクトルの有意な二次成分を特徴とする流れ、管腔圧潰、および/または血栓形成等の望ましくない条件を最小限にすること；グラフトデバイスを通じた血流、グラフトデバイスの近位の血流、および/またはグラフトデバイスの遠位の血流等、速度の最小限の二次成分を伴う層流の保存等の層流を保存すること；埋込手技の間および/またはその後には生じる屈曲等、グラフトデバイスの屈曲を防止し、そして/もしくは適切な屈曲を可能にすること；残骸の蓄積を防止すること；管状壁にかかる応力集中を防止すること；内側層内の画定された幾何学形状を維持すること；内側層の長さの

10

20

30

40

50

周りの軸方向回転を防止すること；およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、1つまたはそれを上回る機能を提供するように構築および配列されることができる。外側層は、第1の弾性係数を備えることができ、よじれ抵抗性要素は、第1の弾性係数に類似する第2の弾性係数を備えることができる。よじれ抵抗性要素は、弾性によってバイアスされる要素を含むことができる。

【0047】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスはさらに、コーティングを備える。コーティングは、抗血栓性コーティングを含むことができる。抗血栓性コーティングは、ヘパリンを含むことができる。抗血栓性コーティングは、内側層の内側表面上に位置付けられるコーティングを含むことができる。コーティングは、接着剤を含むことができる。接着剤コーティングは、内側層の外側表面上に位置付けられるコーティングを含むことができる。コーティングは、採取した組織を含むことができる。コーティングは、内皮細胞を含むことができる。採取した組織コーティングは、内側層の内側表面上に位置付けられる。コーティングは、抗血栓性、抗細胞増殖、抗石灰化、血管緊張低下、およびこれらの機能のうちの1つまたはそれを上回るものの組み合わせを含む群から選択される、機能を提供するように構築および配列されることができる。

【0048】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイスはさらに、少なくとも第3の端部部分を備える。第1の端部部分は、第1の直径を備えることができ、第2の端部部分は、第2の直径を備えることができ、第3の端部部分は、第3の直径を備えることができ、第1の直径は、第2の直径または第3の直径のうちの少なくとも1つより大きくあることができる。

【0049】

本発明の別の側面によると、本開示は、本明細書に開示されるようなグラフトデバイスを生産するための方法に関する。

【0050】

いくつかの実施形態では、内側層は、粒子浸出プロセスを使用して生成される。

【0051】

いくつかの実施形態では、外側層は、電界紡糸デバイス等の繊維マトリクス送達デバイスを使用して生成される。

【0052】

いくつかの実施形態では、上記方法は、デバイスの少なくとも1つの端部部分を補強するステップを含む。

【0053】

別の側面によると、本開示は、本明細書に開示されるグラフトデバイスを生産するためのシステムに関する。

【0054】

いくつかの実施形態では、上記システムは、電界紡糸ユニット等の繊維マトリクス送達アセンブリを備える。いくつかの実施形態では、上記システムは、ポリマー溶液を備える。

【図面の簡単な説明】

【0055】

本発明の概念の実施形態の前述および他の目的、特徴、および利点は、類似参照文字が同一または類似要素を指す、添付図面で図示されるように、好ましい実施形態のより具体的な説明から明白となる。図面は、必ずしも一定の縮尺ではないが、代わりに、好ましい実施形態の原理を例証することが強調されている。

【図1】図1は、内側層および繊維マトリクス外側層を伴う、例示的グラフトデバイスの一部を切り取った側面図である。

【図1A】図1Aは、図1のグラフトデバイスの端部部分断面図である。

【図2】図2は、2分岐を含む、例示的グラフトデバイスの側面図である。

【図3A】図3Aは、管状導管および取り囲む繊維マトリクスを有する、図1のグラフト

10

20

30

40

50

デバイスの例示的实施形態の断面図である。

【図3B】図3Bは、管状導管、スパイン、および取り囲む繊維マトリクスを有する、図1のグラフトデバイスの別の例示的实施形態の断面図である。

【図4】図4は、内側層および電界紡糸された繊維マトリクス外側層を伴う、グラフトデバイスを生産するための例示的システムの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0056】

(詳細な説明)

本明細書で使用される専門用語は、特定の例示的实施形態を説明する目的のためであって、本発明の概念を制限することを意図するものではない。さらに、本発明の概念の実施形態は、いくつかの新規の特徴を含んでもよく、そのうちの1つは、その望ましい属性について単独で寄与するものではないか、または本明細書に説明される発明の概念を实践することに不可欠ではない。本明細書で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈によって、別様に明示的に示されない限り、複数形態も同様に含むことが意図される。

【0057】

さらに、「備える (comprising)」（ならびに「comprise」および「comprises」等のcomprisingの任意の形態）、「有する (having)」（ならびに「have」および「has」等のhavingの任意の形態）、「含む (including)」（ならびに「include」および「include」等のincludingの任意の形態）、または「含有する (containing)」（ならびに「contains」および「contain」等のcontainingの任意の形態）という言葉は、本明細書で使用されるとき、記載される特徴、整数、ステップ、動作、要素、および/または構成要素の存在を示すが、1つまたはそれを上回る他の特徴、整数、ステップ、動作、要素、構成要素、および/またはそれらの群の存在もしくは追加を除外するわけではないことを理解されたい。

【0058】

第1、第2、第3等の用語は、種々の制限、要素、構成要素、領域、層、および/または区分を説明するために本明細書で使用され得るが、これらの制限、要素、構成要素、領域、層、および/または区分は、これらの用語によって制限されるべきではないことを理解され得る。これらの用語は、ある制限、要素、構成要素、領域、層、または区画を別の制限、要素、構成要素、領域、層、または区画と区別するためにのみ使用される。したがって、後述の第1の制限、要素、構成要素、領域、層、または区画は、本願の教示から逸脱することなく、第2の制限、要素、構成要素、領域、層、または区画と称され得る。

【0059】

さらに、ある要素が、別の要素「の上にある」、「に取り付けられる」、「に接続される」、または「に連結される」と称されるとき、直接、他の要素上もしくはその上方にあり得る、またそれに接続もしくは連結することができる、または介在要素が存在し得ることを理解されたい。対照的に、ある要素が、別の要素「上に直接ある」、「に直接取り付けられる」、「に直接接続される」、または「直接連結される」と称されるとき、介在要素は存在しない。要素間の関係を説明するために使用される他の単語も、同様に解釈されるべきである（例えば、「間にある」対「直接間にある」、「隣接する」対「直接隣接する」等）。

【0060】

「下に」、「下方に」、「下部の」、「上方に」、「上部の」、および同等物等の空間的に相対的な用語は、例えば、図で図示されるように、別の要素および/または特徴に対する要素ならびに/もしくは特徴の関係を表すために使用され得る。空間的に相対的な用語は、図に描写される配向に加えて、使用および/または動作時のデバイスの異なる配向を包含することを意図していると理解され得る。例えば、図中のデバイスが反転させられた場合には、他の要素または特徴の「下方に」および/または「下に」として表される要

10

20

30

40

50

素は、他の要素または特徴の「上方に」配向されるであろう。本デバイスは、別様に配向されることができ（例えば、90度回転させられるか、または他の配向にある）、本明細書で使用される空間的に相対的な用語は、それに応じて解釈されることができる。

【0061】

本明細書で使用される場合の「および/または」という用語は、他方を伴う、または伴わない、2つの特定された特徴または構成要素のそれぞれの特定の開示として解釈されるものである。例えば、「Aおよび/またはB」は、それぞれが本明細書で個別に設定されるかのように、(i) A、(ii) B、ならびに(iii) AおよびBのそれぞれの特定の開示として解釈されるものである。

【0062】

非円形幾何学形状を説明するために本明細書で使用される、用語「直径」は、説明されている幾何学形状に近似する仮定上の円形の直径として捉えられるべきである。例えば、構成要素の断面等の断面を説明するとき、用語「直径」は、説明されている構成要素の断面と同一断面積を伴う、仮定上の円形の直径を表すように捉えられるものとする。

【0063】

明確にするために、別個の実施形態との関連で説明される、本発明のある特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供され得ることが理解される。逆に、簡単にするために、単一の実施形態との関連で説明される、本発明の種々の特徴はまた、別個に、または任意の好適な部分的組み合わせで提供されてもよい。例えば、（独立であろうと従属であろうと）請求項のうちのいずれかに記載される全ての特徴は、任意の所与の方法で組み合わされることができると理解され得る。

【0064】

本明細書に提供されるのは、大動脈から心臓動脈等、第1の解剖学的場所から第2の解剖学的場所への血液または他の体液等の流体を一時的または慢性的に搬送するように、哺乳類患者内への埋込のためのグラフトデバイスである。グラフトデバイスの埋込に続いて、新しい血管（例えば、新生動脈または新生静脈）が、細胞浸潤、増殖、融合/分化、および統合等の再構築（remodeling）機構の後に、マトリクス合成および再配列が続くことによって、徐々に形成され得る。これらの機構は、最終的には、血流を支援するように、グラフトデバイスの一部または全体の存在する構造に取って代わる、新しい構造を生成することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に説明されるグラフトデバイスは、埋込に先立って、細胞または他の生物学的因子（成長因子または他のタンパク質等）の予備含有を伴わずに、宿主媒介再生プロセスを介して、宿主組織再構築を排他的に支援する。これらの実施形態では、グラフトデバイスは、任意の機械的事前調整を受けなくてもよい。結果として生じる再構築された新生動脈は、融合性内皮と、構造的平滑筋層とを含むことができ、これは、収縮性があり、自律信号に応答し得る。新生動脈はまた、多構造エラスチンおよびコラーゲン線維、プロテオグリカン、ならびにグリコサミノグリカン等のタンパク質成分を含むことができ、長期間、動脈血流を支持するために十分な弾性かつ伸展性の機械的特性を呈することができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、主に、線維芽細胞および筋線維芽細胞成分を含む（他の前述の構造タンパク質の最小限の存在を伴う）、成熟した線維性コラーゲン皮膚の形成につながる、標準的炎症応答に取って代わられる。

【0065】

本発明の概念のグラフトデバイスは、内側層と、外側層とを含むことができる。内側層および/または外側層はそれぞれ、1つまたはそれを上回る副層（以下、単に、「層」）を備えることができる。内側層は、生体吸収性、生体分解性、生体侵食性であり、そして/または別様に、化学分解（以下、「生体分解性」）の有無にかかわらず、構造的一体性を経時的に喪失することができる。外側層は、内側層の外側表面の周りに付与される、繊維マトリクスを備えることができる。外側層は、少なくとも1つの生体分解性層および/または少なくとも1つの生体非分解性層を備える外側層等、1つまたはそれを上回る生体分解性もしくは生体非分解性層等の1つまたはそれを上回る層を備えることができる。繊維

10

20

30

40

50

マトリクスは、電界紡糸デバイス、溶融紡糸デバイス、溶融電界紡糸デバイス、ミスト化アセンブリ、噴霧器、電気噴霧器、熱溶解積層デバイス、選択的レーザ焼結デバイス、3次元プリンタ、または他の繊維マトリクス送達デバイスのうちの1つまたはそれを上回るものを用いて適用されることができる。グラフトデバイスは、冠動脈グラフトおよび/または末梢動脈グラフト(すなわち、血液を患者の冠動脈および/または末梢動脈に提供するように構築および配列される)を備えることができる。臨床手技では、端-側吻合接続が、典型的には、グラフトデバイスを酸素含有血液源および罹患動脈(例えば、心血管バイパス手技における大動脈と罹患冠動脈との間)に取り付けるために使用される。代替として、側-側吻合が、グラフトデバイスの端部を直列方式で複数の動脈に取り付ける等のために使用されることができる。

10

【0066】

本明細書に説明されるグラフトデバイスは、新生動脈形成の間、動脈圧に耐えるための伸展性(compliance)を制限し、バイパスされた導管と一致する適切なサイズを維持すること;縫合系保持強度を増加させる;新生動脈形成の間、動脈圧に耐えるように、軸方向および円周方向強度を提供する;よじれ抵抗性を提供する;内側層の長期耐久性を提供する;複合および/または異方性構造を提供する;ならびにこれらの組み合わせを含む群から選択される、機能を行うように構築および配列される、1つまたはそれを上回る特徴を含むことができる。

【0067】

グラフトデバイスはさらに、外科手術手技の間、グラフトデバイスを埋め込む際、および/または埋込後のある時等、管腔狭窄、半径方向圧潰、よじれ、および/またはグラフトデバイスの他の望ましくない移動(例えば、望ましくない幾何学的構成への移動)を防止するように、スパインまたは他のよじれ抵抗性要素を含むことができる。スパインは、生体分解性内側層の内側、内側層と繊維マトリクス外側層との間、内側層または繊維マトリクス外側層の層sの間、および/または繊維マトリクス外側層の外側に留置されることができる。スパインは、生体分解性材料を含むか、または別様に、グラフトデバイスに一時的支持を提供するように構成されることができる。代替として、または加えて、スパインは、少なくとも6ヶ月または少なくとも1年等、埋め込まれたとき、長期間、無傷のままであるように構成される、耐久性または別様に生体非分解性の材料を含む、1つまたはそれを上回る部分を備えることができる。

20

30

【0068】

また、本明細書に提供されるのは、生体分解性内側層と、取り囲む繊維マトリクス外側層とを備える、グラフトデバイスを生産するためのシステムおよび方法である。システムは、電界紡糸デバイスおよび/または他の繊維もしくは繊維マトリクス送達アセンブリを含むことができる。グラフトデバイスがスパインまたは他のよじれ抵抗性要素を備える、実施形態では、スパインは、繊維マトリクス送達アセンブリ(例えば、自動的または半自動的に)によって、または留置または挿入ツールを用いて(例えば、手動で)等、適用、留置、および/または挿入される、構成要素を備えることができる。

【0069】

本明細書に説明されるデバイスは、2014年11月14日出願の本出願人の同時係属中の国際特許出願第PCT/US2014/065839号(その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる)に開示されるもの等の電解紡糸された繊維マトリクスを含むことができる。本願は、本出願人の同時係属中の出願である、2012年6月14日出願の米国特許出願第13/515,996号、2013年1月18日出願の米国特許出願第13/811,206号、2013年7月11日出願の米国特許出願第13/979,243号、2013年8月7日出願の米国特許出願第13/984,249号、2014年4月24日出願の米国特許出願第14/354,025号、2014年8月12日出願の米国特許出願第14/378,263号、および2012年4月19日出願の米国仮出願第13/502,759号(そのそれぞれの内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる)のうちの1つまたはそれを上回るものに

40

50

開示されるもの等のグラフトデバイスならびにグラフトデバイスを生産するためのシステム、ツール、および方法を対象とする。

【0070】

ここで図1を参照すると、例示的グラフトデバイスの一部を切り取った側面図が、図示される。グラフトデバイス100は、典型的には、生体分解性内側層105と、外側層である、繊維マトリクス110とを含む。内側層105は、グラフトデバイス100の長さに沿って、繊維マトリクス110によって円周方向に取り囲まれる。グラフトデバイス100は、第1の端部101と、第2の端部102とを含み、好ましくは、患者の第1の身体場所と第2の身体場所との間に留置されるように構成される。グラフトデバイス100は、グラフトデバイス100が、動脈バイパス手技における2つの血管の間等、2つの身体場所の間に接続されると、血液または他の流体を搬送するように、第1の端部101から第2の端部102までの管腔103を含む。管腔103は、2.0mm~5.0mm等、2.0mm~10.0mmの直径を備えることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100はさらに、示されるように、スパイン210を含む。繊維マトリクス110および/またはスパイン210はまた、生体分解性であることができる。

10

20

30

【0071】

内側層105は、図4の参照システム10において以下に説明されるような1つまたはそれを上回るデバイスを用いて生成されることができる。いくつかの実施形態では、内側層105は、制御サイズの不溶解粒子を含有する溶液の浴の中への円筒形ロッドの制御浸漬後、粒子の溶解が続き、相互接続細孔が残る（例えば、凍結乾燥ステップを介して）、粒子浸出（例えば、塩、ろう、および/または糖粒子浸出）、制御サイズの不溶解粒子を含有する溶液の管状鑄型の中への鑄造後、粒子の溶解が続き、相互接続細孔が残る（例えば、凍結乾燥ステップを介して）、粒子浸出（例えば、塩、ろう、および/または糖粒子浸出）、管状鑄型の中への鑄造後、凍結乾燥が続く、溶液の熱誘導分離、管状鑄型の中に鑄造されるか、または浴中に浸漬される、合成および/または生物学的ベースのヒドロゲルの凍結乾燥、円筒形テンプレート上に巻かれた脱細胞組織の平坦シートの凍結乾燥、脱細胞管状組織の凍結乾燥、円筒形テンプレートの周囲への材料の合成メッシュの平坦シートの巻回、管状構造体の熱可塑性押出成形後、レーザエキシマによるミクロおよび/またはマクロ多孔率の生成が続く、管状メッシュ構造または多孔性管状構造の形成、熱可塑性ポリマー粒子の焼結、ワイヤネットワーク成形、ポリマーと高内相エマルジョンの合成、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、プロセスを使用して生産される。いくつかの実施形態では、内側層105は、電界紡糸デバイス、溶融紡糸デバイス、溶融電界紡糸デバイス、3Dプリンタ、ミクロ3Dプリンタ熱溶解積層デバイス、選択的レーザ焼結デバイス、レーザエキシマ微小ドリルデバイス、噴霧器、織り機、組紐機、編み機、浸漬機械、鑄造機械、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、デバイスを用いて生成される。

【0072】

内側層105は、可変円周形状（例えば、その外側表面の可変直径）を備えることができる。繊維マトリクス110および/またはスパイン210は、内側層105の可変円周形状に一致するように構築および配列されることができる。内側層105は、1つまたはそれを上回る生体分解性または生体非分解性材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、内側層105は、ポリ（グリセロールセバシン酸）（PGS）等の生体分解性ポリエステルを含む。代替として、または加えて、内側層105は、他の生体分解性および/または生体非分解性材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、内側層105は、以下の繊維マトリクス110の製作のために列挙されるような生体分解性および/または生体分解性材料に類似する材料を含む。

40

【0073】

繊維マトリクス110は、以下に説明されるように構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、図4のシステム10を使用して生成される。いくつかの実施形態では、繊維マトリクスは、2014年11月14日出願の

50

本出願人の同時係属中の国際特許出願第 P C T / U S 2 0 1 4 / 0 6 5 8 3 9 号（その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる）に説明されるように構築および配列される。

【 0 0 7 4 】

内側層 1 0 5、繊維マトリクス 1 1 0、および / またはスパイン 2 1 0 の厚さ、伸展性、および生体分解性速度は、上記に説明されたように、1 つまたはそれを上回る新しい血管の生成を可能にするために十分な時間の間、埋め込まれた支持構造を提供するように選定されることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 1 0 0 の少なくとも 1 0 %（例えば、グラフトデバイス 1 0 0 の質量、重量、または体積の少なくとも 1 0 %）は、埋込から 9 0 日後も残留し、例えば、グラフトデバイス 1 0 0 の少なくとも 5 0 % は、埋込から 9 0 日後も残留する。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 1 0 0 の少なくとも 1 0 % は、埋込から 1 8 0 日後も残留し、例えば、グラフトデバイス 1 0 0 の少なくとも 5 0 % は、埋込から 1 8 0 日後も残留する。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5、繊維マトリクス 1 1 0、および / またはスパイン 2 1 0 は、第 1 の速度で生分解する第 1 の材料と、第 2 の異なる速度で生分解する第 2 の材料とを備える。いくつかの実施形態では、第 1 の材料は、第 1 の材料が第 2 の材料よりゆっくり生分解するように、第 2 の材料より高い分子量および / またはより高い架橋の程度を伴う材料を含む。

10

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5 および繊維マトリクス 1 1 0 は両方とも、生分解するが、繊維マトリクス 1 1 0 は、持続性半径方向支持を内側層 1 0 5 および繊維マトリクス 1 1 0 内に含まれる任意の組織再構築構造を提供し、動脈圧に暴露される間、組織構造の幾何学的または機械的完全性を経時的に維持するように、内側層 1 0 5 より遅い速度で生分解する。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5 は、血管の機能的成分（例えば、内皮形成、抗血栓性および中間組織発達、ならびに / もしくは血管活性）により迅速に再構築されるように構築および配列されることができる一方、繊維マトリクス 1 1 0 は、構造的成分により迅速に再構築され、その再構築の間、血管のための持続支持を提供する（例えば、動脈圧を支持するため）。代替として、または加えて、グラフトデバイス 1 0 0 は、スパイン 2 1 0 を含み、必要な半径方向支持を提供することができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 1 0 0 は、取り囲む繊維マトリクス 1 1 0 よりはるかに遅い速度で生分解する、スパイン 2 1 0 を含む。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス 1 1 0 は、内側層 1 0 5 を取り囲む、管状網構造を備える。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5 および繊維マトリクス 1 1 0 は、徐々に増加する連続生分解速度（例えば、最外層が最も遅い速度で生分解する、またはその逆）を備える、複数の層（例えば、3 つまたはそれを上回る層）の同心構造を含む。

20

30

【 0 0 7 6 】

代替として、複数の層構造は、その 2 つの取り囲む層より遅い生分解速度を伴う、中央層を含むことができる。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5、繊維マトリクス 1 1 0、および / またはスパイン 2 1 0 は、バルク浸食特性（例えば、生分解は、表面浸食によって促される）を上回る程度まで表面浸食特性を呈する、1 つまたはそれを上回る材料を含む。

40

【 0 0 7 7 】

加えて、図 1 A を参照すると、例示的グラフトデバイス 1 0 0 の端面図が、示される。グラフトデバイス 1 0 0 は、厚さ T_D を備える。内側層 1 0 5 は、厚さ T_{IL} を備え、外側層、すなわち、繊維マトリクス 1 1 0 は、 T_{OL} を備える。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 1 0 0 厚さ T_D は、グラフトデバイス 1 0 0 の内径と同一である、内側層 1 0 5 の内径 ID_{IL} に関連（例えば、比例）する。いくつかの実施形態では、 $1/3 T_D < T_{IL} < 1/2 T_D$ である。いくつかの実施形態では、 $300 \mu m < T_D < 800 \mu m$ 、および / または $100 \mu m < T_{IL} < 300 \mu m$ 、 $200 \mu m < T_{OL} < 500 \mu m$ である。いくつかの実施形態では、層 1 0 5 は、最小限または無多孔率（以下、「最小多孔性」または「最小多孔率」）を伴う、部分（例えば、内側層 1 0 5 の外側表面に近接

50

する部分)を備える。これらの実施形態では、 T_{EL} は、 $600\mu m$ 程度の厚さであることができ、そのうち最大 $510\mu m$ (厚さの85%)は、上記で説明されるように、内部圧縮性伸展性チャンバとして構築および配列されることができる。

【0078】

いくつかの実施形態では、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスバイン210は、図1Aにおける内側層105に示される細孔104等の1つまたはそれを上回る細孔を備える。いくつかの実施形態では、細孔104は、内側層105および/または繊維マトリクス110の内側ならびに/もしくは外側層内(例えば、内側層105および/または繊維マトリクス110の全周または部分円周層もしくは副層内)に位置付けられる。いくつかの実施形態では、細孔104は、 $20\mu m \sim 30\mu m$ 等、 $10\mu m \sim 100\mu m$ の直径を伴う細孔を備える。細孔104のサイズ分布は、グラフトデバイス100の壁の半径方向において、これらの範囲内で継続的または離散的に変動することができる。いくつかの実施形態では、第1のセットの細孔104は、内側層105の反管腔側壁(すなわち、外壁)に近接して位置付けられ、第2のセットの細孔104は、内側層105の内壁に近接して位置付けられる。これらの実施形態では、第1のセットの細孔104は、第2のセットの細孔104より相対的に大きいまたはより小さい直径であることができる。細孔104は、相互接続されることができ、例えば、細孔104の少なくとも50%は、相互接続される。細孔104の相互接続は、グラフトデバイス100の半径方向内で継続的または離散的に変動することができる。例えば、内側層105の内壁に近接する第1のセットの細孔104は、内側層105の外壁に近接する第2のセットの細孔104(例えば、少なくとも50%の相互接続を備える)より相互接続されることができる(例えば、少なくとも80%の相互接続を備える)、またはその逆である。いくつかの実施形態では、内側層105は、図1Aに示される圧縮性層112等の内部伸展性チャンバ(例えば、内側層105の発泡体外側層部分)としての役割を果たす、1つまたはそれを上回る不活性ガスで充填された内側層105の外側層部分等、最小多孔率を伴う、内側層105の外壁に近接する材料を備える。内側層105の本発泡体または他の伸展性層は、定義されたサイズの気泡が、重合、固化、および/または化学剤もしくは物理的吹送による硬化に先立って、器具に添加される、多相ポリマー溶液器具を使用して作製されることができる。多相溶液は、浸漬(回転浸漬を含む)、鑄造、噴霧、はけ塗り、およびこれらの組み合わせ等の技法によって、内側層105の別個の層に添加されることができる。圧縮性層112は、内側層105の外側層の全周または部分円周部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、圧縮性層112は、繊維マトリクス110の1つまたはそれを上回る層を含む。圧縮性層112は、グラフトデバイス100の1つまたはそれを上回る他の部分(例えば、繊維マトリクス110)が相対的に剛性である場合でも、グラフトデバイス100の管腔103が伸展性を呈することを可能にするように構築および配列されることができる。内側層105は、強固な伸展性新生動脈につながるグラフト再構築を支援するための急速細胞浸潤、移動、増殖、分化、または融合等、内側層105の中への宿主細胞移動を促すように構成される多孔率を伴う、1つまたはそれを上回る層(例えば、内側層105の副層)を備えることができる。

【0079】

いくつかの実施形態では、管腔103および/または繊維マトリクス110は、グラフトデバイス100の長さに沿って比較的均一な直径を伴う表面を備える。いくつかの実施形態では、管腔103および/または繊維マトリクス110は、端部部分106または端部部分107等のグラフトデバイス100の区画に沿ってテーパ状直径等の可変直径を伴う表面を備える。

【0080】

グラフトデバイス100は、手術室内の滅菌臨床設定等、製造設備または臨床設定において作製されることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、内側層105および/または繊維マトリクス110をマンドレルにわたって堆積させることによって生成される。マンドレルは、図4のマンドレル250を参照して以下に説明され

るように、比較的真っ直ぐであるか、または湾曲の幾何学形状を備えることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、血管撮影CTまたは血管撮影MRIもしくは患者の生体構造をモデル化もしくは別様に視認するために使用される他の撮像技法等を使用することによって、患者の生体構造に基づいてカスタマイズされた幾何学形状に生成される。

【0081】

内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210は、それぞれ、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210の1つまたはそれを上回る他の部分と異なる特性（例えば、機械的、物理的、および/または化学特性）を有する、1つまたはそれを上回る部分を備えることができる。いくつかの実施形態では、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210は、生分解速度、形態、細孔サイズ、多孔率、浸透性、異方性、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、異なる特性を有する、2つまたはそれを上回る部分を備える。例えば、グラフトデバイス100は、伸縮能力およびよじれ抵抗性を可能にするための増加した長手方向伸展性を伴う、円周または他の部分を備えることができる。

【0082】

グラフトデバイス100は、内側層105の内側表面上に位置付けられて示されるコーティング108等の1つまたはそれを上回る血栓症防止（すなわち、抗血栓性）コーティング等、1つまたはそれを上回るコーティングを備えることができる。いくつかの実施形態では、コーティング108は、ヘパリンを含む。いくつかの実施形態では、コーティング108は、グラフトデバイス100の任意の層の1つまたはそれを上回る表面（例えば、内側層105の内側および/または外側表面ならびに/もしくは繊維マトリクス110の任意の層の表面）上に位置付けられることができ、コーティング108が塗布される材料よりゆっくり、そして/またはより遅い速度で生分解するように構築および配列される、コーティングを備えることができる。コーティング108は、手動で、または図4のシステム10を参照して以下に説明されるような1つまたはそれを上回るデバイスを用いて、塗布されることができる。いくつかの実施形態では、コーティング108は、電界紡糸デバイス、溶融紡糸デバイス、溶融電界紡糸デバイス、3Dプリンタ、熱溶解積層デバイス、噴霧器、織り機、組紐機、編み機、浸漬機械、鋳造機械、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、デバイスを用いて塗布される。

【0083】

いくつかの実施形態では、コーティング108は、円筒形の内皮切除刀等の外科手術器具を介して、動脈または静脈から採取された組織等の組織を含む。これらの実施形態では、コーティング108は、厚さ20ミクロン～50ミクロンを備えることができ、内皮層からの細胞を含むことができる。いくつかの実施形態では、コーティング108、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210は、血栓形成を防止するように構成される薬物または他の薬剤を溶出するように構成される材料を含むことができる。

【0084】

内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210は、マイクロスフェア、ポリマー層状ケイ酸塩等のナノ粒子、金属、金属合金、セラミック、ガラス、自己アセンブルされた単分子膜、固有の抗血栓症特性を伴うリン脂質層等の生体模倣材料、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、材料から構築される構成要素を備えることができる。

【0085】

内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210は、均質構造、不均質構造、結晶構造、半結晶構造、非晶質構造、繊維構造、開セル構造、閉セル構造、織布構造；球状凝集、球状粒子浸出（例えば、塩浸出）、熱誘導位相分離、および/または熱誘導粒子浸出によって生産されるもの等の相互接続細孔構造；およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、構造を備えることができる。

【0086】

グラフトデバイス100、内側層105、および/または繊維マトリクス110は、酸素、細胞栄養素、細胞、水、血液、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、材料に浸透性を呈することができる。

【0087】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、制限された動的伸展性を有するように構築および配列される。動的伸展性は、本明細書では、グラフトデバイス100の管腔103内の周期的脈動圧力の結果として、埋め込まれたグラフトデバイス100の壁において記録される圧力の単位あたりの周期的円周方向歪みとして定義される。そのような動的伸展性は、多くの場合、管腔圧力範囲、この場合、動脈圧サイクルの間に生じる圧力範囲（例えば、約70 mmHg ~ 110 mmHgの圧力周期等の標準的収縮期および拡張期ヒト圧力範囲）に依存する。動的伸展性はまた、周期的歪みを測定するために使用される管状構造体の半径方向における特定の「観察点」（例えば、内側層105の内側表面、内側層105の反管腔側表面、および/または繊維マトリクス110の偏位、もしくはグラフトデバイス100壁内の所与の半径方向座標を伴う点）に依存する。グラフトデバイス100の動的伸展性はまた、2.0 mm ~ 5.0 mmの管腔103の直径等、管腔103のサイズに依存する。

【0088】

グラフトデバイス100は、閾値下で動的伸展性を備える（すなわち、動的伸展性が制限された）グラフトデバイス100等によって、周期的動脈圧に暴露されるとき、望ましくない拡張、塑性変形、疲労誘発亀裂形成、または破裂を防止するように構築および配列されることができる。

【0089】

ポリマーは全て、周期的荷重条件下でクリープを起こし、亀裂を形成する傾向にする、あるレベルの粘弾性を呈する。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、比較的に高弾性および低損失係数（すなわち、低粘弾性）を保有する、1つまたはそれを上回る材料を含む。代替として、いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、グラフトデバイス100の周期的変形を実質的に防止するために十分に高い弾性係数等、比較的高い弾性係数（すなわち、繊維マトリクス110が2% / 100 mmHg未満の伸展性等、非常に低い動的伸展性を備えるとき等の高剛性）を伴う、1つまたはそれを上回る材料を含む。

【0090】

グラフトデバイス100の動的伸展性は、前述の観察点のいずれかからの動脈圧下では、20% / 100 mmHgを下回り、いくつかの実施形態では、少なくともグラフトデバイス100の反管腔側層の半径方向座標（すなわち、半径方向座標 = $ID_{IL} + T_D$ ）に関して、5% / 100 mmHg未満であるか、またはそれに等しい値等、本値を有意に下回ることが望ましくあり得る。ラプラスの法則によって定義されるように、グラフトデバイス100がエラストマー材料を含むとき、内側層105の内径が大きいほど、周期的壁応力が高くなり、したがって、グラフトデバイス100の同一壁厚さ（すなわち、 $T_{IL} + T_{OL}$ ）および機械的特性を維持するとき、心臓サイクルの間の動的伸展性も高くなる。

【0091】

結果として生じる周期的拡張は、グラフトデバイス100の伸展性が前述の値を超えると、グラフトデバイス100が、効果的に動作することを妨害し、そして/または機械的故障につながり得る。例えば、伸展性が20% / 100 mmHgの値を超えると、流体力学的擾乱が、グラフトデバイス100とその取り付けられた脈管（例えば、大動脈および/またはバイパスされた冠動脈）との間の伸展性不整合および/またはサイズ不整合に起因して生じ得る。グラフトデバイス100の壁内の大偏位（例えば、高圧の間）はまた、規則的および/または不規則的塑性膨張ならびに/もしくは動脈瘤形成を生成し得る（例えば、ラプラスの法則を使用して予測されるように）。過剰な周期的変形（各心臓サイ

10

20

30

40

50

クルにおいて、かつ持続的寿命サイクルにわたって、8%を上回る周期的円周方向歪みに匹敵する、20%/100mmHgを上回る動的伸展性から生じるもの等)はまた、疲労誘発亀裂を発生させ得、これは、グラフトデバイス100の構造的な一体性を損なわせ得る。

【0092】

いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110および/またはスパイン210は、持続的時間の間、グラフトデバイス100のそのような望ましくない拡張を防止または制限するように構築および配列される。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、十分な剛性を提供するポリマーを含み、および/または構造補強を提供し、所望の最小限の動的伸展性を達成する、粒子または他の要素を含むことができる。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110および/またはスパイン210の機械的特性は、十分に強固かつ剛性であって、グラフトデバイス100の壁(例えば、グラフトデバイス100の外側または内側表面を含む、壁)の動脈圧下の有意な変形および/または周期的円周方向偏位を防止する。これらの実施形態では、材料特性は、最小限の伸展性(<1%/100mmHg)を呈することができる。

【0094】

いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、20%/100mmHg未満であるか、または5%/100mmHg未満の管腔伸展性を提供するように構築および配列される。これらの実施形態では、内側層105は、20%/100mmHgを上回る管腔伸展性を備えることができる一方、繊維マトリクス110の制限された伸展性は、グラフトデバイス100が、繊維マトリクス110の伸展性を上回る全体的伸展性を有しないように防止する。

20

【0095】

いくつかの実施形態では、内側層105は、20%/100mmHg未満であるか、または5%/100mmHg未満の管腔伸展性を(単独で)伴う、1つまたはそれを上回る副層を備えることができる。いくつかの実施形態では、内側層105は、上記に説明される圧縮性層112等の圧縮性外側副層(例えば、上記に説明されるような発泡体構造を備える副層等、最小限の細孔相互接続を伴う)を備える。これらの実施形態では、内側層105は、20%/100mmHg未満であるか、またはそれに等しい管腔動的伸展性を(単独で)呈するように構築および配列されることができる。繊維マトリクス110は、層105の反管腔側座標の偏位を制限する(例えば、実質的に防止する)ことができる。これらの実施形態では、圧縮性層112は、独立して、管腔103内に血流を生じさせ、5%/100mmHg~20%/100mmHgの伸展性(例えば、繊維マトリクス110の伸展性から独立して)を被ることができる。

30

【0096】

グラフトデバイス100は、管腔103の座屈、よじれ、または任意の望ましくない狭窄(以下、「よじれ」)を回避するように構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、スパイン210等の1つまたはそれを上回るよじれ抵抗性要素を含み、よじれを防止する。1つまたはそれを上回るスパイン210は、内側層105の内側表面上、内側層105の1つまたはそれを上回る副層内、内側層105と繊維マトリクス110との間、繊維マトリクス110の1つまたはそれを上回る副層内、および/または繊維マトリクス110の外側表面上等、グラフトデバイス100上、内、ならびに/もしくはその中に位置付けられることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、内側層105および/または繊維マトリクス110が低密度構造を備えるとき等、よじれを防止するために十分に大きい、壁厚 T_D を備える。いくつかの実施形態では、内側層105および/または繊維マトリクス110は、グラフトデバイス100の大部分または特定部分に沿って、円周方向および半径方向に沿ったものと比較して高い長手方向膨張性および圧縮性等、高い長手方向膨張性および圧縮性を保有する構造を備える。本特定の構造は、グラフトの円周方向および半径方向に沿ったもの

40

50

より有意に小さい（例えば、他の２つの係数の半分より小さい）弾性係数を伴う、 $-30\% \sim +30\%$ の歪み（負の符号は、圧縮歪みを指す）を備える領域内のグラフトの長手方向に沿った線形弾性挙動（塑性変形を伴わない）を呈するものとして説明され得る。いくつかの実施形態では、内側層１０５および／または繊維マトリクス１１０は、グラフトデバイス１００の長さに沿って離間される（例えば、等しく離間される）剛性材料の円周方向リングまたはバンド（以下、「リング」）を含むように構築および配列される。リングは、内側層１０５または繊維マトリクス１１０上、内、および／またはその中等、グラフトデバイス１００上、内、ならびに／もしくはその中に位置付けられることができる。リングは、例えば、屈曲の間、グラフトデバイス１００の軸方向圧縮および延在を支援する、材料（例えば、管状材料）によって接続されることができる。いくつかの実施形態では、リボン（例えば、螺旋リボン）が、グラフトデバイス１００上、内、またはその中に位置付けられる。いくつかの実施形態では、リングおよび／またはリボンは、２０１４年８月１２日出願の本出願人の同時係属中の米国特許出願第１４／３７８，２６３号（その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる）に説明されるように構築および配列される。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス１００は、グラフトデバイス１００の長手軸に沿って整合されるばね要素（例えば、ばね）のマトリクスの３次元堆積物（例えば、３Ｄ印刷を介して）を備える。ばね要素は、グラフトデバイス１００の長手軸に相対的に直交して整合される支柱と相互接続されることができる。３次元堆積デバイスは、ループ、蛇腹構造、および／または織目を含むもの等、種々の形態のよじれ抵抗性スパイン、バックボーン、または他のよじれ抵抗性構造を生成するために使用されることができる。いくつかの実施形態では、材料は、レーザ（例えば、エキシマレーザ）等を介して、内側層１０５および／または繊維マトリクス１１０から除去され、蛇腹状または他のよじれ抵抗性構造を生成することができる。いくつかの実施形態では、内側層１０５および／または繊維マトリクス１１０は、１つまたはそれを上回る内側層が１つまたはそれを上回る外側層より低い伸展性を有するとき等、層がよじれ抵抗性を提供するように構築および配列される異なる伸展性を有する、複数の層の同心構造を備える。いくつかの実施形態では、内側層１０５および／または繊維マトリクス１１０は、管状構造を形成するように巻装される、リボンを備える。リボンは、相互に対して摺動し、よじれ抵抗性に相関する長手方向膨張性を提供することが可能である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、端部部分１０６および／または１０７は、それぞれ、縫合系および／または吻合クリップを用いて、端部１０１および／または１０２の吻合を支援するために好適な特性（例えば、断裂抵抗および／または望ましくない伸縮に対する抵抗）を提供するように構築および配列される。例えば、吻合の構造のために好適な場所の環形の周囲における縫合系保持特性を増加させるために、繊維マトリクス１１０の繊維サイズは、縫合針を用いて穿通するために低減され、より軟質の層を生成し得る。より小さい繊維の束は、堆積の間の繊維の伸長増加から生じる、より高い結晶性および分子配向に起因して、より大きい繊維より高い縫合系保持強度を有し得る。いくつかの実施形態では、コーティング１０８は、グラフトデバイス１００の縫合系保持特性を改善するように、端部部分１０６および／または１０７の外側表面もしくは別の部分１０６および／または１０７場所上に留置される、断裂防止コーティングを備えることができる。いくつかの実施形態では、補強要素１０９は、端部部分１０６および／または１０７上、内、ならびに／もしくはその中に位置付けられ、必要な補強を提供することができる。補強要素１０９は、全周構造または１つまたはそれを上回る部分円周構造を備えることができる。補強要素１０９は、布製バンド等のバンドを備えることができる。補強要素１０９は、本明細書に説明されるスパイン２１０と類似方式において構築および／または配列されることができる。補強要素１０９は、端部部分１０６および／または１０７内の内側層１０５ならびに／もしくは繊維マトリクス１１０に追加される、架橋結合要素を備えることができる。補強要素１０９は、単に、端部部分１０６および／または１０７内でより厚い、内側層１０５および／または繊維マトリクス１１０の１つまたはそれを上回る層を含むことができる。

いくつかの実施形態では、補強要素 109 は、吻合クリップを備える。

【0098】

いくつかの実施形態では、補強要素 109 の端部における機械的特性の有意な変化を制限（例えば、実質的に防止）するために、補強要素 109 は、端部部分 106 および 107 の大部分ならびに端部部分 106 と 107 との間のグラフトデバイス 100 の区画の大部分内に位置付けられるように、グラフトデバイス 100 の長さの大部分に沿って延在する。代替として、補強要素 109 が、グラフトデバイス 100 の他の機械的特性のうちの 1 つまたはそれを上回るものを有意に変化させることを回避しながら、縫合系保持力を提供するように構築および配列されるとき、局所補強が、利用されることができる。例えば、補強要素 109 は、比較的短い自由端で終わるストランドまたは縫合系保持を改善する粒子を備えることができる。補強要素 109 は、複数の埋め込まれた非接続粒子を備えることができる。縫合系の各ループは、縫合系が、増加した面積（例えば、粒子の面積）にわたって、力をグラフトデバイス 100 に印加し、縫合系によって印加される応力の正味の低減を生じさせるように、単一粒子を通して通過することができる。

10

【0099】

繊維マトリクス 110 および / または内側層 105 は、以下に詳細に説明されるような 1 つまたはそれを上回る類似もしくは異なるポリマー等の 1 つまたはそれを上回る材料を含むことができる。繊維マトリクス 110 および / または内側層 105 は、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリレート、ポリフェノール、ポリスチレン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、ポリマー等の少なくとも 1 つのポリマーを含むことができる。ポリマーは、溶媒と組み合わせで適用されることができ、溶媒は、ヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）、アセトン、メチルエチルケトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロパノール、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、エチレングリコール、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、シクロヘキサオン、シクロヘキサプロピレングリコール、DMSO、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される。繊維マトリクス 110 および / または内側層 105 は、第 1 の材料と、より硬質の第 2 の材料と等、2 つまたはそれを上回る材料を含む、熱可塑性コポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、より軟質の材料は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシドを含む区画を備え、より硬質の材料は、芳香族メチレンジフェニルイソシアネートを含む区画を備える。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス 110 は、相対的に等量のより軟質およびより硬質の材料を含む。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス 110 は、硬度（デュロメータ）55D を伴う型番 E2-852 等の Aortech Biomaterial（Scoreby, Australia）によって製造される Elast-EonTM 材料を含む。

20

30

【0100】

繊維マトリクス 110 および / または内側層 105 は、グラフトデバイスに対する支持が、埋込後、経時的に変化するように、生体分解性材料を含むか、または別様に構成されることができる。ポリ乳酸、ポリグリコリド、多糖類、タンパク質、ポリエステル、ポリヒドロキシアルカノアート、ポリアルケレンエステル、ポリアミド、ポリカプロラクトン、ポリビニルエステル、ポリアミドエステル、ポリビニルアルコール、ポリ酸無水物およびそれらのコポリマー、カプロラクトンポリマーの修飾誘導体、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアクリレート、ポリエチレングリコール、ヒドロゲル、光硬化性ヒドロゲル、末端ジオール、およびこれらの組み合わせ等の多数の生体分解性ポリマーが、使用されることができる。Dunn et al.（米国特許第 4,655,777 号）は、生体吸収性ポリマーマトリクスを補強する生体吸収性繊維を含む、医療インプラントを開示している。代替として、または加えて、繊維マトリクス 110 および / または内側層 105 は、少なくとも 6 ヶ月または少なくとも 1 年等、埋め込まれたとき、長期間、無傷のまま

40

50

であるように構成される、耐久性または別様に生体非分解性の材料を含む、1つまたはそれを上回る部分を備えることができる。

【0101】

繊維マトリクス110は、厚さ150 μm ~400 μm 、220 μm ~280 μm 、または約250 μm 等の全体厚さ100 μm ~1000 μm を集合的に含む1つまたはそれを上回る層を伴う、繊維マトリクス110等、1つまたはそれを上回る層を備えることができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、以下の図3Bを参照して説明されるように、その間に位置付けられるスパイン210を伴う内側および外側層等、内側層と、外側層とを備える。繊維マトリクス110は、平均直径約7.8 μm または約8.6 μm を伴う繊維のマトリクス等、直径6 μm ~15 μm 等の平均直径（以下、「直径」）少なくとも5 μm を伴う、繊維のマトリクスを含むことができる。繊維マトリクス110は、平均多孔率50.4%または46.9%を伴う繊維マトリクス等、平均多孔率（以下、「多孔率」）40%~80%を備えることができる。繊維マトリクス110の多孔率は、繊維マトリクス110の中への材料の浸潤を制御し、そして/または繊維マトリクス110内の経壁細胞浸潤速度を制御するように選択されることができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、動脈圧範囲内で測定されるとき、平均伸展性（以下、「伸展性」）約0.2 $\times 10^{-4}$ /mmHg~3.0 $\times 10^{-4}$ /mmHgを備える。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110は、平均円周方向弾性係数（以下、「弾性係数」）10MPa~18MPaを備える。

10

20

【0102】

いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110および/または内側層105は、図4のシステム10および電界紡糸デバイス400を参照して以下に説明されるように、ポリマー溶液を内側層105および/またはマンドレルに適用される繊維に変換する、電界紡糸デバイス等の繊維マトリクス送達アセンブリによって、生産される。ポリマー溶液は、ヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）等の溶媒中に溶解された1つまたはそれを上回るポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110および/または内側層105の少なくとも一部は、電界紡糸デバイス、溶融紡糸デバイス、溶融電界紡糸デバイス、霧化アセンブリ、噴霧器、電気噴霧器、3次元プリンタ、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、デバイスを用いて適用される。

30

【0103】

繊維マトリクス110および/または内側層105は、1つまたはそれを上回る比較的耐久性（すなわち、生体非分解性）材料および/または1つまたはそれを上回る生体分解性材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス110および/または内側層105は、ポリグリセロールセバシン酸、ヒアルロン酸、絹フィブロイン、コラーゲン、エラスチン、ポリ（p-ジオキサノン）、ポリ（3-ヒドロキシブチレート）、ポリ（3-ヒドロキシバレレート）、ポリ（バレロラクトン）、ポリ（タルトロン酸）、ポリ（ β -マロン酸）、ポリ（ポリプロピレンフマレート）、ポリ酸無水物、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、生体分解性ポリウレタン、ポリホスファゼン、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、材料を含む。繊維マトリクス110は、経時的に放出されるように構築および配列される1つまたはそれを上回る薬剤等、1つまたはそれを上回る薬物もしくは他の薬剤を含むことができる。

40

【0104】

上記に説明されるように、グラフトデバイス100はさらに、スパイン210等の1つまたはそれを上回るよじれ抵抗性要素を含むことができる。スパイン210は、グラフトデバイス100が、埋込手技の間および/またはその機能的寿命の間に耐える応力下にある際に生じる狭窄等、よじれまたは他の狭窄等の望ましくない運動を受けないように防止するように構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、内側層105を取り囲み、内側層105と繊維マトリクス110との間に位置付けられる。これらの実施形態では、スパイン210は、内側層105の外径（OD）に近似する直径を備えることができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、図3Bに

50

示され、以下に説明されるように、全体的または部分的に、繊維マトリクス 1 1 0 の 1 つまたはそれを上回る層間に位置付けられることができる。いくつかの実施形態では、スパイン 2 1 0 は、全体的または部分的に、繊維マトリクス 1 1 0 の外側表面を取り囲むことができる。いくつかの実施形態では、スパイン 2 1 0 は、内側層 1 0 5 内に位置付けられる。いくつかの実施形態では、複数のスパイン 2 1 0 が、含まれることができ、それぞれ、内側層 1 0 5 の外側表面に接触し、繊維マトリクス 1 1 0 の外側表面を取り囲み、そして / または繊維マトリクス 1 1 0 の 2 つまたはそれを上回る層間に位置付けられる。

【0 1 0 5】

繊維マトリクス 1 1 0 および / またはスパイン 2 1 0 は、座屈、よじれ、内側層 1 0 5 の変形、管腔変形、血行停止 ; 渦巻、再循環、または乱流等の速度ベクトルの有意な二次成分を特徴とする流れ ; 管腔圧潰、および / または血栓形成等の望ましくない条件を最小限にすること、グラフトデバイス 1 0 0 を通した血流、グラフトデバイス 1 0 0 の近位の血流、および / またはグラフトデバイス 1 0 0 の遠位の血流等、速度の最小限の二次成分を伴う層流の保存等の層流を保存すること、埋込手技の間および / またはその後に生じる屈曲等、グラフトデバイス 1 0 0 の屈曲を防止すること、および / または適切な屈曲を可能にすること、残骸の蓄積の防止すること、管状壁にかかる応力集中を防止すること、内側層 1 0 5 の画定された幾何学形状を維持すること、内側層 1 0 5 の長さの周りの軸方向回転を防止すること、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、1 つまたはそれを上回る機能を提供するように構築および配列されることができる。スパイン 2 1 0 および繊維マトリクス 1 1 0 は、グラフトデバイス 1 0 0 が周期的運動および / または歪みを受けるとき等、2 つの構成要素間の経時的転位および / または分離を回避するように、類似の弾性係数を備えることができる。

【0 1 0 6】

スパイン 2 1 0 は、繊維マトリクス 1 1 0 のグラフトデバイス 1 0 0 への適用に先立って、その間、および / またはその後、内側層 1 0 5 の周囲に適用されることができる。例えば、スパイン 2 1 0 は、スパイン 2 1 0 が内側層 1 0 5 と繊維マトリクス 1 1 0 の内側表面との間に位置付けられるとき等、繊維マトリクス 1 1 0 の適用に先立って、適用されることができる。スパイン 2 1 0 は、スパイン 2 1 0 が、図 3 B に示されるように、繊維マトリクス 1 1 0 の 1 つまたはそれを上回る層間に位置付けられるとき等、繊維マトリクス 1 1 0 の適用の際に適用されることができる。スパイン 2 1 0 は、スパイン 2 1 0 が繊維マトリクス 1 1 0 の外側に位置付けられるとき等、繊維マトリクス 1 1 0 の適用の後に適用されることができる。スパイン 2 1 0 は、図 4 を参照して以下に説明されるツール 3 0 0 等の 1 つまたはそれを上回るツールを用いて、内側層 1 0 5 および / または繊維マトリクス 1 1 0 の少なくとも 1 つの層の周りに適用されることができる。

【0 1 0 7】

スパイン 2 1 0 は、半径方向外向き力を端部 1 0 1 および / または 1 0 2 に近接する場所に提供するように構成され、心血管バイパス手技の間、半径方向外向き力を提供し、吻合の生成を支援または向上させるように、弾性バイアス等の弾性によってバイアスされる、1 つまたはそれを上回る部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、スパイン 2 1 0 は、可鍛性である、1 つまたはそれを上回る部分を含む。

【0 1 0 8】

スパイン 2 1 0 は、複数の湾曲突起 2 1 1 ' および 2 1 1 ' ' (集合的に、2 1 1) を含むことができる。突起 2 1 1 ' はそれぞれ、先端部分 2 1 2 ' を含み、突起 2 1 1 ' ' はそれぞれ、先端部分 2 1 2 ' ' を含む (集合的に、先端部分 2 1 2) 。先端部分 2 1 2 は、図 1 に示される重複配列において配列されることができる。突起 2 1 1 ' および 2 1 1 ' ' は、それぞれ、少なくとも一方が他方に対して回転し、内側層 1 0 5 を受容するための開口部を生成するように配列される、第 1 および第 2 の支持部分を備えることができる。いくつかの実施形態では、各先端部分 2 1 2 は、直径約 0 . 0 4 2 インチ等の直径 0 . 0 2 0 インチ ~ 0 . 0 6 4 インチを備えることができる。突起 2 1 1 はそれぞれ、フィラメントのループ (例えば、連続フィラメントのループ) を備えることができ、突起 2 1

1'および211'は、図1に示される交互する互いに組み合わせられた配列等、互いに組み合わせられた配列に配列されることができる。いくつかの実施形態では、互いに組み合わせられた突起211'および211'は、重複することができる(例えば、スパイン210は、内側層105の360°を上回って被覆する)。いくつかの実施形態では、突起211'および211'は、少なくとも1.0mm、少なくとも1.1mm、または少なくとも1.4mmの重複を伴って配列される。いくつかの実施形態では、スパイン210は、2014年9月20日出願の本出願人の同時係属中の国際特許出願第PCT/US2014/056371号(その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる)に説明されるように構築および配列される。

【0109】

スパイン210は、少なくとも6つの突起211等、少なくとも3つの突起211を備えることができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、スパイン210の7.5mmの長さ毎に少なくとも2つの突起211、またはスパイン210の2mmの長さ毎に少なくとも2つの突起等、スパイン210の15mmの長さ毎に少なくとも2つの突起211を含む。いくつかの実施形態では、スパイン210は、スパイン210の約6.5mmの長さ毎に2つの突起211を備える。いくつかの実施形態では、一連の突起211は、相互から約0.125インチに位置付けられる。

【0110】

スパイン210は、3つまたはそれ未満の連続フィラメント、2つまたはそれ未満の連続フィラメント、または単一連続フィラメント等、1つまたはそれを上回る連続フィラメント216を備えることができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、スパイン210が長さ約3.5インチを備えるとき等、少なくとも15インチ長または少なくとも30インチ長の連続フィラメント216を備える。いくつかの実施形態では、フィラメント216は、長さ(例えば、連続長または累積長を伴う区画の合計)約65インチ(例えば、4.0mm直径スパイン210を生成するため)、または長さ約75インチ(例えば、4.7mm直径スパイン210を生成するため)、または長さ約85インチ(例えば、5.5mm直径および/または3.5インチ長スパイン210を生成するため)を備える。フィラメント216は、比較的連続する断面を伴う押出成形または成形されたフィラメント等、比較的連続する断面を備えることができる。スパイン210は、楕円形、円形、卵形、正方形、長方形、台形、平行四辺形形状、菱形形状、T形状、星形状、渦巻形状(例えば、巻回シートを含むフィラメント)、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、断面幾何学形状を伴う少なくとも一部を含む、フィラメント216を備えることができる。フィラメント216は、1.5mm未満であるか、またはそれに等しい、0.8mm未満であるか、またはそれに等しい、もしくは0.6mm未満であるか、またはそれに等しい、もしくは0.4mm~0.5mmの長軸を伴う円形または卵形等、約0.2mm~1.5mmの長さの長軸を伴う断面を備えることができる。フィラメント216は、0.3mmを上回るか、またはそれに等しい長軸等、0.1mmを上回るか、またはそれに等しい長軸を伴う断面を備えることができる。いくつかの実施形態では、フィラメント216の長軸および/または断面積は、スパイン210の直径に比例的に基づく(例えば、図4を参照して以下に説明されるように、異なる直径の範囲のスパイン210がキット内に提供されるとき等、より大きいスパイン210直径は、より大きいフィラメント216直径に相関する)。

【0111】

フィラメント216は、単一コアのモノフィラメント構造であることができる。代替として、フィラメント216は、編組された複数のフィラメント構造等、複数のフィラメントを備えることができる。いくつかの実施形態では、フィラメント216は、スパイン210が、1つまたはそれを上回るフィラメント216の生成と同時に生成される、複数の突起211を備えるとき(例えば、フィラメント216が3次元バイアス形状に生成されるとき)等、射出成形された構成要素または熱硬化プラスチック構成要素を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0112】

フィラメント216は、スパイン210および繊維マトリクス110が同一または類似材料を含むとき等、繊維マトリクス110を生成するために使用される同一電界紡糸デバイスによって製作される構成要素等の電界紡糸された構成要素を含むことができる。

【0113】

スパイン210は、52D～85D、例えば、52D～62D等のデュロメータ52D～120Rを伴う材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、デュロメータ約55Dを伴う材料を含む。スパイン210は、シリコン、ポリエーテルブロックアミド、ポリプロピレン、ナイロン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、超高分子量ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリレート、ポリフェノール、ポリスチレン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリグリセロールセバシン酸、ヒアルロン酸、絹フィブロイン、コラーゲン、エラスチン、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ(β-マロン酸)、ポリ(ポリプロピレンフマレート)、ポリ酸無水物、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、生体分解性ポリウレタン、ポリホスファゼン、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、ポリマー等の1つまたはそれを上回るポリマーを含むことができる。

10

【0114】

スパイン210は、内側層105および/または繊維マトリクス110と同一材料を含むことができる。スパイン210は、少なくとも1つの熱可塑性コポリマーを含むことができる。スパイン210は、第1の材料、および第1の材料より硬い第2の材料等、2つまたはそれを上回る材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、相対的に等量のより硬い材料と、より柔らかい材料とを含むことができる。より柔らかい材料は、ポリジメチルシロキサンおよびポリエーテル系ポリウレタンを含むことができ、より硬い材料は、芳香族メチレンジフェニルイソシアネートを含むことができる。スパイン210は、経時的に放出されるように構築および配列される1つまたはそれを上回る薬剤等、1つまたはそれを上回る薬物もしくは他の薬剤を含むことができる。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、スパイン210は、ニッケルチタン合金、チタン合金、チタン、ステンレス鋼、タンタル、マグネシウム、コバルト-クロム合金、金、白金、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、金属等の金属材料を含む。いくつかの実施形態では、スパイン210は、炭素繊維および/またはKevlarで補強された樹脂等の補強された樹脂を備える。いくつかの実施形態では、スパイン210の少なくとも一部は、スパイン210が生体分解性金属または生体分解性ポリマー等の生体分解性材料を含むとき等、生体分解性である。これらの実施形態では、繊維マトリクス110はさらに、生体非分解性材料を含むことができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、生体分解性材料を含まない。

30

【0116】

スパイン210は、一時的よじれ抵抗性または他の機能をグラフトデバイス100に提供するように、経時的に生分解するように構成されることができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、24時間未満の期間の間、よじれ抵抗性をグラフトデバイス100に一時的に提供することができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、1ヶ月未満の期間の間、よじれ抵抗性をグラフトデバイス100に提供することができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、6ヶ月未満の期間の間、よじれ抵抗性をグラフトデバイス100に提供することができる。多数の形態の金属または非金属生体分解性材料が、採用されることができる。Bolz et al. (米国特許第09/339,927号)は、合金または局所ガルバニ要素であり得る、金属材料の組み合わせを含む、生体吸収性インプラントを開示している。金属合金は、少なくとも、保護不動態化コーティングを形成する、第1の構成要素と、合金の十分な腐食を確実にするように構成され

40

50

る、第2の構成要素とを含むことができる。第1の構成要素は、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタル、亜鉛、およびシリコンを含む群から選択される、少なくとも1つの構成要素を含むことができ、第2の構成要素は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マンガン、カルシウム、および鉄を含む群から選択される、少なくとも1つの金属である。Furst et al. (米国特許出願第11/368,298号)は、過半重量パーセントのマグネシウムと、カルシウム、希土類金属、イットリウム、亜鉛、および/またはジルコニウムから選択される少なくとも1つの金属とを含む、生体吸収性金属合金から少なくとも部分的に形成される、埋込型デバイスを開示している。Doty (米国特許出願第11/744,977号)は、マグネシウムまたはマグネシウム合金を含む、生体吸収性マグネシウム補強ポリマーステントを開示している。多数の生体分解性ポリマーが、本明細書に説明されるように使用されることができる。

10

【0117】

内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210は、示されるコーティング108等の1つまたはそれを上回るコーティングを備えることができる。コーティング108は、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210の内側および/または外側表面上に位置付けられることができる。1つまたはそれを上回るコーティングは、フィブリンゲル、澱粉系化合物、イガイ接着タンパク質、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、材料を含むコーティング等の接着剤要素を備えるか、または別様に接着剤特性を呈することができる。コーティングは、抗血栓性、抗細胞増殖、抗石灰化、血管緊張低下、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、機能を提供するように構築および配列されることができる。コーティングは、内側層105、繊維マトリクス110、およびスパイン210のうちの2つまたはそれを上回るものを脱水させ、接着を生じさせるように構成される、脱水ゼラチンコーティング等の脱水ゼラチンを備えることができる。コーティングは、親水性および/または疎水性コーティングを含むことができる。コーティングは、放射線不透過性コーティングを含むことができる。いくつかの実施形態では、スパイン210は、スパイン210が硫酸バリウム等の放射線不透過性材料を含むとき等、放射線不透過性である、少なくとも一部を備える。

20

【0118】

いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、0.5cm程度の曲率半径を含む1つまたはそれを上回る弧状部分を含む(例えば、よじれを伴わずに)、インビボ幾何学形状内に留置されるように構築および配列される。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス100は、以下に説明されるように、図4のシステム10および/または電界紡糸デバイス400を使用して生産される。

30

【0119】

図1のグラフトデバイス100は、連続の単一管構造として示されるが、いくつかの実施形態では、グラフトデバイスは、1つまたはそれを上回る流出管に接続される1つまたはそれを上回る流入管を含む、2分岐(図2を参照して以下に説明されるように)、3分岐、4分岐、または他の構造を含むグラフトデバイス等、複数の管状区画を含むことができる。

【0120】

ここで図2を参照すると、2分岐を含む、例示的グラフトデバイスの側面図が、図示される。図2のグラフトデバイス100は、第1の部分900aと、第2の部分900bと、第3の部分900cとを含む。第1の部分900aは、外側層である、繊維マトリクス910aによって取り囲まれる、内側層905aを含む。第2の部分900bは、外側層である、繊維マトリクス910bによって取り囲まれる、内側層905bを含む。第3の部分900cは、外側層である、繊維マトリクス910cによって取り囲まれる、内側層905cを含む。内側層905a、905b、および/または905cは、上記に説明されるような図1の内側層105と類似構造および配列であることができる。繊維マトリクス910a、910b、および/または910cは、同様に上記に説明されるような図1の繊維マトリクス110と類似構造および配列であることができる。内側層905a、9

40

50

05b、および/または905cは、1つまたはそれを上回る強固な伸展性新生動脈につながるグラフト再構築を支援するための急速細胞浸潤等、宿主細胞浸潤、移動、増殖、分化、および/または融合に続く、関連付けられた層の中へのマトリクス堆積および再配列を促すために、多孔率を備えるか、そして/または別様に構築ならびに配列されることができる。繊維マトリクス910a、910b、および/または910cは、1つまたはそれを上回る新生動脈の生成の間、半径方向および他の支持を提供する(例えば、限定された期間)ように構築および配列されることができる。

【0121】

図2のグラフトデバイス100は、第1の部分900aの一端の端部101と、第2の部分900bの一端の端部102bと、第3の部分900cの一端の端部102cとを含む。部分900a、900b、および900cの反対端は、部分900aから部分900bおよび900cの両方への層流を生成するように、流体的に接続される。いくつかの実施形態では、内側層905aは、内側層905bおよび905c両方の内径を上回る内径を有する。これらの実施形態では、内側層905bおよび内側層905cは、類似または異なる内径を有することができる。いくつかの実施形態では、端部101は、動脈血液源(例えば、大動脈)等の体液源に接続されるように構成される。これらの実施形態では、端部102bおよび102cは、冠動脈または末梢動脈バイパス手技において行われるように、それぞれ、閉塞の遠位の閉塞動脈に接続されるように、血液を血液不足組織に供給するために接続されるように構成されることができる。図2のグラフトデバイス100は、2分岐幾何学形状を含むが、種々の幾何学的パターンにおいて流体的に接続される複数の入力または出力管を含む構造が、本発明の概念の精神および範囲内で考慮されるべきである。

【0122】

ここで図3Aを参照すると、図1のグラフトデバイスの一実施形態の断面図が、内側層と、取り囲む繊維マトリクスとを備えるように図示される。グラフトデバイス100は、内側層105を含む。繊維マトリクス110は、図4を参照して以下に詳細に説明されるように、内側層105の表面の周りに適用されている。繊維マトリクス110は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシド軟区画と、芳香族メチレンジフェニルイソシアネート硬区画の組み合わせ等、1つまたはそれを上回るポリマーを含むことができる。繊維マトリクス110は、厚さ約250 μ m等、厚さ220 μ m~280 μ mを備えることができる。

【0123】

ここで図3Bを参照すると、図1のグラフトデバイスの別の実施形態の断面図が、繊維マトリクスの層間に留置されたスパインを含むように図示される。図3Bに描写される実施例では、スパイン210は、繊維マトリクス110の1つまたはそれを上回る内側層である、内側層110aと、繊維マトリクス110の1つまたはそれを上回る外側層である、外側層110bとの間に留置されている。いくつかの実施形態では、スパイン210は、本明細書に説明されるように、内側層105への繊維の送達を中断し、スパイン210をすでに適用された内側層110a上に適用すること等によって、内側層110aが電界紡糸デバイスまたは他の繊維マトリクス送達アセンブリによって内側層105に適用された後、内側層105に適用される(例えば、側方に適用される)ことができる。いくつかの実施形態では、内側層110aは、外側層110bの厚さの約1/2の厚さを備える。いくつかの実施形態では、内側層110aは、厚さ約62 μ m~83 μ mを備える。いくつかの実施形態では、内側層110aは、繊維マトリクス110の総厚さの25%~60%または総厚さの約33%等、繊維マトリクス110の総厚さの1%~99%を備える。いくつかの実施形態では、内側層110aを適用するプロセス時間は、総繊維適用時間の25%~60%または総繊維適用時間の約33%等、総適用時間(すなわち、内側層110aおよび外側層110bを適用するための累積時間)の1%~99%である。

【0124】

スパイン210は、内側層110aの外側表面に接触する、内側表面218を備える。

スパイン 2 1 0 はさらに、外側層 1 1 0 b の内側表面に接触する、外側表面 2 1 9 を備える。スパイン 2 1 0 の内側表面 2 1 8、外側表面 2 1 9、および / または別の表面は、上記に説明されるコーティング等のコーティングを備えることができる。

【 0 1 2 5 】

層 1 1 0 a および 1 1 0 b の適用は、図 4 を参照して以下に詳細に説明されるように行われることができる。繊維マトリクス層 1 1 0 a および / または 1 1 0 b は、ポリジメチルシロキサンおよびポリヘキサメチレンオキシド軟区画と、芳香族メチレンジフェニルイソシアネート硬区画の組み合わせ等の 1 つまたはそれを上回るポリマーを含むことができる。層 1 1 0 a および / または 1 1 0 b は、平均直径約 $7.8 \mu\text{m}$ または約 $8.6 \mu\text{m}$ を伴う繊維のマトリクス等、直径 $6 \mu\text{m} \sim 15 \mu\text{m}$ を伴う繊維のマトリクスを備えることができる。層 1 1 0 a および / または 1 1 0 b は、平均多孔率 50.4% または 46.9% を伴う繊維マトリクス等、多孔率 $40\% \sim 80\%$ を備えることができる。いくつかの実施形態では、層 1 1 0 a および / または 1 1 0 b は、動脈圧範囲内で測定されるとき、伸展性約 $0.2 \times 10^{-4} / \text{mmHg} \sim 3.0 \times 10^{-4} \text{mmHg}$ を備える。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス 1 1 0 は、弾性係数 $10 \text{MPa} \sim 18 \text{MPa}$ を備える。

【 0 1 2 6 】

ここで図 4 を参照すると、内側層および電界紡糸された繊維マトリクス外側層を伴うグラフトデバイスを生産するための例示的システムの概略図が、図示される。システム 1 0 は、繊維マトリクス送達アセンブリである、電界紡糸デバイス 4 0 0 を含む。システム 1 0 は、それぞれ、繊維マトリクス 1 1 0 ' または 1 1 0 ' ' (単独でまたは集合的に、繊維マトリクス 1 1 0) 等の繊維マトリクスをそれぞれ含み、繊維マトリクス 1 1 0 ' または 1 1 0 ' ' が、それぞれ、内側層 1 0 5 ' または 1 0 5 ' ' を取り囲む、示されるグラフトデバイス 1 0 0 ' またはグラフトデバイス 1 0 0 ' ' (単独でまたは集合的に、グラフトデバイス 1 0 0) 等の 1 つまたはそれを上回るグラフトデバイスを生産するように構築および配列される。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5 ' または 1 0 5 ' ' (単独でまたは集合的に、内側層 1 0 5) は、上記で説明される図 1 の内側層 1 0 5 と類似構造および配列である。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5 もまた、電界紡糸デバイス 4 0 0 によって生成される。いくつかの実施形態では、内側層 1 0 5 は、図 1 を参照して上記で説明されるように、別個のデバイスによって、または別個のプロセスにおいて生成される。

【 0 1 2 7 】

システム 1 0 は、マンドレル 2 5 0 を含み、それを中心として、内側層 1 0 5 が、堆積されることができる。システム 1 0 は、図 1 を参照して上記で説明されるように、繊維マトリクス 1 1 0 および / または内側層 1 0 5 を生成するために使用される 1 つまたはそれを上回るポリマー、溶媒、および / または他の材料の混合物を含む液体である、ポリマー材料 1 1 1 を含むことができる。いくつかの実施形態では、システム 1 0 は、1 つまたはそれを上回る類似または異なるスパイン 2 1 0 を備え、グラフトデバイス 1 0 0 は、スパイン 2 1 0 のうちの 1 つまたはそれを上回るものを備える。システム 1 0 は、繊維マトリクス 1 1 0 の 1 つまたはそれを上回る層の間 (例えば、第 1 の厚さを伴う内側層と、第 1 の層の厚さの約 2 倍の厚さの第 2 の厚さを伴う外側層との間) 等、スパイン 2 1 0 を内側層 1 0 5 の周りにて留置するために使用される手動または自動化された (例えば、ロボット) ツールを備え得る、スパイン適用ツール 3 0 0 を含むことができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 1 0 0、繊維マトリクス 1 1 0、スパイン 2 1 0、および / または内側層 1 0 5 は、図 1 を参照して上記に説明されるように構築および配列される。いくつかの実施形態では、システム 1 0 は、2 0 1 4 年 1 1 月 1 4 日出願の本出願人の同時係属中の国際特許出願第 P C T / U S 2 0 1 4 / 0 6 5 8 3 9 号 (その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる) に説明されるような 1 つまたはそれを上回るツール、構成要素、アセンブリを含むか、そして / または別様に構築および配列されることができる。

【 0 1 2 8 】

上記に説明されるように、マンドレル 250 は、真っ直ぐまたは湾曲したマンドレルを備えることができる。マンドレル 250 は、内側層 105 および / または繊維マトリクス 110 の生成後、内側層 105 および / または繊維マトリクス 110 内からの除去を補助するように、半径方向に圧縮性（例えば、収縮可能）または溶解可能であることができる。マンドレル 250 は、内側層 105 および / または繊維マトリクス 110 からの除去に先立って、位相を変化させるように構築および配列されることができる（例えば、材料は、内側層 105 および / または繊維マトリクス 110 からの除去を補助するように、低温で凍結乾燥、昇華、および / または溶融され得る）。

【0129】

マンドレル 250 は、304 または 316 シリーズステンレス鋼から構築されるマンドレル等、金属マンドレルを含むことができる。マンドレル 250 は、 R_a 約 $0.1 \mu m \sim 0.8 \mu m$ を伴う表面仕上げ等の鏡状表面仕上げを備えることができる。マンドレル 250 は、長さ $30 cm \sim 45 cm$ または $38 cm \sim 40 cm$ 等の長さ最大 $45 cm$ までの長さを備えることができる。いくつかの実施形態では、システム 10 は、異なる外径（例えば、直径 $3.0 mm$ 、 $3.5 mm$ 、 $4.0 mm$ 、および / または $4.5 mm$ ）を伴う一式のマンドレル 250 等、複数の異なる幾何学形状を伴う複数のマンドレル 250 を含む。マンドレル 250 の各端部は、マンドレル 250 が、内側層 105 の生成および / または繊維マトリクス 110 の適用の間、軸 435 を中心として回転され得るように、それぞれ、回転アセンブリである、モータ 440a および 440b の中に挿入されることができる。いくつかの実施形態では、単一モータが、マンドレル 250 の一端を駆動させ、反対端は、電界紡糸デバイス 400 の回転可能取付要素に取り付けられる。

【0130】

電界紡糸デバイス 400 は、1 つまたはそれを上回るポリマー送達アセンブリを含むことができ、図示される実施形態では、デバイス 400 は、内側層 105 をマンドレル 250 に、および / または繊維マトリクス 110 を内側層 105 に送達するように構築および配列されるオリフィスを含む、ノズル 427 を含む、ポリマー送達アセンブリ 405 を含む。ノズル 427 は、ノズル中心軸 428 を含む、管状構造であることができる。ポリマー送達アセンブリ 405 は、送達管 425 を介して、ポリマー溶液ディスペンサ 401 に流体的に取り付けられることができる。ディスペンサ 401 は、ポリマー材料 111 によって供給される材料を備えることができる（例えば、ポリマー材料 111 が、ポリマー溶液ディスペンサ 401 によって動作可能に受容されたカートリッジ内に含まれる 1 つまたはそれを上回るポリマーを備えるとき）。ポリマー送達アセンブリ 405 は、示されるような直線進行距離 D_{SWEEP} のために、ポリマー送達アセンブリ 405 を少なくとも 1 つの方向に並進させるように構成される、直線駆動アセンブリ 445 に動作可能に取り付けられる。いくつかの実施形態では、 D_{SWEEP} は、長さ少なくとも $10 cm$ 、 $20 cm$ 、 $30 cm$ 、 $35 cm$ 、または $40 cm$ 等、長さ約 $30 cm$ を備える。

【0131】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料 111 は、第 1 の硬さを伴う第 1 のポリマー、および第 1 の硬さと異なる第 2 の硬さを伴う第 2 のポリマー等、2 つまたはそれを上回るポリマーを含む液体を含む。ポリマー材料は、類似または異なる量のポリヘキサメチレンオキシド軟区画と、芳香族メチレンジフェニルイソシアネート硬区画の混合物を含むことができる。ポリマー材料 111 はさらに、HFIP（例えば、99.97% 最小純度を伴う HFIP）等の 1 つまたはそれを上回る溶媒を含むことができる。ポリマー材料 111 は、溶媒中に完全または少なくとも部分的に溶解される濃縮溶液における 1 つまたはそれを上回るポリマーを含み、ポリマー重量対溶媒体積比率 $20\% \sim 35\%$ を含むことができる、典型的濃度は、 $24\% \sim 26\%$ （より具体的には、 $24.5\% \sim 25.5\%$ ）である。ポリマー材料 111 は、分子量平均 (M_w) $80,000 \sim 150,000$ ($PDI - M_w / M_n = 2.1 - 3.5$) を伴う 1 つまたはそれを上回る材料を含むことができる。ポリマー材料 111 は、粘度 $2000 cP \sim 2400 cP$ （25 および剪断速度 = $20 s^{-1}$ で測定される）を伴うポリマー溶液を含むことができる。ポリマー材料 111 は、伝

導率 $0.4 \mu\text{S}/\text{cm} \sim 1.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ (温度 $20 \sim 22$ で測定される) を伴うポリマー溶液を含むことができる。ポリマー材料 111 は、表面張力 $21.5 \text{ mN}/\text{m} \sim 23.0 \text{ mN}/\text{m}$ (25 で測定される) を伴うポリマー溶液を含むことができる。

【0132】

いくつかの実施形態では、システム 10 は、厚さ (任意のスパン 210 不在) 約 $220 \mu\text{m} \sim 280 \mu\text{m}$ を伴う繊維マトリクス 110 を生産するように構築および配列される。いくつかの実施形態では、システム 10 は、厚さ約 $100 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ を伴う内側層 105 を生産するように構築および配列される。繊維マトリクス 110 および / または内側層 105 は、平均直径約 $7.8 \mu\text{m}$ または約 $8.6 \mu\text{m}$ を伴う繊維のマトリクス等、直径 $6 \mu\text{m} \sim 15 \mu\text{m}$ を伴う繊維のマトリクスを備えることができる。繊維マトリクス 110 は、平均多孔率 $50.4\% \sim 46.9\%$ を伴う繊維マトリクス 110 等、多孔率 $40\% \sim 80\%$ を備えることができる。内側層 105 は、平均多孔率 $70\% \sim 85\%$ を伴う内側層 105 等、多孔率 $50\% \sim 90\%$ を備えることができる。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス 110 は、正常またはわずかに上昇した動脈圧範囲内で測定されるとき、伸展性約 $0.2 \times 10^{-4} / \text{mmHg} \sim 3.0 \times 10^{-4} / \text{mmHg}$ を備える。いくつかの実施形態では、繊維マトリクス 110 は、弾性係数 $10 \text{ MPa} \sim 18 \text{ MPa}$ を備える。いくつかの実施形態では、内側層 105 は、伸展性 $0.5 \times 10^{-4} / \text{mmHg} \sim 10.0 \times 10^{-4} / \text{mmHg}$ および / または弾性係数 $100 \text{ kPa} \sim 2 \text{ MPa}$ を備える。

【0133】

ポリマー送達アセンブリ 405 は、流速約 $15 \text{ ml}/\text{時}$ または $20 \text{ ml}/\text{時}$ 等、流速 $10 \text{ ml}/\text{時} \sim 25 \text{ ml}/\text{時}$ において、ポリマー材料 111 をノズル 427 に送達するように構成されることができる。

【0134】

前述のように、いくつかの実施形態では、システム 10 は、スパン 210 を含むグラフトデバイス 100 を生産するように構築および配列される。スパン 210 は、ID 約 3.0 mm 、 3.5 mm 、 4.0 mm 、 4.7 mm 、および / または 5.5 mm を伴う複数のスパン等、異なる内径 (ID) を伴う複数のスパン 210 を含むことができる。スパン 210 は、直径約 0.4 mm (例えば、ID $3.0 \text{ mm} \sim 4.7 \text{ mm}$ を伴うスパンに関して) を伴うフィラメントを備えることができる。スパン 210 は、直径約 0.5 mm (例えば、ID $4.8 \text{ mm} \sim 5.5 \text{ mm}$ を伴うスパンに関して) を伴うフィラメントを備えることができる。スパン 210 は、1 つの左フィンガおよび 1 つの右フィンガを含むスパンの反復ユニットが 0.25 インチ毎に生じるように、約 0.125 インチ相互から離間される一連の互いに組み合わせたフィンガを備えることができる。本反復特徴長さは、 0.125 インチ ~ 0.375 インチを含む範囲を有することができる。フィンガは、スパン 210 の円周縁の周囲に $2.5 \text{ mm} \sim 1.0 \text{ mm}$ の対向フィンガの重複等、対称または非対称パターンで重複することができる。スパン 210 は、弾性バiasを達成するように熱処理されることができる。スパン 210 は、表面粗度を増加させ、結晶性を減少させる (例えば、堆積される電界紡糸された材料である、繊維マトリクス 110 との溶媒ベースの接着性を改善するため) ために、表面処理されることができる (例えば、ジメチルホルムアミドを用いて)。

【0135】

システム 10 は、内側層 105、繊維マトリクス 110、および / または別のグラフトデバイス 100 構成要素から湿気を除去するように構築および配列される、乾燥アセンブリ 310 を含むことができる。いくつかの実施形態では、乾燥アセンブリ 310 は、繊維マトリクス 110 と内側層 105 との間の接着性を改善するように、流体を内側層 105 から手動で除去するために使用される、ガーゼまたは他の材料を備える。

【0136】

電界紡糸デバイス 400 は、グラフトデバイス 100 の 1 つまたはそれを上回る構成要素および / または 1 つまたはそれを上回る部分を修正するように構築および配列される、

1つまたはそれを上回るグラフト修正アセンブリを含むことができる。図示される実施形態では、デバイス400は、修正要素627を含む、修正アセンブリ605を含む。修正アセンブリ605は、直線駆動アセンブリ445のD_{SWEEP}に類似する距離に及び前後方向における往復運動等、修正アセンブリ605を少なくとも1つの方向に並進させるように構成される、直線駆動アセンブリ645に動作可能に取り付けられる。修正アセンブリ605は、送達管625を介して、供給源620に動作可能に取り付けられることができる。システム10は、薬剤502等の1つまたはそれを上回るグラフトデバイス100修正剤を含むことができる。薬剤502は、ジメチルホルムアミド、ヘキサフルオロイソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、イソプロピルアルコール、エタノール、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、溶媒等、表面修正を行うように構成される、溶媒を含むことができる。いくつかの実施形態では、システム10は、内側層105、スパイン210、および繊維マトリクス110の2つまたはそれを上回るものの接着性を向上させるように構成される、表面修正を行うように構築および配列される。いくつかの実施形態では、システム10は、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210に対する表面修正を行い、それぞれ、内側層105、繊維マトリクス110、および/またはスパイン210の表面エネルギーの修正を生じさせるように構築および配列される。いくつかの実施形態では、スパイン210の表面は、テクスチャ加工または別様に非均一表面を備える、加熱されたダイを用いて修正される。いくつかの実施形態では、電界紡糸デバイス400および/またはシステム10の別の構成要素は、水素、窒素、アンモニア、酸素、二酸化炭素、C₂F₆、C₂F₄、C₃F₆、C₂H₄、C₂H₂、CH₄、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、材料の存在下で行われるプロセス等、スパイン210の表面修正を行うように構築および配列される、無線周波数プラズマグロー放電アセンブリを備える。

10

20

30

40

50

【0137】

供給源620は、薬剤502等の1つまたはそれを上回る薬剤のリザーバ、レーザ電力供給源等の電力供給源、および圧縮された流体のリザーバのうちの1つまたはそれを上回るものを備えることができる。いくつかの実施形態では、修正要素627は、繊維マトリクス110修正薬剤、内側層105修正薬剤、スパイン210修正薬剤、および/またはグラフトデバイス100修正薬剤を送達するように構成されるノズル等のノズルを備える。明確にするために、「ノズル」または「アセンブリ」の言及のいずれも、単数形または複数形であっても、1つまたはそれを上回るノズル427等の1つまたはそれを上回るノズル、もしくは1つまたはそれを上回るポリマー送達アセンブリ405もしくは1つまたはそれを上回る修正アセンブリ605等の1つまたはそれを上回るアセンブリを含むことができる。

【0138】

いくつかの実施形態では、修正要素627は、内側層105のポリマー材料111内に含まれる1つまたはそれを上回る溶媒（例えば、HFIP）への暴露を防止または別様に最小限にするように、繊維マトリクス110の適用に先立って、ろうまたは他の保護物質を含む薬剤502を内側層105に送達するように構成される。

【0139】

いくつかの実施形態では、修正要素627は、少なくとも内側層105の周りに（例えば、内側層105および繊維マトリクス110の内側層の周りに）スパイン210を側方に送達するように構築および配列されるロボットアセンブリ等、よじれ抵抗性要素、例えばスパイン210を送達するように構成される。代替として、または加えて、修正要素627は、グラフトデバイス100をよじれ抵抗性にする、または別様に、システム10によって生産されるグラフトデバイス100の性能を向上させるように、内側層105、スパイン210、および/または繊維マトリクス110を修正するように構成されることができる。グラフトデバイス100が修正される、これらの実施形態では、修正要素627は、スパイン210を内側層105に適用するように構成されるロボットデバイス等のロボットデバイス、薬剤502を送達するように構成されるノズル等のノズル、グラフトデ

バイス１００の１つまたはそれを上回る構成要素をトリミングするように構成されるレーザエキシマダイオードまたは他の要素のようなレーザ送達要素等のエネルギー送達要素、繊維マトリクス１１０の内側層１０５への適用の間、流体（例えば、液体および／またはガス）を送達するように構成される水噴流または空気噴流等の流体噴流、スパイン２１０および／または繊維マトリクス１１０をトリミングするように構成される切断要素等の切断要素、機械的研磨機、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、構成要素を備えることができる。修正要素６２７による繊維マトリクス１１０または他のグラフトデバイス１００構成要素の修正は、繊維マトリクス１１０の適用の間、および／または繊維マトリクス１１０が内側層１０５に適用された後に生じることができる。１つまたはそれを上回るスパイン２１０の修正は、スパイン２１０が取り囲む内側層１０５に適用されるのに先立って、および／またはその後に行われることができる。いくつかの実施形態では、修正要素６２７は、内側層１０５、繊維マトリクス１１０、および／またはスパイン２１０を切断または別様にトリミングするために使用されることができる。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、システム１０の修正アセンブリ６０５は、スパイン２１０を送達するように構成されるハンドヘルドデバイス等、電界紡糸デバイス４００と別個の付加的構成要素であることができる。いくつかの実施形態では、修正アセンブリ６０５は、オペレータによって手で動作され得る、レーザデバイス等のハンドヘルドレーザを備える。修正アセンブリ６０５は、埋込手技に先立って、および／またはその間等、電界紡糸デバイス４００からのマンドレル２５０の除去および／またはグラフトデバイス１００の除去後、グラフトデバイス１００を修正するために使用されることができる。

【０１４１】

繊維マトリクス１１０へのレーザまたは他の修正は、繊維マトリクス１１０の一部に、固化、軟化、溶融、補強、弾性バイアスの生成、拡張、および／または収縮等の物理的変化を受けさせることができ、ならびに／もしくは繊維マトリクス１１０に、内側層１０５の外側表面と繊維マトリクス１１０との間の接着層との化学結合の形成等、化学的変化もまた受けさせることができる。いくつかの実施形態では、修正要素６２７は、代替として、または加えて、内側層１０５が、よじれ抵抗性または他の性能向上要素を備えるように、内側層１０５を修正するように構成される。内側層１０５への修正として、限定ではないが、乾燥、固化、軟化、溶融、補強、弾性バイアスの生成、拡張、収縮、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、内側層１０５の１つまたはそれを上回る部分への物理的変化が挙げられ得る。内側層１０５の修正は、内側層１０５に、内側層１０５の外側表面とスパイン２１０および／または繊維マトリクス１１０との間の接着層との化学結合の形成等の化学的変化を受けさせることができる。

【０１４２】

本明細書に説明されるように、繊維マトリクス１１０は、内側層と、外側層とを含むことができ、内側層は、接着剤構成要素を含み、そして／または接着剤特性を呈することができる。内側層は、外側層と別個に送達される、例えば、別個のノズルから、またはプロセスの間の別個の時間に、送達されることができる。内側層と外側層との間の選択的接着は、よじれ抵抗性を提供するように構成されることができる。スパイン２１０は、上記の図３Ｂを参照して説明されるように、繊維マトリクス１１０の内側層と外側層との間に留置されることができる。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、電界紡糸デバイス４００は、よじれ抵抗性要素を生産するように、そして／またはよじれ抵抗性特性をグラフトデバイス１００に提供するように構成される設定パラメータに従って、繊維マトリクス１１０および／または接着層を送達するように構成されることができる。例えば、接着層は、特定の時間長さの間、内側層１０５に送達された後、別の特定の時間長さの間、ポリマー溶液の送達が続くことができる。他の典型的適用パラメータとして、限定ではないが、送達される接着層および／またはポリマー溶液の量、送達される接着層および／またはポリマー溶液の速度、マンドレル２５０お

よび／または内側層 1 0 5 までのノズル 4 2 7 の距離、その個別の駆動アセンブリ（例えば、駆動アセンブリ 4 4 5 または 6 4 5 ）に沿ったノズル 4 2 7 または繊維修正要素の直線進行距離、その個別の駆動アセンブリに沿ったノズル 4 2 7 または繊維修正要素の直線進行速度、ポリマー溶液および／または接着層の組成、ポリマー溶液および／または接着層の濃度、溶媒組成および／または濃度、繊維マトリクス 1 1 0 内側および外側層組成および／または濃度、ポリマー溶液および接着層の自発的または順次送達、ノズルに印加される電圧、マンドレルに印加される電圧、ポリマー溶液の粘度、治療環境の温度、治療環境の相対的湿度、治療環境内の気流、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 1 4 4 】

ノズル 4 2 7 は、不動態化 3 0 4 ステンレス鋼等のステンレス鋼から構築されることができる。ノズル 4 2 7 を取り囲む空間の体積は、2 0 1 4 年 1 1 月 1 4 日出願の本出願人の同時係属中の国際特許出願第 P C T / U S 2 0 1 4 / 0 6 5 8 3 9 号（その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる）に説明されるような電界紡糸プロセスに干渉し得る、物体または物質がないように維持されることができる。ノズル幾何学形状および／または配向ならびにノズル 4 2 7 とマンドレル 2 5 0 との間に印加される電位電圧は、上記の図 1 を参照して説明されるように、内側層 1 0 5 および／または繊維マトリクス 1 1 0 を生成するように、繊維発生を制御するように選定される。

【 0 1 4 5 】

マンドレル 2 5 0 は、それぞれ、ポリマー送達アセンブリ 4 0 5 および／または修正アセンブリ 6 0 5 ならびにノズル 4 2 7 および／または修正要素 6 2 7 から特定の離間関係に位置付けられる。図示されるように、いくつかの実施形態では、マンドレル 2 5 0 は、それぞれ、アセンブリ 6 0 5 および 4 0 5 の上方および下方に位置付けられる。代替として、マンドレル 2 5 0 は、アセンブリ 4 0 5 および／またはアセンブリ 6 0 5 の上方、下方、右側、ならびに／もしくは左側のいずれかに位置付けられることができる。マンドレル 2 5 0 とノズル 4 2 7 および／または修正要素 6 2 7 の先端との間の距離は、1 2 . 2 c m ~ 1 2 . 8 c m または約 1 2 . 5 c m の距離等、2 0 c m 未満であるか、または 1 5 c m 未満であることができる。いくつかの実施形態では、複数のノズル 4 2 7 および／または複数の修正要素 6 2 7、例えば、類似または異なる構成の構成要素は、マンドレル 2 5 0 に対して種々の配向で位置付けられることができる。いくつかの実施形態では、ノズル 4 2 7 および／または修正要素 6 2 7 とマンドレル 2 5 0 との間の距離は、内側層 1 0 5 に沿った繊維マトリクス 1 1 0 の可変パターンを生成するように、マンドレル 2 5 0 に沿ったそれらの個別の進行長さに沿って変動する。いくつかの実施形態では、マンドレル 2 5 0 からのノズル 4 2 7 および／または修正要素 6 2 7 の距離は、電界紡糸プロセスの間、継続的に変動することができ、そして／もしくは距離は、このプロセス中の 1 つまたはそれを上回る設定期間の間、変動することができる。

【 0 1 4 6 】

いくつかの実施形態では、電位が、典型的には、ノズル 4 2 7 と内側層 1 0 5 およびマンドレル 2 5 0 の一方または両方との間に印加される。この電位は、少なくとも 1 つの繊維をポリマー送達アセンブリ 4 0 5 から内側層 1 0 5 に引き出すことができる。内側層 1 0 5 は、電界紡糸プロセスのための基板として作用し、電位によってポリマー送達アセンブリ 4 0 5 から引き出された繊維を収集することができる。いくつかの実施形態では、マンドレル 2 5 0 および／または内側層 1 0 5 は、ノズル 4 2 7 より低い電圧を有し、所望の電位を生成する。例えば、マンドレル 2 5 0 および／または内側層 1 0 5 の電圧は、負またはゼロ電圧であることができる一方、ノズル 4 2 7 の電圧は、正電圧であることができる。マンドレル 2 5 0 および／または内側層 1 0 5 は、電圧約 - 5 k V（例えば、- 1 0 k V、- 9 k V、- 8 k V、- 7 k V、- 6 k V、- 5 k V、- 4 . 5 k V、- 4 k V、- 3 . 5 k V、- 3 . 0 k V、- 2 . 5 k V、- 2 k V、- 1 . 5 k V、または - 1 k V）を有することができ、ノズル 4 2 7 は、電圧約 + 1 5 k V（例えば、2 . 5 k V、5 k V、7 . 5 k V、1 2 k V、1 3 . 5 k V、1 5 k V、1 7 k V、または 2 0 k V）を有することができる。いくつかの実施形態では、ノズル 4 2 7 とマンドレル 2 5 0 および

／または内側層 105 との間の電位の差異は、約 5 kV ～ 約 30 kV であることができる。本電位差は、繊維をノズル 427 から内側層 105 に引き出す。いくつかの実施形態では、ノズル 427 は、電位 + 15 kV ～ + 17 kV で電氣的に帯電される一方、マンドレル 250 は、電位約 - 2 kV にある。いくつかの実施形態では、マンドレル 250 は、2011 年 12 月 22 日出願の本出願人の同時係属中の PCT 出願第 PCT/US2011/066905 号（その内容は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる）に説明される流体マンドレル等の流体マンドレルである。

【0147】

いくつかの実施形態では、システム 10 は、ポリマー材料 111 等のポリマー溶液を備える。ポリマー材料 111 は、ポリマー溶液ディスペンサ 401 の中に導入され、次いで、ポリマー溶液送達管 425 を通してポリマー送達アセンブリ 405 に送達されることができる。ノズル 427 と内側層 105 および／またはマンドレル 250 との間の電位は、ポリマー送達アセンブリ 405 のノズル 427 を通してポリマー溶液を引き出すことができる。この電位から帯電されるようになる流体によって生じる静電反発は、ポリマー送達アセンブリ 405 のノズル 427 において、ポリマー溶液の流れの表面張力に反作用する。ポリマー溶液の流れが、その臨界点まで引き延ばされた後、1 つまたはそれを上回るポリマー溶液流が、ポリマー送達アセンブリ 405 のノズル 427 から、および／またはポリマー送達アセンブリ 405 の下方の場所に噴出し、負に帯電された内側層 105 に向かって移動する。揮発性溶媒を使用することによって、溶液は、遷移の間に実質的に乾燥し、繊維が、内側層 105 の周りに適用され、繊維マトリクス 110 を生成する。

【0148】

マンドレル 250 は、マンドレル 250 の中心軸 435 等の軸を中心として回転するように構成され、ノズル 427 の軸 428 は、典型的には、軸 435 に直交して配向される。いくつかの実施形態では、ノズル 427 の軸 428 は、軸 435 から水平にオフセットされる。軸 435 の周囲の回転は、繊維マトリクス 110 が、内側層 105 の全面またはその全周の周囲に適用されることを可能にする。いくつかの実施形態では、2 つのモータ 440a および 440b が、マンドレル 250 を回転させるために使用される。代替として、電界紡糸デバイス 400 は、上記に説明されるように、マンドレル 250 を回転させるように構成される、単一モータを含むことができる。マンドレル 250 の回転速度は、電界紡糸された繊維がどのように内側層 105 の 1 つまたはそれを上回る区画に適用されるのかを決定することができる。例えば、繊維マトリクス 110 のより厚い部分に関して、回転速度は、繊維マトリクス 110 のより薄い部分が所望されるときよりゆっくりであることができる。いくつかの実施形態では、マンドレル 250 は、200 rpm ～ 300 rpm、240 rpm ～ 260 rpm、または約 250 rpm の速度等の 100 rpm ～ 400 rpm の速度で回転される。

【0149】

軸 435 の周囲を回転するマンドレル 250 に加え、ポリマー送達アセンブリ 405 は、駆動アセンブリ 445 によって駆動されるとき等、往復または発振水平運動（ページの左右に）において移動することができる。駆動アセンブリ 445 ならびに修正アセンブリ 605 に動作可能に取り付けられる駆動アセンブリ 645 はそれぞれ、1 つまたはそれを上回るステップモータによって駆動される 2 つまたはそれを上回るブリーを備えるベルト駆動式駆動アセンブリ等、直線駆動アセンブリを備えることができる。加えて、または代替として、アセンブリ 405 および／または 605 は、軸 435 の周囲を回転するように構築および配列されることができるが、回転手段は、図示されない。駆動アセンブリ 445 および／または 645 の長さならびにそれぞれアセンブリ 405 および 605 に印加される直線運動は、繊維マトリクス 110 が送達されるか、そして／または繊維マトリクス 110 修正が適用される、内側層 105 の長さに基づいて変動することができる。例えば、駆動アセンブリ 445 および／または 645 の支持された直線運動は、アセンブリ 405 および／またはアセンブリ 605 の 27 cm ～ 31 cm または約 29 cm の並進を生じさせるように、約 10 cm ～ 約 50 cm であることができる。マンドレル 250 の回転速

度ならびにアセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 の並進速度は、比較的一定であることができるか、または繊維適用プロセスの間、変動されることができる。いくつかの実施形態では、アセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 は、ノズル 4 2 7 および / または修正要素 6 2 7 を、その進行の大部分の間、5 0 mm / 秒 ~ 8 0 mm / 秒、5 5 mm / 秒 ~ 6 5 mm / 秒、または約 6 0 mm / 秒の速度で並進させるように、4 0 mm / 秒 ~ 1 5 0 mm / 秒の比較的一定の並進速度において並進される（例えば、前後に）。いくつかの実施形態では、システム 1 0 は、並進の方向を急変させる（すなわち、方向変化前の減速を最大限にし、そして / または方向変化後の加速を最大限にする）ように構築および配列される。

【 0 1 5 0 】

アセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 は、内側層 1 0 5 の全長またはその長さの特定部分に沿って移動することができる。いくつかの実施形態では、繊維および / または修正は、内側層 1 0 5 の全長に、内側層 1 0 5 の一端または両端の付加的 5 cm（マンドレル 2 5 0 まで）を加えて適用される。いくつかの実施形態では、繊維および / または修正は、内側層 1 0 5 の全長に加え、内側層 1 0 5 の一端または両端を少なくとも 1 cm 越えて適用される。アセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 は、内側層 1 0 5 の長さに沿った特定部分が、他または残りの部分と比較してより多い量の繊維マトリクス 1 1 0 で補強される（例えば、1 つまたはそれを上回る場所における繊維マトリクス 1 1 0 のより厚い厚さ）ように、制御されることができる。代替として、または加えて、アセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 は、内側層 1 0 5 の長さの特定部分が、それらの 1 つまたはそれを上回る具体的内側層 1 0 5 部分に位置付けられる 1 つまたはそれを上回るよじれ抵抗性要素（例えば、1 つまたはそれを上回るスパイン 2 1 0）を含むように、制御されることができる。加えて、内側層 1 0 5 は、アセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 が、駆動アセンブリ 4 4 5 および / または 6 4 5 を介して、それぞれ、アセンブリ 4 0 5 および / または 6 0 5 を繊維が適用および / または修正される内側層 1 0 5 の特定の部分に位置付けるように移動する間、軸 4 3 5 の周囲を回転することができる。

【 0 1 5 1 】

システム 1 0 はまた、電位をノズル 4 2 7 およびマンドレル 2 5 0 に提供し、かつ電力を駆動アセンブリ 4 4 5 および 6 4 5 ならびに修正アセンブリ 6 0 5 等のシステム 1 0 の他の構成要素に供給するように構成される、電力供給源である、電力供給源 4 1 0 を含むことができる。電力供給源 4 1 0 は、直接または間接的にのいずれかにおいて、マンドレル 2 5 0 または内側層 1 0 5 のうちの少なくとも 1 つに接続されることができる。電力は、例えば、1 つまたはそれを上回るワイヤによって、電力供給源 4 1 0 から各構成要素に伝達されることができる。

【 0 1 5 2 】

システム 1 0 は、電界紡糸デバイス 4 0 0 を取り囲む、環境チャンバ 2 0 を含む、環境制御アセンブリを含むことができる。システム 1 0 は、内側層 1 0 5 のマンドレル 2 5 0 への適用および / または繊維マトリクス 1 1 0 の内側層 1 0 5 への適用の間、ポリマー送達アセンブリ 4 0 5 および / またはマンドレル 2 5 0 を取り囲む 1 つまたはそれを上回る環境を制御するように、チャンバ 2 0 内の環境条件を制御するように構築および配列されることができる。チャンバ 2 0 は、入口ポートアセンブリ 2 1 と、出口ポートアセンブリ 2 2 とを含むことができる。入口ポートアセンブリ 2 1 および / または出口ポートアセンブリ 2 2 はそれぞれ、ファン、乾燥した圧縮空気源等のガス源、負圧におけるガス源、緩衝蒸気、アルカリ蒸気、および / または酸性蒸気を含む源等の蒸気源、H E P A フィルタ等のフィルタ、除湿器、加湿器、加熱器、冷却器、静電放電還元イオン発生器、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、1 つまたはそれを上回る構成要素等の 1 つまたはそれを上回る構成要素を含むことができる。チャンバ 2 0 は、1 つまたはそれを上回る環境制御構成要素を含み、チャンバ 2 0 内の温度、湿度、および / または圧力を監視ならびに / もしくは制御することができる。チャンバ 2 0 は、湿度を低下させるための超乾燥（例えば、2 p p m 水または他の液体含有量）圧縮ガス（例えば、空気）源を含め、

マンドレル 250 の周り（例えば、内側層 105、繊維マトリクス 110、および / またはスパイン 210 の周りに）比較的均一な換気を提供するように構築および配列されることができる。入口ポート 21 および出口ポート 22 は、チャンバ 20 の上部からチャンバ 20 の底部に空気をパージするように配向されることができる（例えば、チャンバ 20 の底部に沈下する傾向にあり得る、1 つまたはそれを上回る溶媒（例えば、HFIP）の蒸気を除去するために）。チャンバ 20 は、チャンバ 20 の内部体積を、少なくとも 3 分毎に 1 回、または 1 分毎に 1 回、もしくは 30 秒毎に 1 回、入れ替えるように構築および配列されることができる。出口ポート 22 は、チャンバ 20 から排出されるハロゲン化溶媒または他の望ましくない材料を留保するために好適である、1 つまたはそれを上回るフィルタ（例えば、交換可能カートリッジフィルタ）を含むことができる。チャンバ 20 は、初期パージ手順の間、少なくとも 45 L / 分または少なくとも 60 L / 分等、少なくとも 30 L / 分のチャンバ 20 を通した流速を維持するように構築および配列されることができる。初期パージ手順に続き、少なくとも 5 L / 分、少なくとも 10 L / 分、少なくとも 20 L / 分、または少なくとも 30 L / 分の流速が、一定湿度レベル（例えば、相対湿度 20 % ~ 24 %）を維持するように、維持されることができる。チャンバ 20 はさらに、チャンバ 20 内の温度を、相対湿度 20 % ~ 24 % を伴う 16 ~ 20 等、温度 15 ~ 25 に制御するよう温度を制御するように構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、チャンバ 20 内の 1 つまたはそれを上回る物体または表面は、電気絶縁材料から構築され、および / または鋭的縁または暴露された電気構成要素を含まない。いくつかの実施形態では、チャンバ 20 内に位置付けられる 1 つまたはそれを上回る金属物体は、電氣的に接地される。

【0153】

いくつかの実施形態では、システム 10 は、1 つまたはそれを上回る構成要素またはプロセスパラメータに基づいて、グラフトデバイス 100 ' を生産するように構成される。これらの実施形態では、グラフトデバイス 100 ' は、内側層 105 ' と、繊維マトリクス 110 ' とを備え、一方または両方とも、電界紡糸デバイス 400 によって適用される。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、流速約 15 ml / 時でポリマー材料 111 が供給されるポリマー送達アセンブリ 405 を介して供給されることができる。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、ノズル 427 が電位約 +15 kV まで帯電され、マンドレル 250 が電位約 -2 kV まで帯電されるとき等、約 17 kV の静電電位がノズル 427 とマンドレル 250 との間に印加されるとき、適用されることができる。繊維マトリクス 110 ' の累積適用時間は、11 分 40 秒 ~ 17 分 30 秒の概算時間を含むことができる。繊維マトリクス 110 ' の累積適用時間は、内側層 105 ' が外径約 3.4 mm ~ 4.2 mm を備えるとき、時間約 11 分 40 秒、内側層 105 ' が外径約 4.2 mm ~ 5.1 mm を備えるとき、時間約 14 分 0 秒、および / または内側層 105 ' が外径約 5.1 mm ~ 6.0 mm を備えるとき、時間約 17 分 30 秒を含むことができる。

【0154】

内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、標準偏差 0.45 μ m の平均繊維サイズ約 7.8 μ m を伴う繊維直径集合等、平均繊維サイズ約 7.8 μ m を備えることができる。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、平均 50.4 % および標準偏差 1.1 % を伴う多孔率の範囲等、平均多孔率約 50.4 % を備えることができる。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、応力 0.4 MPa ~ 1.1 MPa を含む 5 % 歪みで測定される、最終応力 4.5 MPa ~ 7.0 MPa、最終歪み 200 % ~ 400 %、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、強度特性を備えることができる。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、動脈圧範囲内で測定されるとき、伸展性約 $0.2 \times 10^{-4} / \text{mmHg}$ ~ $3.0 \times 10^{-4} / \text{mmHg}$ を備えることができる。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、弾性係数 10 MPa ~ 15 MPa を備えることができる。内側層 105 ' および / または繊維マトリクス 110 ' は、6-0 Prolene 縫合系を用いた概算縫合系保持

強度 2.0 N ~ 4.0 N および / または 7 - 0 P r o l e n e 縫合系を用いた 1.5 N ~ 3.0 N 等、標的縫合系保持強度を用いて構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 100' は、繊維マトリクス 110' の内側層と外側層との間に留置されたスパイン 210 等のスパイン 210 を含む（例えば、繊維マトリクス 110' の総厚の 1/3 が内側層 105' の周りに適用された後に留置される）。

【0155】

いくつかの実施形態では、システム 10 は、1 つまたはそれを上回る構成要素またはプロセスパラメータに基づいて、グラフトデバイス 100' を生産するように構成される。いくつかの実施例では、グラフトデバイス 100' は、内側層 105' と、繊維マトリクス 110' とを備え、一方または両方とも、電界紡糸デバイス 400 によって適用される。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、流速約 20 ml / 時でポリマー材料 111 が供給されるポリマー送達アセンブリ 405 を介して適用されることができる。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、ノズル 427 が電位約 + 17 kV まで帯電され、マンドレル 250 が電位約 - 2 kV まで帯電されるとき等、静電電位約 19 kV がノズル 427 とマンドレル 250 との間に印加されるとき、適用されることができる。繊維マトリクス 110' の累積適用時間は、概算時間 9 分 30 秒 ~ 13 分 40 秒を含むことができる。繊維マトリクス 110' の累積適用時間は、内側層 105' が外径約 3.4 mm ~ 4.2 mm を備えるとき、時間約 9 分 30 秒、内側層 105' が外径約 4.2 mm ~ 5.1 mm を備えるとき、時間約 11 分 30 秒、および / または内側層 105' が外径約 5.2 mm ~ 6.0 mm を備えるとき、時間約 13 分 40 秒を含むことができる。

【0156】

内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、標準偏差 0.45 μ m の平均繊維サイズ約 8.6 μ m を伴う繊維直径集合等、平均繊維サイズ約 8.6 μ m を備えることができる。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、平均 46.9% および標準偏差 0.9% を伴う多孔率の範囲等、平均多孔率約 46.9% を備えることができる。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、0.6 MPa ~ 1.3 MPa を含む 5% 歪みにおける応力、最終応力 5.0 MPa ~ 7.5 MPa、最終歪み 200% ~ 400%、およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、強度特性を備えることができる。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、動脈圧範囲内で測定されるとき、平均伸展性（以下、「伸展性」）約 $0.2 \times 10^{-4} / \text{mmHg}$ ~ $3.0 \times 10^{-4} / \text{mmHg}$ を備えることができる。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、弾性係数 12 MPa ~ 18 MPa を備えることができる。内側層 105' および / または繊維マトリクス 110' は、6 - 0 P r o l e n e 縫合系を用いた概算縫合系保持強度 2.3 N ~ 4.3 N および / または 7 - 0 P r o l e n e 縫合系を用いた 2.0 N ~ 3.5 N 等、標的縫合系保持強度を用いて構築および配列されることができる。いくつかの実施形態では、グラフトデバイス 100' は、繊維マトリクス 110' の内側層と外側層との間に留置されたスパイン 210 等のスパイン 210 を含む（例えば、繊維マトリクス 110' の総厚さの 1/3 が内側層 105' の周りに適用され後に留置される）。

【0157】

グラフトデバイス 100' の繊維マトリクス 110' は、グラフトデバイス 100' の繊維マトリクス 110' より多くの接合を繊維間に備えることができる。接合数の増加は、グラフトデバイス 100' の中への細胞浸潤を制限するように構成され得る（例えば、グラフトのインビボ耐久性を増加させるために）、より高い繊維マトリクス 110' 密度をもたらすことができる。繊維マトリクス 110' は、繊維マトリクス 110' の繊維より平坦（すなわち、より卵形対丸形）および / またはより密度の高い繊維を備えることができる。繊維マトリクス 110' は、繊維マトリクス 110' を上回る弾性を有することができる。内側層 105' および 105' は、1 つまたはそれを上回る同様の差異を有することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、システム 1 0 のデバイス 4 0 0、ツール 3 0 0、および / または別の構成要素は、上記に説明される図 1 のグラフトデバイス 1 0 0 の端部部分 1 0 6 および / または 1 0 7 に位置付けられる補強要素 1 0 9 等、補強要素をグラフトデバイス 1 0 0 の端部部分に位置付けるように構築および配列される。

【 0 1 5 9 】

グラフトデバイスは、本明細書では、概して、電界紡糸された内側層 1 0 5 および / または繊維マトリクス 1 1 0 を含むように詳細に説明されたが、他の繊維送達または他の材料用途機器も、使用されることができる。グラフトデバイスは、1 つまたはそれを上回るスパインを含むことができる、もしくは内側層 1 0 5 および / または適用された繊維マトリクス 1 1 0 は、スパインを含むことなく、よじれに十分に抵抗するように構成されることができる。

10

【 0 1 6 0 】

システム、方法、およびデバイスのいくつかの実施形態が、それらが開発された環境を参照して説明されたが、それらは、単に、本明細書に説明される概念の原理の例証である。本発明を実行するための前述のアセンブリ、他の実施形態、構成、および方法の修正または組み合わせ、ならびに当業者に明白である、本発明の側面の変形例は、請求項の範囲内であると意図される。加えて、本願は、方法または手技のステップを特異的順序で列挙したが、いくつかのステップが実施される順序を変更することが可能であって、ある状況では、好都合でさえあり得、以下に記載の方法または手技請求項の特定のステップは、そのような順序の特異性が、請求項に明示的に記載されない限り、順序が特異的であると解釈されないことが意図される。

20

【 図 1 】

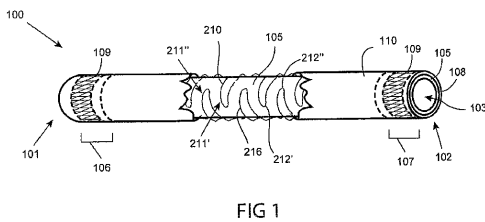


FIG 1

【 図 2 】

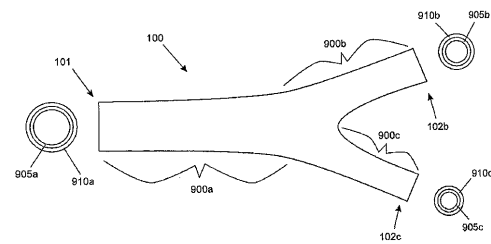


FIG 2

【 図 1 A 】

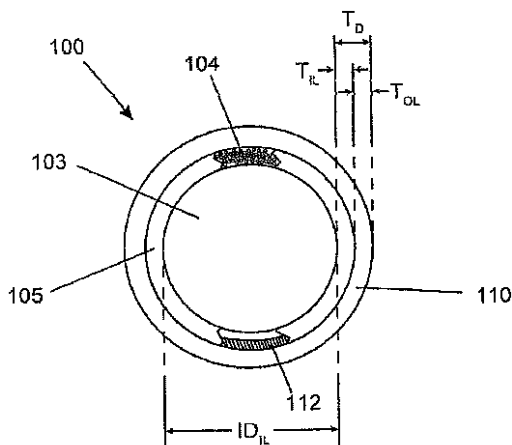


FIG 1A

【 図 3 A 】

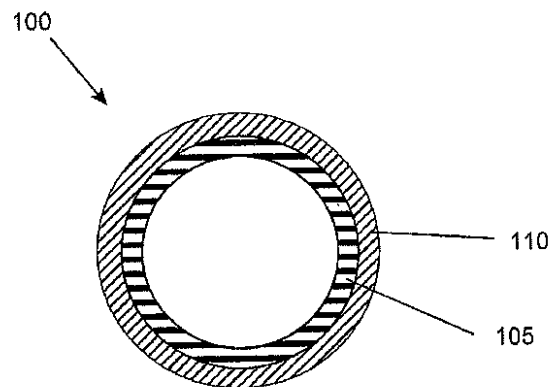


FIG 3A

【図 3 B】

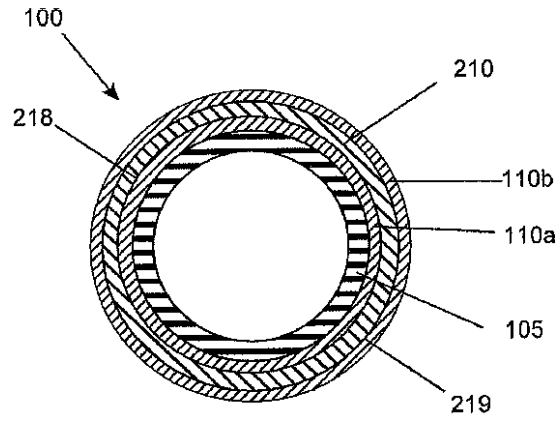


FIG 3B

【図 4】

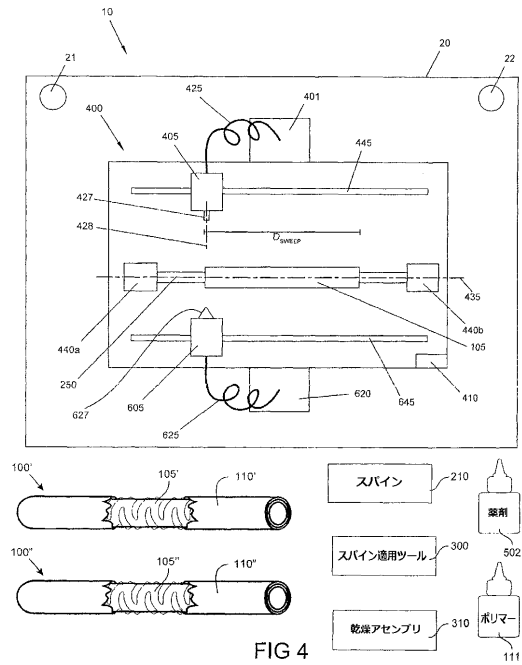


FIG 4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/071893
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61F 2/04(2006.01)i, A61F 2/06(2006.01)i, A61L 27/40(2006.01)i, A61L 27/14(2006.01)i, A61L 27/58(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61F 2/04; B65H 81/08; A61F 2/06; A61L 27/14; A61F 2/82; A61K 35/34; A61L 27/40; A61L 27/58		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: graft, conduit, matrix, fiber, geometry, frame, kink, resist		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013-123147 A1 (NEOGRAFT TECHNOLOGIES, INC.) 22 August 2013 See page 9, line 9 - page 29, line 2; claims 1-130; figures 1-11.	1
X	US 2011-0288628 A1 (NOESNER, M. and DONG, J.) 24 November 2011 See paragraphs [0033]-[0083]; claims 1-13; figures 1-7.	1
A	US 2007-0027529 A1 (XU, G. F.) 01 February 2007 See paragraphs [0049]-[0056]; figures 1-5.	1
A	US 2006-0257447 A1 (HINDS, M. et al.) 16 November 2006 See the whole document.	1
A	US 2003-0139806 A1 (HAVERKOST, P. et al.) 24 July 2003 See the whole document.	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 March 2015 (24.03.2015)		Date of mailing of the international search report 24 March 2015 (24.03.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82 42 472 7140		Authorized officer Han, Inho Telephone No. +82-42-481-3362 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/071893

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: (See the Extra Page)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See the Extra Page)

3. ☒ Claims Nos.: (See the Extra Page)
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/071893

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013-123147 A1	22/08/2013	AU 2013-221580 A1 CA 2863980 A1 CN 104203151 A EP 2814425 A1 KR 10-2014-0133822 A US 2015-0005869 A1	28/08/2014 22/08/2013 10/12/2014 24/12/2014 20/11/2014 01/01/2015
US 2011-0288628 A1	24/11/2011	CN 102917667 A EP 2574165 A1 JP 2013-526378 A JP 2014-193380 A US 8696738 B2 WO 2011-146733 A1	06/02/2013 03/04/2013 24/06/2013 09/10/2014 15/04/2014 24/11/2011
US 2007-0027529 A1	01/02/2007	AU 2006-274362 A1 AU 2006-274362 B2 CA 2617139 A1 CN 1903143 A EP 1911417 A1 EP 1911417 B1 EP 2320966 A1 EP 2320966 B1 JP 05-009291 B2 JP 2009-502269 A JP 2011-528586 A US 2010-0021521 A1 US 2010-0023124 A1 US 2012-0128785 A1 US 2012-0135924 A1 US 8292799 B2 WO 2007-012282 A1 WO 2010-009615 A1 WO 2010-009616 A1	01/02/2007 14/06/2012 01/02/2007 31/01/2007 16/04/2008 24/04/2013 18/05/2011 11/09/2013 22/08/2012 29/01/2009 24/11/2011 28/01/2010 28/01/2010 24/05/2012 31/05/2012 23/10/2012 01/02/2007 28/01/2010 28/01/2010
US 2006-0257447 A1	16/11/2006	WO 2006-099016 A2 WO 2006-099016 A3	21/09/2006 21/12/2006
US 2003-0139806 A1	24/07/2003	AU 2003-229036 A1 CA 2450160 A1 CA 2554631 A1 EP 1399200 A1 EP 1399200 B1 EP 1399200 B2 EP 1663067 A1 EP 1706064 A1 JP 04-401165 B2 JP 04-871734 B2 JP 2005-505317 A JP 2007-514497 A	22/12/2003 19/12/2002 07/07/2005 24/03/2004 31/08/2005 02/07/2014 07/06/2006 04/10/2006 20/01/2010 08/02/2012 24/02/2005 07/06/2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/071893

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2003-0017775 A1	23/01/2003
		US 2004-0033364 A1	19/02/2004
		US 2004-0182511 A1	23/09/2004
		US 2006-0264138 A1	23/11/2006
		US 7510571 B2	31/03/2009
		US 7560006 B2	14/07/2009
		US 7828833 B2	09/11/2010
		WO 02-100454 A1	19/12/2002
		WO 03-103736 A1	18/12/2003
		WO 2005-018502 A1	03/03/2005
		WO 2005-060875 A1	07/07/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2014/071893

Continued on Box II2. ☒ Claims Nos.:

6,7,9,11,14-18,25-28,36,38-42,47,48,50,57,59,67,68,73-92,94-102,104-122,124-132,134,138,142

because they relate to parts of the national application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international-type search can be carried out, specifically:

Claims 6, 7, 9, 11, 14-18, 25-28, 36, 38-42, 47, 48, 50, 57, 59, 67, 68, 73-92, 94-102, 104-122, 124-132, 134, 138 and 142 are unclear since they refer to unsearchable claims contrary to PCT Rule 6.4(a).

3. ☒ Claims Nos.:

2-5,8,10,12,13,19-24,29-35,37,43-46,49,51-56,58,60-66,69-72,93,103,123,133,135-137,139-141,143

because they dependent claims are not drafted in accordance with second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ソレッティ, ロレンツォ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 5 2 1 8, ピッツバーグ, バイン ストリート 2 1 7

Fターム(参考) 4C081 AB13 BA16 BB02 BB08 CA022 CA032 CA042 CA082 CA152 CA172

CA212 CA232 CA272 CD082 CD112 CD122 CF112 CF132 CF21 DA03

DC04

4C097 AA15 AA16 BB01 CC01 CC02 DD05 DD06 DD09 DD15 EE01

EE02 EE03 EE07 EE08 EE09 EE11 EE13 EE16 EE18 FF01

FF05 FF06 FF12 FF17 MM03 MM04 MM07